

2021 update of the Surviving Sepsis Campaign guidelines – What is new, what remains unchanged?

T. Schmoch^{1,2} · T. Brenner² · M.A. Weigand³

► **Zitierweise:** Schmoch T, Brenner T, Weigand MA: Neue internationale Sepsis-Leitlinien 2021 – Was ist neu – was bleibt gleich? *Anästh Intensivmed* 2022;63:123–128. DOI: 10.19224/ai2022.123

- 1 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hôpitaux Robert Schuman - Hôpital Kirchberg, Luxemburg
- 2 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen
- 3 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

Interessenkonflikt

TS: Vortragshonorar: Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH

TB: Vortrags- & Vorsitzhonorare: Baxter Deutschland GmbH, Schöchl medical education GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, CSL Behring GmbH, Astellas Pharma GmbH, B. Braun Melsungen AG, MSD Sharp & Dohme GmbH; Advisory Boards & Beratertätigkeit: Baxter Deutschland GmbH

MW: Vortragshonorare: GE-Healthcare, Gilead, Köhler Chemie, MSD Sharp & Dohme, Pfizer Pharma, Boehringer Ingelheim; Advisory Boards: BBraun, Gilead, MSD Sharp & Dohme, Shionogi

Schlüsselwörter

Antiinfektive Therapie – Flüssigkeitstherapie – Rekapillarierungszeit – Sepsis Screening – qSOFA

Keywords

Antiinfective Therapy – Fluid Resuscitation – Capillary efill Time – Screening Tool – qSOFA

Zusammenfassung

Anfang Oktober 2021 veröffentlichte die Surviving Sepsis Campaign (SSC) die neueste Überarbeitung ihrer internationalen Leitlinienempfehlungen zur Behandlung von Sepsis und septischem Schock. Der vorliegende Artikel fasst die wichtigsten Veränderungen zusammen und stellt sie der Vorgängerversion der SSC-Leitlinie von 2016 sowie den Empfehlungen der Deutschen Sepsis Gesellschaft (DSG) aus dem Jahr 2018 gegenüber. Die meisten Änderungen betreffen Formulierungsnuancen, sodass die entsprechenden Empfehlungen im Wortlaut gegenübergestellt werden. Bemerkenswerte Änderungen sind darüber hinaus das Abrücken vom qSOFA als empfohlenes Screeningwerkzeug, die Nennung der Rekapillarierungszeit als primären Zielparame-ter für die Steuerung der Flüssigkeitstherapie und die Abkehr von der routinemäßigen kalkulierten Kombinations-(Antiinfektiva-)Therapie bei septischem Schock.

Summary

In October 2021, the Surviving Sepsis Campaign (SSC) published an update of its international guidelines for the treatment of sepsis and septic shock. Here we summarise the most important changes in comparison to the previous version of the SSC guideline from 2016 and the recommendations of the German Sepsis Society (DSG) from 2018. Most of the changes relate to wording nuances. Notable changes are the recommenda-

Neue internationale Sepsis-Leitlinien 2021 – Was ist neu – was bleibt gleich?

tion against the use of the qSOFA as a screening tool, the use of the capillary refill time for controlling fluid therapy and the abandonment of routine empiric (anti-infective) combination therapy in cases of septic shock.

Neue Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign

Am 02. Oktober 2021 veröffentlichte die Surviving Sepsis Campaign (SSC) ihre neuen internationalen Leitlinienempfehlungen zur Behandlung von Sepsis und septischem Schock [1]. Die SSC stellt in ihrer Leitlinie eine tabellarische Übersicht über die vorgenommenen Änderungen zur Verfügung. Der vorliegende Artikel soll eine kurze Übersicht über die wichtigsten Modifikationen geben und diese in Kontext zu den Leitlinien der SSC 2016 [2] und der Deutschen Sepsis Gesellschaft (DSG) 2018 [3].

Diagnose der Sepsis und Screening: SOFA bleibt, qSOFA wird abgeschafft!

