

## Diagnose und Therapie der Sepsis\*

### S2-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)<sup>1</sup>

#### Diagnosis and therapy of sepsis

#### Guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Medicine

► **Zusammenfassung:** Nach neuesten Erhebungen des vom BMBF geförderten Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) erkranken in Deutschland pro Jahr 75.000 Einwohner (110 von 100.000) an einer schweren Sepsis bzw. septischem Schock und 79.000 (116 von 100.000) an einer Sepsis. Mit ca. 60.000 Todesfällen stellen septische Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache nach dem akuten Myokardinfarkt dar. Die direkten anteiligen Kosten, die allein für die intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis anfallen, liegen bei ca. 1,77 Milliarden Euro. Ca. 30% des Budgets für Intensivmedizin werden damit in die Behandlung der Sepsis investiert. Im Kontrast hierzu, existierten bisher jedoch keine deutschen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der schweren Sepsis. Auf Initiative der Deutschen Sepsis-Gesellschaft wurden daher in Anlehnung an die internationalen Empfehlungen des International Sepsis Forum (ISF) und der Surviving Sepsis Campaign (SSC) Leitlinien erarbeitet, welche die Versorgungsstrukturen im deutschen Gesundheitssystem berücksichtigen. Folgende Leitlinienthemen wurden als vorrangig eingestuft: a) Diagnose, b) Prävention, c) kausale Therapie, d) supportive Therapie, e) adjunktive Therapie. Die Leitlinien sind nach einem sorgfältig geplanten und streng eingehaltenen Prozess nach den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) entstanden.

► **Schlüsselwörter:** Sepsis – Leitlinien – Diagnose – Therapie - Deutschland.

► **Summary:** A recent survey conducted by the publicly funded Competence Network Sepsis (SepNet) reveals that severe sepsis and/or septic shock occurs in 75,000 inhabitants (110 out of 100,000) and sepsis in 79,000 inhabitants (116 out of 100,000) in Germany annually. This illness is responsible for approx. 60,000 deaths and ranges as the third most frequent cause of death after acute myocardial infarction. Direct costs for the intensive care of patients with severe sepsis alone amount to approx. 1.77 billion euros, which means that about 30% of the budget in intensive care is used to treat

severe sepsis. However, until now German guidelines for the diagnosis and therapy of severe sepsis did not exist. Therefore, the German Sepsis Society initiated the development of guidelines which are based on international recommendations by the International Sepsis Forum (ISF) and the Surviving Sepsis Campaign (SSC) and take into account the structure and organisation of the German health care system. Priority was given to the following guideline topics: a) diagnosis, b) prevention, c) causative therapy, d) supportive therapy, e) adjunctive therapy. The guidelines development process was carefully planned and strictly adhered to according to the requirements of the Working Group of Scientific Medical Societies (AWMF).

► **Keywords:** Sepsis – Guidelines – Diagnosis – Treatment – Germany.

#### Definition und Erläuterung des Begriffs "Leitlinie"

(orientiert an der Definition der Agency for Health Care Policy and Research für die "Clinical Practice Guidelines" der USA):

Leitlinien sind systematisch entwickelte Darstellungen und Empfehlungen mit dem Zweck, Ärzte

\* Rechte vorbehalten

<sup>1</sup> **unter Mitwirkung der:** Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGA), Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM).

Verabschiedet von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften am 15.12.2005.

Mit Unterstützung des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet), gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen: 01 KI 0106. ►

► und Patienten bei der Entscheidung über angemessene Maßnahmen der Krankenversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) unter spezifischen medizinischen Umständen zu unterstützen.

Leitlinien geben den Stand des Wissens (Ergebnisse von Kontrollierten Klinischen Studien und Wissen von Experten) über effektive und angemessene Krankenversorgung zum Zeitpunkt der "Drucklegung" wieder. In Anbetracht der unausbleiblichen Fortschritte wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Technik müssen periodische Überarbeitungen, Erneuerungen und Korrekturen unternommen werden.

Die Empfehlungen der Leitlinien können nicht unter allen Umständen angemessen genutzt werden. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muß vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.

### Empfehlungen gemäß den Regeln der S2-Leitlinien

Bei der Erstellung dieser Empfehlungen wurden die zugrunde liegenden Studien von dem Expertenkomitee gesichtet und gemäß dem Oxford Centre for Evidence-Based Medicine in folgende Evidenzgrade eingeteilt (Tab. 1).

Tab. 1	
Evidenz-Studien Grad	
Ia	Systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
Ib	Eine RCT (mit engem Konfidenzintervall)
Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip
IIa	Systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien
IIb	Eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität
IIc	Outcome-Studien, ökologische Studien
IIIa	Systematische Übersicht über Fall-Kontroll-Studien
IIIb	Eine Fall-Kontroll-Studie
IV	Fallserien oder Kohorten- / Fall-Kontroll-Studien minderer Qualität
V	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen / Laborforschung

Das „Alle-oder-Keiner“-Prinzip (Evidenzgrad Ic) erlaubt die Graduierung von medizinischen Maßnahmen, die fester Bestandteil der ärztlichen Routineversorgung sind, ohne dass entsprechende Studien vorliegen müssen, da diese aus ethischen

Gründen nicht möglich sind (z. B. Sauerstoffinsufflation bei Hypoxie). Trotz der zunehmenden Akzeptanz von systematischen Übersichtsarbeiten müssen diese auch kritisch bewertet werden. So hatte eine kürzliche Metaanalyse einiger Studien mit kleinen Fallzahlen einen protektiven Effekt einer Therapie ergeben [1], der dann durch eine große prospektive Studie widerlegt wurde [2]. Es muss auch bedacht werden, dass bei Metaanalysen eine Selektion von Studien mit positiven Ergebnissen vorliegen kann (Publikations-bias).

Gemäß der Evidenzgrade können für eine bestimmte Fragestellung Empfehlungen mit folgendem Empfehlungsgrad ausgesprochen werden (Tab. 2) [3].

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

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

### Sepsisdefinition und -diagnose

**Vorbemerkung:** Sepsis ist eine komplexe systemische inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion. Es gibt derzeit keinen Parameter, der allein zur Diagnose der Sepsis führen kann. Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock definieren ein Krankheitskontinuum, das über eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organfunktionen definiert wird. Eine Bakteriämie findet sich in Abhängigkeit von einer antibiotischen Vorbehandlung nur bei durchschnittlich 30% von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock [4-8]. Insgesamt kann in ca. 30% kein mikrobiologisch gesicherter Infektionsnachweis geführt werden, obwohl eine Infektion nach klinischen Kriterien wahrscheinlich ist [9,10]. Die Interpretation mikrobiologischer Befunde ist bei kritisch kranken Patienten häufig problematisch, da häufig Mikroorganismen nachgewiesen werden, die lediglich einer Kolonisation entsprechen können. Kritisch kranke Patienten weisen häufig ein SIRS und multiple Organdysfunktionen auf, der kausale Zusammenhang mit einer Infektion ist daher oft nicht sicher nachzuweisen. ►

- Unter Verwendung der sog. ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz-Kriterien [11] (Tab. 3) als Einschlusskriterium für klinische Studien zur Diagnose und Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks wurden konsistent hohe Letalitätsraten von ca. 40% - 60% beobachtet [12]. Diese Kriterien weichen erheblich von den Kriterien der Centers of Disease Control (CDC) [13] und den Kodierungen der International Classification of Diseases (ICD) ab. Trotz der geringen Spezifität der Kriterien sollten diese weiter als Arbeitswerkzeug für die Diagnose der schweren Sepsis und des septischen Schocks Verwendung finden. Die in Tabelle 1 aufgeführten Diagnosekriterien sollten ab 2005 als ICD-10 Code verwendet werden (www.dimdi.de).
  - Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).
- Procalcitonin kann zum Ausschluss bzw. zur Sicherung der Diagnose beitragen.
  - Empfehlung Grad C (Evidenzgrad IIb für [17]).

**Kommentar:** Bei Serumkonzentrationen von <0,5 ng/ml ist eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock unwahrscheinlich, ab einem Schwellenwert von 2,0 ng/ml hochwahrscheinlich [14-17]. Die

Effektivität therapeutischer Interventionen wird durch Procalcitonin zeitnah abgebildet. Dabei ist zu beachten, dass operatives Trauma und andere Ursachen zu einer transitorischen Procalcitonin-Erhöhung führen können [18].

## Diagnose der Infektion

### Blutkulturen

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

→ Empfehlung Grad C (Evidenzgrad IIb für [5])

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

→ Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ic)

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

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

#### I Nachweis der Infektion

Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien.

#### II Severe inflammatory host response (SIRS) (mind. 2 Kriterien)

- Fieber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) oder Hypothermie ( $\leq 36^{\circ}\text{C}$ ) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung.
- Tachykardie: Herzfrequenz  $\geq 90$  /min.
- Tachypnoe (Frequenz  $\geq 20$ /min) o. Hyperventilation ( $\text{PaCO}_2 \leq 4.3$  kPa/  $\leq 33$  mmHg).
- Leukozytose ( $\geq 12000/\text{mm}^3$ ) oder Leukopenie ( $\leq 4000/\text{mm}^3$ ) oder  $\geq 10\%$  unreife Neutrophile im Differentialblutbild.

#### III Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl  $\leq 100.000/\text{mm}^3$ . Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- Arterielle Hypoxämie:  $\text{PaO}_2 \leq 10$  kPa ( $\leq 75$  mmHg) unter Raumluft oder ein  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von  $\leq 33$  kPa ( $\leq 250$  mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von  $\leq 0.5$  ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins  $> 2x$  oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
- Metabolische Azidose: Base Excess  $\leq -5$  mmol/l oder eine Laktatkonzentration  $> 1,5x$  oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.

**Sepsis:** Kriterien I und II.

**Schwere Sepsis:** Kriterien I, II und III.

**Septischer Schock:** Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck  $\leq 90$  mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck  $\geq 65$  mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck  $\geq 90$  mmHg oder den arteriellen Mitteldruck  $\geq 65$  mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

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

### Ventilator-assoziierte Pneumonien

**Vorbemerkung:** Eine Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP) kann bei allen beatmeten Patienten nach 48 Stunden Beatmungsdauer als Sepsisquelle in Frage kommen.

