

Sepsis – was ist gesichert, was ist neu?

Hans-Georg Bone

Übersicht

Einleitung	257
Diagnose der Sepsis	257
Kausale Therapie	259
Hämodynamische Stabilisierung	260
Aktiviertes Protein C	262
Glukokortikoide	263
Insulintherapie	264
Ausblick	265

Einleitung

In Deutschland erleiden jährlich ca. 100 Menschen pro 100 000 Einwohnern eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock [1], was in Deutschland eine jährliche Gesamtzahl von ca. 80 000 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock bedeutet. Die Krankenhaussterblichkeit dieser Patienten liegt in Deutschland bei 55% [1]. Damit ist die Sepsis nicht nur die häufigste Todesursache von Intensivpatienten, sondern nach der koronaren Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt auch die insgesamt dritthäufigste Todesursache in Deutschland. Die durchschnittlichen Kosten zur Behandlung eines Patienten mit schwerer Sepsis betragen in den USA ca. 22 100 Dollar, die Gesamtkosten zur Behandlung aller Patienten mit schwerer Sepsis werden in den USA auf jährlich ca. 16,7 Mrd. Dollar geschätzt [2].

Sepsis ist die häufigste Todesursache von Patienten auf der Intensivstation und in Deutschland die dritthäufigste Todesursache insgesamt.

Aufgrund der großen klinischen und auch sozioökonomischen Bedeutung der Sepsis hat es in den letzten 2 Jahrzehnten erhebliche Forschungsanstrengungen gegeben. Dennoch bleiben viele therapeutische Ansätze umstritten und nur ein Teil der Behandlungsempfehlungen gilt als eindeutig gesichert. Trotz dieser Unsicherheiten hat die Surviving Sepsis Campaign auf

internationaler Ebene bzw. die Deutsche Sepsis-Gesellschaft auf nationaler Ebene versucht, mit aktuellen Leitlinien Hilfestellungen zur Sepsistherapie zu geben [3,4]. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, auf der Basis dieser beiden Leitlinien Gesichertes und Umstrittenes bzw. Neues und schon vermeintlich Altes zur Behandlung der Sepsis zusammenzufassen.

Diagnose der Sepsis

Es gibt mittlerweile überzeugende Belege dafür, dass eine frühe Therapie einer Sepsis die Mortalität signifikant reduzieren kann [5,6]. Für einen frühen Therapiebeginn ist selbstverständlich auch eine schnelle Diagnose erforderlich. Anders als z. B. bei einem Schlaganfall oder einem Myokardinfarkt, die ebenfalls sehr schnelles Handeln erfordern, ist die Diagnose der Sepsis schwieriger. In den Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign auf internationaler Ebene [3] und in den Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft [4] sind die Diagnosekriterien für eine Sepsis, eine schwere Sepsis und einen septischen Schock nicht einheitlich. Die Kriterien der deutschen Sepsis-Gesellschaft sind enger an die ursprünglichen Kriterien des ACCP/SCCM Consensus Conference Committee von 1992 angelehnt und werden auch im ICD-10 und in fast allen deutschen intensivmedizinischen Lehrbüchern verwendet (Tab. 1).

Tabelle 1

Diagnosekriterien für eine Sepsis (Deutsche Sepsis-Gesellschaft [4]).

I. Nachweis der Infektion

- Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder anhand klinischer Kriterien

II. „Severe inflammatory host response“ (SIRS; mind. 2 Kriterien)

- Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^\circ\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder intravesikale Messung
- Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa}$, $\leq 33 \text{ mmHg}$)
- Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild

III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)

- akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 h oder Thrombozytenzahl $\leq 100000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10 \text{ kPa}$ ($\leq 75 \text{ mmHg}$) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $\leq 33 \text{ kPa}$ ($\leq 250 \text{ mmHg}$) unter Sauerstoffgabe. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins auf mehr als das 2-fache des lokal üblichen Referenzbereichs
- metabolische Azidose: $\text{BE} \leq -5 \text{ mmol/l}$ oder Laktatkonzentration von mehr als dem 1,5-fachen des lokal üblichen Referenzbereichs

Bewertung

- Sepsis: Kriterien I und II
- schwere Sepsis: Kriterien I, II und III
- septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 h ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65 \text{ mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Zusätzlich zu den in Tab. 1 aufgeführten Kriterien zur Sepsisdiagnostik wird die frühzeitige Bestimmung von Prokalzitonin zum Ausschluss bzw. zur Sicherung einer schweren Sepsis empfohlen [4].

Bei einer Prokalzitoninkonzentration im Serum unter 0,5 ng/ml ist eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock unwahrscheinlich, ab einem Schwellenwert von 2,0 ng/ml bei Patienten ohne Trauma oder unmittelbar postoperativ dagegen sehr wahrscheinlich.

Auch wenn die Diagnose einer Sepsis unabhängig von einer positiven Blutkultur gestellt werden kann, wird empfohlen, bei septischen Patienten schnellstmöglich und noch vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie Blutkulturen zu entnehmen [4]. Insgesamt ist jedoch die Rate positiver Blutkulturen selbst bei Patienten mit klinisch gesicherter schwerer Sepsis sehr gering. In einer aktuellen Untersuchung bei 142 Patienten mit schwerer Sepsis waren von den Blutkulturen, die bei Aufnahme auf die Intensivstation abgenommen wurden, nur 16,2% positiv [7]. Auch eine PCR-Untersuchung, mit der sich die 25 wichtigsten Bakterien- und Pilzarten im Blut nachweisen lassen, war nur bei

34% aller getesteten Patienten mit schwerer Sepsis positiv [7]. Die Korrelation zwischen den PCR-Ergebnissen und den mikrobiologischen Ergebnissen war nur moderat.

Kausale Therapie

Fokussanierung

An vorderster Stelle der effektiven Sepsistherapie steht die Beseitigung der auslösenden Ursachen.

Eine unzureichende Fokussanierung führt zu einer erhöhten Letalität. Maßnahmen zur Fokussanierung sind u. a.:

- Drainage von Abszessen,
- Debridement, Nekroektomie, Amputation,
- Entfernung von infizierten Implantaten,
- operative Behandlung von Peritonitis oder Anastomoseninsuffizienzen,
- Korrektur anatomischer Defekte, die zu dauernden Infektionen führen.

Bei einer Vielzahl von Krankheitsentitäten wurde nachgewiesen, dass die Dauer zwischen Auftreten der septischen Symptomatik und der Einleitung suffizienter Maßnahmen zur Beherrschung des septischen Herdes das Outcome des Patienten maßgeblich bestimmt. Deswegen werden in den deutschen Sepsisleitlinien „frühzeitige“ Maßnahmen zur Fokussanierung empfohlen [4].

