

Sepsistherapie – was ist unverzichtbar?*

Treatment of sepsis – what is indispensable?

M. Ragaller, K. Fritzsche, K. Sengebusch und B. Gottschlich

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden (Direktorin: Prof. Dr. T. Koch)



► **Zusammenfassung:** Das Kontinuum Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock ist aufgrund der Inzidenz von 76-110/105 Einwohner und einer Sterblichkeit von 55 % definitiv eine der wichtigsten Erkrankungen in der Intensivmedizin, die es mit wirksamen therapeutischen Strategien zu behandeln gilt. Aufgrund der relativ hohen Zahl an nosokomialen Septitiden sind verstärkte Hygienemaßnahmen bei kritisch kranken Patienten zur Infektionsprophylaxe erforderlich. Nach klinischer Diagnosestellung, die durch Biomarker erhärtet werden kann, ist unmittelbar eine kausale und supportive Therapie zu beginnen. Als kausale Therapiestrategien sind eine chirurgische Fokussanierung und eine hochdosierte intravenöse kalkulierte Antibiotikagabe die Therapiestrategien der Wahl. Gleichzeitig ist als wichtigste supportive Maßnahme eine zielorientierte Stabilisierung der Hämodynamik respektive der nutritiven Organperfusion ggf. unter erweitertem Monitoring indiziert, um Organschäden zu vermeiden. Ist eine mechanische Beatmung erforderlich, so sollte sie so schonend wie möglich erfolgen (protektive Beatmung). Adjunktive Therapiemaßnahmen ergänzen die initiale Therapie auf verschiedenen pathophysiologischen Ebenen (z.B. Gerinnung, Inflammation, Radikalbildung etc.), können aber eine adäquate kausale und supportive Therapie nicht ersetzen. Allgemeine intensivmedizinische Therapiestrategien dienen dem Patientenkomfort (Analgesedierung) und der Prophylaxe weiterer Komplikationen (z.B. Stressulkusprophylaxe). Für den Erfolg der therapeutischen Interventionen ist ein striktes Zeitmanagement erforderlich, denn nur mit frühzeitigen und konsequenten Interventionen können die generalisierte Infektion eingedämmt und Organschäden verhindert werden.

► **Schlüsselwörter:** Schwere Sepsis – Septischer Schock – Organversagen – Prophylaxe – Antibiotika – Fokussanierung – Supportive Therapie – Volumenersatz – Katecholamine – Adjunktive Therapie – Aktiviertes Protein C – Immunoglobuline – Organersatzzeit.

► **Summary:** Sepsis and septic shock are highly prevalent in intensive care units, and are still associated with a high rate of mortality (55 %) and elevated costs. In view of the substantial rate of nosocomial infections

leading to sepsis, relevant education and the implementation of hygiene strategies on ICU's are a must. The diagnosis of sepsis is established clinically, and confirmed by biomarkers and microbiological data. Source control (mostly surgical) and immediate application of intravenous broad-spectrum antibiotics are the first-line strategies. Additionally, effective early goal-directed haemodynamic stabilisation via fluid resuscitation, vasoactive drugs and red blood cells should be initiated within the first 6 hours, with the aim of improving or restoring tissue perfusion. Should mechanical ventilation be necessary it should be implemented in such a way as to avoid ventilator-induced lung injury, which itself may contribute to SIRS. Adjunctive therapies such as activated protein C, selenium, or IVIG may round off the specific septic therapy. However, there is no "magic bullet" in sight at the present time, so that causal and supportive measures are the key to survival. General critical care procedures such as ulcer prophylaxis or the prevention of deep venous thrombosis should usually be incorporated in the treatment of sepsis. To resolve sepsis and septic shock successfully, therapeutic interventions should be implemented as early and as effectively as possible.

► **Keywords:** Severe Sepsis – Septic Shock – Organ Failure – Prophylaxis – Antibiotics – Focal Treatment – Supportive Therapy – Volume Replacement – Catecholamines – Adjunctive Treatment – Activated Protein C – Immunoglobulins – Organ Replacement Time.

Einleitung

Die systemische Infektion oder Sepsis stellt vor allem in den industrialisierten Ländern eine immer größere Herausforderung für die Intensivmedizin dar. Neben der Sepsis nach spontan erworbenen Infektionen (z. B. Pneumonien) oder Verletzungen spielen septische Erkrankungen, die nach operativen Eingriffen (z. B. Viszeral-, Herz- und Transplantationschirurgie) oder nach invasiven Behandlungsmaßnahmen (Onkologie, Neonatologie) auftreten, eine zunehmende Rolle [1-3]. Das Kompetenznetzwerk Sepsis SepNet hat 2007

* Rechte vorbehalten

► erstmalig für Deutschland valide epidemiologische Daten für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock auf deutschen Intensivstationen vorgelegt. Die beobachtete Mortalität von 55,6 % ist erschreckend und bedarf der sorgfältigen Analyse, um durch gezielte diagnostische und therapeutische Maßnahmen bessere Heilungsraten zu erzielen [4].

Vorraussetzung für einen optimierten Behandlungsablauf ist zunächst eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Intensivärzten, Mikrobiologen und Hygienikern, die leider noch zu selten realisiert ist. Unsicherheit und Unkenntnis über pathophysiologische Zusammenhänge und über diagnostische Möglichkeiten oder einfach ärztlicher Personalmangel auf den Normalstationen bedingen nicht selten Verzögerungen bei der Diagnosestellung in der Klinik. Darüber hinaus führte die jahrelange Suche nach dem einen Sepsismedikament ("magic bullet") und der oft verfrühte Einsatz experimentell vielversprechender Therapeutika zu einer Vernachlässigung grundlegender Therapiemaßnahmen. Vor diesem Hintergrund ist es eine der wichtigsten Aufgaben des Intensivmediziners, die vorhandene fachliche Expertise zum Thema Sepsis zu bündeln und in effektive klinische Behandlungsabläufe umzusetzen. Im Folgenden werden die elementaren Prophylaxe-, Diagnose- und Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Sepsis, schwerer Sepsis und des septischen Schocks in Anlehnung an die S2-Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (DSG) und unter Berücksichtigung aktueller Studienergebnisse dargestellt [5].

Definition

Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock stellen die in ihrer Schwere unterschiedlichen Verlaufsformen einer systemischen, meist bakteriellen, generalisierten Infektion des menschlichen Organismus und dessen komplexe Abwehrreaktion dar. Dieses Krankheitskontinuum wird bei bestehendem Infektionsfokus durch die Veränderung von Vitalparametern, Laborwerten und klinischen Befunden einer Organdysfunktion näher definiert. Der direkte Nachweis der verursachenden Keime in Form einer Bakteriämie (Blutkultur) findet sich in nur in durchschnittlich 30-40 % der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, so dass die Diagnose der Sepsis anhand von klinischen Surrogatparametern erfolgen muss [1,2,6]. Die 1992 publizierte Definition von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock der ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz hat sich wissenschaftlich etabliert und sollte auch in der klinischen Routine zum Einsatz kommen (Tab. 1) [7]. Inwieweit eine weiterentwickelte Definition unter Verwendung

von neuen diagnostischen Parametern, wie im PIRO-Konzept vorgeschlagen, sich auf den Erfolg der klinischen Sepsisdiagnostik und -therapie auswirken wird, kann zur Zeit nicht abschließend beurteilt werden. Biomarker wie Interleukin-6 (IL-6) oder Procalcitonin (PCT) als Maß für eine systemische Inflammation oder eine generalisierte Infektion können in der Diagnosestellung hilfreich sein [8,9]. Der Stellenwert von Lipopolysaccharid-bindendem Protein (LBP) als Maß für eine Infektion oder zur Unterscheidung zwischen gramnegativen und grampositiven Infektionen ist umstritten [8,10].

Im Rahmen der Sepsis kommt es zu einer äußerst komplexen und hoch redundanten immunologischen Reaktion auf einen infektiösen Stimulus, wofür wahrscheinlich eine große Anzahl verschiedener Genloci verantwortlich zeichnen. Die Ermittlung spezifischer, für Sepsis und septischen Schock prädestinierender Genmuster, respektive Allelmuster, ist das Anliegen von Studien wie GENO-Sept oder den Studien von SepNet. Nur durch eine Sammlung von umfangreichen genomischen Daten septischer Patienten und der Analyse mit Methoden wie z.B. dem Gene-expression profiling können solche Muster identifiziert werden, um in Zukunft für die Prognoseabschätzung, Prophylaxe und Therapiesteuerung zur Verfügung zu stehen [11-13].

Bis auf weiteres sollte die Definition von 1992, umgesetzt in einer einfachen Checkliste für die Diagnose Sepsis, schwere Sepsis oder septischer Schock, klinisch verwendet werden. Die Diagnosestellung ist damit klinisch rasch und ausreichend sicher möglich. Die Diagnose kann durch Bestimmung von Biomarkern wie Procalcitonin (PCT) und Interleukin 6 (IL-6) erhärtet werden. Ist die Diagnose gestellt, muss die unten ausführlich dargestellte Therapie unverzüglich eingeleitet werden.

Epidemiologie

Die Prävalenzstudie von SepNet legte erstmals epidemiologische Daten dieser Erkrankung für Deutschland vor. Aus der Analyse von 3.877 Patientendaten auf 454 repräsentativ ausgewählten Intensivstationen ergab sich eine Prävalenz der Sepsis von 12,4 % und von schwerer Sepsis und septischem Schock von 11 %. Daraus lässt sich für die schwere Sepsis und den septischen Schock eine Inzidenz von 76-110 Fällen pro 105 Einwohner pro Jahr abschätzen. Atemwegsinfektionen (63 %) und intraabdominelle Infektionen (25 %) führen die Liste der ursächlichen Erkrankungen an. Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, dass ►

Tab. 1: Definition der Sepsis (mod. n. ACCP/SCCM-Konsensus Konferenz [14]).

I. Nachweis der Infektion	
• Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien.	
II. Severe Inflammatory Host Response (SIRS) (mind. 2 Kriterien müssen erfüllt sein)	
• Fieber (≥ 38 °C) oder Hypothermie (≤ 36 °C) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesikale Messung	
• Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min	
• Tachypnoe (Frequenz ≥ 20 /min) oder Hyperventilation $\text{PaCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa} / 33 \text{ mm Hg}$	
• Leukozytose ($\leq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder ≥ 10 % unreife Neutrophile im Differentialblutbild	
III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Organdysfunktion)	
• Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium	
• Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % innerhalb von 24 h oder Thrombozytenzahl $\leq 100000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein	
• Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10 \text{ kPa} (\leq 75)$ unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $33 \text{ kPa} (\leq 250 \text{ mm Hg})$ unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz oder Lungenerkrankung sollten als Ursachen der Hypoxämie ausgeschlossen sein	
• Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins > 2 -mal oberhalb des lokal üblichen Referenzbereichs	
• Metabolische Azidose: Base Exzess $\leq 5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5$ -mal oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.	
Sepsis	= Kriterien I und II erfüllt
Schwere Sepsis	= Kriterien I, II und III erfüllt
Septischer Schock:	
Kriterien I und II sowie wenigstens für eine Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mm Hg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65 \text{ mm Hg}$ oder ein notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen Blutdruck $\geq 90 \text{ mm Hg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65 \text{ mm Hg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.	

► 46,7 % der Fälle durch eine nosokomiale Infektion verursacht worden sind. Die Mortalität beträgt auf der Intensivstation 48 % und im Krankenhaus insgesamt 55 % [4]. Daraus ergibt sich, dass schwere Sepsis und septischer Schock mit 40.000 bis 57.000 Todesfällen die dritthäufigsten Todesursachen in Deutschland sind. Auch aus ökonomischer Sicht sind schwere Sepsis und septischer Schock von außerordentlicher Bedeutung. Eine von SepNet durchgeführte Kostenanalyse ergab im Mittel aller Krankenhäuser Tagesbehandlungskosten von 791 ± 305 €. In den Universitätsklinika liegen die Behandlungskosten mit im Mittel 1.132 € deutlich höher, sind aber mit Universitätsklinika anderer europäischer Länder vergleichbar (1.125 € bis 1.590 €) [14,15].