Grundlage der Diagnose der Sepsis sind und bleiben die „dritten, internationalen Konsensus-Definitionen für Sepsis und septischen Schock“ (SEPSIS-3) [4]. Sepsis wird darin als eine „lebensbedrohliche Organdysfunktion verursacht durch eine fehlgeleitete Wirtsantwort auf eine Infektion“ definiert. Die neue, „lebensbedrohliche“ Organdysfunktion wird durch einen Anstieg des Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-

Scores um ≥ 2 Punkte operationalisiert [4]. Ein **septischer Schock** ist als eine „Teilmenge der Sepsis definiert, in der die kardiozirkulatorischen, zellulären und metabolischen Veränderungen so schwerwiegend sind, dass sie mit einer höheren Letalität einhergehen als bei der Sepsis“ [4]. Dies ist durch das Zusammenkommen eines Vasopressorbedarfs zur Erhaltung eines mittleren arteriellen Drucks (MAP) von ≥ 65 mmHg bei gleichzeitig erhöhtem Serumlaktat ≥ 2 mmol/l (18 mg/dl) nach ausreichender Flüssigkeitssubstitution definiert. Mit SEPSIS-3 wurde der quick SOFA (qSOFA) als zusätzliches Instrument für das Screening auf Sepsis außerhalb von Intensivstationen (Rettungs- und Notarzt-dienst, Notaufnahme, Normalstationen etc.) eingeführt, der aus den Parametern Atemfrequenz (≥ 22 /min), Blutdruck (< 100 mmHg) sowie Bewusstseinsstatus (Glasgow Coma Scale < 15) besteht [4].

In der neuen SSC-Leitlinie 2021 wird nun trotz „moderater“ Evidenz eine **starke Empfehlung gegen die alleinige Verwendung des qSOFA für das Screening auf Sepsis**, zugunsten der Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)-Kriterien, des National Early Warning Scores (NEWS) und des Modified Early Warning Scores (MEWS) ausgesprochen, die im direkten Vergleich ein günstigeres Verhältnis von Sensitivität und Spezifität aufweisen [1,5]. Die SSC positioniert sich dabei in einem Diskurs, der seit der Veröffentlichung der SEPSIS-3-Leitlinie 2016 andauernd ist. In dieser kontroversen Diskussion heben die Befürworter des qSOFA seine sehr spezifische Identifikation von schwerkranken Patienten mit einer hohen Letalität hervor, während die Kritiker vor seiner niedrigen Sensitivität und den damit verbundenen Gefahren durch seinen niedrigen negativ-prädiktiven Wert warnen [6,7]. Gleichzeitig spiegelt diese Empfehlung die Realität wider, dass der qSOFA, entgegen den Empfehlungen aus SEPSIS-3 und den Leitlinien der DSG, nur an etwa 25 % der deutschen Universitätskliniken für das Screening auf Sepsis zum Einsatz kommt [3,4,8].

Initiale Flüssigkeitstherapie: Kaum Veränderungen!

Etwas abgeschwächt wurde die „Empfehlung“ zur Gabe von „mindestens 30 ml/kg KG kristalloider Flüssigkeit“ bei allen Patienten mit Sepsis und Zeichen einer Hypoperfusion zugunsten eines „Vorschlags“ [1]. Dies liegt unter anderem darin begründet, dass die verfügbare Evidenz zur Rechtfertigung dieser Empfehlung schwach ist, da sie zum Teil sekundär abgeleitet wurde [9–11] und positive Ergebnisse in großen Beobachtungsstudien nicht eindeutig reproduzierbar waren [12]. Zudem kann bereits diese erste Flüssigkeitsgabe zu einer klinisch relevanten Überwässerung der Lunge führen, was in manchen Situationen (z. B. fehlende Beatmungskapazitäten) zu einer relevanten Prognoseverschlechterung führen kann [13,14].

Neu hinzugekommen ist die Empfehlung, sich bei der Steuerung der Flüssigkeitsgabe bereits bei Behandlungsbeginn an der Rekapillarierungszeit zu orientieren. Ausschlaggebend für diese Empfehlung ist eine randomisierte Studie der Arbeitsgruppe um Hernandez et al., die zeigen konnte, dass die Rekapillarierungszeit dem Serumlaktatwert als Zielparameter für die Flüssigkeitstherapie überlegen ist (-8,5 % 28-Tage-Sterblichkeit) [15]. Insbesondere war die Therapiesteuerung nach Rekapillarierungszeit mit weniger Organdysfunktionen (niedrigerer SOFA-Score) 72 Stunden nach Therapiebeginn vergesellschaftet ($p=0,045$). Dynamische Parameter wie die Schlagvolumenvariation (SVV) oder die Pulsdruckkurvenvariation (PPV) in Reaktion auf Flüssigkeitsbolusgaben oder den passiven Beinhebeversuch sollten allerdings auch weiterhin verwendet werden [1].

Zielblutdruck: Nach wie vor wird empfohlen, einen mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) von 65 mmHg anzustreben. Darüber hinaus wird empfohlen, im Regelfall keine höheren MAP-Ziele vorzugeben, da diese mit einer höheren Rate an Herzrhythmusstörungen vergesellschaftet sind [1]. Einzig bei Personen mit bekanntermaßen schlecht eingestelltem Hypertonus kann individuell ein höheres MAP-Ziel gerechtfertigt sein.