Antibiotische Therapie

Im Rahmen der kausalen Therapie ist selbstverständlich auch die effektive Antibiotikatherapie zu nennen, ohne die eine sinnvolle Behandlung der Sepsis nicht möglich ist.

Präparatwahl. Das Outcome verschlechtert sich signifikant, wenn während der ersten Stunden der antibiotischen Therapie der verursachende Erreger nicht ausreichend abgedeckt war. Daher muss die antibiotische Behandlung möglichst breit begonnen werden. Zur Sofortbehandlung wählt man daher ein Breitbandantibiotikum oder bei bestimmten Patienten auch eine Kombination verschiedener antimikrobieller Medikamente (z. B. bei neutropenischen Patienten oder dem Verdacht auf eine Pseudomonas-sepsis).

Nachdem der Erreger isoliert wurde, passt man die Therapie dann gezielt entsprechend des Antibiogramms an. Alle 48–72 h überprüft man die antibiotische Therapie anhand klinischer und mikrobiologischer Kriterien neu, um das antimikrobielle Spektrum einzuengen und damit Resistenzrisiko, Toxizität und Kosten zu verringern.

Praxisrelevante Empfehlungen zur antibiotischen Therapie der Sepsis wurden von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft erarbeitet und 2001 publiziert (www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/CTJ/CTJ2001/CTJ2-01/43-55.pdf[8]). Aktuellere Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft gibt es leider nicht. Doch für die meisten einer Sepsis zugrunde liegenden Krankheitsbilder (Pneumonie, Peritonitis, Sepsis beim neutropenischen Patienten) gibt es spezielle Empfehlungen zur Antibiotikatherapie.

Rascher Therapiebeginn. Eine frühzeitige, intravenöse, kalkulierte, am individuellen Risikoprofil des Patienten und am spezifischen mikrobiologischen Resistenzmuster der Intensivstation ausgerichtete Antibiotikatherapie reduziert die Letalität bei Patienten mit Bakteriämie und Sepsis. Jede Stunde Verzögerung bei Beginn einer antibiotischen Therapie bei septischen Patienten führt zu einer signifikanten Erhöhung der Mortalität [6].

Nach den Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign und den deutschen Sepsisleitlinien sollte die antibiotische Behandlung erst nach Abnahme entsprechender Kulturen, jedoch frühestmöglich (innerhalb einer Stunde) nach Diagnosestellung der Sepsis eingeleitet werden [3].

Wie schwierig die praktische Umsetzung einer schnellen antibiotischen Therapie ist, zeigt eine Studie der Surviving Sepsis Campaign [9]. Basierend auf den Surviving-Sepsis-Leitlinien von 2004 wurden 2 „Maßnah-

Infobox 1

Einfache Regeln zur Antibiotikatherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock (mod. nach [10]).

- **„start early“:** Therapiebeginn innerhalb der ersten Stunde
- **„hit hard“:** frühe, hochdosierte Breitspektrumtherapie
- **„get to the point“:** effektiven Gewebespiegel erreichen
- **„look at your patient“:** individuelle Risikofaktoren berücksichtigen
- **„listen to your hospital“:** interne Resistenzstatistiken berücksichtigen
- **„focus, focus, focus“:** frühe De-Eskalationstherapie, kurze Behandlungsdauer

menbündel“ zusammengestellt: eines, das innerhalb der ersten 6 h und eines, das innerhalb von 24 h nach Diagnose einer Sepsis durchgeführt werden sollte (Infobox 3). Eine der Maßnahmen war die Gabe eines Breitspektrum-Antibiotikums innerhalb der ersten 3 h noch in der Notaufnahme bzw. innerhalb von 60 min nach Eintreffen auf der Intensivstation. Trotz der Schulung wurde dieses Ziel nur bei 60% der Patienten erreicht. Nach weiteren Schulungen stieg die Erfolgsquote im Verlauf der nächsten 2 Jahre lediglich auf 67% [9].

Therapiedauer. Die Dauer der Antibiotikatherapie richtet sich nach der klinischen Reaktion, sollte aber im Allgemeinen 7–10 Tage nicht übersteigen [3, 4]. Einfache Regeln zur Antibiotikatherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock sind in Infobox 1 dargestellt.

Hämodynamische Stabilisierung

Volumentherapie

Bei den meisten Patienten mit Sepsis, septischem Schock oder SIRS ist das intravasale Volumen absolut oder relativ reduziert. Die ventrikulären Füllungsdrücke sind meist erniedrigt – bei der reduzierten Compliance des Myokards können aber auch trotz Hypovolämie normale Füllungsdrücke vorkommen.

Eine ausgeprägte intravasale Hypovolämie kann selbst dann vorliegen, wenn periphere Ödeme vorhanden sind.

Als erstes und therapeutisch wichtigstes Ziel zur Optimierung der Hämodynamik in der Sepsis wird deswegen eine schnelle und adäquate Volumensubstitution empfohlen [3, 4].

Steuerung der Volumensubstitution. Eine Steuerung der Volumensubstitution alleine über den ZVD oder Wedge-Druck ist nicht sinnvoll, da es bei septischen Patienten so gut wie keine Korrelation zwischen diesen Parametern und dem Blutvolumen bzw. zwischen dem ZVD und der Volumenreagibilität gibt [11]. Trotz des Wissens um die Schwächen des ZVD bei der Beurteilung des Volumenstatus wird in den Leitlinien als hämodynamisches Zielkriterium für die Volumensubstitution u. a. ein ZVD von ≥ 8 mmHg (bei beatmeten Patienten ≥ 12 mmHg) vorgegeben [3, 4]. Weitere emp-

fohlene hämodynamische Zielkriterien sind, basierend auf einer einzelnen Studie von Rivers et al. [5]:

- mittlerer arterieller Druck ≥ 65 mmHg,
- Diurese $\geq 0,5$ ml/kgKG/h,
- zentralvenöse Sauerstoffsättigung $\geq 70\%$.