Das Kontinuum Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock ist definitiv eine der wichtigsten Erkrankungen in der Intensivmedizin, die es gilt, mit wirksamen therapeutischen Strategien zu behandeln. Aufgrund der großen Anzahl der im Krankenhaus erworbenen Sepsisfälle bedarf es verstärkter Anstrengungen, um eine zusätzliche Infektion besonders bei Hochrisiko-Patienten in der postoperativen Phase zu vermeiden.

Sepsisprophylaxe

Sepsisprophylaxe ist Infektionsprophylaxe auf der Intensivstation, und damit haben Hygienemaßnahmen eine fundamentale Bedeutung.

An das intensivmedizinische Personal gerichtete Hygiene-Schulungsprogramme reduzierten in mehreren klinischen Studien nachweislich die Rate an ventilatorassoziierten Pneumonien (VAP) [16,17]. Die Basis für eine Infektionsprophylaxe bilden Sterilität bei der Durchführung invasiver Prozeduren (z.B. ZVK-Anlage, Bronchoskopie etc.), sorgfältige Körperhygiene der Patienten, Verwendung von Beatmungs- und Infusionsfiltern und "last but not least" die Händedesinfektion des Personals nach respektive vor jedem Patientenkontakt.

Darüber hinaus können ausgewählte Interventionen dazu beitragen, die Zahl der nosokomialen Infektionen zu vermindern (Tab. 2). Die Raten an VAP und katheterbedingten Bakteriämien sollten mit mikrobiologischem Monitoring (Keimspezifizierung, Resistenzmuster) regelmäßig erfasst werden (Infection surveillance), um das lokale mikrobielle Spektrum einer Station zu charakterisieren ("Look at your hospital"). Unter Berücksichtigung der lokalen Keimflora und deren Resistenzmuster kann eine kalkulierte Antibiotikatherapie sinnvoller initiiert werden [18,19]. Die ►

Tab. 2: Maßnahmen zur Prophylaxe von Infektionen bei Intensivpatienten.

Empfohlene Maßnahme	Empfehlungsgrad	Monitoring
Infektionsprävention	A	Hygienische Überwachung
Infektions-Surveillance	B	Regelmäßige Datenauswertung und Präsentation
Halbaufrechte Körperposition	B	Klinisch
Frühe enterale Ernährung	A	
Immunonutrition (PE)	A	Überwachung der gastrointestinalen Transportfunktion (Aspirationsvolumina, Stuhlfrequenz)
Intensivierte Insulintherapie (nur chir. Pat. postop.)	B* für Lit. ^{24, 28}	Engmaschige Blut-Glukose-Kontrolle
Selektive Darm-Dekontamination	A	Mikrobiologisches Monitoring Resistenzstatistiken
Oropharyngeale Dekontamination	B	Mikrobiologisches Monitoring VAP-Rate

Legende:

Die Empfehlungsgrade (Tab. 2 und 3) ergeben sich aus den S2-Leitlinien der AWMF, wobei zur Ermittlung des Evidenzgrades der Studien das System der Oxford Centre of Evidence Based Medicine verwendet wurde [5]:

A = 2 Studien mit Evidenzgrad I oder Metaanalyse

B = 1 Studie mit Evidenzgrad I

C = nur Studien mit Evidenzgrad II

D = 2 Studien mit Evidenzgrad III

E = Evidenzgrad IV oder V (Expertenmeinung).

► Lagerung von beatmeten Patienten mit erhöhtem Oberkörper (45 °) reduziert ebenfalls die Rate an VAP und sollte daher, wenn immer möglich, angewendet werden [5,20,21].

Bei chirurgischen Patienten mit Operationen am Gastrointestinaltrakt führt eine frühe enterale Ernährung zu einer Verminderung von Infektionen und ist daher zu empfehlen [22]. Ebenso senken immunmodulierende Sondennahrungen bei elektiven chirurgischen Patienten mit gastrointestinalen Tumoren oder Polytraumapatienten die Infektionsrate [23].

Bei postoperativen, insbesondere kardiochirurgischen Intensivpatienten führte eine intensivierete Insulintherapie (Blutglukosewerte von 4,4-6,1 mmol/l / 80-110mg/dl) zur Reduktion von Häufigkeit und Sterblichkeit an septischem Multiorganversagen. Diese Behandlung setzt jedoch eine engmaschige Überwachung des Blutzuckerspiegels mit besonders im unteren Messbereich validierten Glukometern voraus, um lebensbedrohliche, bei analgosedierten Patienten klinisch nicht erkennbare Hypoglykämien zu vermeiden [24]. Eine Übertragung dieses Konzepts auf Intensivpatienten allgemein oder auf Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock sollte unterbleiben, da bei diesen Patienten kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte und häufiger mit bedrohlichen Hypoglykämien zu rechnen ist. Eine neuere Studie „NICE-SUGAR-Study“ stellt dieses Konzept jedoch auch bei postoperativen Patienten erheblich in Frage (siehe unten) [25-28]. Die selektive Darmdekongamination (SDD) und die selektive oropharyngeale Dekongamination sind weitere effektive Maßnahmen zur Reduktion von nosokomialen Infek-

tionen sowie der Sterblichkeit bei Intensivpatienten und werden daher bei Patienten mit einer voraussichtlichen Beatmungsdauer >48 h zur Prophylaxe empfohlen [29-31].

Pathophysiologie

Auslöser von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock ist eine vom Organismus nicht mehr lokal beherrschbare Invasion von Mikroorganismen (meist Bakterien). Sepsis ist die Kulmination der komplexen Interaktion zwischen den infektiösen Mikroorganismen und dem Immunsystem des menschlichen Organismus. Zur Organdysfunktion und Organschädigung kommt es, wenn die Abwehrreaktion inadäquat ist und zusätzlich die primäre Infektion persistiert.

Vereinfacht, im klassischen 2-Phasenmodell dargestellt, kommt es als unspezifische Reaktion des angeborenen Immunsystems auf die bakterielle Invasion initial zu einer systemischen, heftigen und mehrfach redundanten proinflammatorischen Reaktion (Monozyten-Makrophagenaktivierung, Leukozytenstimulation, Zytokinfreisetzung „cytokine storm“ etc.). Diese zieht meist eine Stimulation des Gerinnungssystems (Disseminierte Intravasale Gerinnung DIC, Mikrothrombosierung), eine Störung der Mikrozirkulation, eine endotheliale Dysfunktion und Kreislaufinsuffizienz bis hin zum Organversagen nach sich. Gleichzeitig werden jedoch auch antiinflammatorische Zytokine (z. B. IL4, IL10, IL13) mit dem Ziel freigesetzt, die initiale ungerichtete hochaggressive Immunantwort zu begrenzen, um autoaggressiven Effekten vorzu- ►

Tab. 3: Übersicht der therapeutischen Interventionen bei schwerer Sepsis und septischem Schock.

Pathologie	Empfohlene therapeutische Intervention	Empfehlungsgrad	Monitoring
Mikrobielle (systemische) Infektion	Fokussanierung (chirurgisch)	B	Keimnachweis (Blutkulturen etc.), Infektiologisches Monitoring Blutbild, PCT, CRP, Temperatur
	Katheterentfernung	C-E	
	Frühzeitige antimikrobielle Therapie	B-E	
Herz-Kreislauf-Insuffizienz (initiale zielorientierte Therapie)	Volumentherapie	B	ZVD ≥ 8 mm Hg
	Vasopressor Noradrenalin		MAP ≥ 65 mm Hg
	Inotropika Dobutamin		ScvO ₂ >70 %
	Transfusion (EK)		Lactat <3 mmol/l
Herz-Kreislauf-Insuffizienz (Verlauf)	Volumentherapie	E	ZVD <8 mm Hg
	Vasopressor Noradrenalin		MAP ≥ 65 mm Hg
	Inotropika Dobutamin		ScvO ₂ >70 %
	Transfusion (EK)		Lactat <3 mmol/l erweitertes Monitoring ¹
Respiratorische Insuffizienz	Sauerstoff, protektive Beatmung (6 ml/kg KG; P _{plat} <30 mbar)	B	SaO ₂ , Blutgasanalyse Atemfrequenz, Tidalvolumen, Beatmungsdrucke
	PEEP	B	
	Täglicher Spontanatmungsversuch	A	
Akutes Nierenversagen	Nierenersatztherapie	C	Diurese, Kreatinin, Harnstoff
Nebenniereninsuffizienz	Hydrocortison 200-300 mg/24 h ²	E	
Inflammatorische Reaktion und Gerinnungsaktivierung	rh-APC ³	B	
Stoffwechsel	Insulintherapie	E	<150 mgdl/ $<8,3$ mmol/l
Thromboseprophylaxe	Heparin, mechanische Verfahren	E	klinisch
Stressulcusprophylaxe	H ₂ -Blocker + enterale Ernährung	E	klinisch
Analgesiedierung	Sedierungsprotokolle Sedierungspausen	E	klinisch z. B. Ramsey Score

Legende:

¹ transpulmonale Indikatorerdilution, Echokardiographie.

² Rescueoption bei therapierefraktärem septischem Schock.

³ nur bei Patienten mit APACHE-II-Score > 24 oder 2 Organversagen.

► beugen. Parallel zu diesen Vorgängen wird die zelluläre Abwehr amplifiziert, um die Keime schlussendlich zu eradizieren und die Homeostase wiederherzustellen. Dies gelingt dem einzelnen Organismus je nach genetischer Variabilität, Keimbelastung, Virulenz der Mikroorganismen, individueller Reaktionsfähigkeit des Immunsystems und Ansprechen der Therapiemaßnahmen mit unterschiedlichem Erfolg. Für eine detaillierte Beschreibung der beteiligten, höchst variablen immunologischen Netzwerke und redundanten Reaktionswege bei schwerer Sepsis und septischem Schock sei auf die Literatur verwiesen [13,32-37].

Therapiestrategien

Die therapeutischen Strategien bei Sepsis und septischem Schock lassen sich in kausale, supportive und adjunktive Maßnahmen unterscheiden und sind im Überblick in **Tabelle 3** dargestellt.

Zeitmanagement

Wie ein roter Faden zieht sich die Bedeutung der frühzeitigen therapeutischen Intervention durch alle Ebenen der Sepsistherapie. Nach vielen Studien und aus der klinischen Erfahrung ist es offensichtlich, dass die entscheidenden therapeutischen Maßnahmen wie Antibiotikatherapie, chirurgische Fokussanierung und hämodynamische Stabilisierung in den ersten Stunden (6 h) beginnen respektive greifen müssen, um die optimale Wirkung zu erzielen. Sind septisch induzierte Organschäden erstmal eingetreten, wird die Heilung der Erkrankung zusehends schwieriger und der Verlauf deutlich langwieriger. Verlorene Zeit in der Initialphase kann nicht mehr aufgeholt werden.

Kausale Therapie

Chirurgische Fokussanierung
Obwohl chirurgische Interventionen zur Fokussanierung (Source control) nach einhelliger Expertenmei- ►

► nung und klinischer Erfahrung zu empfehlen sind, gibt es nur sehr geringe Evidenz auf dem Boden von prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien [38]. Die Fokussanierung sollte durch ein rasches chirurgisches Vorgehen in Abhängigkeit vom Ort der Infektion erfolgen (z.B. durch Inzision und Drainage von Abszessen, Nekrektomie, Fasziotomie, Amputation, operative Behandlung von Peritonitis, Anastomoseninsuffizienz, mechanischem Ileus, Entfernung von Implantaten) [39]. Dabei ist nach Expertenmeinung immer der Eingriff mit der geringsten physiologischen Belastung bei adäquater Effektivität zu bevorzugen (z.B. Abszessdrainage durch Punktion vor offener chirurgischer Drainage). Bei nekrotisierender Faszitis, diffuser Peritonitis, Cholangitis und bei intestinalem Infarkt muss die chirurgische Intervention innerhalb der ersten 6 h nach Symptombeginn stattfinden [21].