Kausale / antiinfektive Therapie

Bei septischem Schock sofort (innerhalb einer Stunde), bei Sepsis erst nachdenken, ggf. die Diagnose sichern, aber auf jeden Fall innerhalb von 3 Stunden handeln. Die SSC empfiehlt, dass bei Erwachsenen, die möglicherweise einen septischen Schock oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Sepsis haben, sofort, „idealerweise“ innerhalb einer Stunde, eine antiinfektive Therapie begonnen werden sollte [1]. Dieses Statement unterscheidet sich lediglich durch die Hinzunahme des Wortes „idealerweise“ von dem Statement aus dem Jahr 2016. Die zugehörige Angabe der Qualität der Evidenz wurde jedoch reduziert und zwischen Patienten mit Sepsis und septischem Schock abgestuft [1,3]. Die SSC übernimmt damit eine Wortwahl, die bereits die DSG in ihrer Modifikation der Leitlinie 2018 gewählt hatte. Während bei Patienten mit septischem Schock eindeutig jede Stunde zählt, ist der Zusammenhang bei Patienten mit Sepsis nicht ganz so linear und eindeutig nachzuweisen. Sollten berechtigte Zweifel bestehen, dass die Ursache des Organversagens (bzw. Anstieg des SOFA-Scores) eine Infektion ist, kann das Warten auf weitere Untersuchungsergebnisse (z. B. Entzündungsparameter, Computertomographie, Echokardiographie etc.) vor der Gabe eines Antiinfektivums gerechtfertigt sein. Führend muss allerdings die klinische Diagnose bleiben. Die SSC spricht sich explizit dagegen aus, den Beginn einer antiinfektiven Therapie von Laborparametern abhängig zu machen. Spätestens 3 Stunden nach dem Erkennen eines Verdachtsfalls „Sepsis“ sollte nach Empfehlung der SSC „wenn immer möglich“ eine Entscheidung getroffen und im Zweifel eine antiinfektive Therapie verabreicht worden sein [1]. Sollte nach einer solchen erweiterten Untersuchung eine Infektion als Ursache für die Erhöhung des SOFA-Scores unwahrscheinlich erscheinen, rät die SSC, die antiinfektive Therapie zunächst nicht zu beginnen bzw. sie unter enger klinischer Beobachtung zu verschieben [1]. Dies ist eine entscheidende Neuheit in der neuen Leitlinie, die vermutlich unter anderem auf die Kritik der Infectious

Diseases Society of America (IDSA) zurückzuführen ist, die nach dem Erscheinen der SSC-Guidelines 2016 auf die Gefahren einer vermeidbaren Übertherapie mit Antiinfektiva hinwies [16]. Wie praktikabel diese differenzierte Empfehlung im Alltag ist und welcher Einfluss sich hieraus auf die Sterblichkeit ergibt, bleibt abzuwarten. Denn Patienten, die eine Sepsis (= Infektion + Anstieg des SOFA-Score um ≥ 2 Punkte) haben, weisen bereits eine Letalität von etwa 10 % auf. Die Einschränkung der SSC-Leitlinie bezieht sich auf Patienten, bei denen es unklar ist, ob sie eine Sepsis haben, weil die Komponente „Infektion“ der Definition unsicher ist. Mit der Einräumung eines längeren Zeitraums zur Einholung von mehr Informationen zur Sicherstellung der Diagnose Infektion verstreicht wertvolle Zeit. Es besteht die Gefahr, dass die eingeräumten 3 Stunden im Stationsalltag überschritten werden. Vermutlich wäre es für den Patienten sicherer, bei dem Verdacht auf eine Sepsis eine Erstdosis einer antiinfektiven Therapie zu geben, diese antiinfektive Therapie aber zu beenden, wenn der Grund „Infektion“ für das festgestellte Organversagen (= Anstieg des SOFA-Score um ≥ 2 Punkte) nach der erweiterten Diagnostik als unwahrscheinlich angesehen wird.