Neu aufgetretene Infiltrate im Röntgen-Thorax, eine Leukozytose oder Leukopenie und purulentes Trachealsekret sind sensitive klinische Hinweise auf eine VAP [32]. Der modifizierte „Klinische Pulmonale Infektions Score (CPIS)“ (Score >6) ist ebenfalls hilfreich für das initiale Screening (Tab. 4) [33,34]. Wir empfehlen die Nutzung des CPIS.

→ Empfehlung Grad C (Evidenzgrad IIb für [34])

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

→ Empfehlung Grad B (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

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

Quantitative oder semiquantitative ( $\geq 100.000$  cfu/ml) Techniken sollten bevorzugt werden [37,38]. Die Aufarbeitung sollte gemäß den Richtlinien der Deut-

schen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) mit Auszählung der polymorphkernigen Granulozyten ( $> 25$  pro Gesichtsfeld) und Epithelzellen (max. 25 pro Gesichtsfeld) erfolgen [39-41].  
→ Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ic).

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

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

### Katheter- und Fremdkörper-induzierte schwere Sepsis/septischer Schock

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

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

→ Empfehlung Grad C (Evidenzgrad IIb für [47,48])

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

→ Empfehlung Grad D (Evidenzgrad IIb für [49]).

Bei Verdacht auf eine Katheterinfektion wird ein Katheterwechsel über Draht nicht empfohlen [50,51].  
→ Empfehlung Grad C (Evidenzgrad IIa für [51]).

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

→ Empfehlung Grad C (Evidenzgrad IIa für [51]). ►

Tab. 4: Modifizierter „Klinischer Pulmonaler Infektions-Score (CPIS)“ [33].

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Temperatur, °C	$\geq 36,5 - \leq 38,4$	$\geq 38,5 - \leq 38,9$	$\geq 39,0$ oder $\leq 36,0$
Leukozytenzahl, mm <sup>3</sup>	$\geq 4.000 - \leq 11.000$	$< 4.000$ oder $> 11.000$	$< 4.000$ oder $> 11.000$ >50% unreife Formen
Trachealsekret	kein Trachealsekret	nicht-purulentes Trachealsekret	purulentes Trachealsekret
Oxygenation: PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mm Hg	$> 240$ oder ARDS*		$\leq 240$ und kein ARDS*
Röntgen Thorax	kein Infiltrat	diffuse Infiltrate	lokalisierte Infiltrate

\* siehe Tabelle 3 zur Definition eines ARDS.

### ► **Chirurgische Infektionen und intraabdomineller Fokus**

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

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

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

→ Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ic).

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

→ Empfehlung Grad D (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

### **Akute akalkulöse Cholezystitis**

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

→ Empfehlung Grad D (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

### **Invasive Candida-Infektionen**

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

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

**Kommentar:** Die Inzidenz von invasiven Candida-Infektionen bei Intensivpatienten liegt bei ca. 1 - 2% [58, 59]. Der Goldstandard der Diagnose einer invasi-

ven Candida-Infektion ist der histopathologische bzw. zytopathologische Nachweis in betroffenen Geweben oder in normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten, jedoch nicht im Urin [60].

Ein Routinescreening zum Nachweis von Candida-kolonisierungen wird nicht empfohlen.

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

## **Prophylaxe**

### **Programme zur Infektionsprävention (Ventilator-assoziierte Pneumonien)**

An das ITS-Personal gerichtete Schulungsprogramme und Präventionsprotokolle reduzieren nachweislich die Rate an Ventilator-assoziierten Pneumonien [62-68]. Über die Einführung von Sedierungs- und Weaningprotokollen können Beatmungszeiten verkürzt werden [69-71].

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

### **Kontrolle (Surveillance) von Infektionen und mikrobiologischen Daten**

Die Rate an Ventilator-assoziierten Pneumonien und die mikrobiologischen Daten (kausative Mikroorganismen, Resistenzmuster) sollten regelmäßig erfasst werden, um Trends zu erfassen [72-74]. Dabei sollten einheitliche Definitionen zur Diagnose einer VAP Verwendung finden (z.B. CDC [75], KISS [76]). Die Daten sollten als Rate angegeben werden (z. B. Anzahl von Patienten mit VAP pro 100 ITS-Tage oder 1.000 Beatmungstage), um Vergleiche und Verlaufsuntersuchungen zu ermöglichen [72,77,78].

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

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

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

### **Ernährung**

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

- ▶ enterale Ernährung wird daher bei solchen Patienten empfohlen.
- Empfehlung Grad A (Evidenzgrad Ia für [82]).

### Immunonutrition

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

- Empfehlung Grad A (Evidenzgrad Ia für [83,84]).

### Intensivierte Insulintherapie

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

- Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ib für [85]).

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

### Selektive Darm-Dekontamination (SDD)

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

- Empfehlung: Grad A (Evidenzgrad Ia für [88]).

**Kommentar:** In einer Publikation wurde eine verringerte ITS- (15 vs 23%;  $p < 0.002$ ) und Krankenhaussterblichkeit (24 vs 31%;  $p < 0,02$ ) bei kritisch kranken Patienten durch Verwendung von SDD nachgewie-

sen. Allerdings handelte es sich bei dieser Studie nicht um eine eindeutig patientenbezogene randomisierte Studie [119]. Voraussetzung für die Verwendung von SDD sollte das regelmäßige Führen von Resistenzstatistiken sein, um ein gehäuftes Auftreten von multiresistenten Erregern rechtzeitig zu erkennen. Der Vorteil einer SDD bei hoher Prävalenz von Vancomycin-resistenten Enterokokken oder Methicillin-resistenten Staphylokokken ist nicht bewiesen [119].

### Präemptive antimykotische Behandlung

Effektivität und Sicherheit einer präemptiven antimykotischen Behandlung bei Intensivpatienten sind nicht ausreichend untersucht [120]; eine derartige Intervention sollte daher vermieden werden.

- Empfehlung: Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

## Kausale Therapie

### Fokussanierung

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

- Empfehlung: Grad B (Evidenzgrad Ic).

### Antibiotikatherapie

**Vorbemerkung:** Es liegen bisher nur wenige kontrollierte Studien bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock vor, die antiinfektive Substanzen, verschiedene Therapieregime und unterschiedliche Therapiedauer miteinander vergleichen.

Eine frühzeitige intravenöse kalkulierte am individuellen Risikoprofil des Patienten und am ITS-spezifischen mikrobiologischen Resistenzmuster ausgerichtete Antibiotikatherapie reduziert die Letalität bei Patienten mit gramnegativer Bakteriämie, grampositiver Bakteriämie und Sepsis [29,123-143]. Die ▶

► Behandlung sollte nach Abnahme entsprechender Kulturen, jedoch frühest möglich (innerhalb einer Stunde) nach Diagnosestellung der Sepsis erfolgen [144].

→ Empfehlung Grad D (Evidenzgrad IIIb für [144]).

Das gewählte Antibiotikaregime sollte alle [48-72] Stunden anhand klinischer und mikrobiologischer Kriterien neu evaluiert werden, um das antimikrobielle Spektrum zu verengen und damit das Risiko von Resistenzen, die Toxizität und die Kosten zu verringern. Die Dauer der Antibiotikatherapie richtet sich nach der klinischen Reaktion, sollte aber im Allgemeinen 7-10 Tage nicht übersteigen.

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

→ Empfehlung Grad C (Evidenzgrad 2b für [148]).

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

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

**Kommentar:** Glykopeptide penetrieren aufgrund ihrer Molekülgröße schlecht in das Gewebe [148]. Ob

bei anderen z.B. intraabdominellen Infektionen mit MRSA eine Glykopeptid-Monotherapie empfohlen werden kann, ist nicht untersucht.

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

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

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

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

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

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

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

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

→ Empfehlung Grad E; (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

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

→ Empfehlung Grad A (Evidenzgrad Ia für [158, 164-166]).

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

## ► Supportive Therapie

### Hämodynamische Stabilisierung

**Vorbemerkung:** Ziel der hämodynamischen Stabilisierung ist das Erreichen eines adäquaten zellulären O<sub>2</sub>-Angebotes unmittelbar nach Diagnosestellung der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks [167].

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

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

**Kommentar:** Zur Abschätzung der myokardialen Vorlast sind volumetrische Parameter (transpulmonale Indikatorildilution, Echokardiographie) den Füllungsdrücken überlegen [168-171].

### Maßnahmen zur initialen hämodynamischen Stabilisierung

Eine Volumensubstitution ist die erste Maßnahme zur hämodynamischen Stabilisierung.

→ Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ic).

**Kommentar:** Bei Patienten mit vermuteter Hypovolämie sollten 500 - 1.000 ml Kristalloide oder 300 - 500 ml Kolloide über 30 min verabreicht werden. Eine Wiederholung der Volumengabe richtet sich nach Wirkung (Anstieg von Blutdruck und Diurese) und Toleranz (Hinweis auf intravasale Hypervolämie) [144].

Bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ist unverzüglich eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) > 70% anzustreben [167]. Um eine ScvO<sub>2</sub> > 70% zu erzielen, ist die Gabe von Volumen, Erythrozyten und Dobutamin bei diesen Patienten sinnvoll.

→ Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ib für [167]).

**Kommentar:** Die Effektivität dieser Maßnahme ist jedoch bisher nur für Patienten mit initial erhöhten Laktatwerten eindeutig belegt. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz können ScvO<sub>2</sub>-Werte <70% ohne Zeichen der Gewebhypoxie bzw. Organminderperfusion vorliegen. Welche der oben genannten Maßnahmen zur Anhebung der ScvO<sub>2</sub> auf >70% im Einzelnen zu dem Überlebensvorteil beitragen, ist nicht geklärt. Ob eine diskontinuierliche Messung der ScvO<sub>2</sub> einer kontinuierlichen Messung gleichwertig ist, ist ebenfalls nicht geklärt.