Die Entfernung von Fremdmaterial bezieht sich natürlich auch auf zentrale Venenkatheter oder andere invasive Fremdkörper. Ein Katheter sollte entfernt werden, wenn die Einstichstelle gerötet oder eitriges Sekretabsonderungen auftreten bzw. die Sepsissymptome ohne definierten Infektionsherd auftreten. Eine mikrobiologische Untersuchung des Katheters und der Punktionsstelle ist zum Nachweis einer katheterbedingten Sepsis sinnvoll. Ein Katheterwechsel über einen Führungsdraht ist nicht zu empfehlen, vielmehr ist ein Gefäß fern von der infizierten Punktionsstelle neu zu punktieren. Ein routinemäßiger Katheterwechsel nach einem festen Zeitintervall bringt bezüglich der Reduktion des Bakteriämierisikos keinen Vorteil [40-43].

Eine vollständige Fokussanierung ("source control") ist eine entscheidende Therapiemaßnahme für eine erfolgreiche Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks.

Antibiotikatherapie

Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock bedürfen einer sofortigen (<1h) Antibiotikatherapie. Die Prinzipien der antibiotischen Fokussanierung sind sehr anschaulich in der „Tarragona Strategie“, die ursprünglich für die ventilatorassoziierte Pneumonie (VAP) entwickelt wurde, aber prinzipiell auch für generalisierte Infektionen einsetzbar ist, dargestellt (Tab. 4) [44].

Die initiale antimikrobielle Therapie orientiert sich am individuellen Risikoprofil des Patienten (look at your patient) und an den lokalen ITS-spezifischen Resistenzmustern (listen to your hospital). Dabei wird eine hoch dosierte intravenöse Breitspektrumantibiotikatherapie durchgeführt (hit hard), welche mit einer Re-

Tab. 4: Tarragona Strategie (mod. n. [44]).

Therapie schwerer Infektionen	
"Look at your patient"	Beachtung individueller Risikofaktoren
"Listen to your hospital"	Lokale diagnosespezifische Erreger- und Resistenzsituation
"Hit hard"	Hochdosierte, intravenöse, kalkulierte Breitspektrumantibiose
"Get to the point"	Effektive Wirkstoffkonzentration am Infektionsort
"Focus, Focus, Focus"	De-Eskalation und resistenzgerechter Antibiotikaeinsatz

duktion der Sterblichkeit bei grampositiver und gramnegativer Bakteriämie assoziiert ist. Die erste Dosis der antimikrobiellen Therapie muss nach Abnahme von Blutkulturen innerhalb einer Stunde (golden hour) nach Diagnosestellung der Sepsis erfolgen, da mit jeder weiteren Stunde ohne adäquate Antibiose die Sterblichkeit um 7,6 % ansteigt [45,46]. Da bei diesen Patienten kein Spielraum für falsche Entscheidungen bleibt, müssen durch die initiale Therapie alle wahrscheinlichen pathogenen Keime erfasst werden. Eine restriktive Verordnung von hochwirksamen Breitspektrumantibiotika zur Vermeidung von Resistenzentwicklungen oder aus ökonomischen Gründen in der Initialtherapie ist keine angemessene Strategie bei diesen Patienten [21].

Eine antibiotische Therapie bei zunächst unbekanntem Erreger wird kalkuliert, schnell (<1 h), hoch dosiert und intravenös mit Breitspektrumantibiotika begonnen. Nach Sicherung des auslösenden Keims und dessen Empfindlichkeitstestung sollte eine gezielte Antibiotikatherapie durchgeführt werden (Fokussierung).

Bei den im Rahmen der SepNet-Prävalenz-Studie untersuchten Patienten ließen sich in 45,4 % der Fälle Keime nachweisen, wobei die Verteilung auf grampositive und gramnegative Isolate mit 55,7 % und 54,1 % vergleichbar war [4]. Als wichtigste Erreger sind im grampositiven Bereich bei ambulanten Infektionen Pneumokokken, bei nosokomialer Sepsis Staphylokokken (auch Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus, MRSA) und Enterokokken zu nennen, während bei den gramnegativen Keimen bei ambulanten Infektionen Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiellen) und im stationären Bereich Pseudomonaden, Acinetobacter und Klebsiellen dominieren. Auch Mischinfektionen und Pilzinfektionen (insbesondere invasive Candidosen) sollten beim kritisch Kranken in diagnostische und therapeutische Überlegungen einbezogen ►

Tab. 5: Substanzgruppen zur initialen antimikrobiellen Sepsistherapie.

Substanz	Dosis	Kombinationsmöglichkeiten
Piperacillin ^{2,3} (+Tazobactam od. Combactam)	3 x 4 g	² Makrolidantibiotikum bei atyp. Erreger ³ Aminoglykoside
Cephalosporine ^{2,3} (Cefepime; Ceftazidim)	je 3 - 4 x 2 g	Metronidazol 3 x 500 mg ¹ grampos. wirk. Antibiotikum ² Makrolidantibiotikum bei atyp. Erreger ³ Aminoglykoside
Carbapeneme ^{2,3} (Imipenem, Meropenem)	je 3 - 4 x 1 g	² Makrolidantibiotikum bei atyp. Erreger ³ Aminoglykoside

▶ werden. Multiresistente Erreger wie MRSA, ESBL-Bildner (Extended Spectrum Betalactamase) und "multi drug resistant" Pseudomonas-Spezies werden in Zukunft die Infektionslage auf Intensivstationen bestimmen. Septische Erkrankungen bei immunsupprimierten Patienten (z.B. Chemotherapie, Organtransplantation, HIV etc.) bedürfen einer individuellen Therapiestrategie.

Bislang liegen keine kontrollierten Studien vor, die unterschiedliche antiinfektive Substanzen, verschiedene Therapieregime (Mono- vs. Kombinationstherapie, eskalierend vs. deeskalierend etc.) und Therapiezeiträume verglichen haben. Untersuchungen zu pharmakokinetischen und -dynamischen Aspekten fehlen ebenso wie gesicherte Dosisanweisungen unter den Bedingungen von Leber- und Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Dosisanpassung entsprechend der Kreatininclearance erfolgen (Dosierungsempfehlungen können über www.dosing.de abgerufen werden) [35,44,47-50].

Zurzeit stehen, stets unter Berücksichtigung lokaler Resistenzmuster und der individuellen Patientenverträglichkeit, die in Tabelle 5 aufgeführten Pseudomonas-wirksamen Antibiotika zur Verfügung. Bei intra-abdomineller Genese der Sepsis, bei der grundsätzlich Enterobacteriaceae, Enterokokken und Anaerobier eine Rolle spielen können, sollten Cephalosporine mindestens mit Metronidazol kombiniert werden. Ceftazidim bedarf in der Regel einer Ergänzung mit einem grampositiv wirksamen Antibiotikum. Ist eine Pneumonie ambulant erworben (CAP) müssen atypische Erreger wie Mykoplasmen und Legionellen durch eine Kombination mit einem Makrolidantibiotikum abgedeckt werden [51]. Bei der Urogenitalsepsis sind alle Substanzen (Tab. 5) einsetzbar, wobei bei diesen Patienten häufig eine antibiotische Vorbehandlung vorliegt, die beachtet werden muss. Die pseudomonaswirksamen Fluorchinolone (Ciprofloxacin; Levofloxacin) werden aufgrund der zunehmenden Resistenzlage bei Enterobacteriaceae und Pseudomonas nicht mehr als Monotherapie empfohlen. Zur gezielten The-

rapie bei nachgewiesener Empfindlichkeit des Erregers sind sie jedoch weiterhin geeignet (hit hard and get to the point). Im günstigen Fall kann nach Erregernachweis mit einer gezielten Antibiotikastrategie weiterbehandelt werden (Deeskalation, Fokussierung). Inwieweit die vielfach empfohlene Kombination von Betalaktamen mit Aminoglykosiden (synergistischer Effekt) zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse gegenüber der Monotherapie mit Betalaktamen führt, ist weiterhin umstritten. Zwei Metaanalysen mit unterdosierten Aminoglykosiden (Gentamycin 3 x 80 mg) zur gramnegativen Sepsis konnten keine Verbesserung der Überlebensrate zeigen. Vielmehr erhöhte die Gabe von Aminoglykosiden die Rate an Nierenversagen [52,53]. Wenn Aminoglykoside heute eingesetzt werden, so wird die einmal tägliche Dosis von 5-10 mg/kg KG für Gentamycin und Tobramycin sowie 25-30 mg/kg KG Amikacin für 3-5 Tage empfohlen (Ausnahme Sepsis bei Endokarditis) [54].

Ein kalkuliert gewähltes Antibiotikaregime sollte nach 48 h - maximal 72 h - eine positive Wirkung zeigen. Bei Nichtansprechen der Behandlung muss eine Therapieerweiterung (Kombinationstherapie) oder ein Antibiotikawechsel (andere Substanzklasse) erfolgen.

Die Gesamtdauer einer Antibiotikatherapie bei Sepsis richtet sich nach dem klinischen Verlauf, sollte aber 7 bis max. 10 Tage in der Regel nicht überschreiten. Bei klinischer Besserung und Remission des Organversagens sollte noch maximal 3-5 Tage weiterbehandelt werden. Die Dauer einer Antibiotikatherapie ist darüber hinaus abhängig von der auslösenden Grunderkrankung. So sind bei unkomplizierter VAP oder CAP in der Regel 8 Tage ausreichend, während bei Infektionen des ZNS Antibiotika meist mindestens 14 Tage (bis zu 8 Wochen) verabreicht werden müssen [55,56]. Inwieweit Biomarker wie das Procalcitonin zur Steuerung der Antibiotikatherapie bei schwerer Sepsis und septischem Schock geeignet sind, ist Gegenstand aktueller Studien (SISPCT-Studie Kompetenznetzwerk Sepsis). ▶

► Problemkeime wie MRSA, ESBL-Bildner oder multiresistente Pseudomonaden sind, wenn nicht eine entsprechende Anamnese vorliegt, meist nicht die primären Erreger, die eine Sepsis hervorrufen, können aber im Laufe der intensivmedizinischen Behandlung durch Selektion zu den relevanten Keimen werden. Die Behandlung muss in diesen Fällen unter engmaschigem mikrobiologischem Monitoring gezielt nach Antibiotogramm erfolgen (Fokussierung). Treten im Verlauf einer Antibiotikagabe profuse, mitunter blutige Durchfälle auf, die mit einem Wiederanstiegen der Entzündungsparameter assoziiert sind, muss differentialdiagnostisch eine pseudomembranöse Enterokolitis bedingt durch *Clostridium difficile* in Betracht gezogen werden. Insbesondere seit dem Auftreten von besonders virulenten *Clostridium-diff.*-Stämmen (16-23-fach erhöhte Toxin-A- und -B-Bildung) ist diese Komplikation, die mit einer Prävalenz von 3 % auftritt, für den kritisch kranken Intensivpatienten zur vitalen Bedrohung geworden [57]. In dem eher seltenen Fall, dass eine SIRS-Symptomatik ohne infektiöse Genese vorliegt (z. B. PCT normal) [58], sollte die Antibiotikatherapie zur Vermeidung von Resistenzen, Superinfektionen oder Medikamentennebenwirkungen beendet werden [21].

Supportive Therapie

Kreislauftherapie

Bei schwerer Sepsis und septischem Schock kommt es durch das generalisierte kapillare Leck, durch die Fehlverteilung in der Mikrozirkulation und durch externe Flüssigkeitsverluste zu einem ausgeprägten intravasalen Volumenmangel. Darüber hinaus ist die hämodynamische Situation durch einen niedrigen peripheren Widerstand und eine eingeschränkte myokardiale Pumpfunktion (septische Kardiomyopathie) gekennzeichnet. Gleichzeitig besteht ein erhöhter Sauerstoffbedarf der Gewebe, der durch das Herzkreislaufsystem gedeckt werden muss.

Ziel der sofortigen hämodynamischen Stabilisierung ist die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung eines adäquaten Sauerstoffangebots an die Körperzellen.

Monitoring

Obwohl der Nutzen eines erweiterten hämodynamischen Monitorings (transpulmonale Indikator dilution, Echokardiographie etc.) bezüglich der Überlebensrate bislang nicht gesichert wurde, ist nach Expertenmeinung dieses zur Steuerung der Volumen- und Vasopressortherapie sinnvoll [5]. Standardzielparameter der hämodynamischen Therapie sind:

- MAP >65 mm Hg,
- ScvO₂ >70 %,
- Laktat <3 mmol/l,
- Urinproduktion >0,5 ml/kg/h.