Auswahl der antiinfektiven Therapie:

Nach wie vor sollten Patienten mit Sepsis und septischem Schock empirisch mit einem Breitspektrumantibiotikum behandelt werden [1]. In dem Update der SSC-Guideline 2021 wurden allerdings die Empfehlungen zur Auswahl der empirischen antiinfektiven Therapie je nach Risiko für resistente Keime spezifiziert: Bei hohem Risiko für einen Methicillin-resistenten Staphylokokkus aureus (MRSA) sollte dieser in der empirischen Therapie berücksichtigt werden (best practice statement) [1]. **Bei niedrigem Risiko für MRSA sollte dieser bei der Auswahl der antibiotischen Therapie allerdings unberücksichtigt bleiben (schwache „dagegen-Empfehlung“)** [1]. Bei „einem hohen Risiko für multiresistente gram-negative Keime“ (in Deutschland als MRGN abgekürzt) rät die SSC im Rahmen einer schwachen Empfehlung

(aufgrund niedriger Qualität der Evidenz) zum Einsatz „von zwei im gram-negativen Spektrum wirksamen Antibiotika“ [1]. **Bei niedrigem Risiko für gram-negative Erreger rät die SSC explizit von derartigen Kombinationstherapien ab.** Dies ist ein Unterschied zur Version 2016 der Leitlinie, in der bei septischem Schock regelhaft zu einer Kombinationstherapie geraten wurde. Die SSC nimmt dadurch eine Position ein, die bereits 2018 von der Deutschen Sepsis Gesellschaft (DSG) in der deutschen S3-Leitlinie vertreten wurde. In dieser heißt es, dass „eine kalkulierte Kombinationstherapie NICHT routinemäßig zur Behandlung der Sepsis eingesetzt“ werden sollte, **davon jedoch all jene Situationen ausgenommen sein sollten**, „bei denen für die auslösende Infektion in den entsprechenden Leitlinien eine Kombinationstherapie empfohlen wird (z. B. Endokarditis, ambulant erworbene Pneumonie, Toxic-Schock-Syndrom, ZNS-Infektionen, hohes Risiko für multiresistente Erreger)“ [3]. Fast wortgleich rät die SSC auch zum empirischen Einsatz einer antifungalen Therapie bei hohem Risiko des Patienten für Pilzinfektionen und gegen den Einsatz von Antimykotika bei niedrigem Risiko [1].

Die SSC wiederholt in „best practice statements“ ihre Aufforderung zur Berücksichtigung von „spezifischen Medikamenteneigenschaften“ und „anerkanntem Wissen über Pharmakokinetik und Pharmakodynamik“ bei der Verwendung von Antiinfektiva [1]. Hinter dieser Verklausulierung verbirgt sich im Wesentlichen die Aufforderung, die Betalaktamantibiotika entweder als kontinuierliche Infusion (in Kombination mit einem Therapeutischen Drug Monitoring (TDM)) [18–20] oder in Form einer prolongierten Infusion über 3 Stunden nach einer initialen Loadingdosis zu verabreichen [21,22]. Genauso ist aber natürlich auch die Berücksichtigung der Wirkung von Aminoglykosiden über den Spitzenspiegel von dieser Empfehlung erfasst.

Dauer der antiinfektiven Therapie: In diesem Punkt gibt es wenig Neuigkeiten. Die Therapie sollte lieber etwas „kürzer

als zu lang“ durchgeführt werden [1]. Gegenüber einer fixen Behandlungsdauer ist zu präferieren, dass die Notwendigkeit für die antiinfektive Therapie jeden Tag neu evaluiert wird. Der relative Abfall (z. B. um ≥ 90 % des Spitzenwertes) bzw. die Höhe ($\leq 0,05$ ng/dl) des Serum-Procalcitonins (PCT) können und sollten bei der Entscheidung zum Absetzen einer Therapie berücksichtigt werden [23]. Ausschlaggebend für eine Entscheidung muss dabei jedoch stets das klinische Gesamtbild bleiben [1].

Hämodynamisches Management

Flüssigkeit der Wahl zur hämodynamischen Stabilisierung bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock sind und bleiben kristalloide Lösungen. Neu ist, dass auch die SSC in der neuen Guideline 2021 eine klare Empfehlung für balancierte kristalloide Lösungen gegenüber Kochsalzlösungen ausspricht [1]. Während die DSG bereits 2018 klar den Einsatz balancierter Lösungen favorisierte [3], hegte die SSC 2016 noch Zweifel an der verfügbaren Evidenz. Dies änderte sich durch eine randomisierte Studie von Semler und Kollegen, die zeigen konnte, dass die Verwendung von Kochsalzlösung bei kritisch kranken Patienten häufiger mit Nierenversagen einhergeht [24]. Allerdings könnte diese Empfehlung bereits in der nächsten Version der Leitlinie wieder abgeschwächt werden, da die Ergebnisse der ebenfalls randomisierten „Balanced Solution vs 0.9 % Saline Solution on Mortality in Critically Ill Patients“ (BaSICS)-Studie noch nicht in die Empfehlung eingeflossen waren [25]. Die Studie randomisierte 11.052 Patienten auf 75 Intensivstationen in Brasilien und konnte keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen.