Kristalloide und Kolloide? Ob Kristalloide oder Kolloide die geeigneten Substanzen zur Volumentherapie bei Sepsis, SIRS und septischem Schock sind, ist umstritten. Bei einer Therapie mit Kristalloiden verbleibt im Vergleich zu den Kolloiden ein geringer Teil des verabreichten Volumens intravasal. Je nach Ausmaß der initialen Hypovolämie werden deswegen während der ersten 24 h eines septischen Schocks bis zu 8 l Kristalloide benötigt. Auch wenn einige tierexperimentelle Ergebnisse eine Überlegenheit kolloidaler gegenüber kristalloiden Lösungen nahelegen, so fehlen doch randomisierte klinische Studien, die diese Ergebnisse stützen könnten. Unlängst wurde eine französische Multi-center-Studie publiziert, in der Patienten mit Sepsis oder schwerer Sepsis nach Volumensubstitution mit HES signifikant häufiger eine Einschränkung der Nierenfunktion aufwiesen als Patienten, die mit der gleichen Menge Gelatinelösung behandelt worden waren [12] (Infobox 2). Eine deutsche Multicenter-Studie ergab ebenfalls eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach Einsatz von HES (200/0,6, 10%) bei septischen Patienten [13]. Über die Konsequenzen dieser Studien für den Gebrauch von HES bei septischen Patienten sind sich verschiedene Expertengruppen nicht einig. Eine Zusammenfassung der Argumente für und gegen die HES-Gabe bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ist in verschiedenen Zeitschriften publiziert worden [14, 15].

Während in den Surviving-Sepsis-Leitlinien keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Kolloiden ausgesprochen wird, raten die Leitlinien der Deutschen Sepsisgesellschaft von der Gabe künstlicher Kolloide bei schwerer Sepsis und septischem Schock ab.

Infobox 2

Volumensubstitution bei schwerer Sepsis

- Eine prompte und adäquate Flüssigkeitstherapie ist die Hauptstütze der Behandlung des septischen Schocks.
- Eine Überlegenheit kolloidaler Lösungen gegenüber kristalloiden Lösungen zur Volumensubstitution bei Sepsis ist bislang nicht nachgewiesen.
- Eine Volumensubstitution mit HES (MG 200 000, Substitutionsgrad 0,6–0,66, 10%) kann die Nierenfunktion bei Sepsis beeinträchtigen.

Schock ab (Evidenzgrad V: Expertenmeinung) [4]. Diese Empfehlung wird von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin jedoch nicht mitgetragen [16].

Während in den 1990er Jahren die Gabe von Albumin sehr kritisch beurteilt worden war, wurde in einer randomisierten Studie zum Einsatz von Albumin bei kritisch kranken Patienten in der Albumin-Gruppe keine erhöhte Mortalität beobachtet [17]. Ob die Gabe einer 3,5%igen Albuminlösung bei Sepsis in ausgewählten Situationen sinnvoll sein kann, ist umstritten.

Erythrozytentransfusion

Zur Erhöhung des Sauerstoffangebots wurde neben der Volumensubstitution mit Kristalloiden und Kolloiden auch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten empfohlen. Der erhöhte Hämoglobingehalt nach Transfusion könnte theoretisch zur Steigerung des Sauerstoffangebots beitragen. Würde der Sauerstoffverbrauch vom Angebot abhängen, müsste eine Transfusion eine messbare Steigerung des Sauerstoffverbrauchs nach sich ziehen. Verschiedene Studien hingegen konnten jedoch trotz Transfusion keine solche Steigerung des Sauerstoffverbrauchs bei septischen Patienten nachweisen.

Bei einer Sepsis ist die Kompensation einer Anämie eingeschränkt. Die Steigerung des HZV, eine regionale Umverteilung des Blutflusses und auch Adaptationen der Mikrozirkulation sind nur in geringem Umfang möglich. Deswegen wurde in der Literatur als Transfusionstrigger für septische Patienten ein höherer Wert angegeben als z. B. für Patienten mit einem intraoperativen Blutverlust.

Als untere Grenze bei septischen Patienten wurde meist eine Hämoglobinkonzentration (Hb) von 10 g/dl oder ein Hämatokrit (Hk) von 30% genannt. Diese untere Grenze von 10 g/dl entsprach der klinischen Gewohnheit auf vielen Intensivstationen. Während viele neuere Studien auch niedrigere Transfusionstrigger sinnvoll erscheinen lassen [18], hat eine Untersuchung von Rivers et al. [5] gezeigt, dass Patienten, bei denen in einem frühen Stadium der schweren Sepsis bei einer zentralvenösen Sättigung unter 70% der Hk-Wert auf über 30% angehoben wurde, ein besseres Outcome hatten.

Die Leitlinie der Bundesärztekammer legt bei kritisch kranken Patienten einen Transfusionstrigger in Abhängigkeit von den Hinweisen auf eine Ischämie auf Werte von 6–10 g/dl fest [19].

Die Diskrepanz zwischen dem empfohlenen Hk von über 30% im Rahmen der initialen Stabilisierung und einer restriktiven Transfusionsstrategie im weiteren Verlauf ist den Autoren der Leitlinien bewusst, sodass nach Beseitigung einer anfänglichen Gewebeminderperfusion als Transfusionstrigger ein Hb-Wert von unter 7 g/dl empfohlen wird [3].

Differenzierte Katecholamintherapie

Zielwerte. Auch wenn die Studien der vergangenen 10 Jahre gezeigt haben, dass das Anstreben *supranormaler* Werte für Herzindex sowie Sauerstoffangebot und -verbrauch bei Sepsis nicht sinnvoll ist, steht außer Frage, dass die ausgeprägte Hypotonie beim septischen Schock und SIRS behandelt werden muss, um eine adäquate Durchblutung und eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Organe zu garantieren und damit einem Multiorganversagen vorzubeugen.

Wenn möglich, sollte ein arterieller Mitteldruck von 65 mmHg nicht unterschritten werden [3]. Des Weiteren sollte man normale Werte für Herzindex, Sauerstoffangebot und -verbrauch anstreben.

Können diese therapeutischen Ziele nicht alleine durch Volumensubstitution erreicht werden, so ist die zusätzliche Gabe von Katecholaminen notwendig.

Noradrenalin vs. Dopamin. Weder für die Gabe einzelner Katecholamine noch für die Kombination von Katecholaminen liegen Studienergebnisse vor, die die eindeutige Überlegenheit einer einzelnen Substanz oder Kombination belegen würden. In den Surviving-Sepsis-Leitlinien wurden 2008 noch Noradrenalin und Dopamin gleichermaßen als Vasopressoren empfohlen [3]. In einer aktuellen großen Studie, in der Noradrenalin und Dopamin miteinander verglichen wurden, fand sich zwischen beiden Gruppen kein Unterschied in Bezug auf die Mortalität [20]. Allerdings waren bei der Behandlung mit Dopamin signifikant mehr Nebenwirkungen zu verzeichnen.

Deswegen empfehlen die deutschen Sepsisleitlinien ausschließlich die Gabe von Noradrenalin als Vasopressor der ersten Wahl [4].