Ein neuer, genauerer Parameter bezüglich der Gewebepfusion bei bereits erreichten ScvO₂ >70 % könnte die zentralvenös-arterielle Kohlendioxidpartialdruckdifferenz

$$[P(cv-a)CO_2 <6 \text{ mm Hg}/0,8 \text{ kPa}]$$

sein. Ein Wert >6 mm Hg/≅ 0,8 kPa soll eine noch nicht ausreichende Gewebepfusion anzeigen [59,60].

Volumenersatz

Die Bedeutung der schnellen und an definierten Zielen (ScvO₂ >70 %) orientierten hämodynamischen Stabilisierung wurde durch die Studie von Rivers belegt. Nach dem Konzept der Early Goal Directed Therapy werden Volumenersatz, Erythrozytenkonzentrate, positiv inotrope Substanzen und Vasopressoren in einem einfachen Therapiealgorithmus in wenigen Stunden (< 6 h) eingesetzt. Dieses Maßnahmenbündel führte zur signifikanten Reduktion der Letalität bei schwerer Sepsis und septischem Schock um 16 % [61]. Volumen zum Ausgleich des intravasalen Volumenmangels und zur Steigerung der myokardialen Vorlast wird als primäre Komponente dieses Konzepts angesehen. Zum Thema Volumenersatz gibt es eine lange Kontroverse bezüglich des Einsatzes von kristallinen oder kolloidalen Lösungen. Während in experimentellen Arbeiten häufiger Vorteile von kolloidalen Lösungen beschrieben wurden [62-67], konnten diese Effekte in klinischen Studien nicht bestätigt werden [26,68-70].

Die VISEP-Studie, eine an den genannten definierten physiologischen Ziel-Parametern orientierte Studie, zeigte keine Vorteile eines Volumenersatzkonzepts mit einer kolloidalen Komponente (10 % Hydroxyethylstärkelösung 200.000/0.5) im Vergleich zu einem ausschließlich kristallinen Volumenkonzept bezüglich der Mortalität und Morbidität. Die Zielparameter wurden mit beiden Volumenersatzregimen gleich schnell erreicht, wobei lediglich am ersten Behandlungstag ein signifikanter Mehrbedarf von 1.000 ml in der kristallinen Gruppe bestand [26]. Dieser Befund legt nahe, dass die kolloidosmotischen Effekte kolloidaler Lösungen, zumindest bei septischen Patienten klinisch nicht relevant sind. Darüber hinaus kam es in der Gruppe der mit HES behandelten Patienten zu vermehrtem Nierenversagen, was bereits eine frühere Arbeit von Schortgen et al. beschrieb [26,71]. Inwieweit diese Studienergebnisse auf andere Hydroxyethylstärkelösungen oder andere Konzentrationen- ►

► nen (in der VISEP-Studie wurde eine hyperonkotische Lösung verwendet) übertragen werden können, ist unklar. Momentan kann bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock oder vorbestehend eingeschränkter Nierenfunktion die Anwendung von Hydroxyethylstärkelösungen nicht empfohlen werden [26,72,73].

Als kristalline Lösungen sollten balancierte Lösungen mit physiologischer Chloridkonzentration zur Vermeidung der hyperchlorämischen Azidose verwendet werden [74]. Für die initiale Stabilisierung wird die Applikation von mindestens 1.000 ml balancierter kristalliner Lösung, evtl. kombiniert mit 500 ml ebenfalls balancierter kolloidaler Lösung, über 30 min unter entsprechendem Monitoring empfohlen. Die weiterführende Volumen- und Flüssigkeitstherapie erfolgt nach Wirkung und Toleranz der applizierten Menge.

Zusammenfassend ist es wesentlich wichtiger, sehr schnell (<6 h) eine ausreichende Menge an Volumen zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung eines adäquaten Sauerstoffangebots zu applizieren als auf vermeintliche, meist theoretische substanzspezifische Wirkungen zu hoffen.

Inotropika

Dobutamin, ein synthetisches Katecholamin mit β -adrenerger Wirkung, wird wegen seiner ausgeprägten positiv inotropen Effekte am Myokard in der Therapie der myokardialen Insuffizienz und beim kardiogenen Schock eingesetzt. Bei Sepsis und septischem Schock wird Dobutamin primär zur Steigerung der myokardialen Pumpfunktion respektive der Kompensation der septisch-induzierten, kardialen Dysfunktion eingesetzt [75,76]. Nach neueren Studien kann Dobutamin die Mikrozirkulation unabhängig von seinen systemischen Effekten direkt verbessern [77-79]. Inwieweit diese Effekte in der Mikrozirkulation für die Prognose der Patienten tatsächlich eine Rolle spielen, ist noch unklar.

Der in Deutschland noch nicht zugelassene Calciumsensitizer Levosimendan, der seine positiv inotrope Wirkung unabhängig von den β -Adrenorezeptoren entfaltet, wurde in experimentellen Sepsismodellen und in einer kleinen klinischen Studie mit Erfolg zur Behandlung der rechts- und linksventrikulären Insuffizienz eingesetzt. Darüber hinaus konnte Levosimendan den Blutfluss im Bereich der Splanchnikuszirkulation erhöhen [80-82]. Für einen routinemäßigen Einsatz gibt es jedoch keine Daten und damit keine Indikation.

Vasopressoren

Führt die durchgeführte Volumenersatztherapie nicht zu einem ausreichenden Perfusionsdruck der Organe (MAP >65 mm Hg), sind vasopressorische Substanzen indiziert. Bislang wurden Dopamin und Noradrenalin als gleichwertige Vasopressoren zur Aufrechterhaltung des Perfusionsdrucks der Organe empfohlen [21]. Da jedoch Dopamin zu einer Verschlechterung der Mikrozirkulation in der Darmmucosa führen kann und die Ausschüttung verschiedener Hormone der neurohypophysären Achse beeinträchtigt sowie in einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert war, favorisieren die S2-Leitlinien der Deutschen Sepsisgesellschaft Noradrenalin als den Vasopressor der ersten Wahl [5,83]. Adrenalin kann ebenfalls im septischen Schock eine Stabilisierung des Kreislaufs bewirken, sollte aber wegen der erheblichen selektiven Minderperfusion im Splanchnikusbereich und der proarrhythmogenen Wirkung nicht eingesetzt werden [5,84,85].

Vasopressin (0.03-0.04 U/min) wurde in einer Reihe von kleinen Studien und Fallserien zur hämodynamischen Stabilisierung beim septischen Schock eingesetzt [86,87]. Die Daten der VASST-Studie zeigen lediglich bei Patienten mit niedriger Noradrenalinkonzentration (<0,14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) positive Ergebnisse von Vasopressin bezüglich des Überlebens [88]. Dagegen liegen experimentelle Untersuchungen vor, die eine dramatische Reduktion der Mikrozirkulation zeigen [89]. Vasopressin ist derzeit nur im Sinne einer Ultima Ratio im catecholaminrefraktären Schock indiziert.

Transfusionstherapie

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ist bezüglich der Erhöhung des Sauerstoffangebots an die Zellen ein logischer Ansatz, bleibt jedoch aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse und dem Transfusionsrisiko umstritten. Bei unselektierten kritisch Kranken führte ein restriktives Transfusionsverhalten von Erythrozytenkonzentraten bis zu einem Transfusionstrigger von 7,0 g/dl / 4,4 mmol/l nicht zu einer Erhöhung der Letalität [90]. Auf der anderen Seite wurden in der Rivers-Studie in der Therapiegruppe signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate innerhalb der ersten 6 h verabreicht, so dass zumindest die initiale Erythrozytentransfusion zur verbesserten Überlebensrate beigetragen hat [61]. Aus den Daten der SOAP-Studie ergibt sich, dass die Erythrozytentransfusion bei septischen Patienten kein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität ist. Vielmehr zeigte die Analyse eine höhere 30-Tage-Überlebensrate in der Transfusionsgruppe [91]. Aus diesen Ergebnissen kann man folgern, dass bei einer normalen Gewebepfusion ($\text{ScvO}_2 >70\%$, Laktat <3 mmol/l) und bei Abwe-

► senheit einer koronaren Herzerkrankung oder Blutung eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten nur bei einem Hb unter 7,0 g/dl / 4,4 mmol/l indiziert ist. In der Situation der Sauerstoffminderversorgung ($ScvO_2 < 70\%$, Laktat > 3 mmol/l) sollte neben dem Volumenersatz auch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten zur Verbesserung der nutritiven Gewebepfusion erfolgen, wobei als Zielparameter dienen: $ScvO_2 > 70\%$, $SvO_2 > 65\%$, Hk 30 %. Die Applikation von Erythropoetin ist bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nicht indiziert [5,21,35].

Im Rahmen von schwerer Sepsis und septischem Schock kommt es häufig zur Beeinträchtigung von Gerinnungsparametern (Quick, Antithrombin-III, Thrombozyten). In Abwesenheit einer klinisch manifesten Blutung sind Gerinnungsprodukte (FFP, Antithrombin-III etc.) zur Korrektur der abnormen Werte nicht indiziert [5,21]. Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten hängt stark von der aktuellen Blutungssituation ab, so ist eine Thrombozytensubstitution bei Thrombozyten $> 50.000/mm^3$ ($> 50 \times 10^9/l$) nur dann indiziert, wenn chirurgische Eingriffe oder Interventionen mit einem signifikanten Blutungsrisiko durchgeführt werden sollen. Bei einer Thrombozytenzahl von $5.000-30.000/mm^3$ ($5-30 \times 10^9/l$) ist eine Substitution indiziert, wenn der Patient blutet oder ein signifikantes Blutungsrisiko besteht. Bei Plättchenzahlen unter $5.000/mm^3$ ($< 5 \times 10^9/l$) ist in aller Regel eine Thrombozytensubstitution erforderlich [21]. Insgesamt sollte die individuelle Situation des Patienten bei der Indikation von Blutprodukten berücksichtigt werden.

Eine hämodynamische Stabilisierung und damit Erhöhung des Sauerstoffangebotes mit Volumen, Inotropika, Vasopressoren und Sauerstoffträgern sollte individuell entschieden werden und ist immer dann indiziert, wenn Zeichen einer nutritiven Minderversorgung ($ScvO_2 < 70\%$; $SvO_2 < 65\%$, Serumlaktat > 3 mmol/l, MAP < 65 mm Hg) bestehen.

Beatmung

Aufgrund des erhöhten Sauerstoffbedarfs der Organe, der vermehrten CO_2 -Produktion durch die generalisierte Entzündungsreaktion und der septischen Enzephalopathie ist die Indikation zur Sauerstoffapplikation respektive zur Intubation und kontrollierten Beatmung eher großzügig zu stellen, um eine adäquate Sauerstoffaufnahme zu gewährleisten. Eine pulsoximetrische Sauerstoffsättigung über 90 % ist nach Expertenmeinung anzustreben.

Liegt bei septischen Patienten ein Acute Lung Injury (ALI) oder Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) vor, so ist eine mechanische Beatmung mit 6 ml/kg KG ideales Körpergewicht und einem Plateaudruck von < 30 mbar (protektive Beatmung) durchzuführen [92].

Ob die protektive Beatmung auch bei Patienten ohne ALI oder ARDS die Morbidität oder Mortalität beeinflusst, ist prospektiv in Studien nicht untersucht. Es gibt jedoch Hinweise, dass eine Beatmung, die höhere Tidalvolumina und höhere Beatmungsdrücke zulässt, häufiger zum Lungenversagen (ALI/ARDS) führt (Ventilator assoziierte Lungenschädigung) [93,94]. Eine durch die niedrigen Tidalvolumina induzierte Hyperkapnie (permissive Hyperkapnie) kann toleriert werden, solange eine metabolische Kompensation der Azidose möglich ist und keine Kontraindikation (Hirndruck) vorliegt [21,92,95].