Kolloide: Als einziges Kolloid wird Humanalbumin empfohlen und zwar immer dann, „wenn große Mengen an kristalloider Flüssigkeit zur hämodynamischen Stabilisierung appliziert werden müssen“ [1]. Neu ist allerdings, dass in der Neuauflage der Leitlinie – wegen des assoziierten Risikos für anaphylaktoide Reaktionen bei beschränktem mittelfris-

tigen Nutzen für die hämodynamische Stabilisierung – auch eine **klare Empfehlung gegen den Einsatz von Gelatinepräparaten** ausgesprochen wird, die es so in der Vorversion (2016) und auch in der deutschen S3-Leitlinie der DSG nicht gibt [1,3]. Hydroxyethylstärke bleibt wie erwartet auch weiterhin tabu.

Noradrenalin bleibt der Vasopressor der ersten Wahl. Die Empfehlung gegen den Einsatz von Terlipressin bei septischem Schock bleibt aus der Vorversion der Leitlinie erhalten. Neu ist, dass **von der Verwendung von „Levosimendan** bei Patienten mit Sepsis und (trotz ausreichendem Flüssigkeitsersatz und Erreichung der MAP-Ziele) persistierender Hypoperfusion“ explizit **abgeraten** wird [1]. Unverändert zu den Empfehlungen aus dem Jahr 2016 schlägt die SSC 2021 vor, bei Patienten, bei denen die MAP-Ziele nicht erreicht werden, zunächst Vasopressin und (sollte dies auch nicht ausreichen) zusätzlich Epinephrin hinzuzunehmen [1,3].

Die SSC „schlägt“ in einer neuen, allerdings schwachen Empfehlung eine periphere Gabe von Katecholaminen vor, wenn das „Warten auf einen zentralen Weg, das Ziel der Erreichung eines adäquaten MAPs [unnötig] verzögern würde“ [1]. Auch mit dieser Empfehlung greift die SSC eine langjährige Diskussion auf [26].

Beatmung: In Hinblick auf das Thema Beatmung enthält die neue SSC-Leitlinie keine Überraschungen.

Etwas verwunderlich ist allerdings, dass keine Empfehlung bezüglich der Oxygenierungsziele ausgesprochen wird, obwohl relativ neue Daten dafür sprechen, dass pO_2 -Zielwerte von 70–90 mmHg mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit vergesellschaftet sind als Werte > 100 mmHg [27]. Allerdings sieht die SSC in der Gesamtheit der randomisiert kontrollierten Studien, die zu meist keinen signifikanten Unterschied zwischen konservativen und liberalen/hohen paO_2 -Zielen fanden, nicht genug Evidenz, um eine Empfehlung auszusprechen [1]. Ansonsten wiederholt die SSC im Wesentlichen die gängigen Emp-

fehlungen aus den ARDS-Leitlinien, die wiederum in den entscheidenden Punkten mit denen der deutschen S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ und den Empfehlungen der DSG übereinstimmen [3,28]: Bei Sepsis-induziertem ARDS sollte eine protektive Beatmung durchgeführt werden. Dies bedeutet die Auswahl eines Tidalvolumens < 8 ml/kg Idealgewicht, Plateaudrucke ≤ 30 mmHg, eher höhere als niedrigere positiv endexpiratorische Drücke (PEEPs, konkrete Werte werden hier aus Mangel an Evidenz nicht genannt) [1]. Ab einem Horowitz-Index < 200 mmHg sollte eine Bauchlagerung von > 12 h/Tag durchgeführt werden [1]. Im Gegensatz zu der DSG, die, aufgrund eines erklärten Dissens in der Leitlinienkommission, keine Empfehlung zum Einsatz von Recruitmentmanövern abgibt, empfiehlt die SSC Rekrutierungsmanöver bei Patienten mit Sepsis und respiratorischem Versagen ohne ARDS [1]. Allerdings rät sie von Rekrutierungsmanövern durch schrittweise PEEP-Titrationsversuche ab. Neu ist, dass die Anwendung von High-Flow-Kanülen der traditionellen nicht-invasiven (NIV-)Beatmung „vorgezogen“ wird [1]. In „erfahrenen Zentren“ wird zum „Einsatz der veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bei schwerem Sepsis-induzierten ARDS geraten“ [1].