Vasopressin. Eine Reihe von Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass Vasopressin oder seine Analoga zu einer Stabilisierung bei Patienten mit septischem Schock beitragen können. Insbesondere waren diese Effekte zu beobachten, wenn mit Noradrenalin alleine keine ausreichende Normalisierung des Blutdrucks zu erreichen war. Allerdings ist zu beachten, dass es aufgrund der ausgesprochen starken Vasokonstriktion durch Vasopressin zu gefährlichen Störungen der Mikrozirkulation kommen kann. Ein Überlebensvorteil durch eine alleinige Vasopressintherapie konnte bislang nicht nachgewiesen werden [21].

Deswegen sollte man Vasopressin und seine Analoga nicht routinemäßig, sondern nur als ultima ratio in Kombination mit Noradrenalin und dann nur in niedrigen Dosen (0,03 U/min) geben.

Weitere Maßnahmen. Bei einem trotz ausreichender Volumentherapie eingeschränkten HZV wird Dobutamin als Katecholamin der ersten Wahl empfohlen [4]. Bei weiter bestehender linksventrikulärer Pumpfunktionsstörung kann auch eine Therapie mit Adrenalin, Phosphodiesterasehemmern oder Levosimendan erwogen werden.

„Early goal-directed therapy“

Unabhängig vom Anstreben eines supranormalen Sauerstoffangebots ist bei septischen Patienten das Erreichen eines normalen Sauerstoffangebots entscheidend für deren Überleben. Besonders die ersten Stunden der Behandlung spielen eine zentrale Rolle. In einer vielbeachteten Untersuchung haben Rivers et al. versucht, bei Patienten mit schwerer Sepsis anhand der zentralvenösen Sättigung die Behandlung zu steuern und ein ausreichendes Sauerstoffangebot zu gewährleisten [5]. Hierfür wurden Patienten, die mit einer schweren Sepsis aufgenommen wurden, in 2 Gruppen aufgeteilt. In der Kontrollgruppe wurde durch Volumensubstitution und Katecholamingabe versucht, folgende Zielgrößen zu normalisieren:

- ZVD ($\geq 8 - 12$ mmHg),
- mittlerer arterieller Druck (≥ 65 mmHg),
- Urinproduktion ($\geq 0,5$ ml/kgKG/h).

In der Gruppe mit der „early goal-directed therapy“ wurde zusätzlich zu den genannten Zielgrößen noch die zentralvenöse Sättigung gemessen (Ziel: $\geq 70\%$). Wenn diese niedriger als 70% war, wurde durch Erythrozytentransfusion der Hämatokrit auf über 30% angehoben. Außerdem wurde das HZV mit Dobutamin

erhöht und der Patient evtl. sediert und beatmet. Diese Interventionen wurden nur in der Notaufnahme durchgeführt. Nach spätestens 6 h wurden die Patienten auf eine Intensivstation verlegt, ohne dass dort bekannt war, ob der Patient zur Kontrollgruppe oder zur Verumgruppe gehörte. Die Krankenhaussterblichkeit betrug in der Kontrollgruppe $46,5\%$ und in der „Early-goal-directed-therapy“-Gruppe $30,5\%$ ($p = 0,009$).

Aufgrund der eindrucksvollen Ergebnisse wurden die genannten Zielparameter für ZVD, mittleren arteriellen Druck, Urinproduktion und zentralvenöse Sättigung in die Leitlinien übernommen [3, 4].

Auch in die „Maßnahmenbündel“ der Untersuchung der Surviving Sepsis Campaign wurden diese Parameter übernommen. Allerdings erreichten hierbei nur 13% der septischen Patienten eine zentralvenöse Sättigung von über 70% [22]. Bei der Betrachtung der Rivers-Studie muss berücksichtigt werden, dass die Zielparameter der „early goal-directed therapy“ nur zusammen untersucht wurden. Inwieweit einzelne Parameter wie z. B. Dobutamingabe oder Erythrozytengabe das Outcome beeinflusst haben, wurde nicht untersucht.

Aktiviertes Protein C

PROWESS. In einer großen Multicenter-Studie (PROWESS) war aktiviertes Protein C (APC) in der Lage, die Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis erheblich zu senken [23]. Die Mortalität betrug in der Kontrollgruppe $30,8\%$, in der Behandlungsgruppe $24,7\%$. Wegen dieser beeindruckenden Ergebnisse wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Aufgrund der Beeinflussung der Gerinnung und der Fibrinolyse durch APC ist es nicht verwunderlich, dass die Inzidenz schwerer Blutungen in der Behandlungsgruppe mit $3,5\%$ deutlich höher war, als in der Kontrollgruppe mit $2,0\%$.

Seit Herbst 2002 ist rekombinantes APC (Xigris) in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis zugelassen. In der PROWESS-Studie, die zur Zulassung des Medikaments führte, mussten die Patienten strenge Einschlusskriterien erfüllen. Beispielsweise mussten sie 3 und nicht wie in der üblichen Sepsisdefinition nur 2 Sepsiskriterien erfüllen. Ferner durfte der Beginn des Organversagens bei diesen Patienten nicht mehr als 48 h vor Therapiebeginn liegen. Alle Bedingungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergingen, waren Ausschlusskriterien

für die Teilnahme an der Studie. Durch diese engen Einschlusskriterien sind chirurgische Patienten mit einer schweren Sepsis in dieser Studie unterrepräsentiert.

Weitere Studien. Nach der PROWESS-Studie folgte noch eine Reihe weiterer Untersuchungen zum Einsatz von APC bei schwerer Sepsis. Außerdem wurden die Daten unterschiedlicher APC-Studien in 3 Metaanalysen zusammengefasst [24].

Indikation. Die Diskussion über die Sinnhaftigkeit der Gabe von APC bei Patienten mit schwerer Sepsis wird seit rund 8 Jahren geführt. Die Surviving-Sepsis-Leitlinien haben ihre Empfehlung für die Gabe von APC 2004 mit einem hohen Empfehlungsgrad ausgesprochen, der 2008 aber auf einen niedrigeren Grad heruntergestuft wurde.

In den deutschen Leitlinien wird die Gabe von APC bei schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und hohem Sterberisiko empfohlen, sofern keine Kontraindikationen bestehen (Tab. 2). Diese Empfehlung hat allerdings nur einen niedrigen Empfehlungs- und Evidenzgrad.