Zur Vermeidung von Alveolenkollaps (Atektasenbildung) und zur Verhinderung eines zyklischen Kollabierens und Wiedereröffnens der Alveolen wird eine Beatmung mit positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) einstimmig befürwortet [21,96,97]. Für die Einstellung des PEEP-Niveaus gibt es jedoch keine klaren Kriterien, wobei ein höherer PEEP möglicherweise günstig sein könnte [92,97-99]. Die Anwendung zusätzlicher Maßnahmen zur Verbesserung der Oxygenierung wie Bauchlagerung, Stickstoffmonoxidinhalation oder extrakorporale Lungenersatzverfahren sollten auf die Behandlung hypoxischer Krisen beschränkt bleiben („Rescue Therapie“) [100-103]. Eine längerfristige Anwendung von Muskelrelaxanzien zur Erleichterung der Beatmung ist nur in Ausnahmefällen indiziert [21]. Die Entwöhnung vom Respirator sollte so früh wie möglich erfolgen, wenn der Patient hämodynamisch stabil, ausreichend oxygeniert und neurologisch adäquat ist. Ein täglicher Spontanattemptsversuch sowie ein an die lokalen Gegebenheiten angepasstes Entwöhnungsschema können die Respiratorentwöhnung beschleunigen und erleichtern [104,105].

Ernährung und metabolische Kontrolle

Die Ernährung ist unter dem Aspekt der Erhaltung der Immunkompetenz eine sehr wichtige supportive Therapiemaßnahme für die Überwindung der Sepsis. Neben der Kalorienzufuhr zur Energiegewinnung (ATP-Produktion) müssen Substrate für den Stoffwechsel (z.B. Aminosäuren, Vitamine, Spurenelemente etc.) bereitgestellt werden, um Defizite zu vermeiden respektive bei erhöhtem Bedarf spezielle Substrate in ausreichender Menge zur Verfügung zu ►

► stellen („stoffwechseladaptierte Ernährung“) [106, 107]. Leider liegen kontrollierte Studien bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nicht vor, so dass die Leitlinien der DGEM zur enteralen und parenteralen Ernährung für das Kollektiv aller Intensivpatienten formuliert sind [107,108]. Die Frage, ob ein Patient enteral oder parenteral ernährt werden soll, richtet sich nach unterschiedlichen Gesichtspunkten (intestinale Toleranz, jejunale Ernährung möglich, Ernährungszustand, Dauer der enteralen Nahrungskarenz, hämodynamische Stabilität u.a.), so dass heute das „oder“ durch ein „und“ ersetzt werden sollte, da sich beide Konzepte sinnvoll ergänzen. Die enterale Ernährung (EE) stellt die physiologische Form der Nahrungszufuhr dar, kann Funktion und Struktur der Darmzotten erhalten und dadurch die lokale Immunkompetenz im Darm verbessern [109]. Sollte die enterale Nahrungszufuhr voraussichtlich innerhalb von 5-7 Tagen nicht ausreichend möglich sein, so ist eine zusätzliche parenterale Ernährung (PE) indiziert. Bei Patienten mit vorbestehender Mangelernährung ist die PE sofort zu beginnen [108]. Die enterale Ernährungstherapie beginnt bestenfalls innerhalb von 24 h nach hämodynamischer Stabilisierung. Bereits eine enterale Zufuhr von 500 kcal/d hat einen positiven Effekt auf die gastrointestinale Barrierefunktion [107, 110]. Eine allgemeingültige Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden, da neben der gastrointestinalen Toleranz (Aspirationsvolumina, Erbrechen) auch die metabolische Toleranz (Blutzuckerspiegel, Triglyceridspiegel) zu berücksichtigen ist. Zur parenteralen Ernährung sollten kritisch Kranke eine Mischung aus Aminosäuren, Kohlenhydraten, Fett, Elektrolyten und Mikronährstoffen erhalten [108]. Die Energiezufuhr wird dabei an den dynamischen Verlauf der Erkrankung angepasst (stoffwechseladaptierte Ernährung), wobei als Richtwert in der Frühphase 20-25 kcal/kg KG/d angenommen werden. Zur Steuerung der Ernährung dient ein Blutzuckerwert zwischen 80mg/dl / 4,4 mmol/l und 150mg/dl / 8,3 mmol/l. Eine zu hohe Glukosezufuhr (>5 g/kg KG/d) sollte wegen der damit einhergehenden Komplikationen vermieden werden [5,108]. Eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bei septischen Patienten durch immunmodulierende Substrate kann aufgrund der widersprüchlichen Datenlage derzeit nicht empfohlen werden [107,108,111-114]. Bei septischen Patienten, die länger als fünf Tage parenteral ernährt werden müssen, ist ein Einsatz von Glutamindipeptiden in einer Dosierung von 0,3-0,4 g/kg KG/d indiziert [108,115]. Um allen Aspekten der Ernährungstherapie beim septischen Patienten Rechnung zu tragen, ist die Erstellung eines individuellen Ernährungsplanes vom Vorteil.

Intensivierte Insulintherapie

Mit der 2001 von van den Berghe et al. publizierten Studie zur intensivierten Insulintherapie mit Wiederherstellung einer Normoglykämie von 80-110 mg/dl / 4,4-6,1 mmol/l bei postoperativen vorwiegend herzchirurgischen Intensivpatienten, wurde ein neues Kapitel in der Therapie von kritisch kranken Patienten aufgeschlagen [24]. Die Tatsache, dass eine Normoglykämie mit einer verbesserten Überlebensrate assoziiert war (absolute Reduktion um 3,4 %) erschien überzeugend, so dass dieses Therapiekonzept rasch auf alle anderen Intensivpatienten übertragen wurde. In einer Nachfolgestudie aus der gleichen Arbeitsgruppe bei internistischen Intensivpatienten konnten die positiven Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden, es traten vielmehr gehäuft Hypoglykämien (18 % vs. 6,2 %) auf [25]. In der bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock durchgeführten VISEP-Studie ließen sich keine positiven Effekte einer intensivierten Insulintherapie (80-110 mg/dl / 4,4-6,1 mmol/l) bezüglich Morbidität und Mortalität zeigen. Das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien (<40 mg/dl / 2,2 mmol/l) trotz engmaschiger Kontrolle der Blutzuckerspiegel führte nach einer Interimsanalyse bei fehlender Wirksamkeit zum Studienabbruch [26]. Nach den negativen Ergebnissen der NICE-SUGAR-Study, die eine Zunahme der Mortalitätsrate um absolut 2,6 % in der intensivierten Insulintherapiegruppe zeigte, ist das Konzept der „Intensivierten Insulintherapie“ grundsätzlich in Frage gestellt [27].

Eine Insulintherapie wird zur Therapie von Blutzuckerwerten >150-180 mg/dl / 8,3-10 mmol/l von Experten befürwortet [5,21,26,27]. Für die Einstellung des Blutzuckerspiegels ist eine vorsichtige Titration mit Insulin (z.B. kontinuierlich über Spitzenpumpe) und in jedem Fall eine engmaschige Blutzuckerüberwachung erforderlich (z.B. initial alle 60 min), da die klinischen Zeichen einer Hypoglykämie bei analgosedierten Patienten nicht zu erkennen sind. Kann bei septischen Patienten trotz hoch dosierter Insulingabe keine Blutzuckerkontrolle erreicht werden (BZ >180 mg/dl / 10 mmol/l), ist die intravenöse Glukosezufuhr zu reduzieren. Eine Insulintherapie ohne gleichzeitige Glukosezufuhr oder stabile enterale oder parenterale Ernährung sollte nicht durchgeführt werden (Hypoglykämiegefahr). Zur erfolgreichen und risikoarmen Insulintherapie kann ein an die lokalen Verhältnisse angepasster Algorithmus hilfreich sein. Letztlich ist jedoch ungeklärt, welcher Blutzuckerbereich für einen septischen Patienten optimal ist.

► Organersatzverfahren

Extrakorporale Organersatzverfahren stehen in der Intensivmedizin für Niere, Lunge und in ausgewählten Spezialindikationen für Leber (bridging for transplant) oder Herz (assist devices, bridging for transplant) zur Verfügung. Während der extrakorporale Lungenersatz spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben sollte, kann die kontinuierliche Hämofiltration oder Hämodiafiltration in der Regel auf allen Intensivstationen durchgeführt werden.

Die Kombination von Sepsis und akutem Nierenversagen (ANV) ist bezüglich des Überlebens der septischen Erkrankung prognostisch besonders ungünstig, da die Sterblichkeit von Sepsis mit ANV auf bis zu 70 % im Vergleich zu septischen Patienten ohne ANV (45 %) deutlich ansteigt [116]. Die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) oder die intermittierende Hämodialyse mit einer Ultrafiltrationsrate von 35 ml/kg/h sollten der Standard in der Behandlung des ANV bei Intensivpatienten sein, wobei kein Verfahren eindeutige Vorteile bietet. Dabei sind Filterlaufzeiten von 24-36 h anzustreben. Bei hämodynamisch instabilen Patienten kann eine CVVH besser verträglich sein [5,21,117,118]. In der praktischen Durchführung ist bei hohen Ultrafiltrationsraten besonders sorgfältig auf die korrekte Bilanzierung zu achten.

Die Elimination von bakteriellen Toxinen und inflammatorischen Sepsismediatoren stellen theoretisch zwei zusätzliche Ansatzpunkte für extrakorporale Blutreinigungsverfahren dar. Während der Einsatz von Endotoxinabsorbentien bislang klinisch nicht erfolgreich war [119], scheinen synthetische High-Flux-Filter (High-Cut-Off-Membranen) eine effektive Entfernung von Sepsismediatoren (z.B. TNF, IL-1, IL-6, PAF etc.) zu ermöglichen. In einer Untersuchung zur frühen isovolämischen Hämofiltration (45 ml/kg/h) bei oligurischen Patienten mit septischem Schock konnten positive Effekte bezüglich Gasaustausch, Hämodynamik, und der 28-Tage-Überlebensrate gezeigt werden [118,120]. Die Anwendung der sogenannten Pulse-High-Volume-Haemofiltration (PHVHF) (Ultrafiltrationsrate: 85 ml/kg/h für 6 h, Basalrate 35 ml/kg/h) zeigte ebenfalls viel versprechende Ergebnisse bezüglich Stabilisierung der Hämodynamik und der Mortalität in einer kleinen Gruppe von Patienten mit schwerer Sepsis [121].

Für einen Einsatz bei allen Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock im Sinne einer Toxin- und Mediatorenelimination -unabhängig vom Vorliegen eines ANV- liegen jedoch noch zu wenige Daten vor, um diese Verfahren empfehlen zu können.

Adjunktive Therapiemaßnahmen

Adjunktive Therapiemaßnahmen sind Behandlungsmaßnahmen, die zusätzlich zur Standardtherapie, bestehend aus kausaler Therapie und supportiver Therapie, bei einem Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock indiziert sind. Auf diesem Feld sind in den letzten beiden Jahrzehnten große Anstrengungen unternommen worden, um ein spezielles Sepsismedikament ("magic bullet") oder ein spezielles Therapieverfahren zu finden, welches die Morbidität und Mortalität entscheidend senkt. Von den vielen Ansätzen sind bis dato nur wenige übrig geblieben (Tab. 3).

Rekombinantes aktiviertes Protein C (rhAPC)

Rekombinantes aktiviertes Protein C (rhAPC) (Drotrecogin alfa) führte in einer kontinuierlich über 96 h applizierten Dosis von 24 µg/kg/h bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock (APACHE-II-Score >24 respektive mindestens 2 Organversagen) zu einer Reduktion der Gesamtmortalität um absolut 6,1 % [122]. Diese positiven Effekte von rhAPC bezüglich der Überlebensrate sind vermutlich auf kombinierte antiinflammatorische, antikoagulative und profibrinolytische Wirkmechanismen in der Mikrozirkulation zurückzuführen [122-124]. Das "magic bullet" der Sepsistherapie schien mit dieser Substanz gefunden zu sein. In weiteren Studien konnten jedoch die beschriebenen Vorteile für rhAPC (Drotrecogin alfa) bei Patienten mit geringerem Mortalitätsrisiko (APACHE-II-Score <25) nicht reproduziert werden [125-127]. Darüber hinaus kann die Substanz ein bestehendes Blutungsrisiko (intrakranielle Blutungen) erhöhen, so dass die Anwendung der Substanz aktuell heftig diskutiert wird und eine Bestätigungsstudie, wie von der EMEA gefordert, gegenwärtig durchgeführt wird [122,126,128-131]. Zum jetzigen Zeitpunkt sollte die Substanz nur entsprechend der Zulassung respektive der Empfehlung der EMEA eingesetzt werden: Erwachsene, frühzeitiger Therapiebeginn innerhalb 24 h nach Beginn der Organdysfunktion, mindestens 2 Organversagen unter Beachtung der Kontraindikationen laut Zulassung [21,127,129,130].