Empfehlungen zu weiteren supportiven und adjunktiven Therapien

Kortikosteroide: Die SSC empfiehlt den Einsatz von Kortikosteroiden (Hydrokortison i.v., 200 mg/d, gegeben als 4×50 mg oder als kontinuierliche Infusion) bei „Patienten mit septischem Schock und anhaltendem Vasopressorbedarf“ („ $\geq 0,25$ g/kg Noradrenalin oder Adrenalin/min, ≥ 4 h nach dem Beginn der Katecholamintherapie“) [1]. Geändert im Vergleich zu 2016 hat sich im Wesentlichen, dass die Empfehlung deutlich positiver formuliert ist. Auch wurde die Stärke der Empfehlung erhöht, die nun mit mehr Evidenz hinterlegt ist.

Blutreinigungstechniken: Im Gegensatz zur Leitlinie 2016 gibt es nun eine klare „Empfehlung gegen die Verwendung

von Polymyxin B-Filtern“ [1]. Die SSC ist hier im Konsens mit der DSG [1,3]. Zu anderen Blutreinigungstechniken wird aufgrund mangelnder Evidenz explizit keine Empfehlung abgegeben.

Die **Empfehlung „gegen die regelhafte Gabe von Immunglobulinen“** wurde aufrechterhalten [1].

Weiterhin sollen eher „**restriktive** als liberale **Transfusionstrigger**“ angewendet werden [1]. Damit ist normalerweise ein Transfusionstrigger von **7 g/dl** gemeint. Bei Patienten mit schweren kardialen oder cerebralen Begleiterkrankungen oder akuten Blutungen müssen selbstverständlich individuelle Ziele festgelegt werden.

Es solle eine „medikamentöse Prophylaxe einer venösen Thromboembolie (VTE)“ „mit unfractioniertem“ oder „niedermolekularem Heparin“ durchgeführt werden [1]. Genaue Therapieziele werden dabei nicht genannt und sind auch in Deutschland nach wie vor sehr umstritten [1,29]. Im Gegensatz zur DSG rät die SSC in der neuen Leitlinie von der Kombination einer medikamentösen mit einer mechanischen VTE-Prophylaxe (z. B. mittels medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen oder intermittierender pneumatischer Kompression) ab [1,3]. Die Empfehlung wird damit begründet, dass Arabi und Kollegen in einer 2019 veröffentlichten randomisiert kontrollierten Studie keinen Zusatznutzen für die Kombination nachweisen konnten [30]. Die SSC erkennt allerdings an, dass bei Patienten mit Sepsis, bei denen eine pharmakologische VTE-Prophylaxe kontraindiziert ist, eine mechanische Prophylaxe von Nutzen sein könnte. Da es hierzu jedoch keine Daten gibt, wird keine Empfehlung abgegeben [1].

Der Beginn einer Nierenersatztherapie (RRT) wird erst beim Erreichen von harten Indikationen empfohlen (Urämiezeichen, Hyperkaliämie, therapierefraktäre Überwässerung) [1]. Wenn eine RRT eingesetzt wird, kann dies intermittierend oder kontinuierlich geschehen [1].

Natrium-Bicarbonat sollte erst beim Zusammenkommen von Nierenversagen

(Akute Kidney Injury Network (AKIN) Stadium ≥ 2) und Azidosen ($\text{pH} \leq 7,2$) eingesetzt werden [1]. Bei Patienten mit Laktat-Azidose und einem $\text{pH} \geq 7,15$ sollte Natrium-Bicarbonat nicht mit dem Ziel eingesetzt werden, das „Ansprechen auf die Katecholamintherapie zu verbessern“, da dies in randomisierten Studien nicht zu einer Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit beigetragen hat (moderate Evidenz) [1].

Vitamin C: Die SSC spricht sich klar gegen die „intravenöse Gabe“ von hochdosiertem „Vitamin C“ aus [1].

Ausschlaggebend war die bis heute nicht ausreichende Stärke der Evidenz und die Sorge um potenziell nephrotoxische Wirkungen einer hochdosierten Vitamin C-Gabe. Einschränkend gibt die SSC an, dass die Ergebnisse der derzeit laufenden Studien zur Wirkung von Vitamin C die Empfehlung wahrscheinlich noch einmal beeinflussen werden.