### Fortführende Maßnahmen zur hämodynamischen Stabilisierung

Obwohl keine gesicherten Daten vorliegen, scheint die Fortführung der o.g. Maßnahmen auch außerhalb der Initialphase sinnvoll zu sein.

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Volumenersatz mit kristalloiden oder kolloidalen Lösungen erhöht im septischen Schock das Herzzeitvolumen und das systemische Sauerstoffangebot. Eine Volumentherapie kann ausreichend sein, die hämodynamische Situation zu stabilisieren. Nach der gegenwärtigen Datenlage können sowohl kristalloide als auch kolloidale Lösungen gegeben werden, vorausgesetzt dass die jeweiligen Volumenersatzmittel in ausreichender Menge verabreicht werden [172-174].

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

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

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

**Kommentar:** In der o.g. SAFE-Studie zeigte sich in einer Subgruppe von 1.620 Patienten mit Sepsis ein Trend zu einer reduzierten 28-Tage-Sterblichkeit unter Humanalbumintherapie als Volumenersatz (788 Patienten; p=0.088) [172]. Die Datenlage reicht jedoch nicht aus, um eine Empfehlung zum Einsatz von Humanalbumin in der Volumentherapie von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock auszusprechen.

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

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

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

Wenn die Volumentherapie nicht ausreicht, einen adäquaten arteriellen Mitteldruck (>65 mmHg) zu ►



► erzielen bzw. die Organperfusion aufrechtzuerhalten, sollten vaso-pressorische Katecholamine zur Anwendung kommen.

→ Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ic).

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

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

→ Empfehlung Grad C (Evidenzgrad IIb).

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

Auf den Gebrauch von Adrenalin sollte auf Grund der negativen Auswirkungen auf die gastrointestinale Perfusion nach Möglichkeit verzichtet werden [181, 182]. Auch eine Kombination von Adrenalin und Dobutamin ist nicht zu empfehlen [183].

→ Empfehlung Grad C (Evidenzgrad IIb für [181, 182]).

Der Einsatz von niedrig dosiertem Dopamin ( $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) zur Nephroprotektion kann nicht empfohlen werden, da weder positive Effekte auf die Nierenfunktion noch auf das Überleben von Intensivpatienten nachgewiesen werden konnten und Dopamin unerwünschte endokrinologische und immunologische Nebenwirkungen hat [184-189].

→ Empfehlung Grad A (Evidenzgrad Ia für [188]).

Die Verwendung von Dopexamin in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock kann nicht eindeutig beurteilt werden und kann daher nicht empfohlen werden [190-194].

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

Vasopressin kann den arteriellen Blutdruck suffizient steigern [195-198], führt aber zu einer deutlichen Reduktion des Herzzeitvolumens und einer Umverteilung regionaler Blutflüsse. Bei Dosierungen  $>0,04 \text{ U/min}$  wurden Myokardischämien, Abfälle des Herzzeitvolumens, Herzstillstand und ischämische Hautläsionen beschrieben [197, 199]. Sicherheit und Wirksamkeit von Vasopressin in der Behandlung von Patienten mit septischem Schock werden derzeit untersucht. Wir empfehlen die routinemäßige Anwendung von Vasopressin nicht. Die Anwendung von Vasopressin als Ersatz für Noradrenalin muss abgelehnt werden [200].

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

Phosphodiesterasehemmer sollten bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht routinemäßig verwendet werden.

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

### Airway-Management und Beatmung

Es sollte versucht werden, die oximetrische Sauerstoffsättigung bei über 90% zu halten [201].

→ Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ic).

Die Entscheidung zur Intubation und Beatmung sollte bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock großzügig gefällt werden. Zu den Indikationen gehören schwere Tachypnoe (Atemfrequenz  $> 35$ ), muskuläre Erschöpfung (Einsatz der Atemhilfsmuskulatur), eingeschränkte Vigilanz und ein Sättigungsabfall  $<90\%$  trotz Sauerstoffinsufflation.

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und ALI/ARDS (Tab. 5) sollten mit niedrigen Atemzugvolumina ( $6 \text{ ml/kg}$  Standardkörpergewicht) und einem Plateaudruck  $<30 \text{ cmH}_2\text{O}$  beatmet werden (Tab. 6) [202,203].

→ Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ib) [202].

Tab. 5: Definition des Acute Lung Injury (ALI) und des Adult Respiratory Distress Syndrome.

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

Eine mechanische Beatmung sollte immer mit positiv endexpiratorischen Drücken (PEEP) durchgeführt werden [203].

→ Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ic).

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

Tab. 6: Beatmungsmanagement von Patienten mit ALI/ARDS gemäß den Empfehlungen des ARDSNET [202], modifiziert nach [144].

• Kontrollierte Beatmung									
• Tidalvolumen auf 6 ml/kg Gewicht reduzieren									
• Plateaudruck unter 30 cm H <sub>2</sub> O halten									
• Tidalvolumen auf bis zu 4 ml/kg Sollgewicht reduzieren, um den Plateaudruck unter 30 cm H <sub>2</sub> O zu halten.									
• SaO <sub>2</sub> bzw. SpO <sub>2</sub> zwischen 90% – 95% halten.									
• Voraussichtlicher PEEP in Abhängigkeit von der FiO <sub>2</sub>									
FiO <sub>2</sub>	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	
PEEP	5	5–8	8–10	10	10–14	14	14–18	20–24	
• Berechnung des Standardkörpergewichts:									
Gewicht <sub>Männer</sub> [kg] = 50 + 0,91(Größe [cm] – 152,4)									
Gewicht <sub>Frauen</sub> [kg] = 45,5 + 0,91(Größe [cm] – 152,4)									

► Bei beatmeten Patienten mit ALI/ARDS, die bei niedrigen Tidalvolumina hohe pCO<sub>2</sub>-Werte aufweisen, kann eine Hyperkapnie toleriert werden [204, 205]. Eine permissive Hyperkapnie sollte nur bis zu einem pH-Wert von 7,2 ohne Pufferung durchgeführt werden [206].

→ Empfehlung Grad D (Evidenzgrad IIIb [204]).

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

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

Eine Bauchlagerung bzw. 135 Grad Seitenlage kann die Oxygenierung signifikant verbessern. Allerdings konnte ein Überlebensvorteil von Patienten nur bei schwerem ARDS nachgewiesen werden [207,208], weswegen wir die Bauchlage bzw. 135 Grad Seitenlage bei schweren Oxygenierungsstörungen (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 88 mmHg) empfehlen.

→ Empfehlung Grad C (Evidenzgrad IIb für [207]).

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

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

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

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

## Adjunktive Therapie

### Definitionen

Adjunktive Therapie: Behandlung gemeinsam mit und zusätzlich zur Standardtherapie.

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

### Glukokortikosteroide

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

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

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

→ Empfehlung Grad C (Evidenzgrad IIb für [218]).

**Kommentar:** Bezüglich einer Therapiedauer von mehr als 7 Tage liegen keine Erfahrungen vor. Potenzielle Nebenwirkungen der Therapie sind: Hyperglykämie (erhöhte Dosen von Insulin erforderlich) und Hypernatriämie (aufgrund der intrinsischen mineralokortikoiden Wirkung von Hydrokortison).

Eine Kortisolbestimmung vor Einleitung einer Therapie mit Hydrocortison kann derzeit nicht mehr empfohlen werden.

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

**Kommentar:** Es ist unklar, welche Plasma-Cortisol-Schwellenwerte für die Diagnose einer relativen Nebenrindeninsuffizienz bei Patienten mit septischem Schock Gültigkeit haben. Ein nach einem Kortisol-Stimulationstest mit 250 mg Kortikotropin ausbleibender Anstieg des Plasma-Kortisols > 9,0 mg/dl hat keine prognostische Bedeutung [219]. Die Inter- ►