Die Kosten einer Behandlung mit Xigris sind sehr hoch (ca. 7000 € für eine 96-stündige Behandlung). In der Studie der Surviving Sepsis Campaign zum Effekt der „Maßnahmenbündel“ wurde bei etwa der Hälfte der Patienten mit schwerer Sepsis, bei denen keine entsprechenden Kontraindikationen bestanden, auch tatsächlich APC gegeben [22]. In einer Studie an 77 spanischen Intensivstationen wurden die einzelnen Behandlungsteile einer modernen Sepsistherapie in Bezug auf ihre Wirkungen auf die Mortalität untersucht [25]. Die Gabe von APC reduzierte dabei die Mortalität (Odds Ratio 0,59; $p = 0,004$).

Glukokortikoide

In den 1980er-Jahren wurde klar, dass eine hochdosierte Kortikoidtherapie bei Sepsis nicht effektiv ist und bei einzelnen Patientensubgruppen sogar zu einer erhöhten Mortalität führt [24]. Die Gabe niedriger Dosen von Hydrokortison („Stress-Dosen“) scheint bei Patienten mit septischem Schock dagegen zu einer Stabilisierung der Hämodynamik zu führen.

Pathophysiologie. Immunologische Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Kortisol modulierende und integrierende Funktionen bei der Immunantwort über-

Tabelle 2

Kontraindikationen der Anwendung von APC bei schwerer Sepsis.

- Überempfindlichkeit gegen Xigris
- Thrombozytenzahl unter 30 000/ μl , selbst wenn die Thrombozytenzahl durch Transfusion angehoben wurde
- jede größere Operation innerhalb von 12 h vor Gabe von APC oder die Wahrscheinlichkeit einer Operation innerhalb der 96 h der kontinuierlichen APC-Gabe
- schweres Schädel-Hirn-Trauma
- Epiduralkatheter
- Trauma mit erhöhtem Blutungsrisiko
- gastrointestinale Blutung innerhalb der letzten 6 Wochen
- aktive innere Blutung
- Patienten mit intrakranieller pathologischer Veränderung
- gleichzeitige Heparintherapie mit mehr als 15 IE/kgKG/h
- Blutungsneigung
- schwere chronische Lebererkrankung

nimmt. Zur Abwehr schwerer Infektionen ist daher eine ungestörte Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) sowie der zellulären Glukokortikoid-Rezeptoren erforderlich. Experimentelle und klinische Untersuchungen belegen jedoch, dass bei einem prolongierten septischen Schock einerseits die funktionelle Integrität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse gestört ist und andererseits die Sensitivität der Gewebe für Glukokortikoide abnimmt.

Da der septische Schock und die Nebennierenrindeninsuffizienz hinsichtlich ihrer hämodynamischen Veränderungen Gemeinsamkeiten aufweisen, erscheint es bei erster Betrachtung sinnvoll, im hyperdynamen septischen Schock Stress-Dosen von Hydrokortison zu verabreichen.

Studienlage. Eine Vielzahl klinischer Studien hat in den letzten Jahren gezeigt, dass Stress-Dosen von Hydrokortison die überschießende inflammatorische Reaktion beim septischen Schock reduzieren und die Dauer der Therapie mit Vasopressoren verkürzen.

Hämodynamisch wichtigster Effekt ist ein Anstieg des peripheren vaskulären Widerstands.

In einer ersten Multicenter-Studie führte bei Patienten mit septischem Schock die tägliche Gabe von 4-mal 50 mg Hydrokortison i.v. zusammen mit 1-mal 50 µg Fludrokortison über 7 Tage zu einem Überlebensvorteil [26]. Dieser Effekt trat besonders bei Patienten auf, die eine mit einem ACTH-Test nachgewiesene Nebenniereninsuffizienz aufwiesen.

Eine weitere und größere multizentrische Studie zum Einsatz von Hydrokortison fand keinen Überlebensvorteil durch Hydrokortison, doch kam es durch das Kortikoid zu einer schnelleren Normalisierung der Hämodynamik [27]. In einer prospektiven Observationsstudie an 77 spanischen Intensivstationen fand sich eben-

falls kein positiver Effekt der Gabe von Hydrokortison auf die Mortalität [25].

Auch wenn die Gabe von niedrigdosiertem Kortison für die Therapie des septischen Schocks von den Leitlinien nicht mehr als Standard empfohlen wird [3, 4], kann sein Einsatz in einer Dosierung von 200 – 300 mg/d bei Patienten mit therapierefraktärem septischem Schock, die trotz Volumentherapie und Vasopressorentherapie in hoher Dosis nicht zu stabilisieren sind, als ultima ratio erwogen werden.

Insulintherapie

Studienlage. 2001 publizierten Van den Berghe et al. eine Singlecenter-Studie, in der die strikte Einhaltung einer Normoglykämie die Mortalität chirurgischer Patienten um fast ein Drittel senkte [28]. Diese ein-drucksvollen Ergebnisse führten schnell zu einer weltweiten Einführung der intensivierten Insulintherapie auf Intensivstationen und zur Berücksichtigung der intensivierten Insulintherapie in den Leitlinien.

In der deutschen multizentrischen VISEP-Studie mit 537 Patienten wurde in einem Versuchsarm die Mortalitätsreduktion durch eine intensivierete Insulintherapie bei septischen Patienten untersucht [13]. Diese Studie hat als einzige die Auswirkungen der intensivierten Insulintherapie speziell bei septischen Patienten untersucht. Bei den Patienten mit intensivierter Insulintherapie fanden sich niedrigere Nüchternblutzucker als in der Kontrollgruppe, doch bei der 28-Tage-Mortalität und der Häufigkeit von Organversagen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Dagegen kam es in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie häufiger zu schweren Hypoglykämien (17% vs. 4%, $p < 0,001$). Daher wurde die Studie aus Sicherheitsgründen vorzeitig beendet. In einer weiteren, ebenfalls abgebrochenen multizentrischen Studie fand sich kein Überlebensvorteil durch die intensivierete Insulintherapie, aber häufiger eine schwere Hypoglykämie [29].

Die größte Studie zu dieser Fragestellung (NICE-SUGAR, 6104 Patienten) wurde überwiegend in Neuseeland und Australien durchgeführt und im vergangenen Jahr publiziert [30]. Innerhalb von 24 h nach Aufnahme auf eine Intensivstation wurden Patienten, die sehr wahrscheinlich 3 Tage oder länger auf der Intensivstation behandelt werden mussten, nach Einwilligung eingeschlossen und randomisiert. Für die Behandlungsgruppe galt ein Zielglukosewert von 4,46 – 5,94 mmol/l (81 – 108 mg/dl), die Kontrollgruppe erhielt eine Insu-

Tabelle 3

Gesichertes, Umstrittenes und Neues in der Sepsistherapie.