Glukokortikosteroide

Glukokortikosteroide wurden schon frühzeitig zur Bekämpfung der hyperinflammatorischen Reaktion bei schwerer Sepsis und septischem Schock eingesetzt. Die mit hochdosierten Glukokortikoiden durchgeführten Studien zeigten jedoch unisono keine Vorteile für die Patienten, so dass eine hochdosierte Gabe bei schwerer Sepsis und septischem Schock nicht indiziert ist [5,132,133]. Im Gegensatz dazu erschien ►

► Hydrokortison in einer Dosis von 200-300 mg/d innerhalb 24 h nach Beginn des septischen Schocks positive Effekte bezüglich Morbidität (Reduktion des Vasopressorbedarfs) und Mortalität zu besitzen [133-136]. Der Wirkmechanismus von Hydrokortison wird in einer Substitution der septisch induzierten Nebennierenrindeninsuffizienz (critical illness related corticosteroid insufficiency, CIRCI) gesehen, so dass die ersten positiven Ergebnisse bei Patienten mit per ACTH-Test und Kortisolbestimmung nachgewiesener Nebennierenrindenfunktionsstörung erzielt wurden [133,136,137]. Wegen der schwierigen Interpretation der Testergebnisse in der Sepsis und der nicht ubiquitären Verfügbarkeit der Tests in der Routine wird dieses Vorgehen jedoch nicht mehr empfohlen [5,21]. Die „Corticus-Studie“, die größte Studie zur Anwendung von Hydrokortison (50 mg Hydrokortison alle 6 h; Gesamtdosis 200 mg/d) bei septischem Schock, zeigte lediglich eine schnellere Überwindung der Schocksymptomatik, aber keine Verbesserung der Überlebensrate. Auch die Patienten mit fehlender ACTH-Antwort profitierten nicht von der Hydrokortisonsubstitution. Vielmehr traten häufiger Superinfektionen einschließlich neuer Sepsisepisoden auf [138]. Auf dem Boden der bis heute vorliegenden, widersprüchlichen Studienergebnisse ist die Applikation von Low-Dose-Hydrokortison (200-300 mg/24 h) bei Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht generell zu empfehlen. Wird Hydrokortison als Ultima Ratio zur Überwindung des septischen Schocks eingesetzt [137], müssen die Risiken der vielfältigen Nebenwirkungen sorgfältig abgewogen werden und die Dauer und Dosis der Kortikosteroidapplikation auf ein Mindestmaß beschränkt bleiben.

Selen

Das essentielle Spurenelement Selen reguliert als Antioxidans zentrale Stoffwechselfvorgänge in der Endothelzelle. In der Sepsis werden im Rahmen der inflammatorischen Reaktion reaktive Sauerstoffspezies überproportional freigesetzt, was zu einem Verbrauch von körpereigenen Antioxidanzien (vermindertes Redox-Potential) und gleichzeitig zu einer Gewebsschädigung durch die Sauerstoffradikale führen kann. Die Gabe des Antioxidans Selen allein oder in Kombination mit anderen Antioxidanzien stützt sich auf wenige Studien mit kleinen Fallzahlen, so dass deren Metaanalyse eine große prospektive Studie fordert [139]. Die SIC-Studie mit Selen, als anorganisches Natriumselenit verabreicht, in einer Dosis von 2.000 µg/Tag¹ und 1.000 µg/Tag über 13 Tage zeigte eine Reduktion der Mortalität in der Subgruppe der Patienten mit septischem Schock [140]. Aufgrund dieser Daten wird vom Kompetenznetzwerk Sepsis eine

prospektive, randomisierte Studie zur Wirksamkeit von Natriumselenit bei schwerer Sepsis und septischem Schock durchgeführt. Zurzeit kann Selen jedoch noch nicht generell empfohlen werden [5], wobei das geringe Nebenwirkungspotential der Substanz eher für einen Einsatz spricht.

Immunglobuline

Nach 25 Jahren experimenteller und klinischer Forschung zum Einsatz von Immunglobulinen (IVIG) gibt es aufgrund der widersprüchlichen Studienergebnisse keine Empfehlung für die Anwendung von Standard-IgG-Präparaten bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock [5,141,142]. Betrachtet man die verschiedenen postulierten Wirkmechanismen von IVIG, wie z.B. Bindung von Lipopolysacchariden (LPS), Steigerung der Phagozytoseaktivität, Komplementaktivierung, Modulation der Zytokinantwort, synergistische Wirkung mit Antibiotika und - vielleicht am wichtigsten - die Neutralisation von Endo- und Exotoxinen verschiedener Mikroorganismen, ergeben sich bislang ungeklärte Fragen nach der adäquaten Dosis und dem richtigen Zeitpunkt der Applikation. Sollten IVIG in der Frühphase zur Neutralisation von Bakterien, Endotoxinen und inflammatorischen Zytokinen oder erst in der Phase der Immundepression gegeben werden? Einen Fortschritt in dieser Problematik stellen offensichtlich IgM-angereicherte IVIG-Präparate dar, die im Trend positive Ergebnisse zeigten [143,144]. Insbesondere scheinen chirurgische Patienten mit durch gramnegative Mikroorganismen bedingtem septischem Schock zu profitieren. Darüber hinaus ergab eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 8 Studien mit über 600 Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil durch IgM-angereicherte IVIG bei neonatalen und erwachsenen Sepsispatienten [145]. Wenn man sich also zu einer Therapie mit IVIG entschließt, sollte dies frühzeitig und mit einem IgM-angereicherten Präparat erfolgen [5,145].

Allgemeine Therapiemaßnahmen

Neben den speziellen Behandlungsmaßnahmen sind auch beim Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock einige allgemeine intensivmedizinische Therapiemaßnahmen, die nicht speziell für die Sepsis evaluiert wurden aber doch allgemein verbreitet sind, unverzichtbar.

Analgesedierung

Eine Analgesedierung ist bei Intensivpatienten aus verschiedenen Gründen (Schmerzen, Tubus-, Beatmungstoleranz, psychische Abschirmung, Anxiolyse etc.) erforderlich. Dabei sollten jedoch für Sedierung und Analgesie patientenindividuell Behandlungs- ►

- ▶ ziele festgelegt werden und ein klinisches Monitoring der Sedierung (z.B. Ramsey-Score) etabliert sein. Die Patienten sollten schmerzfrei und entspannt und dabei so wach wie möglich sein (Sedierungspausen). Der Einsatz von Sedierungsprotokollen kann hierfür hilfreich sein [5].

Thromboseprophylaxe

Schwerkranke, immobilisierte Patienten auf einer Intensivstation haben ein deutlich erhöhtes Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose [146]. Die Häufigkeit des Auftretens lässt sich durch eine pharmakologische Prophylaxe signifikant senken, so dass eine Prophylaxe mit unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularem Heparin empfohlen wird. Beim Vorliegen von Kontraindikationen für Heparin können mechanische Prophylaxesysteme verwendet werden [5,21,147].

Stressläsionsprophylaxe

Die Wirksamkeit einer medikamentösen Stressläsionsprophylaxe zur Prävention gastrointestinaler Blutungen bei Intensivpatienten ist erwiesen. H₂-Rezeptorantagonisten sind dabei effektiver als Sucralfat [148]. Für Protonenpumpeninhibitoren liegen bislang zwei Studien bei kritisch Kranken vor, die eine Gleichwertigkeit mit H₂-Blockern zeigen [149]. Obwohl diese Daten bei gemischten intensivmedizinischen Populationen erhoben wurden, erscheint es gerechtfertigt, diese Ergebnisse auch auf septische Patienten zu übertragen. Bei der Anwendung einer effektiven Stressulcusprophylaxe bleibt die Risikoabwägung zwischen gastrointestinaler Blutung und dem erhöhten Risiko einer beatmungsassoziierten Pneumonie bestehen. Eine enterale Ernährung wird als unterstützende Maßnahme einer Ulcusprophylaxe angesehen, kann jedoch die pharmakologische Ulcusprophylaxe nicht ersetzen [5,21].

Fiebersenkung

Die Steigerung der Körpertemperatur als Antwort auf eine Infektion ist eine phylogenetisch alte Reaktion und damit offensichtlich für den Organismus hilfreich. Auf der anderen Seite geht Fieber (>38,3 °C) mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf, einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei Intensivpatienten einher. Bis heute ist jedoch ungeklärt, ob Fieber nur als Marker einer infektiösen Grunderkrankung betrachtet werden sollte oder ob Fieber selbst pathologische Veränderungen verursacht oder ob die erhöhte Körpertemperatur ein überlebenswichtiger Abwehrmechanismus bei Infektionen ist [150,151]. In einer Studie an Sepsispatienten konnte gezeigt werden, dass die Mortalität bei hypothermen Sepsisverläufen höher war als bei Patienten, die in der Lage waren, Fieber zu entwickeln

[152]. Darüber hinaus kann Fieber die Abwehrlage eines infektiösen Patienten optimieren und bakterio-statisch wirken [153], so dass eine Fiebersenkung diese physiologische Abwehrreaktion verhindert und möglicherweise eher schadet als nutzt. Nach bisherigen Erkenntnissen ist anzunehmen, dass eine Körpertemperatur >40 °C sich negativ auf Krankheitsverlauf und Immunität auswirkt, so dass an dieser Grenze die Körpertemperatur gesenkt werden sollte. Ein Zielkorridor von 36-39 °C erscheint günstig, wobei zusätzlich unklar ist, mit welcher antipyretischen Therapie dieser Zielbereich am besten erreicht werden kann. Mit Ausnahme von Patienten mit erhöhtem Hirndruck, deren Temperatur 37 °C nicht überschreiten sollte, ist bei infektiösen Patienten bis zu einer Körpertemperatur von 39 °C eine Senkung des Fiebers eher nicht zu empfehlen [151]. Prospektive Outcome-Studien zu dieser Fragestellung gibt es jedoch nicht.

Tab. 6: Kernaussagen.

- Zeit ist Leben! Verliere keine Zeit!
- Erzwing die Diagnose und handle sofort danach!
- Eliminiere den Sepsisherd mit Skalpell und Antibiotika!
- Biete dem Gewebe genügend Sauerstoff und Substrate an!
- Unterstütze alle Körperfunktionen, um möglichst physiologische Zustände zu erreichen!
- Vermeide zusätzliche Komplikationen!
- Reduziere die Invasivität der Therapie nach Überwindung der Sepsis so rasch wie möglich!