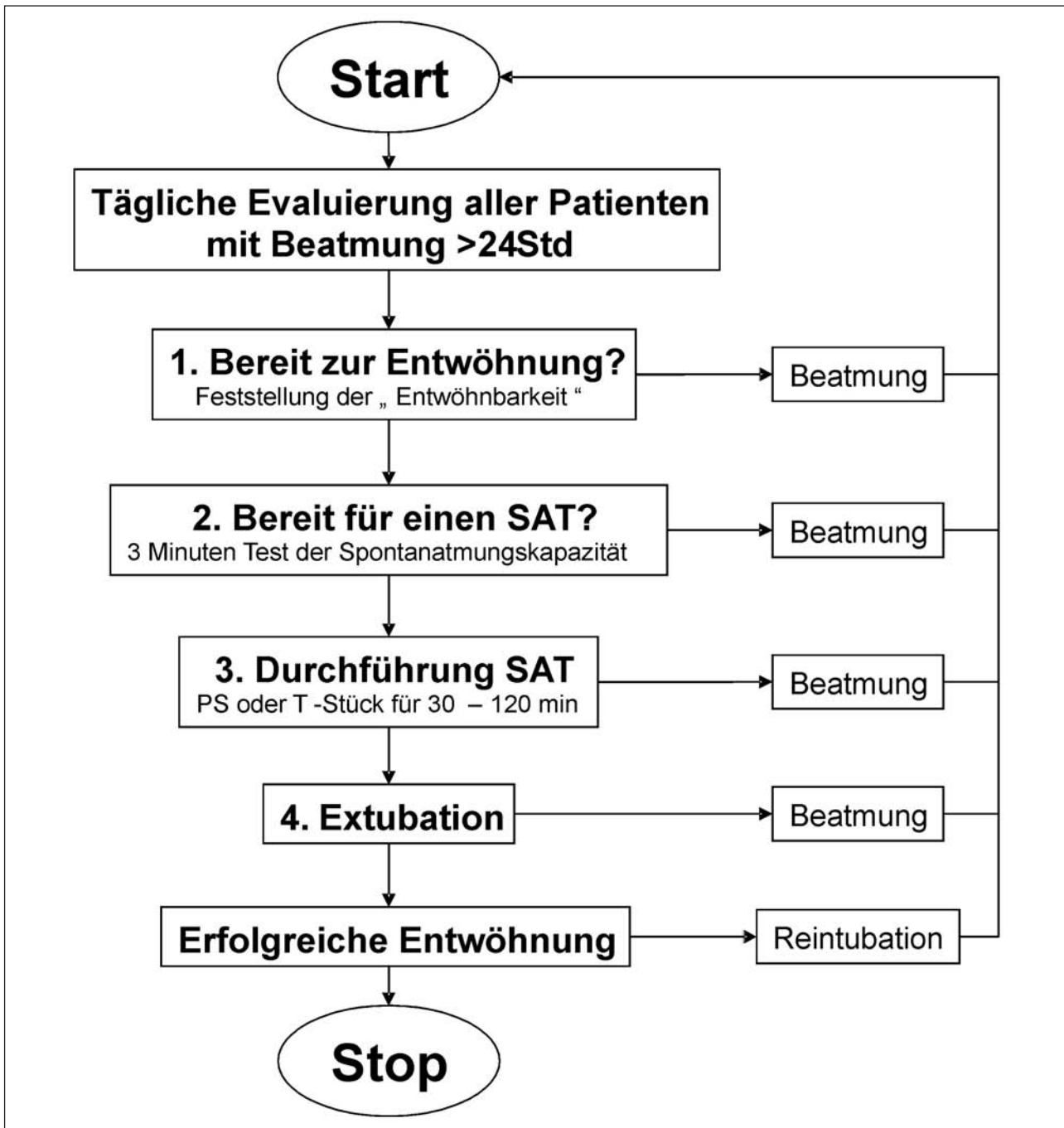


Abb. 1: Beispiel eines Weaning-Schemas nach Kuhlén (modifiziert nach [212,215]). SAT: Spontanatemungstest.

► Assay-Varianz der Kortisolbestimmungen variiert erheblich [220]. Biologisch aktiv ist lediglich das freie Kortisol (10% des Gesamt-Kortisols) [221]. Die verfügbaren Assays messen jedoch das an Globulin und Albumin gebundene Kortisol, wodurch bei hypoalbuminämischen Patienten falsch niedrige Kortisolkonzentrationen gemessen werden können [222].

Hydrokortison in einer Dosierung von 200 - 300 mg/Tag kann als Bolus 3-4 x täglich oder als Dauerinfusion verabreicht werden, wobei eine kontinuierli-

che Infusion bevorzugt werden sollte (z.B. Vermeidung von Hyperglykämien).

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

- Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

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

- Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

### **Rekombinantes aktiviertes Protein C (rhAPC)**

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

- Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ib für [224]).

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

### **Antithrombin**

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

- Empfehlung Grad B (gemäß Evidenzgrad Ib für [228]).

### **Immunglobuline**

**Vorbemerkung:** In einer jüngsten Metaanalyse [229] wurden 20 Studien mit Immunglobulinen – davon 12 Studien mit Immunglobulin G (ivIgG) und 8 Studien mit Immunglobulin M (ivIgGMA) – einbezogen. Lediglich vier dieser Studien – sämtlich mit ivIgG – wurde eine hohe Qualität bescheinigt. In diesen Studien an insgesamt 763 Patienten liess sich kein positiver Effekt hinsichtlich der 28-Tage-Sterblichkeit nachweisen. Unter Zugrundelegung aller 20 Studien (insgesamt 1.711 Patienten) zeigte sich hingegen ein positiver Effekt (Odds ratio 0,77 [0,68-0,88]; p<0,0001). Vor diesem Hintergrund kommen wir zu der folgenden Bewertung.

#### **Intravenös verabreichtes Immunglobulin G (ivIgG)**

Der Einsatz von ivIgG kann in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht empfohlen werden.

- Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ia [229]).

#### **Intravenös verabreichtes IgM angereichertes Immunglobulin (ivIgGMA)**

Der Einsatz von ivIgGMA wird in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht empfohlen.

- Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: mehrheitliche Expertenmeinung)

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

### ► Selen

Der Einsatz von Selen wird in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht empfohlen.

→ Empfehlung Grad C (Evidenzgrad IIa).

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

## Andere adjunktive Therapieansätze

### Ibuprofen

Zwei klinische Studien mit kleiner Fallzahl konnten keinen Nachweis einer Letalitätssenkung durch Ibuprofen nachweisen [232,233]. Eine nachträgliche Subgruppenanalyse deutete jedoch auf einen möglichen Vorteil für Patienten mit Sepsis und Hypothermie hin [233]. In einer großen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit großer Fallzahl zeigte Ibuprofen gegenüber Placebo keine positiven Auswirkungen auf Letalität oder Entwicklung von Komplikationen (Schock, ARDS) [234]. Daher kann Ibuprofen als adjunktive Sepsistherapie nicht empfohlen werden.

→ Empfehlung Grad B (Evidenzgrad IIb für [234]).

### Wachstumshormon

Die Gabe von Wachstumshormonen bei kritisch Kranken führte gegenüber der Placebogruppe zu einer signifikanten Zunahme der Letalität [235]. Eine Behandlung mit Wachstumshormon wird daher nicht empfohlen.

→ Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ib für [235]).

### Andere Therapieansätze

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

→ Empfehlung Grad E.

## Andere supportive Therapien

### Thromboseprophylaxe

Patienten auf Intensivstationen weisen ein hohes

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

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

### Ernährung und metabolische Kontrolle

Ernährung enteral vs. parenteral

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

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

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

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

### Immunonutrition

**Vorbemerkung:** Immunonutrition beinhaltet die enterale oder parenterale Zufuhr von immunmodulierenden Substanzen (Arginin, Glutamin, Nucleotide,  $\omega$ -3 Fettsäuren).

Patienten mit ARDS sollten mit einer immunmodulierenden Ernährung, die Eicosapentaensäure,  $\gamma$ -Linolensäure und Antioxydantien enthält, enteral ernährt werden, da dies zu einer Verminderung der ►

► Beatmungszeit und Aufenthalt auf der Intensivstation führt [266].

→ Empfehlung Grad C (Evidenzgrad IIb).

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

Eine enterale Ernährung unter Zusatz L-Arginin angereicherter immunnutritiver Formeln reduziert bei postoperativen Patienten die Liegedauer auf der Intensivstation sowie die Infektionsrate [267]. Bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ist der Einsatz dieser Formeln jedoch mit einem erhöhten Letalitätsrisiko assoziiert [268,269] und kann daher bei diesen Patienten nicht empfohlen werden.

→ Empfehlung Grad B (Evidenzgrad Ib).

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

#### Parenterale Ernährung

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

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

#### Glutamin

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

→ Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

**Kommentar:** Es existieren keine Studien, welche die parenterale Zufuhr von Glutamin bei septischen

Patienten untersucht haben. Sechs Studien haben die parenterale Zufuhr von Glutamin bei Intensivpatienten untersucht [272-278]. Eine Meta-Analyse der Daten [279] zeigte einen positiven Effekt hinsichtlich der Letalität und des Auftretens von Infektionen. Zwei weitere randomisierte kontrollierte Studien bei Patienten nach Knochenmarkstransplantationen stützen diese Analyse zusätzlich [276, 278]. In zwei der Studien war der Effekt der parenteralen Glutamin-Gabe am besten bei Patienten zu dokumentieren, die länger als 9 - 10 Tage parenteral ernährt wurden [272]. Die enterale Gabe von Glutamin-supplementierter Ernährung zeigte in der Meta-Analyse im Gegensatz zur parenteralen Supplementierung jedoch nur eine Reduktion der Infektionen bei Trauma- und Verbrennungspatienten [279].

#### Insulintherapie

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

→ Empfehlung: Grad E.

**Kommentar:** Die günstigen Auswirkungen einer kontinuierlichen intravenösen Insulintherapie zur Herstellung einer Normoglykämie (80-110 mg/dl; 4,4-6,1 mmol/l) ist derzeit bei postoperativen vorwiegend kardiochirurgischen beatmeten Intensivpatienten gesichert [85], es liegen jedoch keine Daten zur Effektivität dieser Maßnahme bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock vor. Bei der Durchführung dieser Therapie ist eine engmaschige und messtechnisch valide Glukosemessung im Vollblut unbedingte Voraussetzung, um eine Hypoglykämie bei den in der Regel analgosedierten Patienten frühzeitig zu erkennen. Eine jüngst durchgeführte Safety-Analyse der VISEP-Studie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) ergab eine erhöhte Rate von Hypoglykämien ( $< 2.2$  mmol/l; 40 mg/dl) unter einer intensivierten Insulintherapie (Zielwert: 80-110 mg/dl; 4,4-6,1 mmol/l), die zum Studienabbruch führte. Zurzeit kann eine generelle Empfehlung zur Durchführung einer Insulintherapie zwar ausgesprochen werden, jedoch ist unklar, auf welchen Zielwert diese Patienten eingestellt werden sollten. Die Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign benennen hier einen Schwellenwert von  $< 150$  mg/dl ( $< 8,3$  mmol/l) [144].

Wenn bei einer intravenösen Ernährung von septischen Patienten trotz intensivierter Insulintherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann, sollte die intravenöse Zufuhr von Glukose reduziert werden. ►

- Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

### Ulkusprophylaxe

Die Effektivität einer medikamentösen Stressulcusprophylaxe zur Verhinderung gastrointestinaler Blutungen ist erwiesen [280-283], dabei zeigte sich Ranitidin dem Sucralfat in einer Studie überlegen [282]. Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock haben wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Stressulkus. Obwohl große randomisierte Studien fehlen, wird eine Stressulcusprophylaxe bei diesem Patientengut empfohlen [144,257]. Histamin-2-Rezeptorantagonisten sind effektiver als Sucralfat. Für den Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren existieren derzeit keine Daten [144]. Enterale Ernährung kann als unterstützende Maßnahme zur Stressulcusprophylaxe sinnvoll sein, ersetzt sie aber nicht [284].