Gesichert ist:

- frühe kausale Therapie
- frühe antibiotische Therapie
- frühe Volumentherapie bei Schock
- Vasopressoren bei Hypotonie
- Inotropika bei unzureichendem HZV trotz Volumengabe

Ungeklärt bzw. umstritten ist:

- bis zu welcher Zielgröße eine Volumentherapie in der Sepsis durchgeführt werden soll
- ob Kristalloide oder Kolloide und wenn Kolloide, dann welche, zur Volumentherapie in der Sepsis eingesetzt werden sollen
- ob APC geeignet ist, die Mortalität der schweren Sepsis zu senken

Neu ist (Veränderungen der Beurteilungen in den letzten 5 – 6 Jahren):

- Die Empfehlung für die Gabe von APC wird in ihrem Empfehlungsgrad heruntergestuft.
- Eine intensivierete Insulintherapie wird bei septischen Patienten nicht mehr empfohlen.
- Die Gabe von Hydrokortison wird nur noch als ultima ratio empfohlen.
- Die Gabe von Vasopressin als Vasopressor bei Sepsis wird kritischer beurteilt.

lintherapie erst, wenn der Blutzuckerwert über 9,9 mmol/l (180 mg/dl) lag. Die Patienten wurden entsprechend des Intensivstandards ernährt – und zwar überwiegend enteral. Überraschenderweise lag die 90-Tage-Mortalität in der Gruppe mit der intensivierten Insulintherapie bei 27,5% und in der Kontrollgruppe bei 24,9% ($p = 0,02$). Diese erhöhte Mortalität durch die intensivierete Insulintherapie fand sich sowohl bei operativen als auch bei konservativen Intensivpatienten. Vor allem kardiovaskuläre Komplikationen fanden sich als Todesursache häufiger bei der intensivierten Insulintherapie. Schwere Hypoglykämien traten bei 6,8% der Patienten der intensivierten Insulintherapie und bei 0,5% der Kontrollpatienten auf.

Für die dramatischen Unterschiede beim Überleben zwischen der Van-den-Berghe- [28] und der NICE-SUGAR-Studie [30] fehlen bislang Erklärungen. Möglicherweise waren die hohe intravenöse Glukosezufuhr in beiden Gruppen und die späte Interventionsgrenze der Kontrollgruppe ($> 11,8$ mmol/l [215 mg/dl]) der Grund für die beeindruckenden Ergebnisse in der Van-den-Berghe-Studie.

In den aktuellen Leitlinien wird die Durchführung einer intensivierten Insulintherapie bei septischen Patienten nicht mehr empfohlen [4]. Mit einem sehr geringen Empfehlungsgrad (Grad E, Evidenzgrad V, Expertenmeinung) heißt es: „Eine intravenöse Insulintherapie zur Senkung erhöhter Glukosespiegel (Schwellenwert von über 8,3 mmol/l [150 mg/dl]) kann bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock erwogen werden“ [4].

Ausblick

In den letzten Jahren hat es eine Vielzahl wichtiger, klinisch relevanter Untersuchungen zur Therapie der Sepsis gegeben. Trotz dieser großen Anzahl von Studien sind weiterhin wichtige Teile der Sepsistherapie umstritten bzw. ungeklärt. Vermeintlich gesicherte Therapiestandards wie die intensivierete Insulintherapie oder die „Early-Goal“-Therapie wurden in den letzten Jahren kritisch hinterfragt und manches, was uns heute neu und gesichert erscheint, kann in einigen Jahren wiederum obsolet sein. In Tab. 3 werden die umstrittenen und unumstrittenen Grundlagen der Sepsistherapie aufgelistet, außerdem die wesentlichen Veränderungen zwischen den aktuellen und den Vorversionen der Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign (2004 vs. 2008) und der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (2006 vs. 2010).

Infobox 3

„Maßnahmenbündel“ der Untersuchung der Surviving Sepsis Campaign [22]

„Resuscitation bundle“ (innerhalb von 6 h nach Diagnose):

- Messung von Serumlaktat
- frühe Abnahme von Blutkulturen
- frühe Gabe von Breitspektrumantibiotika
- frühe Gabe von Volumen und ggf. Vasopressoren
- ZVD > 8 mmHg
- zentralvenöse Sättigung $> 70\%$

„Management bundle“ (innerhalb von 24 h nach Diagnose):

- Low-dose-Gabe von Kortison beim septischen Schock
- Gabe von APC (wenn indiziert)
- Blutzuckerkontrolle ($< 8,25$ mmol/l [150 mg/dl])
- bei beatmeten Patienten Plateaudruck < 30 mbar.

Trotz der Unsicherheiten in der Sepsistherapie sind viele der Therapieansätze klar. Wichtig ist bei diesen Therapieansätzen eine zügige Umsetzung. 2004 wurden wichtige Inhalte der Surviving-Sepsis-Leitlinien in 2 „Bündeln“ zusammengefasst (Infobox 3) [22].

Weltweit wurden dann Krankenhäuser oder Abteilungen gesucht, die bei der Umsetzung dieser Maßnahmen an einer Evaluation teilnehmen wollten. Insgesamt haben sich 252 Teilnehmer aus 30 Ländern in Nord- und Südamerika und Europa an dieser prospektiven Evaluation beteiligt. Das Personal wurde wiederholt geschult, um die Maßnahmen richtig anzuwenden. In den teilnehmenden Abteilungen sollten alle Patienten mit einer schweren Sepsis, die entweder in der Notfallaufnahme, auf der normalen Station oder auf der Intensivstation aufgenommen wurden, mit den genannten Maßnahmen behandelt werden. In die Auswertung wurden nur die Teilnehmer aufgenommen, die im Untersuchungszeitraum (Januar 2005 bis März 2008) mehr als 20 Patienten eingeschlossen hatten. Dies waren 165 Teilnehmer mit insgesamt 15 002 Patienten. Während im ersten Quartal der Evaluation die Maßnahmen nur bei 10,9% der Patienten korrekt durchgeführt worden waren, verbesserte sich der Anteil der korrekt therapierten Patienten innerhalb von 2 Jahren auf 31,3%. Innerhalb des Beobachtungszeitraums sank in den teilnehmenden Abteilungen die Mortalität der schweren Sepsis von 37% auf 30,8%. Eine absolute Reduktion einer Patientenmortalität von fast 7% ist ein fantastisches Ergebnis – insbesondere, da dieses Ergebnis ja nur durch eine vermehrte Schulung und eine Therapie anhand eines festen Schemas erreicht wurde. Nachdenklich stimmen sollte aber, dass in den Krankenhäusern – die sich immerhin freiwillig gemeldet hatten, um im Rahmen einer Studie die stan-