Literatur


1. **Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 - 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-1554.
2. **Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al.** 2001SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29(4):530-538.
3. **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1310.
4. **Engel C, Brunkhorst F, Bone HG et al.** Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33:606-618.
5. **Reinhart K, Brunkhorst F, Bone HG et al.** Diagnose und Therapie der Sepsis. *Anaesthesist* 2006;55(S1):43-56.
6. **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;28:108-121.
7. **ACCP/SSC Consensus Conference Committee.** Definition for sepsis and multiorgan failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20(6):864-869.
8. **Gaini S, Koldkjaer OG, Pedersen C, Pedersen S.** Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive Protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2006;10(R53):1-10.
9. **Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P et al.** Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1166-1169.
10. **Sakr Y, Burgett U, Nacul E, Reinhart K, Brunkhorst F.** Lipopolysaccharide binding protein in surgical intensive care unit: A marker of sepsis? *Crit Care Med* 2008;36:2014-2002. ▶

- **11. Villar J, Maca-Meyer, Perez-Mendez L, Flores C.** Bench to bedside review: Understanding genetic predisposition to sepsis. *Crit Care* 2004;8:180-189.
- 12. Kumpf O, Schuhmann RR.** Genetic influence on bloodstream infections and sepsis. *Int J Antimicrob Agent* 2008;325:44-50.
- 13. Tang BM, Huang SJ, McLean AS.** Rethinking Sepsis: New Insights from Gene Expression Profiling Studies. In: Vincent J.L., editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. 1 ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2009 p. 3-13.
- 14. Moerer O, Plock E, Magbor U et al.** A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care* 2007;11:69-79.
- 15. Rossi C, Simini B., Brazzi L et al.** Variable costs of ICU patients: a multicenter prospective study. *Intensive Care Med* 2006;32(4):545-552.
- 16. Zack JE, Garrison T, Trovillion E, et al.** Effect of education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crypt Care Med* 2002;30(11):2407-2412.
- 17. Salahuddin N, Zafar A, Sukhyani L, et al.** Reducing ventilator-associated pneumonia rates through staff education programme. *J Hosp Infect* 2004;57(3):223-227.
- 18. 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.
- 19. Schulze MC, Gastmeier P, Geffers C, Rüden H.** Handbuch für Surveillance von nosokomialen Infektionen nach Methoden des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System KISS. 1 ed. Nomos Verlagsgesellschaft; 2002.
- 20. Drakulovic MM, 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;354:1851-1858.
- 21. Dellinger RP, Levy MM, Carlet J et al.** Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* DOI 10.1007/s00134-007-0934-2. 2008. Ref Type: Electronic Citation
- 22. 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;323:773-776.
- 23. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U.** Should immunonutrition become routine in critically ill patients? *JAMA* 2001;286:944-953.
- 24. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al.** Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-1367.
- 25. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al.** Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-461.
- 26. Brunkhorst F, Engel C, Bloos F et al.** Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125-139.
- 27. NICE-SUGAR Study Investigators FS, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al.** Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360(13):1346-1349.
- 28. Griesdale D, de Souza RJ, van Dam RM et al.** Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180:821-827.
- 29. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A.** Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systemic review of randomized controlled trial. *BMJ* 1998;316:1275-1285.
- 30. de Jonge E, Schultz MJ, Spaanjar 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;362:1011-1016.
- 31. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, et al.** Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360(1):20-31.
- 32. Ragaller M, Theilen HJ, Koch T.** Mikrozirkulation bei Sepsis und septischem Schock. *Hämostasiologie* 2007;27(1):59-63.
- 33. Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K.** Sepsis - Aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Anaesthesist* 2006;55:835-845.
- 34. Hotschkiss RS, Karl IE.** The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
- 35. Russel JA.** Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355:1699-1713.
- 36. Vasselon T, Detmers PA.** Toll Receptors: a central element in innate immune response. *Infection & Immunity* 2002;70(3):1033-1041.
- 37. Weigand M, Bardenheuer HJ, Böttiger BW.** Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis. *Anaesthesist* 2003;52:3-22.
- 38. Buechler 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): 811-815.
- 39. Jimenez MF, Marshall JC.** Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27:49-62.
- 40. Sherertz RJ.** Surveillance for infections associated with vascular catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:746-752.
- 41. 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; 31:645-648.
- 42. Cook DJ, Randolph A, Kernerman P, et al.** Central venous replacement strategies: a systemic review of the literature. *Crit Care Med* 1997;25:1417-1427.
- 43. De Waele, Malbrain MM, De Laet IE.** Source Control in the ICU. In: Vincent J.L., editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. 1 ed. Berlin: Springer Verlag; 2009 p. 93-101.
- 44. Sandiumenge A., Diaz E, Bodi M, Rello J.** Therapy of ventilator associated pneumonia. A patient-based approach to the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive Care Med* 2003; 29:876-883.
- 45. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH.** Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-268.
- 46. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parillo JE, et al.** Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-1596.
- 47. 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; 118:146-155.
- 48. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D.** Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effects on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003;115:529-535.
- 49. 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;31:462-467.
- 50. Garnacho-Montero J., Garcia-Garmendia J, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Parades 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;31:2742-2751.
- 51. Baddour LM, Yu.VL., Klugman KP et al.** Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440-444.
- 52. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L.** Beta lactam monotherapy versus beta lactam aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systemic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;328:668-674.
- 53. Safdar N, Handelsman J, Maki DG.** Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:519-527.
- 54. Ali MZ, Goetz MB.** A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:796-809.
- 55. Chastre J, Wolff M, Fagon J, Chevret S, and the Pneum. A Trial Group.** Comparison of 8 vs. 15 days of antibiotic therapy ►

- ▶ for ventilator associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290(19):2588-2598.
56. **Frazier JL, Ahn E, Jallo G.** Management of brain abscesses in children. *Neurosurg Focus* 2008;24:1-10.
57. **Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, et al.** Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005;366:1079-1084.
58. **Brunkhorst R, Eberhardt OK, Haubitz M, Brunkhorst FM.** Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 2000;26(S2):199-200.
59. **Vallee F, Vallet B, Mathe O et al.** Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med* 2008;34:2218-2225.
60. **Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, et al.** Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* 2002;28:272-277.
61. **Rivers E, Nguyen B, Havstad S, EARLY GOAL DIRECTED COLLABORATIVE STUDY GROUP.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
62. **Zikria BA, Subbarao C, Oz MC et al.** Macromolecules reduce abnormal microvascular permeability in rat limb ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med* 1989;17:1306-1309.
63. **Boldt J, Ducke M, Kumle B, Papsdorf M, Zurmeyer E.** Influence of different volume strategies on inflammation and endothelial activation in the elderly undergoing major abdominal surgery. *Intensive Care Med* 2004;30:416-422.
64. **Feng X, Liu J, Yu M, Zhu S, Xu J.** Hydroxyethyl starch but not modified fluid gelatine, affects inflammatory response in a rat model of polymicrobial sepsis with capillary leakage. *Anesth Analg* 2007;104(3):624-630.
65. **Hoffmann JNVB, Laschke MW, Inthorn D, Schildberg FW, Menger M.** Hydroxyethyl Starch (130kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia. *Anesthesiology* 2002;97:460-470.
66. **Marx G, Pedder S, Smith L et al.** Resuscitation from septic shock with capillary leakage: hydroxyethyl starch (130KD), but not ringer's solution maintained plasma volume and systemic oxygenation. *Shock* 2004;21:336-341.
67. **Zikria BA, King TC, Stanford J, Freeman HP.** A biophysical approach to capillary permeability. *Surgery* 1989;105:625-631.
68. **Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ.** Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systemic review. *Crit Care Med* 1999;27(1):200-210.
69. **Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al.** A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350(22):2247-2256.
70. **Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F.** Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* CD001319. 2003. Ref Type: Electronic Citation
71. **Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F et al.** Effects of hydroxyethyl starch and gelatine on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911-916.
72. **Wiedermann CJ.** Hydroxyethyl starch - can the safety problems be ignored. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116:583-594.
73. **Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L, for the CRYCO Study Group.** The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* DOI 10.1007/s00134-008-1225-2. 2008. Ref Type: Electronic Citation.
74. **Story DA, Morimatsu H, Bellomo R.** Hyperchloremic acidosis in the critically ill: one of the strong-ion acidosis. *Anesth Analg* 2006;103:144-148.
75. **Rudiger A, Singer M.** Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35:1599-1608.
76. **Kern JW, Shoemaker WC.** Meta-analysis of hemodynamic optimization in high risk patients. *Crit Care Med* 2002;30:1686-1692.
77. **DeBacker D, Creteur J, Dubois J-M et al.** The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006;34:403-408.
78. **Secchi A, Wellmann R, Martin E, et al.** Dobutamine maintains intestinal villus blood flow during normotensive endotoxemia: An intravital microscopic study in the rat. *J Crit Care* 1997;12:137-141.
79. **Secchi A, Ortanderl JM, Schmidt W, et al.** Effects of dobutamine and dopexamine on hepatic micro and macrocirculation during experimental endotoxemia: An intravital microscopic study in the rat. *Crit Care Med* 2001;29:597-600.
80. **Morelli A, De Castro S, Teboul JL et al.** Effect of levosimendan on systemic and regional haemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005;31(5):638-644.
81. **Dubin A, Murias G, Sottile SJ et al.** Effects of levosimendan and dobutamine in experimental acute endotoxemia: a preliminary controlled study. *Intensive Care Med* 2007;33:485-494.
82. **Schwarte LA, Picker O, Bornstein SR, Fournell A, Scheeren TW.** Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. *Crit Care Med* 2005;33:135-142.
83. **Sakr Y, Reinhart K, Vincent J.L. et al.** Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in acutely ill patients /SOAP) study. *Crypt Care Med* 2006;34(589):597.
84. **Levy B, Bollard PE, Carpenter CE, et al.** Comparison of nor epinephrine and Dobutamine to epinephrine for haemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variable in septic shock: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23:282-287.
85. **Annane D, Vignon P, Renault A, Bolleart PE, Charpentier C, et al.** for the CATS-Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *The Lancet* 2007;370:676-684.
86. **Ertemer C, Sielenkämper AW, Van Aken H, Bone HG, Westphal M.** Einsatz von Vasopressin und Terlepressin bei Sepsis und systemischen Entzündungsreaktionen. *Anaesthesist* 2005;54:346-356.
87. **Patel BM, Chittock DR, Russel J, Walley KR.** Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576-582.
88. **Russel.JA., Walley KR, Singer J et al.** Vasopressin versus nor epinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-887.
89. **Boerma EC, van der Voort P, Ince C.** Sublingual microcirculatory blood flow is impaired by the vasopressin -analogue terlipressin in a patient with catecholamine resistant septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 1011/j/1399-6576. 2005. Ref Type: Electronic Citation.
90. **Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, and, The Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group.** A multicenter randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-417.
91. **Vincent J.L., Sakr Y, Sprung CL, Harboe S, for the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators.** Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. *Anesthesiology* 2008;108:31-39.
92. **The 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;342:1301-1308.
93. **Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto AR.** Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2005;31:922-926.
94. **Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG.** Tidal volume reductions in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1241-1245.
95. **Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R.** Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16:372-377.
96. **Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al.** Lung Recruitment in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1775-1786. ▶

- **97. Villar J, Kacmarek R, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A**, for the ARIES- Network. A high PEEP low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent ARDS. A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2006;34:1311-1318.
- 98. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM et al.** Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347-354.
- 99. Artigas A, Bernard GR, Carlet J et al.** The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2. *Intensive Care Med* 1998; 24:378-398.
- 100. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenquist O, Frostell CG.** Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. *Intensive Care Med* 1999;25:911-919.
- 101. Zwissler B.** Inhalierte Vasodilatoren. *Anaesthesist* 2002; 51:603-624.
- 102. 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):568-573.
- 103. Gattinoni L, Caironi P, Carlesso E.** How to ventilate patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:69-76.
- 104. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ et al.** A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1995;322:345-350.
- 105. 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* 1995;335(1864):1869.
- 106. Nitenberg G.** Nutritional support in sepsis: still sceptical? *Curr Opin CritCare* 2000;6:253-266.
- 107. Kreyman G, Berger MM, Deutz N et al.** ESPEN Guidelines on enteral nutrition: *Intensive Care. Clin Nutr* 2006; 25:210-223.
- 108.** Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin. S2 AWMF Leitlinie: Parenterale Ernährung. *Akt Ernähr-Med* 2007;32(S1).
- 109. Gramlich L, Kikian K, Pinilla J, Rodnych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK.** Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in a better outcome in adult critically ill patients? A systemic review of the literature. *Nutrition* 2004;20:843-848.
- 110. Marik PE, Zaloga GP.** Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systemic review. *Crit Care Med* 2001;29(12):2264-2270.
- 111. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D et al.** Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2003;29:834-840.
- 112. Gadek J, DeMichele SJ, Karlstad M et al.** Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, g-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:1409-1420.
- 113. Galban C, Montejo JP, Mesejo A, et al.** An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteraemia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28:643-648.
- 114. Heller A, Rössl S, Litz RJ, et al.** Omega-3-fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 2006;34:972-979.
- 115. Andrews FJ, Griffiths R.** Glutamine: essential for immune nutrition in the critically ill. *Br J Nutrition* 2002;87(S1):3-8.
- 116. Schrier RW, Wang W.** Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351:159-169.
- 117. Ronco C, Bellomo R, Homel P.** Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30.
- 118. Ronco C, Inguaggiato P, D'Intini V, Cole L, et al.** The role of extracorporeal therapies in sepsis. *J Nephrol* 2003;16:34-41.
- 119. Reinhart K, Meier-Hellmann A, Beale RJ, et al.** Open randomized phase II trial of an extracorporeal endotoxin adsorber in suspected gram-negative sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:1662-1668.
- 120. Piccinni P, Dan M, Barbacini S, Carraro R, Lieta E, et al.** Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2005;32:80-86.
- 121. Rantanarat R, Bredolan A, Piccinni P et al.** Puls high volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 2005;9:294-302.
- 122. Bernard GR, Vincent J.L., Laterre PF, et al.** Efficacy and safety of recombinant human activated protein C in severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- 123. Bateman RM, Walley KR.** Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis. *Crit Care* 2005;9(Suppl. 4):27-32.
- 124. DeBacker D, Verdant C, Chierago M, Koch M, Gullo A, Vincent J.L.** Effects of Drotrecogin alfa activated on microcirculation alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:1918-1924.
- 125. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al.** Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005;353:1332-1341.
- 126. Nadel L, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, and the Resolve Study Group.** Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-843.
- 127. Payen D, Sablotzki A, Barie PS, Ramsey G, et al.** International integrated database for the evaluation of severe sepsis and Drotrecogin alfa (activated) therapy: analysis of efficacy and safety data in a large surgical cohort. *Surgery* 2006;140:726-739.
- 128.** European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/8509607en.pdf. 2007. Ref Type: Electronic Citation.
- 129. Eichacker PQ, Natanson C.** Increasing evidence that the risks of rhAPC may outweigh its benefits. *Intensive Care Med* 2007; 33:396-399.
- 130. DeBacker D.** Benefit-risk assessment of Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of sepsis. *Drug Saf* 2007;30:995-1010.
- 131. Finfer S, Ranieri M, Thompson T et al.** Design, conduct analysis and reporting of a multi-national placebo-controlled trial of activated protein C for persistent septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:1935-1947.
- 132.** The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effects of high dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987;317:659-665.
- 133. Briegel J, Forst H, Haller M.** Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double blind, single center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-732.
- 134. Keh D, Boehnke T, Weber-Carstens S et al.** Immunologic and Hemodynamic effects of low dose Hydrocortisone in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:512-520.
- 135. 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(862):871.
- 136. Annane D, Bellissant E, Boileau PE, Briegel J, Keh D.** Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta analysis. *BMJ* 2004;329:480-488.
- 137. Briegel J, Vogeser M, Keh D, Marik PE.** Corticosteroid insufficiency in the critical ill. Pathomechanisms and recommendations for diagnosis and treatment. *Anaesthesist* 2009;58:122-133.
- 138. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, et al.** Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-124.
- 139. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM, et al.** Antioxidant nutrition: a systemic review of trace elements and vitamins in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005;31:327-337.
- 140. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, et al.** Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective, randomized placebo-controlled, multiple-centre study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:118-126.
- 141. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al.** Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* CD 001090. 2002. Ref Type: Electronic Citation.
- 142. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O et al.** Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35:2693-2701.
- 143. Karatzas S, Boutzouka E, Ventsanou K, et al.** The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparations in patients with severe sepsis: Another point of view. *Crit Care* 2002;6:543-544.
- 144. Rodriguez A, Rello J, Neira J, et al.** Effects of high dose ►

- intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005;23:298-304.
- 145. Kreymann G, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S.** Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or shock. *Crit Care Med* 2007;35:2677-2685.
- 146. Cade JF.** High risk of the critical ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10:448-450.
- 147. Samana MM, Cohen AT, Darmon JY, et al.** A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
- 148. Cook DJ, Guyatt G, Marshall JC., Leasa D, Fuller H, et al.** Comparison of Sucralfat and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998;338:791-797.
- 149. Quartin A, Hata J, Frank WO, Bagin RG, et al.** Randomized, double blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33:760-765.
- 150. Dinarello CA.** Infection, fever, exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J Endotoxin Res* 2004; 10:201-222.
- 151. Theilen HJ, Ragaller M.** Therapy of hyperthermia in sepsis and septic shock: Necessary or injurious? *Anaesthesist* 2007; 56(9):949-956.
- 152. Bernard GR, Wheeler AP, Russel J, et al.** The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997;336:912-918.
- 153. Green MH, Vermeulen CW.** Fever and control of gram-negative bacteria. *Res Microbiol* 1994;145:267-272.



ANTWORTEN CME

6 | 09 HEFT 6/2009

Frage 1: e	Frage 6: a
Frage 2: c	Frage 7: e
Frage 3: b	Frage 8: b
Frage 4: b	Frage 9: e
Frage 5: a	Frage 10: e

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. habil. Maximilian Ragaller
 Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 an der Medizinischen Fakultät der
 Technischen Universität Dresden
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden, Deutschland
 Tel.: 0351 458 4001
 Fax: 0351 458 4336
 E-Mail: Maximilian.Ragaller@uniklinikum-dresden.de

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 11/2009)

- Für die Diagnose einer Sepsis können folgende Untersuchungen obligat sein. Welche Aussage ist für die diagnostischen Maßnahmen zutreffend?**
 - Die Messung des zentralen Venedrucks sichert die Diagnose
 - Die Bestimmung von IL-10 ist bei der gramnegativen Sepsis Methode der Wahl
 - Die SIRS-Kriterien sind für die Diagnose einer Sepsis unbrauchbar
 - Blutkulturen, die zum Keimnachweis bei Sepsis dienen, sollen unverzüglich, am besten vor der ersten Antibiotikagabe, erfolgen
 - Da mit dem Verfahren der Blutkultur nur in etwa 30-40 % mit einem Keimnachweis zu rechnen ist, kann meist darauf verzichtet werden.
- Die 1992 publizierte Definition von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock der ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz hat sich wissenschaftlich und klinisch etabliert. Welche Aussage trifft in diesem Zusammenhang nicht zu?**
 - Sepsis ist ein SIRS mit Keimnachweis
 - Septischer Schock ist SIRS mit Keimnachweis sowie für wenigstens eine Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mm Hg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mm Hg oder ein notwendiger Vasopressoreinsatz um den systolischen Blutdruck ≥ 90 mm Hg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mm Hg zu halten
 - Die Leukozytenzahl liegt bei SIRS zwischen $4.000/\text{mm}^3$ und $12.000/\text{mm}^3$
 - Procalcitonin, Interleukin-6 und das C-reaktive Protein sind in der Regel bei schwerer Sepsis erhöht
 - Wenn zur Sepsis ein Organversagen hinzukommt, spricht man von schwerer Sepsis. ►

- ▶ **3. Zu den evidenzbasierten Maßnahmen der Sepsisprophylaxe gehören bestimmte Maßnahmen. Welche Aussage trifft nicht zu?**
- Hygienische Schulungsmaßnahmen für ärztliches und pflegerisches Personal
 - Sterile Bedingungen bei der Durchführung invasiver Maßnahmen, z.B. Anlage eines zentralen Venenkatheters
 - Selektive Darmdekontamination (SDD)
 - Frühzeitige enterale Ernährung
 - Nach Diagnosestellung ist die rasche hämodynamische Stabilisierung mit Erythrozytenkonzentraten und Plasmaprodukten (z.B. FFP) indiziert.
- 4. Welche der nachfolgenden Therapiemaßnahmen ist bei Sepsis indiziert?**
- Frühzeitige, möglichst innerhalb der ersten Stunde nach Diagnosestellung begonnene Breitspektrum-Antibiotikatherapie
 - Verzicht auf eine chirurgische Herdsanierung (source control) bei suffizienter Antibiotikatherapie
 - „Supra normal goal directed therapy“ zur hämodynamischen Stabilisierung
 - Frühzeitige IGM-angereicherte Immunglobulintherapie (IVIG) zur Vernichtung der Mikroorganismen
 - Impfung mit Antistreptolysinserum zur Vermeidung eines Toxic-Shock-Syndroms.
- 5. Die „Tarragona-Strategie“ ist prinzipiell auch auf generalisierte Infektionen wie Sepsis anwendbar. Welche der nachfolgenden Maßnahmen ist Bestandteil der Tarragona-Strategie?**
- Die schnelle Bestimmung der die Sepsis auslösenden Mikroorganismen mit PCR-Methoden
 - Die hochdosierte intravenöse Breitspektrumantibiotikatherapie
 - Regelmäßige Wechsel von ZVK, arterieller Kanüle und Blasenkatheter alle 7 Tage
 - Tägliche Visiten mit dem Mikrobiologen zur Optimierung der antimikrobiellen Therapie
 - Die Abnahme von Blutkulturen vor Antibiotikagabe und sofortige Untersuchung im „dicken Tropfen“.
- 6. Die frühzeitige hämodynamische Stabilisierung ist eine wichtige Therapiestrategie bei schwerer Sepsis und septischem Schock. Welche Maßnahme ist regelmäßig am wenigsten geeignet, die Makrozirkulation zu stabilisieren?**
- Die Applikation von kristallinen und kolloidalen Volumensatzlösungen
 - Die Verwendung von Noradrenalin als Vasopressor
 - Die Unterstützung der myokardialen Pumpfunktion mit Dobutamin
 - Die Steigerung der myokardialen Kontraktilität durch Phosphodiesterase-III-Hemmer
 - Die Applikation von Adrenalin als Vasopressor.
- 7. Adjunktive Therapiestrategien können die kausalen Ansätze unterstützen. Welcher Ansatz ist zur Zeit im Sinne der Evidence-based Medicine am besten gesichert?**
- Die Anwendung von rekombinantem aktiviertem Protein C
 - Die Gabe von Hydrokortison zur Prophylaxe des septischen Schocks
 - Die Antagonisierung von Endotoxin mit hochdosiertem IgG i.v.
 - Die prophylaktische Mediatorenelimination über High-Flux-Hämofiltration
 - Die Titration von AT-III auf hochnormale Werte 100-130 %.
- 8. Die intensivierte Insulintherapie zur gezielten Steuerung des Blutzuckers in den Normbereich ist durch folgende Aussagen gekennzeichnet. Welche trifft nicht zu?**
- Zur Durchführung ist eine engmaschige Blutzuckerüberwachung erforderlich
 - Die Zufuhr von Insulin erfolgt am besten i.v. über Spritzenpumpe
 - Beim analgosedierten Patienten sind die klinischen Zeichen einer Hypoglykämie in der Regel nicht erkennbar
 - Die angestrebten Blutzuckerwerte können oft nur mit hohen Insulindosen von 60-120 IE erreicht werden
 - Die intensivierte Insulintherapie steigert die Überlebensrate von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock.
- 9. Welche der folgenden Maßnahmen zählt nicht zu den allgemeinen Therapiemaßnahmen beim septischen Patienten?**
- Thromboseprophylaxe
 - Stressulcusprophylaxe
 - 45°-Oberkörperhochlagerung zur VAP-Prophylaxe
 - Regelmäßige Sedierungspausen
 - Konsequente Fiebersenkung >38,5 °C zur Verminderung des Sauerstoffverbrauchs und zur kardialen Entlastung.
- 10. Welcher der folgenden Parameter gilt als Standard-Zielparameter der hämodynamischen Therapie?**
- Systolischer Druck >120 mm Hg
 - ScvO₂ >70 %
 - Herzfrequenz zwischen 65 und 95/min
 - Urinausscheidung > 3ml/kg KG/h
 - Laktatkonzentration zentralvenöses Blut < arterielles Blut.

Teilnahmebedingungen an der zertifizierten Fortbildung (CME)

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden **PIN-Nummer** buchen: **110972**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtiger Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Einsendeschluss **auf 12 Monate verlängert:**

01.11.2010

Weitere Informationen: Stephanie Peinlich, Tel.: 0911 9337823, E-Mail: spainlich@dgai-ev.de

www.my-bda.com