- Empfehlung: Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

Eine Bikarbonat-Therapie zum Ausgleich einer hypoperfusionsinduzierten Laktatazidose bei einem pH >7,15 ist bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht indiziert. Verbesserungen des hämodynamischen Status oder ein rückläufiger Vasopressorbedarf waren in zwei Studien nicht nachweisbar [285,286]. Studien zur Bikarbonat-Anwendung bei einem pH <7,15 liegen nicht vor.

- Empfehlung Grad D (gemäß Evidenzgrad IIIb für [285,286]).

### Nierenersatzverfahren

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

- Empfehlung Grad C (gemäß Evidenzgrad IIa für [287]).

### Blutprodukte

Ein Transfusionstrigger von 7,0 g/dl (4,4 mmol/l) führt nicht zu einer erhöhten Letalität bei kritisch Kranken [289]. Bei Patienten mit schwerer Sepsis führt eine Bluttransfusion zwar zu einem Anstieg des O<sub>2</sub>-Angebots, nicht aber zu einer Zunahme des O<sub>2</sub>-Verbrauchs [290,291]. Bei normalisierter Gewebepfusion und in Abwesenheit einer klinisch relevanten koronaren Herzerkrankung oder Blutung sollte eine Behandlung mit Erythrozytenkonzentraten nur erfolgen, wenn der Hb unter 7,0 g/dl (4,4 mmol/l) fällt.

Dabei sollte der Hb auf 7,0-9,0 g/dl (4,4-5,6 mmol/l) angehoben werden (Erythrozytenersatz bei schwerer Sepsis oder septischem Schock und beeinträchtigter Gewebepfusion: s. Abschnitt Hämodynamische Stabilisierung) [144].

- Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

### Erythropoetin

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

- Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

### Fresh-Frozen-Plasma zur Korrektur abnormer Gerinnungsparameter

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

- Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

### Sedation, Analgesie und neuromuskuläre Blockade

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

- Empfehlung: Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

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

- Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

#### Anmerkung:

Leitlinien gelten für Standardsituationen und berücksichtigen die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse. Durch die Leitlinien soll die Methodenfreiheit des Arztes nicht eingeschränkt werden. Die Leitlinien wurden von den Autoren mit größter Sorgfalt erarbeitet, dennoch kann für die Richtigkeit – insbesondere von Dosierungsangaben – keine Verantwortung übernommen werden.

#### Mitglieder des Leitlinienkomitees:

Leitung: K. Reinhart, Jena

Redaktion und Koordination: F.M. Brunkhorst, Jena

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

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

#### Vertretene Fachgesellschaften:

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

#### Erstellungsdatum:

15.12.2005

#### Überprüfung geplant bis:

31.12.2007

#### Interessenkonflikt:

Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

#### Danksagung:

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

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

#### Hinweis:

Die Leitlinie kann auch auf der Homepage der AWMF (<http://awmf.org>) und der DSG ([www.sepsis-gesellschaft.de](http://www.sepsis-gesellschaft.de)) eingesehen werden.

#### Literatur

1. Yusuf S, Teo K, Woods K. Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. An effective, safe, simple, and inexpensive intervention. *Circulation* 1993;87(6):2043-6.

2. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345(8951):669-85.

3. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989;95(2Suppl):2S-4S.

4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-54.

5. Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteraemia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med* 1990;113(7):495-500.

6. Bates DW, Sands K, Miller E, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis* 1997;176(6):1538-51.

7. Crowe M, Ispahani P, Humphreys H, Kelley T, Winter R. Bacteraemia in the adult intensive care unit of a teaching hospital in Nottingham, UK, 1985-1996. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(6):377-84.

8. Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, Mor F, Wysenbeek AJ. Bacteremia in febrile patients. A clinical model for diagnosis. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1801-6.

9. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28(2):108-21.

10. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274(8):639-44.

11. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20(6):864-74.

12. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997;25(7):1095-100.

13. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN, ed. *PIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice*. St. Louis: Mosby; 1996:A1-A20.

14. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):396-402.

15. Müller B, Becker KL, Schächinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28(4):977-83.

16. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl2):S148-S152.

17. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(5):1166-9.

18. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24(7):680-4.

19. Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H. Sepsis: ein Begriff im Wandel. Möglichkeiten und Grenzen der Diagnose anhand klinischer Kriterien. *Dtsch Med Wochenschr* 1995;120(14):498-502.

20. Smith-Elekes S, Weinstein MP. Blood cultures. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7(2):221-34.

21. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997;10(3):444-65.

22. Shafazand S, Weinacker AB. Blood cultures in the critical care unit: improving utilization and yield. *Chest* 2002;122(5):1727-36.

23. Darby JM, Linden P, Pasculle W, Saul M. Utilization and



- ▶ diagnostic yield of blood cultures in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1997;25(6):989-94.
24. **Shahar E, Wohl-Gottesman BS, Shenkman L.** Contamination of blood cultures during venepuncture: fact or myth? *Postgrad Med J* 1990;66(782):1053-8.
25. **Souvenir D, Anderson DE, Jr., Palpant S, et al.** Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol* 1998;36(7):1923-6.
26. **Martinez JA, DesJardin JA, Aronoff M, Supran S, Nasraway SA, Snyderman DR.** Clinical utility of blood cultures drawn from central venous or arterial catheters in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2002;30(1):7-13.
27. **Wilson ML.** General principles of specimen collection and transport. *Clin Infect Dis* 1996;22(5):766-77.
28. **Spitalnic SJ, Woolard RH, Mermel LA.** The significance of changing needles when inoculating blood cultures: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1995;21(5):1103-6.
29. **Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al.** The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24(4):584-602.
30. **Washington JA, 2<sup>nd</sup>.** Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc* 1975;50(2):91-8.
31. **Li J, Plorde JJ, Carlson LG.** Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994;32(11):2829-31.
32. **Wunderink RG.** Clinical criteria in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117(4Suppl2):S191-4.
33. **Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL.** Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2Pt1):505-11.
34. **Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C.** Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(2):173-9.
35. **Michel F, Franceschini B, Berger P, et al.** Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005;127(2):589-97.
36. **Luyt CE, Chastre J, Fagon JY.** Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30(5):844-52.
37. **Torres A, El-Ebiary M.** Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117(4Suppl2):198S-202S.
38. **Cook D, Mandell L.** Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117(4Suppl2):195S-7S.
39. **Mauch H, Wagner J.** MIQ - Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Heft 7: Infektionen der tiefen Atemwege, Teil 1: Urban & Fischer; 1999.
40. **Gerbeaux P, Ledoray V, Boussuges A, Molenat F, Jean P, Sainty JM.** Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: repeatability of the bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):76-80.
41. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416.
42. **Llewelyn M, Cohen J.** Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27(Suppl1):S10-32.
43. **Carratala J, Gudiol F, Pallares R, et al.** Risk factors for nosocomial *Legionella pneumophila* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3Pt1):625-9.
44. **Dobbins BM, Kite P, Wilcox MH.** Diagnosis of central venous catheter related sepsis—a critical look inside. *J Clin Pathol* 1999;52(3):165-72.
45. **Sherertz RJ.** Surveillance for infections associated with vascular catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17(11):746-52.
46. **Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al.** Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354(9184):1071-7.
47. **Tanguy M, Seguin P, Laviolle B, Desbordes L, Malledant Y.** Hub qualitative blood culture is useful for diagnosis of catheter-related infections in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005;31(5):645-8.
48. **Catton JA, Dobbins BM, Kite P, et al.** In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Crit Care Med* 2005;33(4):787-91.
49. **Raad II, Baba M, Bodey GP.** Diagnosis of catheter-related infections: the role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clin Infect Dis* 1995;20(3):593-7.
50. **Cobb DK, High KP, Sawyer RG, et al.** A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med* 1992;327(15):1062-8.
51. **Cook D, Randolph A, Kernerman P, et al.** Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 1997;25(8):1417-24.
52. **Eyer S, Brummitt C, Crossley K, Siegel R, Cerra F.** Catheter-related sepsis: prospective, randomized study of three methods of long-term catheter maintenance. *Crit Care Med* 1990;18(10):1073-9.
53. **Brook I, Frazier EH.** Aerobic and anaerobic microbiology of retroperitoneal abscesses. *Clin Infect Dis* 1998;26(4):938-41.
54. **Nichols RL, Smith JW.** Wound and intraabdominal infections: microbiological considerations and approaches to treatment. *Clin Infect Dis* 1993;16(Suppl4):S266-72.
55. **Brook I, Frazier EH.** Microbiology of subphrenic abscesses: a 14-year experience. *Am Surg* 1999;65(11):1049-53.
56. **Marshall JC, Innes M.** Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit Care Med* 2003;31(8):2228-37.
57. **Büchner T, Fegeler W, Bernhardt H, et al.** Treatment of severe *Candida* infections in high-risk patients in Germany: consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(5):337-52.
58. **Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al.** Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis* 2001;33(2):177-86.
59. **Petri MG, König J, Moecke HP, et al.** Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. Intensive Care Med* 1997;23(3):317-25.
60. **Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al.** Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38(2):161-89.
61. **Richards M, Thursky K, Buising K.** Epidemiology, Prevalence, and Sites of Infections in Intensive Care Units. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24(1):3-22.
62. **Brooks K, Whitten S, Quigley D.** Reducing the incidence of ventilator-related pneumonia. *J Healthc Qual* 1998;20(1):14-9.
63. **Kaye J, Ashline V, Erickson D, et al.** Critical care bug team: a multidisciplinary team approach to reducing ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 2000;28(2):197-201.
64. **Kelleghan SI, Salemi C, Padilla S, et al.** An effective continuous quality improvement approach to the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 1993;21(6):322-30.
65. **Joiner GA, Salisbury D, Bollin GE.** Utilizing quality assurance as a tool for reducing the risk of nosocomial ventilator-associated pneumonia. *Am J Med Qual* 1996;11(2):100-3.
66. **Nicotra D, Ulrich C.** Process improvement plan for the reduction of nosocomial pneumonia in patients on ventilators. *J Nurs Care Qual* 1996;10(4):18-23.
67. **Zack JE, Garrison T, Trovillion E, et al.** Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2002;30(11):2407-12.
68. **Salahuddin N, Zafar A, Sukhyani L, et al.** Reducing ventilator-associated pneumonia rates through a staff education programme. *J Hosp Infect* 2004;57(3):223-7. ▶