Eine Stressulkusprophylaxe wird weiterhin empfohlen. Dies ist insofern verwunderlich, als dass eine 2019 veröffentlichte randomisiert-kontrollierte Studie ($n=3.298$ Intensivpatienten) gerade erneut belegt hat, dass das Risiko für gastrointestinale (GI-)Blutungen lediglich von 4,2 auf 2,5 % gesenkt wird [31] und sich gleichzeitig die Daten mehren, die zeigen, dass das Risiko für rekurrente Clostridium diffizile-Infektionen signifikant unter der Langzeittherapie mit Protonenpumpeninhibitoren steigt [32]. Die „schwache Empfehlung“ beruht letztendlich auf dem anzunehmenden Schutz vor schweren GI-Blutungen bei Patienten im septischen Schock, die insbesondere, wenn sie beatmet sind, Kortikosteroide erhalten und ein Nierenersatzverfahren benötigen, viele Risikofaktoren für GI-Blutungen akkumulieren. Für die klinische Praxis bleibt es wichtig daran zu denken, den PPI auch wieder abzusetzen, wenn der Patient die kritische Erkrankungsphase überstanden hat.

Der Blutzucker soll erst ab Werten ≥ 180 mg/dl (zweimal gemessen) vorsichtig mit Insulin gesenkt werden (Ziel 140–180 mg/dl; kein Unterschied zu den Empfehlungen der DSG und der Vorversion aus 2016) [1,3].

Fazit

Insgesamt gibt es also wenig wirklich Neues in der neuen internationalen Behandlungsleitlinie für Sepsis und septischen Schock der SSC. Die Änderungen liegen im Wesentlichen im Detail. Bemerkenswert sind das Abrücken vom qSOFA als empfohlenes Screeningwerkzeug, die Nennung der Rekapillarierungszeit als primären Zielparame- ter für die Steuerung der Flüssigkeitstherapie und die Abkehr von der routinemäßigen kalkulierten Kombinations- (Antiinfektiva-)Therapie bei septischem Schock. Auch die Bevorzugung von balancierten Kristalloiden gegenüber Kochsalzlösung ist eine kleine Revolution in der angloamerikanischen Leitlinie. Der SSC gelingt in ihrer Guideline zudem sehr gut der Spagat zwischen der Betonung der Zeitdringlichkeit des medizinischen Notfalls „Sepsis“ einerseits und andererseits der Einräumung der Möglichkeit einer erweiterten Diagnostik bei Zweifeln an der infektiösen Ursache der Erhöhung des SOFA-Scores. Eine solche erweiterte Diagnostik soll jedoch zielgerichtet, möglichst innerhalb eines Zeitfensters von 3 Stunden erfolgen. Ziel ist es, eine antiinfektive Übertherapie bei Patienten zu vermeiden, die ein Organversagen haben, dass nicht auf eine Sepsis zurückzuführen ist. Patienten mit V. a. septischen Schock sind von dieser Empfehlung explizit ausgenommen, sie sollten in jedem Fall innerhalb einer Stunde eine antiinfektive Therapie erhalten. Die Alltagstauglichkeit dieser Empfehlung sollte allerdings trotzdem engmaschig in jedem Haus überprüft werden, da sie das Risiko birgt, dass aufgrund eines „vermeintlich“ geringeren Zeitdrucks die Erstgabe einer antiinfektiven Therapie auch bei Patienten mit Infektion und Organversagen (= Sepsis) deutlich verzögert wird. Auch Patienten mit Sepsis haben unter idealen Therapiebedingungen eine Sterblichkeit von etwa 10 %. Eine deutlich über die 3-Stunden-Marke hinaus verlängerte Wartezeit bis zur ersten kausalen Therapie birgt die Gefahr, die Letalität dieser Patienten zu erhöhen. Darüber hinaus beschränken sich die

Änderungen in der Neuauflage der SSC-Leitlinie 2021 im Wesentlichen auf Details der Evidenzbeschreibung und Nuancen in der Formulierung. Überraschend klar ist hingegen die Ablehnung der intravenösen Vitamin C-Gabe angesichts der durchaus widersprüchlichen Evidenzlage.

Insgesamt gelingt der SSC ein sinnvolles Update zur richtigen Zeit.

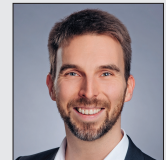
Literatur

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021. DOI:10.1007/s00134-021-06506-y
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med 2017;43:304–377. DOI:10.1007/s00134-017-4683-6
3. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, et al: S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version. Med Klin Intensivmed Notfallmedizin 2020;115:37–109. DOI:10.1007/s00063-020-00685-0
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:801–810. DOI:10.1001/jama.2016.0287
5. Churpek MM, Snyder A, Han X, et al: qSOFA, SIRS, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients Outside the ICU. Am J Respir Crit Care Med 2016. DOI:10.1164/rccm.201604-0854OC
6. Schmoch T, Bernhard M, Uhle F, et al: New Sepsis-3 definition: Do we have to treat sepsis before we can diagnose it from now on? Anaesthesist 2017;66(8):614–621 DOI:10.1007/s00101-017-0316-2
7. Schmoch T, Bernhard M, Uhle F, et al: Neue Definitionen der Sepsis. Intensivmed Up2date 2018;14:371–389. DOI:10.1055/s-0044-100989
8. Schmoch T, Bernhard M, Becker-Pennrich A, et al: SEPSIS-3.0-Is intensive care medicine ready for ICD-11? Anaesthesist 2022;71(2):104–109. DOI:10.1007/s00101-021-01012-8
9. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock.