Kernaussagen

Die Ecksteine einer erfolgreichen Sepsistherapie sind:

- möglichst früher Therapiebeginn
- möglichst schnelle kausale Therapie
- möglichst effektive antibiotische Therapie
- Steuerung der frühen hämodynamischen Therapie anhand der zentralvenösen Sättigung
- großzügige Volumensubstitution

- Ist nach ausreichender Volumensubstitution der Herzindex niedriger als 3–4 l/min/m², dann Gabe von Dobutamin
- ist nach ausreichender Volumensubstitution der mittlere arterielle Druck niedriger als 65 mmHg, dann Gabe von Noradrenalin
- ggf. kombinierte Gabe von Noradrenalin und Dobutamin

- Vasopressineinsatz nur als ultima ratio und dann auch nur in niedriger Dosierung
- beim septischen Schock und sehr hohen Katecholamindosen als ultima ratio Versuch der Therapie mit 200–300 mg/d Hydrokortison
- Bei ausgewählten Patienten evtl. Gabe von aktiviertem Protein C

dardisierte Sepsistherapie in der täglichen klinischen Praxis anzuwenden – anfangs nur bei 10% und nach fast 2 Jahren nur bei 31% die vorgesehenen Maßnahmen richtig angewendet wurden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die größten Fortschritte in der Sepsistherapie wohl durch die konsequente Anwendung schon lange bekannter Therapiestandards erreichen lassen.

Über den Autor

Hans-Georg Bone



Prof. Dr. med. Jahrgang 1963. Studium der Humanmedizin in Münster und Bern (Schweiz). 1992 Approbation, anschließend Facharztbildung an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster. 1995 einjährige Unterbrechung der Facharztbildung

für einen Forschungsaufenthalt in der Investigational Intensive Care Unit der University of Texas Medical Branch in Galveston, Texas. 1998 Facharzt für Anästhesiologie. 2000 Habilitation und Venia legendi für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin. 2001 Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“. 2001 Fakultative Weiterbildung „Spezielle anästhesiologische Intensivmedizin“. Zusatzbezeichnung „Krankenhausmanagement“. Seit 2005 außerplanmäßiger Professor der Universität Münster. 2000–2006 Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster. 2003–2006 ärztlicher Leiter der Stabsstelle OP-Koordination des Universitätsklinikums Münster. Seit 2006 Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie

und Intensivmedizin am Knappschafts-Krankenhaus in Recklinghausen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Hans-Georg Bone
 Klinikum Vest GmbH
 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
 Knappschafts-Krankenhaus
 Dorstener Straße 151
 45657 Recklinghausen
 E-mail: anaesthese@kk-recklinghausen.de

Literatur

- 1 Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 606–618
- 2 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G et al. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1–11
- 3 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296–327
- 4 Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, Bardutzki J, Dempfle C. Leitlinie Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. 2010. <http://leitlinien.net>; Stand: 24. 4. 2010
- 5 Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368–1377
- 6 Kumar A, Roberts D, Wood KE 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
- 7 Bloos F, Hinder F, Becker K et al. A multicenter trial to compare blood culture with polymerase chain reaction in severe human sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 241–247
- 8 Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Antimikrobielle Therapie der Sepsis. *Chemotherapie J* 2001; 10: 43–45
- 9 Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based

- performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38: 367 – 374
- 10 Bodi M, Ardanuy C, Olona M et al. Therapy of ventilator-associated pneumonia: the Tarragona strategy. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 32 – 33
 - 11 Osman D, Ridel C, Ray P et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; 35: 64 – 68
 - 12 Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357: 911 – 916
 - 13 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125 – 139
 - 14 Reinhart K, Hartog C, Bauer M. Volumenersatz beim kritisch Kranken – Glaube und Evidenz 2010. *Anästh Intensivmed* 2010; 51: 219 – 231
 - 15 Van Aken H, Roewer N, Nöldge-Schomburg G et al. Hydroxyethylstärke in der Intensivmedizin: Status quo und Perspektiven. *Anästh Intensivmed* 2010; 51: 211 – 218
 - 16 Schüttler J. Pro und Cons zur Infusionstherapie bei kritisch kranken Patienten in der Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2010; 51: 200 – 201
 - 17 Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247 – 2256
 - 18 Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 409 – 417
 - 19 Bundesärztekammer Vd. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 2008. www.bundesaerztekammer.de/downloads/Leitlinien-2008_-_290820081.pdf
 - 20 De Backer D, Biston P, Devriendt J et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779 – 789
 - 21 Russell JA, Walley KR, Singer J et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 877 – 887
 - 22 Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 222 – 231
 - 23 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699 – 709
 - 24 Sandrock CE, Albertson TE. Controversies in the treatment of sepsis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 66 – 78
 - 25 Ferrer R, Artigas A, Suarez D et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 861 – 866
 - 26 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
 - 27 Sprung CL, Annane D, Keh D et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111 – 124
 - 28 van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359 – 1367
 - 29 Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al. A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1738 – 1748
 - 30 Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283 – 1297

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Welches Kriterium gehört nicht zu den Diagnosekriterien für eine Sepsis nach den Leitlinien der Deutschen Sepsisgesellschaft?

- A Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- B Leukopenie $\leq 4000/\text{mm}^3$
- C Leukozytose $\geq 12.000/\text{mm}^3$
- D Prokalzitonin $\geq 0,5 \text{ ng/ml}$
- E Hyperventilation mit $\text{PaCO}_2 \leq 33 \text{ mmHg}$

2

Welche Aussage zur Epidemiologie der Sepsis in Deutschland ist richtig?

- A Die Inzidenz der schweren Sepsis oder des septischen Schocks liegt in Deutschland bei ca. 10 Erkrankungen pro 100 000 Einwohnern pro Jahr.
- B Die Krankenhaussterblichkeit der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks liegt in Deutschland bei über 50%.
- C Die Sepsis ist nach dem ARDS die zweithäufigste Todesursache von Patienten auf Intensivstationen.
- D Die Sepsis ist in der Todesursachenstatistik nach Herzinfarkt, KHK und Krebserkrankungen die vierthäufigste Todesursache in Deutschland.
- E Die geschätzten durchschnittlichen Kosten für die Behandlung eines Patienten mit schwerer Sepsis betragen in den USA ca. 12 000 \$.

3

Welche Aussage zur initialen antibiotischen Therapie der Sepsis ist richtig?

- A Bei Verdacht auf eine schwere Sepsis sollte man die antibiotische Therapie innerhalb der ersten Stunde nach Diagnosestellung beginnen.
- B Bei geringerer Krankheitsschwere kann man die antibiotische Therapie initial auch oral durchführen.
- C Bei geringerer Krankheitsschwere kann die antibiotische Therapie bis zum Eintreffen erster mikrobieller Ergebnisse aufgeschoben werden.
- D Auch septische Patienten sollten ein Breitspektrumantibiotikum nur ausnahmsweise erhalten, da sonst Resistenzbildungen zu befürchten sind.
- E Eine einmal begonnene antibiotische Therapie sollte für ca. 2 Wochen unverändert weitergeführt werden.

4

Welche Aussage zur Volumentherapie bei der schweren Sepsis und beim septischen Schock ist richtig?

- A Ein ZVD-Wert von über 12 mmHg zeigt eine ausreichende Volumensubstitution an.
- B Kolloidale Lösungen führen im Vergleich zu kristalloiden Lösungen zu einem Überlebensvorteil.
- C Hochmolekulare, höhergradig substituierte HES-Lösungen können bei septischen Patienten zum Nierenversagen führen.
- D In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Sepsisgesellschaft wird die Gabe niedermolekularer HES-Lösungen bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock empfohlen.
- E Zur Vermeidung von Lungenödem und peripheren Ödem sollte bei septischen Patienten vor Volumengabe erst eine hämodynamische Stabilisierung mit Katecholaminen versucht werden.

CME-Fragen

Sepsis – was ist gesichert, was ist neu?

5

Welche Aussage zur Katecholamintherapie bei schwerer Sepsis und beim septischen Schock ist richtig?

- A** Beim septischen Schock sind Noradrenalin, Vasopressin und Dopamin die Vasopressoren der ersten Wahl.
- B** Bei der hämodynamischen Stabilisierung sollte man aufgrund der eingeschränkten Mikrozirkulation supranormale Werte für Herzminutenvolumen und Sauerstoffangebot anstreben.
- C** Vasopressin sollte man bis zur Normalisierung des arteriellen Mitteldrucks in Dosen von 0,5–1 IE/min infundieren.
- D** Wenn trotz ausreichender Volumentherapie das HZV weiter eingeschränkt bleibt, sollte man Dobutamin als Katecholamin der Wahl benutzen.
- E** Bei der Therapie mit Noradrenalin sind im Vergleich zu Dopamin signifikant mehr Nebenwirkungen zu erwarten.

6

Welche Aussage zur initialen Stabilisierung von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ist falsch?

- A** Man strebt einen Hämatokritwert von über 30 % an.
- B** Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung sollte mindestens 70 % betragen.
- C** Die Urinproduktion sollte über 0,5 ml/kgKG/h liegen.
- D** Der Serumglucosewert darf 4,7 mmol/l (85 g/dl) nicht übersteigen.
- E** Eine Steuerung der initialen Stabilisierung anhand der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ist mit einer Reduktion der Mortalität verbunden.

7

Welche Aussage zum Einsatz von aktiviertem Protein C (APC) bei der schweren Sepsis ist richtig?

- A** Bei erhöhter Blutungsneigung sollte man möglichst früh APC einsetzen.
- B** APC sollte möglichst nur bei septischen Patienten mit einem Einorganversagen eingesetzt werden.
- C** Die Kosten für eine Behandlung mit APC liegen bei ca. 500 € pro Patient.
- D** Aufgrund der Datenlage wurden in den neuen Sepsisleitlinien die Empfehlungsgrade für den Einsatz von APC heraufgesetzt.
- E** Eine wahrscheinliche Operation innerhalb der Infusionszeit von APC ist eine Kontraindikation gegen den Einsatz dieser Substanz.

8

Welche Aussage zur Gabe von Hydrokortison beim septischen Schock ist falsch?

- A** Der Einsatz einer hochdosierten Kortisontherapie zur Behandlung der Sepsis ist obsolet.
- B** Die Gabe niedriger Dosen von Hydrokortison (200–300 mg/d) führt häufig zu einer Reduktion der benötigten Vasopressordosis.
- C** In multizentrischen Studien wurde eine Reduktion der Sepsismortalität durch die Gabe von Hydrokortison nachgewiesen.
- D** Stress-Dosen von Kortison reduzieren die überschießende inflammatorische Reaktion.
- E** Die Gabe von Hydrokortison wird nur als ultima ratio bei Patienten mit therapierefraktärem septischem Schock empfohlen.

CME-Fragen

Sepsis – was ist gesichert, was ist neu?

9

Welche Aussage zur intensivierten Insulintherapie ist richtig?

- A** Eine Mortalitätsreduktion bei Intensivpatienten durch eine intensivierte Insulintherapie wurde in multizentrischen Studien nachgewiesen.
- B** Die VISEP-Studie zeigte auch bei septischen Patienten eine reduzierte Mortalität durch Anwendung einer intensivierten Insulintherapie.
- C** Bei Durchführung einer intensivierten Insulintherapie kann es zu schweren Hypoglykämien kommen.
- D** In den aktuellen deutschen Sepsisleitlinien wird für septische Patienten die Durchführung einer intensivierten Insulintherapie empfohlen.
- E** Ziel einer Blutzuckereinstellung von Patienten mit schwerer Sepsis sollten Blutzuckerwerte von 80–110 mg/dl sein.

10

Eine 78-jährige Patientin wird 5 Tage nach einer Hemikolektomie bei zuvor unauffälligem postoperativem Verlauf zunehmend verwirrt. Im Labor finden sich bis auf eine Leukopenie mit 3900 Zellen/mm³ und einem Anstieg des Kreatinins keine Besonderheiten. Bei einer Körpertemperatur von 38,1 °C, mangelnder oraler Flüssigkeitsaufnahme und klinischem Volumenmangel werden Sie gebeten, freitags noch schnell einen zentralvenösen Zugang bei der Patientin zu legen. Welche Aussage zur Behandlung dieser Patientin ist richtig?

- A** Ein gemessener ZVD von 9 mmHg zeigt, dass die Patientin nicht volumenbedürftig ist.
- B** Bei dem Verwirrheitszustand der Patientin sollte schnellstmöglich die Verlegung in eine Psychiatrie veranlasst werden.
- C** Trotz niedrigen Leukozytenzahlen kann eine Infektion Ursache der Temperaturerhöhung sein.
- D** Bei weiterer Verschlechterung der Patientin sollte montags eine weitere Abklärung vorgenommen werden.
- E** Die Operation vor 5 Tagen ist eine Kontraindikation gegen die Gabe von APC.