- **69. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al.** Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27(12):2609-15.
- 70. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, et al.** A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997;25(4):567-74.
- 71. Perren A, Domenighetti G, Mauri S, Genini F, Vizzardi N.** Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 2002;28(8):1058-63.
- 72. Haley RW, Culver DH, White JW, et al.** The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121(2):182-205.
- 73. Haley RW, Morgan WM, Culver DH, et al.** Update from the SENIC project. Hospital infection control: recent progress and opportunities under prospective payment. *Am J Infect Control* 1985;13(3):97-108.
- 74. Horan TC, White JW, R. JW, et al.** Nosocomial Infection Surveillance, 1984. *MMWR* 1986;35(SS-1):17-29.
- 75. CDC.** NNIS criteria for determining nosocomial pneumonia. Atlanta: GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2003.
- 76. Schulze MC, Gastmeier P, Geffers C, Rüden H.** Handbuch für die Surveillance von nosokomialen Infektionen nach den Methoden des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems KISS: Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG; 2002.
- 77. Gaynes RP, Solomon S.** Improving hospital-acquired infection rates: the CDC experience. *Jt Comm J Qual Improv* 1996;22(7):457-67.
- 78. Josephson A, Karanfil L, Alonso H, Watson A, Blight J.** Risk-specific nosocomial infection rates. *Am J Med* 1991;91(3B):131S-7S.
- 79. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M.** Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999;354(9193):1851-8.
- 80. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, et al.** Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4Pt1):1387-90.
- 81. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, et al.** Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116(7):540-3.
- 82. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S.** Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001;323(7316):773-6.
- 83. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U.** Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286(8):944-53.
- 84. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O.** Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999;229(4):467-77.
- 85. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.** Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-67.
- 86. Krinsley JS.** Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79(8):992-1000.
- 87. Abele-Horn M, Dauber A, Bauernfeind A, et al.** Decrease in nosocomial pneumonia in ventilated patients by selective oropharyngeal decontamination (SOD). *Intensive Care Med* 1997;23(2):187-95.
- 88. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A.** Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;316(7140):1275-85.
- 89. Langlois-Karaga A, Bues-Charbit M, Davignon A, et al.** Selective digestive decontamination in multiple trauma patients: cost and efficacy. *Pharm World Sci* 1995;17(1):12-6.
- 90. Nathens AB, Marshall JC.** Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Arch Surg* 1999;134(2):170-6.
- 91. Quinio B, Albanese J, Bues-Charbit M, Viviand X, Martin C.** Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Chest* 1996;109(3):765-72.
- 92. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF.** The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984;10(4):185-92.
- 93. Unertl K, Ruckdeschel G, Selbmann HK, et al.** Prevention of colonization and respiratory infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis. *Intensive Care Med* 1987;13(2):106-13.
- 94. Kerver AJ, Rommes JH, Mevissen-Verhage EA, et al.** Prevention of colonization and infection in critically ill patients: a prospective randomized study. *Crit Care Med* 1988;16(11):1087-93.
- 95. Ledingham IM, Alcock SR, Eastaway AT, McDonald JC, McKay IC, Ramsay G.** Triple regimen of selective decontamination of the digestive tract, systemic cefotaxime, and microbiological surveillance for prevention of acquired infection in intensive care. *Lancet* 1988;1(8589):785-90.
- 96. Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, et al.** Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1989;110(11):873-81.
- 97. Ulrich C, Harinck-de Weerd JE, Bakker NC, Jacz K, Doornbos L, de Ridder VA.** Selective decontamination of the digestive tract with norfloxacin in the prevention of ICU-acquired infections: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 1989;15(7):424-31.
- 98. Godard J, Guillaume C, Reverdy ME, et al.** Intestinal decontamination in a polyvalent ICU. A double-blind study. *Intensive Care Med* 1990;16(5):307-11.
- 99. McClelland P, Murray AE, Williams PS, et al.** Reducing sepsis in severe combined acute renal and respiratory failure by selective decontamination of the digestive tract. *Crit Care Med* 1990;18(9):935-9.
- 100. Rodriguez-Roldan JM, Altuna-Cuesta A, Lopez A, et al.** Prevention of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of an antimicrobial pharyngeal nonabsorbable paste. *Crit Care Med* 1990;18(11):1239-42.
- 101. Tetteroo GW, Wagenvoort JH, Castelein A, Tilanus HW, Ince C, Bruining HA.** Selective decontamination to reduce gram-negative colonisation and infections after oesophageal resection. *Lancet* 1990;335(8691):704-7.
- 102. Aerdts SJ, van Dalen R, Clasener HA, Festen J, van Lier HJ, Vollaard EJ.** Antibiotic prophylaxis of respiratory tract infection in mechanically ventilated patients. A prospective, blinded, randomized trial of the effect of a novel regimen. *Chest* 1991;100(3):783-91.
- 103. Blair P, Rowlands BJ, Lowry K, Webb H, Armstrong P, Smilie J.** Selective decontamination of the digestive tract: a stratified, randomized, prospective study in a mixed intensive care unit. *Surgery* 1991;110(2):303-9; discussion 309-10.
- 104. Fox MA, Peterson S, Fabri BM, van Saene HK.** Selective decontamination of the digestive tract in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 1991;19(12):1486-90.
- 105. Hartenauer U, Thulig B, Diemer W, et al.** Effect of selective flora suppression on colonization, infection, and mortality in critically ill patients: a one-year, prospective consecutive study. *Crit Care Med* 1991;19(4):463-73.
- 106. Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, Suter PM.** Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *JAMA* 1991;265(20):2704-10.
- 107. Vandenbroucke-Grauls CM, Vandenbroucke JP.** Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory tract infections and mortality in the intensive care unit. *Lancet* 1991;338(8771):859-62.
- 108. Cockerill FR, 3<sup>rd</sup>, Muller SR, Anhalt JP, et al.** Prevention of infection in critically ill patients by selective decontamination of

- ▶ the digestive tract. *Ann Intern Med* 1992;117(7):545-53.
- 109. Gastinne H, Wolff M, Delatour F, Faurisson F, Chevret S.** A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. The French Study Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. *N Engl J Med* 1992;326(9):594-9.
- 110. Hammond JM, Potgieter PD, Saunders GL, Forder AA.** Double-blind study of selective decontamination of the digestive tract in intensive care. *Lancet* 1992;340(8810):5-9.
- 111. Rocha LA, Martin MJ, Pita S, et al.** Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Intensive Care Med* 1992;18(7):398-404.
- 112. Winter R, Humphreys H, Pick A, MacGowan AP, Willatts SM, Speller DC.** A controlled trial of selective decontamination of the digestive tract in intensive care and its effect on nosocomial infection. *J Antimicrob Chemother* 1992;30(1):73-87.
- 113. Korinek AM, Laisne MJ, Nicolas MH, Raskine L, Deroin V, Sanson-Lepors MJ.** Selective decontamination of the digestive tract in neurosurgical intensive care unit patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1993;21(10):1466-73.
- 114.** Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. *BMJ* 1993;307(6903):525-32.
- 115. Ferrer M, Torres A, Gonzalez J, et al.** Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med* 1994;120(5):389-95.
- 116. Nau R, Ruchel R, Mergerian H, Wegener U, Winkelmann T, Prange HW.** Emergence of antibiotic-resistant bacteria during selective decontamination of the digestive tract. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(5):881-3.
- 117. Sanchez Garcia M, Cambronero Galache JA, Lopez Diaz J, et al.** Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(3):908-16.
- 118. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, et al.** Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1029-37.
- 119. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al.** Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9389):1011-6.
- 120. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al.** Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004;32(12):2443-9.
- 121. Buchler MW, Baer HU, Brugger LE, Feodorovici MA, Uhl W, Seiler C.** Chirurgische Therapie der diffusen Peritonitis: Herdsanierung und intraoperative extensive Lavage. *Chirurg* 1997;68(8):811-5.
- 122. Kaiser RE, Cerra FB.** Progressive necrotizing surgical infections—a unified approach. *J Trauma* 1981;21(5):349-55.
- 123. Freid MA, Vosti KL.** The importance of underlying disease in patients with gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1968;121(5):418-23.
- 124. McCabe WR, Jackson GG.** Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962;110:92-100.
- 125. Bryant RE, Hood AF, Hood CE, Koenig MG.** Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med* 1971;127(1):120-8.
- 126. Young LS, Martin WJ, Meyer RD, Weinstein RJ, Anderson ET.** Gram-negative rod bacteremia: microbiologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1977;86(4):456-71.
- 127. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR.** Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980;68(3):344-55.
- 128. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al.** Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(5):1127-33.
- 129. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al.** Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115(8):585-90.
- 130. Vidal F, Mensa J, Almela M, et al.** Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med* 1996;156(18):2121-6.
- 131. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, et al.** Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis* 1996;174(3):529-36.
- 132. Caballero-Granado FJ, Cisneros JM, Luque R, et al.** Comparative study of bacteremias caused by *Enterococcus* spp. with and without high-level resistance to gentamicin. The Grupo Andaluz para el estudio de las Enfermedades Infecciosas. *J Clin Microbiol* 1998;36(2):520-5.
- 133. Ispahani P, Pearson NJ, Greenwood D.** An analysis of community and hospital-acquired bacteraemia in a large teaching hospital in the United Kingdom. *Q J Med* 1987;63(241):427-40.
- 134. Leibovici L, Drucker M, Konigsberger H, et al.** Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1997;29(1):71-5.
- 135. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD.** The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244(5):379-86.
- 136. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ.** Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115(2):462-74.
- 137. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH.** The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118(1):146-55.
- 138. Harbarth S, Ferriere K, Hugonnet S, Ricou B, Suter P, Pittet D.** Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. *Arch Surg* 2002;137(12):1353-9; discussion 1359.
- 139. Hanon FX, Monnet DL, Sorensen TL, Molbak K, Pedersen G, Schonheyder H.** Survival of patients with bacteraemia in relation to initial empirical antimicrobial treatment. *Scand J Infect Dis* 2002;34(7):520-8.
- 140. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D.** Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003;115(7):529-35.
- 141. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM.** The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(5):412-8.
- 142. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanese J, Martin C.** Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003;31(2):462-7.
- 143. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C.** Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(12):2742-51.
- 144. Dellinger RP, Carlet J, Masur H, et al.** Surviving Sepsis Campaign for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-72.
- 145. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L.** Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;328(7441):668.
- 146. Byl B, Jacobs F, Wallemacq P, et al.** Vancomycin penetration of uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(6):2015-7.
- 147. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, et al.** Penetration of ▶