Special Articles

Guidelines and Recommendations

- N Engl J Med 2014;370:1683–1693. DOI:10.1056/NEJMoa1401602
10. Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al: A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISE Investigators. *Intensive Care Med* 2015;41:1549–1560. DOI:10.1007/s00134-015-3822-1
 11. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, et al: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496–1506. DOI:10.1056/NEJMoa1404380
 12. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al: Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017;376:2235–2244. DOI:10.1056/NEJMoa1703058
 13. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al: Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011;364:2483–2495. DOI:10.1056/NEJMoa1101549
 14. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, et al: Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:1233–1240. DOI:10.1001/jama.2017.10913
 15. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al: Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock. *JAMA* 2019;321:654–664. DOI:10.1001/jama.2019.0071
 16. Kalil AC, Gilbert DN, Winslow DL, et al: IDSA Sepsis Task Force. Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2018 May 2;66(10):1631–1635. DOI:10.1093/cid/cix997. PMID: 29182749; PMCID: PMC6927848
 17. Deutsche Sepsis Gesellschaft e. V. (federführend): S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge 2018
 18. Brinkmann A, Röhr AC, Frey OR, et al: S2k-Leitlinie der PEG zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Anaesthesist* 2018;67(12):936–949. DOI:10.1007/s00101-018-0512-8
 19. Brinkmann A, Röhr AC, Köberer A, et al: Therapeutic drug monitoring and individual dosing of antibiotics during sepsis: Modern or just „trendy“? *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin* 2018;113:82–93. DOI:10.1007/s00063-016-0213-5
 20. Richter DC, Frey O, Röhr A, et al: Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience. *Infection* 2019;47:1001–1011. DOI:10.1007/s15010-019-01352-z
 21. Richter DC, Dietrich M, Lalev LD, et al: Prolonged Infusion of β -Lactams Decreases Mortality in Patients with Septic Shock: A Retrospective before-and-after Study. *Antibiot Basel Switz* 2021;10:687. DOI:10.3390/antibiotics10060687
 22. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, et al: Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 2018;18:108–120. DOI:10.1016/S1473-3099(17)30615-1
 23. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al: Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819–827. DOI:10.1016/S1473-3099(16)00053-0
 24. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al: Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018;378:829–839. DOI:10.1056/NEJMoa1711584
 25. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, et al: Effect of Intravenous Fluid Treatment With a Balanced Solution vs 0.9 % Saline Solution on Mortality in Critically Ill Patients: The BaSICS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;10;326(9):1–12. DOI:10.1001/jama.2021.11684
 26. Schmoch T, Bernhard M, Siegler BH, et al: Hämodynamische Stabilisierung des septischen Patienten in der Notaufnahme. *Notf Rettungsmedizin* 2019;22:205–218. DOI:10.1007/s10049-018-0515-7
 27. Girardis M, Busani S, Damiani E, et al: Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:1583–1589. DOI:10.1001/jama.2016.11993
 28. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI): S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz 2017
 29. Schmoch T, Brenner T, Becker-Pennrich A, et al: Therapie der Sepsis-induzierten Koagulopathie. Ergebnisse einer deutschlandweiten Umfrage auf Intensivstationen. *Anaesthesist* 2021;70:662–670. DOI:10.1007/s00101-021-00916-9
 30. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, et al: Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med* 2019;380:1305–1315. DOI:10.1056/NEJMoa1816150
 31. Krag M, Marker S, Perner A, et al: Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 2018;379:2199–2208. DOI:10.1056/NEJMoa1714919
 32. D’Silva KM, Mehta R, Mitchell M, et al: Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2021; S1198-743X(21)00035-5. DOI:10.1016/j.cmi.2021.01.008.

Korrespondenz-
adresse

Dr. med.
Thomas Schmoch

Klinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin
Hôpital Kirchberg
9, rue Edward Steichen
L-2540 Luxembourg, Luxemburg
E-Mail:
Thomas.Schmoch@uk-essen.de
Thomas.Schmoch@
hopitauxschuman.lu
ORCID-ID: 0000-0003-2984-7718