- ▶ vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996;38(5):865-9.
- 148. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG.** Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004;30(3):388-94.
- 149. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH.** Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124(5):1789-97.
- 150. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC, Jr.** Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2005;189(4):425-8.
- 151. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C.** Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(6):2260-6.
- 152. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN.** Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg* 2004;188(6):760-6.
- 153. Gang RK, Sanyal SC, Mokaddas E, Lari AR.** Rifampicin as an adjunct to vancomycin therapy in MRSA septicemia in burns. *Burns* 1999;25(7):640-4.
- 154. Grif K, Dierich MP, Pfaller K, Miglioli PA, Allerberger F.** In vitro activity of fosfomicin in combination with various antistaphylococcal substances. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(2):209-17.
- 155. Yzerman EP, Boelens HA, Vogel M, Verbrugh HA.** Efficacy and safety of teicoplanin plus rifampicin in the treatment of bacteraemic infections caused by *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1998;42(2):233-9.
- 156. Howden BP, Ward PB, Charles PG, et al.** Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004;38(4):521-8.
- 157. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al.** Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):440-4.
- 158. Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Tanner DC, et al.** Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995;155(22):2429-35.
- 159. Jacobs S, Price Evans DA, Tariq M, Al Omar NF.** Fluconazole improves survival in septic shock: a randomized double-blind prospective study. *Crit Care Med* 2003;31(7):1938-46.
- 160. Bochud PY, Glauser MP, Calandra T.** Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27(Suppl1):S33-48.
- 161. Sobel JD, Rex JH.** Invasive candidiasis: turning risk into a practical prevention policy? *Clin Infect Dis* 2001;33(2):187-90.
- 162. Link H, Bohme A, Cornely OA, et al.** Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003;82(Suppl2):S105-17.
- 163.** Diagnostik und Therapie von Infektionen bei Patienten in der Hämatologie und Onkologie. Leitlinien der Sektion Infektionen in der Hämatologie/Onkologie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V. *Chemother J* 2004;13(3):134-41.
- 164. Phillips P, Shafran S, Garber G, et al.** Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16(5):337-45.
- 165. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, et al.** Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 1996;101(2):170-6.
- 166. Driessen M, Ellis JB, Cooper PA, et al.** Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(12):1107-12.
- 167. 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(19):1368-77.
- 168. Swenson JD, Bull D, Stringham J.** Subjective assessment of left ventricular preload using transthoracic echocardiography: corresponding pulmonary artery occlusion pressures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15(5):580-3.
- 169. Buhre W, Buhre K, Kazmaier S, Sonntag H, Weyland A.** Assessment of cardiac preload by indicator dilution and transoesophageal echocardiography. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18(10):662-7.
- 170. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al.** Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004;32(3):691-9.
- 171. Godje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm P, Mair H, Reichart B.** Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13(5):533-9; discussion 539-40.
- 172. 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(22):2247-56.
- 173. Schierhout G, Roberts I.** Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998;316(7136):961-4.
- 174. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al.** Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(1):CD001208.
- 175. Meier-Hellmann A.** Häodynamische Stabilisierung in der Sepsis. *Anästh Intensivmed* 2000;41:601-13.
- 176. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al.** A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333(16):1025-32.
- 177. Kern JW, Shoemaker WC.** Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002;30(8):1686-92.
- 178. Hayes MA, Yau EH, Timmins AC, Hinds CJ, Watson D.** Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Relationship to outcome. *Chest* 1993;103:886-95.
- 179. Mullner M, Urbanek B, Havel C, Losert H, Waechter F, Gamper G.** Vasopressors for shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD003709.
- 180. Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X.** Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28(8):2758-65.
- 181. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al.** Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23(3):282-7.
- 182. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L.** Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997;25(3):399-404.
- 183. Prielipp RC, MacGregor DA, Royster RL, Kon ND, Hines MH, Butterworth JFt.** Dobutamine antagonizes epinephrine's biochemical and cardiotoxic effects: results of an in vitro model using human lymphocytes and a clinical study in patients recovering from cardiac surgery. *Anesthesiology* 1998;89(1):49-57.
- 184. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J.** 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(9248):2139-43.
- 185. Marik PE, Iglesias J.** Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. NORASEPT II Study Investigators. *Am J Med* 1999;107(4):387-90.
- 186. Chertow GM, Sayegh MH, Allgren RL, Lazarus JM.** Is ▶

- ▶ the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcomes in acute renal failure? Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Med* 1996;101(1):49-53.
- 187. Kellum JA, J MD.** Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001;29(8):1526-31.
- 188. Marik PE.** Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med* 2002;28(7):877-83.
- 189. Debaveye YA, Van den Bergh GH.** Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 2004;98(2):461-8.
- 190. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Hannemann L, Reinhart K.** Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med* 1999;27(10):2166-71.
- 191. Bennett ED.** Dopexamine: much more than a vasoactive agent. *Crit Care Med* 1998;26(10):1621-2.
- 192. Byers RJ, Eddleston JM, Pearson RC, Bigley G, McMahon RF.** Dopexamine reduces the incidence of acute inflammation in the gut mucosa after abdominal surgery in high-risk patients. *Crit Care Med* 1999;27(9):1787-93.
- 193. Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H, et al.** Effect of a dopexamine-induced increase in cardiac index on splanchnic hemodynamics in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3Pt1):775-9.
- 194. Schmidt W, Hacker A, Gebhard MM, Martin E, Schmidt H.** Dopexamine attenuates endotoxin-induced microcirculatory changes in rat mesentery: role of beta2 adrenoceptors. *Crit Care Med* 1998;26(10):1639-45.
- 195. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al.** Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003;107(18):2313-9.
- 196. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakahana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA, 3<sup>rd</sup>.** Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001;29(3):487-93.
- 197. Malay MB, Ashton RC, Jr., Landry DW, Townsend RN.** Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999;47(4):699-703; discussion 703-5.
- 198. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR.** Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96(3):576-82.
- 199. Dunser MW, Mayr AJ, Tur A, et al.** Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003;31(5):1394-8.
- 200. Mutlu GM, Factor P.** Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30(7):1276-91.
- 201. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson LV.** Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(1):50-6.
- 202. Acute Respiratory Distress Syndrome Network.** Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-8.
- 203. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al.** Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(6):347-54.
- 204. Bidani A, Tzouanakis AE, Cardenas VJ, Jr., Zwischenberger JB.** Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA* 1994;272(12):957-62.
- 205. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R.** Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994;22(10):1568-78.
- 206. Martin GS, Bernard GR.** Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27(Suppl1):S63-79.
- 207. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al.** Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345(8):568-73.
- 208. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al.** Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(19):2379-87.
- 209. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C.** Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med* 1999;25(9):911-9.
- 210. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al.** Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(13):1603-9.
- 211. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D.** Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2003;97(4):989-98.
- 212. Esteban A, Alia I, Gordo F, et al.** Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(2Pt1):459-65.
- 213. Esteban A, Alia I, Tobin MJ, et al.** Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):512-8.
- 214. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al.** Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996;335(25):1864-9.
- 215. Ely EW, Bennett PA, Bowton DL, Murphy SM, Florence AM, Haponik EF.** Large scale implementation of a respiratory therapist-driven protocol for ventilator weaning. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):439-46.
- 216. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA.** A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317(11):653-8.
- 217. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group.** Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987;317(11):659-65.
- 218. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al.** Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288(7):862-71.
- 219. Marik PE, Zaloga GP.** Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(1):141-5.
- 220. Zaloga GP, Marik P.** Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency. *Crit Care Clin* 2001;17(1):25-41.
- 221. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D.** Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53(1):58-68.
- 222. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I.** Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med* 2001;27(10):1584-91.
- 223. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al.** Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):512-20.
- 224. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al.** Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344(10):699-709.
- 225. Deans KJ, Minneci PC, Eichacker PQ, Natanson C.** The efficacy of drotrecogin alfa depends on severity of illness. *Crit Care Med* 2004;32(11):2347.
- 226. Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, et al.** The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32(11):2199-206.
- 227. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use.** Press Release EMEA/138444/2005; 21. April 2005. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/12130705en.pdf>.
- 228. Warren BL, Eid A, Singer P, et al.** Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286(15):1869-78.
- 229. Pildal J, Gotzsche PC.** Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2004;39(1):38-46.
- 230. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB.** Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001090. ▶

- **231. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM.** Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005;31(3):327-37.
- 232. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB.** Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Crit Care Med* 1991;19(11):1339-47.
- 233. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, et al.** Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1999;27(4):699-707.
- 234. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al.** The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997;336(13):912-8.
- 235. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al.** Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999;341(11):785-92.
- 236. Holcroft JW, Vassar MJ, Weber CJ.** Prostaglandin E1 and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. A prospective trial. *Ann Surg* 1986;203(4):371-8.
- 237. Bone RC, Slotman G, Maunder R, et al.** Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. Prostaglandin E1 Study Group. *Chest* 1989;96(1):114-9.
- 238. Silverman HJ, Slotman G, Bone RC, et al.** Effects of prostaglandin E1 on oxygen delivery and consumption in patients with the adult respiratory distress syndrome. Results from the prostaglandin E1 multicenter trial. The Prostaglandin E1 Study Group. *Chest* 1990;98(2):405-10.
- 239. Abraham E, Baughman R, Fletcher E, et al.** Liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. TLC C-53 ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999;27(8):1478-85.
- 240. Yang S, Zhou M, Koo DJ, Chaudry IH, Wang P.** Pentoxifylline prevents the transition from the hyperdynamic to hypodynamic response during sepsis. *Am J Physiol* 1999;277(3Pt2):H1036-44.
- 241. Staubach KH, Schroder J, Stuber F, Gehrke K, Traumann E, Zabel P.** Effect of pentoxifylline in severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Surg* 1998;133(1):94-100.
- 242. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, Ksycinski W, Helwich E, Zembala M.** Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 1999;27(4):807-14.
- 243. Molnar Z, Shearer E, Lowe D.** N-Acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1999;27(6):1100-4.
- 244. Zhang P, Bagby GJ, Stoltz DA, Summer WR, Nelson S.** Enhancement of peritoneal leukocyte function by granulocyte colony-stimulating factor in rats with abdominal sepsis. *Crit Care Med* 1998;26(2):315-21.
- 245. Lundblad R, Nesland JM, Giercksky KE.** Granulocyte colony-stimulating factor improves survival rate and reduces concentrations of bacteria, endotoxin, tumor necrosis factor, and endothelin-1 in fulminant intra-abdominal sepsis in rats. *Crit Care Med* 1996;24(5):820-6.
- 246. Karzai W, von Specht BU, Parent C, et al.** G-CSF during *Escherichia coli* versus *Staphylococcus aureus* pneumonia in rats has fundamentally different and opposite effects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5Pt1):1377-82.
- 247. Heard SO, Fink MP, Gamelli RL, et al.** Effect of prophylactic administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) on the frequency of nosocomial infections in patients with acute traumatic brain injury or cerebral hemorrhage. The Filgrastim Study Group. *Crit Care Med* 1998;26(4):748-54.
- 248. Root RK, Lodato RF, Patrick W, et al.** Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(2):367-73.
- 249. Bellomo R, Ronco C.** Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999;25(8):781-9.
- 250. Silvester W.** Outcome studies of continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney Int* 1998;66(Suppl):S138-41.
- 251. Journois D.** Hemofiltration during cardiopulmonary bypass. *Minerva Anesthesiol* 1999;65(6):427-32.
- 252. Reeves JH, Butt WW, Shann F, et al.** Continuous plasmapheresis in sepsis syndrome. Plasmapheresis in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1999;27(10):2096-104.
- 253. Churchwell KB, McManus ML, Kent P, et al.** Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apheresis* 1995;10(4):171-7.
- 254. Cade JF.** High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10(7):448-50.
- 255. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR.** Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981;26(2):115-7.
- 256. Samama MM, Cohen AT, Darnon JY, et al.** A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(11):793-800.
- 257. Pérez J, Dellinger RP.** Other supportive therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27(Suppl1):S116-27.
- 258. Cestac P, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, et al.** Utilisation and safety of low molecular weight heparins: prospective observational study in medical inpatients. *Drug Saf* 2003;26(3):197-207.
- 259. Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK.** Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest* 2004;125(4):1446-57.
- 260. Martin CM, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ.** Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ* 2004;170(2):197-204.
- 261. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al.** Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(3):174-81.
- 262. Kearns PJ, Chin D, Mueller L, Wallace K, Jensen WA, Kirsch CM.** The incidence of ventilator-associated pneumonia and success in nutrient delivery with gastric versus small intestinal feeding: a randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2000;28(6):1742-6.
- 263. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK.** Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004;20(10):843-8.
- 264. Simpson F, Doig GS.** Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005;31(1):12-23.
- 265. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X.** Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;74(4):534-42.
- 266. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al.** Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999;27(8):1409-20.
- 267. Galban C, Montejo JC, Mesejo A, et al.** An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28(3):643-8.
- 268. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al.** Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003;29(5):834-40.
- 269. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al.** Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care* ►

- Med 1995;23(3):436-49.
- 270. Stoner HB, Little RA, Frayn KN, Elebute AE, Tresadern J, Gross E.** The effect of sepsis on the oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg* 1983;70(1):32-5.
- 271. Battistella FD, Widergren JT, Anderson JT, Siepler JK, Weber JC, MacColl K.** A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. *J Trauma* 1997;43(1):52-8; discussion 58-60.
- 272. Goeters C, Wenn A, Mertes N, et al.** Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30(9):2032-7.
- 273. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, Jones C.** Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition* 2002;18(7-8):546-52.
- 274. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE.** Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997;13(4):295-302.
- 275. Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GE, et al.** A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* 1999;45(1):82-8.
- 276. Schloerb PR, Amare M.** Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study). *J Parenter Enteral Nutr* 1993;17(5):407-13.
- 277. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, et al.** Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med* 2001;29(11):2075-80.
- 278. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al.** Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 1992;116(10):821-8.
- 279. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P.** Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2003;27(5):355-73.
- 280. Borrero E, Bank S, Margolis I, Schulman ND, Chardavoyne R.** Comparison of antacid and sucralfate in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients who are critically ill. *Am J Med* 1985;79(2C):62-4.
- 281. Bresalier RS, Grendell JH, Cello JP, Meyer AA.** Sucralfate suspension versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987;83(3B):110-6.
- 282. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al.** A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998;338(12):791-7.
- 283. Stothert JC, Jr., Simonowitz DA, Dellinger EP, et al.** Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980;192(2):169-74.
- 284. MacLaren R, Jarvis CL, Fish DN.** Use of enteral nutrition for stress ulcer prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2001;35(12):1614-23.
- 285. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA.** Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990;112(7):492-8.
- 286. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F.** Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19(11):1352-6.
- 287. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al.** Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28(1):29-37.
- 288. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al.** A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60(3):1154-63.
- 289. Hébert 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(6):409-17.
- 290. Marik PE, Sibbald WJ.** Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269:3024-9.
- 291. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Rodriguez-Diaz R, Liste D.** Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993;21(9):1312-8.
- 292. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al.** Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999;27(11):2346-50.
- 293. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al.** Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(22):2827-35.
- 294.** Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2003.
- 295. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB.** Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342(20):1471-7.
- 296. Rossiter A, Souney PF, McGowan S, Carvajal P.** Pancuronium-induced prolonged neuromuscular blockade. *Crit Care Med* 1991;19(12):1583-7.
- 297. Partridge BL, Abrams JH, Bazemore C, Rubin R.** Prolonged neuromuscular blockade after long-term infusion of vecuronium bromide in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1990;18(10):1177-9.
- 298. Vanderheyden BA, Reynolds HN, Gerold KB, Emanuele T.** Prolonged paralysis after long-term vecuronium infusion. *Crit Care Med* 1992;20(2):304-7.
- 299. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, Coursin DB.** Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994;78(4):772-4.
- 300. Manthous CA, Chatila W.** Prolonged weakness after the withdrawal of atracurium. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(5Pt1):1441-3.
- 301. Prielipp RC, Coursin DB, Scuderi PE, et al.** Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51W89 in intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1995;81(1):3-12.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. K. Reinhart / Dr. med. F.M. Brunkhorst  
 Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.  
 c/o Universitätsklinikum Jena  
 Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
 Erlanger Allee 101  
 D-07747 Jena  
 Tel.: 03641 9323383  
 E-Mail: frank.brunkhorst@med.uni-jena.de

<http://awmf.org>

[www.sepsis-gesellschaft.de](http://www.sepsis-gesellschaft.de)

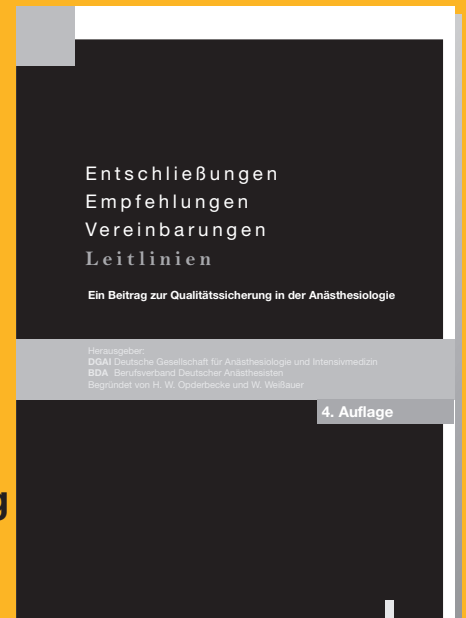
# Entscheidungen Empfehlungen Vereinbarungen Leitlinien

4. Auflage

Ein Beitrag zur  
Qualitätssicherung  
in der Anästhesiologie

Begründet von  
H.W. Opderbecke und  
W. Weißbauer

- ▶ 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage
- ▶ Gebunden, 752 Seiten
- ▶ Alle interdisziplinären Vereinbarungen und Verlautbarungen von BDA / DGAI
- ▶ Alle fachbezogenen Leitlinien
- ▶ Organisationsstrukturen BDA / DGAI
- ▶ Ein unverzichtbares Handbuch zur Sicherung der beruflichen Rahmenbedingungen der Anästhesistinnen und Anästhesisten



ISBN: 3-932653-20-3

## Bestellung:

„Entscheidungen – Empfehlungen – Vereinbarungen – Leitlinien“ 4. Auflage, Hrsg. DGAI und BDA ISBN: 3-932653-20-3

Für **DGAI / BDA-Mitglieder** je **12,00 €\*** \_\_\_\_\_ Exemplar(e) Mitgliedsnummer: \_\_\_\_\_

Für **Nicht-Mitglieder** je **22,00 €\*** \_\_\_\_\_ Exemplar(e)

\*zzgl. 5,70 € pro Exemplar als Einzel-Versandkostenanteil (alle vorgenannten Preise inkl. gesetzlicher Mehrwertsteuer).

- ▶ Aktualisierungen werden unter [www.bda.de](http://www.bda.de) und [www.dgai.de](http://www.dgai.de) veröffentlicht.
- ▶ Die Bestellung wird wirksam, wenn sie nicht innerhalb von acht Tagen widerrufen wird.

\_\_\_\_\_  
Name

\_\_\_\_\_  
Vorname

\_\_\_\_\_  
Straße

\_\_\_\_\_  
PLZ / Ort

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift