



C. J. Reuß¹ · M. Bernhard² · C. Beynon³ · S. Hofer¹ · C. Jungk³ · D. Michalski⁴ ·
 M. A. Weigand¹ · T. Brenner¹

¹ Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

² Zentrale Notaufnahme, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

³ Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁴ Neurologische Intensivstation und Stroke Unit, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Intensivmedizinische Studien aus 2015/2016

Die Vielzahl an Studien, die im vergangenen Jahr im intensivmedizinischen Kontext publiziert wurde, ist schier unüberschaubar. Vor diesem Hintergrund bietet die vorliegende Übersichtsarbeit eine Möglichkeit, sich über neue Studienergebnisse strukturiert zu informieren. Nichtsdestotrotz stellt diese Zusammenfassung lediglich eine subjektive Auswahl der nach Ansicht der Autoren relevanten Arbeiten dar. Sie kann und soll somit keinen allumfassenden Überblick über die intensivmedizinische Literatur geben. Die entsprechenden Zusammenfassungen der Studien, Aufführung der Studienakronyme (■ **Tab. 1**) und die Einordnung in das bestehende wissenschaftliche Umfeld sollen dennoch wesentlich dazu beitragen, evidenzbasierte Medizin an das Intensivstationsbett zu transportieren.

Sepsis

Neue Definition der Sepsis

Originalpublikationen

Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D et al (2015) Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl Med* 372:1629–1638

Singer M, Deutschman CS, Seymour C et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–810

Im Jahr 2013 entwickelten in Deutschland 279.530 Menschen eine Sepsis, von denen 67.849 daran oder damit verstar-

ben [1]. Dies entspricht einer Letalität von 24,3 %, die mit den weltweiten Zahlen von etwa 20 % vergleichbar ist [2–4]. Die frühe Diagnosestellung der Sepsis ist eine der essenziellen Maßnahmen, um die Letalität dieser Erkrankung zu reduzieren. Dies bestätigten die 3 kürzlich publizierten, weltweit durchgeführten, internationalen Multicenterstudien zur Reevaluation der 2001 von Rivers et al. [5] etablierten Early Goal-Directed Therapy (EGDT) [6–8]. Die für die Sepsis bisher notwendigen Kriterien des Systemic Inflammatory Response Syndroms (SIRS) wurden bereits 1992 publiziert [9]. Es erforderte 2 der folgenden 4 Voraussetzungen: Hypo- oder Hyperthermie (<36,0 °C oder >37,5 °C), Tachykardie (>100/min), Leukozytose oder -penie (<4/nl oder >12/nl) und Tachypnoe (>20/min oder PaCO₂ <32 mmHg) [9]. Kaukonen und Kollegen [10] veröffentlichten im April 2015 eine retrospektive Untersuchung, in der sie die Daten von über 100.000 intensivmedizinisch versorgten Patienten auswerten. Die Arbeitsgruppe stellte dabei fest, dass einer von 8 Patienten (12,1 %), der eine Infektion mit Organversagen (Sequential Organ Failure Assessment [SOFA] Score >2, ■ **Tab. 1**) hatte, nicht mind. 2 der klassischen SIRS-Kriterien erfüllte und somit die Diagnose Sepsis nicht gestellt wurde. Diese „SIRS-negativen“ Patienten hatten dennoch eine Letalität von 8,5 %. Zudem war das Vorliegen von mind. 2 SIRS-Kriterien als Cut-off-Wert nicht mit einer deutlichen Erhöhung der Letalität assoziiert. Vielmehr stieg diese linear mit jedem positiven SIRS-Krite-

rium an, sodass die Autoren das SIRS-Konzept zur Diagnosestellung der Sepsis stark in Frage stellten [10]. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse [10] wurde am 23.02.2016 von der Sepsis Definitions Task Force eine neue Definition der Sepsis veröffentlicht (Sepsis-3) [3]. In dieser Definition wird von dem bisher gültigen, 3-stufigen Kontinuum Abstand genommen, welches sich ausgehend von einer Infektion mit SIRS (= Sepsis) über das Auftreten eines möglichen Organversagens (= schwere Sepsis) bis hin zur Maximalform der Erkrankung mit Schockgeschehen (= septischer Schock) erstreckte. Stattdessen wird die Sepsis nun als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion bezeichnet, welche durch eine fehlregulierte Immunantwort auf eine Infektion ausgelöst wird. Im Fokus steht nun also das Organversagen, welches durch den SOFA-Score (≥2 Gesamtpunkte oder Verschlechterung um ≥2 Punkte) objektiviert wird. In den SOFA-Score fließen klinische und laborchemische Parameter zur Beurteilung der Atmung, Blutgerinnung, Leber- und Nierenfunktion, der Kreislaufsituation sowie die Glasgow-Koma-Skala ein ([11]; ■ **Tab. 2**).

In einer groß angelegten, retrospektiven Kohortenstudie wurde der prädiktive Wert verschiedener diagnostischer Tools für die Letalität verglichen [12]. Der SOFA-Score war bei Patienten auf Intensivstation sowohl den SIRS-Kriterien, als auch dem sog. quick SOFA (= qSOFA) bestehend aus Hypotonie (<100 mmHg), Tachypnoe (>22/min) und/oder verändertem Bewusstsein überlegen. Das Lo-

Tab. 1 2015 erschienene intensivmedizinische Studien und die Bedeutung der Akronyme			
Akronym	Bedeutung des Akronyms	Originaltitel der Studie	Ergebnis – kurz zusammengefasst
BLING 2	Beta-Lactam Infusion Group II Study	A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis	Kontinuierliche Antibiotikainfusion zeigte bei Patienten mit schwerer Sepsis keinen Vorteil gegenüber einer intermittierenden Infusion
STOP-IT	Study to Optimize Peritoneal Infection Therapy	Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection	Nach chirurgischer Herdsanierung zeigte eine Antibiotikagabe bei Patienten mit intraabdomineller Infektion über 8 vs. 4 Tage keinen Vorteil
ProMISe	Protocolised Management in Sepsis	Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock	Protokollbasierte Therapie (EGDT, inkl. SvCO ₂) zeigte bei Patienten mit septischem Schock gegenüber der Standardtherapie mit Sepsisfrüherkennung, Antibiotika- und Volumengabe keinen Überlebensvorteil
ARISE	Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation	Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock	
ProCESS	Protocolized Care for Early Septic Shock	A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock	
SPLIT	0.9 % Saline vs Plasma-Lyte 148 for Intensive Care Unit Fluid Therapy	Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit	Balancierte Kristalloide im Vergleich zu Kochsalzlösung reduzierten bei Patienten auf der Intensivstation nicht das Risiko für akutes Nierenversagen
TITRe2	Transfusion Indication Threshold Reduction	Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery	Restriktive Transfusionsregime nach kardiochirurgischen Operationen senkten die Morbidität oder Behandlungskosten nicht
ABLE	Age of Blood Evaluation	Age of Transfused Blood in Critically Ill Adults	Alter der transfundierten Blutkonserven hatten auf die 90-Tages-Letalität bei Patienten auf der Intensivstation keinen Einfluss
FLORALI/REVA	Clinical Effect of the Association of Noninvasive Ventilation and High Flow Nasal Oxygen Therapy in Resuscitation of Patients with Acute Lung Injury/ Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificielle	High-Flow Oxygen through Nasal Canula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure	High-Flow-Sauerstofftherapie senkte nicht die Intubationsrate nach 28 Tagen, aber die 90-Tages-Letalität bei Patienten mit akutem, hypoxischen Atemversagen im Vergleich zu Standardsauerstoffapplikation oder nichtinvasiver Ventilation
PermiT	Permissive Underfeeding versus Target Enteral Feeding in Adult Critically Ill Patients	Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults	Moderate Kalorienreduktion bei kritisch kranken Patienten erhöht nicht die Letalität
HEAT	Permissive Hyperthermia through Avoidance of Acetaminophen in Known or Suspected Infection in the Intensive Care Unit	Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection	Fiebersenkung bei Intensivpatienten hatte keinen Einfluss auf die Intensivtherapiedauer

gistic Organ Dysfunction System (LODS) [13] beurteilt anhand einer größeren Anzahl zu erhebender Parameter, die auch im SOFA-Score bewerteten Organsysteme. Das LODS besaß zwar die gleiche Vorhersagekraft, ist in der Durchführung aber deutlich komplexer und somit weniger praxistauglich als der SOFA-Score [12]. Ein SIRS stellt im Rahmen der neuen Sepsisdefinition nun lediglich eine adaptive Reaktion des Organismus auf eine Infektion dar, gleichermaßen kann aber, trotz dessen Abwesenheit, eine gefährliche Infektion vorliegen [10]. Somit sind die SIRS-Kriterien aus der neu-

en Definition der Sepsis eliminiert worden. Zudem ist der Begriff schwere Sepsis nicht mehr Bestandteil der aktuellen Sepsisdefinition und auch die Definition des septischen Schocks wurde angepasst. Der septische Schock ist nun durch eine persistierende Katecholaminpflichtigkeit trotz adäquater Volumensubstitution zur Erreichung eines mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) von >65 mmHg bei gleichzeitiger Hyperlactatämie >2 mmol/l (18 mg/dl) definiert (Tab. 3). Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund relevant, dass Patienten mit

dieser Konstellation eine Krankenhausletalität von über 40 % aufweisen [14].

Um insbesondere die Frühdiagnostik bei fehlenden Laborparametern zu erleichtern, wurde zudem als neues Screeningtool der o. g. qSOFA-Score eingeführt (Tab. 4). Sind 2 der 3 qSOFA-Kriterien erfüllt, hat dies außerhalb der Intensivstation den gleichen prädiktiven Wert wie das LODS und ist dem SOFA Score in diesem Setting sogar überlegen [12]. Da für den qSOFA keine Laborwerte nötig sind, ist er insbesondere zur Früherkennung, zur Initiierung weiterer Diagnostik (wie z. B. der anschließenden

Tab. 1 2015 erschienene intensivmedizinische Studien und die Bedeutung der Akronyme (Fortsetzung)

Akronym	Bedeutung des Akronyms	Originaltitel der Studie	Ergebnis – kurz zusammengefasst
MR CLEAN	Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands	A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke	Die mechanische Thrombektomie stellte bei zerebralen Hauptstammverschlüssen in einem definierten Zeitfenster eine effektive ergänzende Therapie zur systemischen Thrombolyse mit signifikanter Verbesserung des Behandlungsergebnisses dar
ESCAPE	Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times	Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke	
EXTEND-IA	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial	Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection	
SWIFT PRIME	Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment	Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke	
REVASCAT	Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset	Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke	
Eurotherm 3235	European Study of Therapeutic Hypothermia (32–35 °C) for Intracranial Pressure Reduction after Traumatic Brain Injury	Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury	Therapeutische Hypothermie verschlechterte bei Patienten mit intrakraniellem Druck über 20 mmHg nach Schädelhirntrauma das neurologische Behandlungsergebnis

Tab. 2 Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment Score (nach Vincent et al. [11])

Punkte	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]	≥400	<400	<300	<200 +Künstliche Beatmung	<100 +Künstliche Beatmung
Thrombozytenzahl [x 10 ³ /μl]	≥150	<150	<100	<50	<20
Bilirubin (mg/dl (μmol/l))	<1,2 (<20)	1,2–1,9 (20–32)	2,0–5,9 (33–101)	6,0–11,9 (102–204)	≥12,0 (>204)
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	≥70	<70	Dopamin mit ≤5 oder Dobutamin ^a	Dopamin 5,1–15 oder Adrenalin ≤0,1 oder Noradrenalin ≤0,1 ^a	Dopamin >15 oder Adrenalin >0,1 oder Noradrenalin >0,1 ^a
Glasgow-Koma-Skala	15	13–14	10–12	6–9	<6
Creatinin (mg/dl (μmol/l)) oder Urinausscheidung (ml/d)	<1,2 (<110)	1,2–1,9 (110–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–440)	≥5,0 (>440)
				<500	<200

^aDosierung jeweils in μg/kg/min

Bestimmung des SOFA-Scores) sowie zur frühestmöglichen Therapieeinleitung geeignet.

Da die prädiktive Wertigkeit der neuen Diagnosekriterien bisher lediglich retrospektiv evaluiert wurde, sind nun große randomisierte Studien nötig, um die Auswirkungen der neuen Sepsisdefinition auch auf das Behand-

lungsergebnis der Patienten zu eruieren. Es muss sich zudem zeigen, wie sich die neuen Kriterien auf die Diagnosestellung der Sepsis auswirken. Da nun das Organversagen obligat ist, ist es möglich, dass gerade das schnelle Erkennen und somit auch die zeitnahe Einleitung der ersten Therapiemaßnahmen durch die

neuen Sepsisdiagnosekriterien verzögert werden könnten.

Durchführung der Sepsistherapie-bündel

Originalpublikation

Casserly B, Phillips GS, Schorr C et al (2015) Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion: Results From the Surviving Sepsis Campaign Database. *Crit Care Med* 43:567–573

Nach der Früherkennung der Sepsis ist die frühestmögliche Einleitung der ersten Therapiemaßnahmen von essenzieller Bedeutung, um das Überleben der Patienten zu sichern. Die durch die *Surviving Sepsis Campaign* 2013 herausgegebenen Bündel für die ersten Stunden nach Diagnosestellung beinhalten deshalb, neben einer frühen Abnahme von Blutkulturen und darauffolgender kalkulierter Antibiotikatherapie, die Gabe von 30 ml/kg kristalliner Infusionslösung bei Hypotension oder einem Serumlactatwert von >4 mmol/l ([15]; [Tab. 5](#)).

Casserly et al. [16] untersuchten und bewerteten in einer retrospektiven Beob-

Tab. 3 Definition des septischen Schocks (nach Singer et al. [3])

Voraussetzungen	Adäquate Flüssigkeitssubstitution
Serumlactat (mmol/L (mg/dL))	≥2 (≥18)
Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	<65 oder Einsatz von Vasopressoren

Tab. 5 Therapiebundle der Surviving Sepsis Campaign (nach Dellinger et al. [85])

3-h-Bündel	6-h-Bündel
Serumlactatbestimmung	Gabe von Vasopressoren um einen MAP >65 mmHg aufrechtzuerhalten, falls initiale Flüssigkeitsgabe nicht ausreichend
Entnahme von Blutkulturen vor der Gabe von Antibiotika	Bei persistierender Hypotension trotz Flüssigkeitsgabe oder Serumlactat >4 mmol/l: Messung des ZVD ^a , Bestimmung der ScvO ₂ ^a
Gabe von Breitspektrumantibiotika	Erneute Serumlactatbestimmung
Gabe von 30 ml/kg kristalliner Flüssigkeit bei Hypotension oder Serumlactat ≥4 mmol/l	

^aIn der 2015 überarbeiteten Version der Therapiebundle der Surviving Sepsis Campaign nicht mehr enthalten und durch Reevaluierung des Volumenstatus sowie der Gewebedurchblutung ersetzt. (http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/SSC_Bundle.pdf)

achtungsstudie, neben dem Lactatwert, auch eine bestehende Hypotension als Prädiktor für die Letalität. Als Studienpopulation diente die Datenbank der Surviving Sepsis Campaign [17], welche die Analyse der prospektiv erhobenen Daten von über 23.000 Patienten in 213 Krankenhäusern ermöglichte. Der zum Zeitpunkt der Studie noch bestehende Cutoff-Wert des Serumlactats von 4 mmol/l konnte in dieser Untersuchung bestätigt werden. Im Gegensatz zu moderat erhöhten Werten von 2 oder 3 mmol/l ging nur eine Erhöhung über 4 mmol/l mit einer signifikant erhöhten Letalität des Gesamtkollektivs einher. Dennoch erhöhte sich die Odds Ratio für Letalität bereits bei Werten zwischen 2–3 mmol/l signifikant, sofern parallel eine Hypotension, definiert durch einen SAP <90 mmHg, einen MAP <65 mmHg oder einen Abfall um 40 % des Ausgangswertes, vorlag. Begleitend zeigte sich, dass die Beziehung zwischen gemessenem Lactatwert und Letalität am stärksten ist, wenn der Lactatwert erst spät (>6 h) gemessen wurde und parallel dazu eine Hypotension vorlag. Am geringsten war dieser Zusammenhang bei früh (≤6 h) gemessenen Lactatwerten und fehlender Hypotension [16]. Diese Ergebnisse stützen die Wertigkeit einer suffizienten Lactatclearance in Bezug auf die Letalitätsreduktion bei Patienten mit Sepsis [18].

Originalpublikation

Haas SA, Lange T, Saugel B et al (2016) Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 42(2):202–210

Haas und Kollegen [19] haben auf 11 Intensivstationen einer deutschen Universitätsklinik retrospektiv die Daten von 14.040 Patienten analysiert und deren Letalität während der Intensivtherapie bestimmt. Die Gesamletalität ihres unselektierten Intensivkollektivs betrug 9,8 %. 400 der untersuchten Patienten wiesen Serumlactatwerte von über 10 mmol/l auf, die Letalität in diesem selektionierten Kollektiv betrug 78,2 %. Bei Patienten mit Sepsis, der in der Studienpopulation häufigsten Ursache der Hyperlactatämie (34 %), lag die Letalität der 400 Patienten, die zusätzlich eine schwere Hyperlactatämie zeigten, sogar bei 90,4 %. Des Weiteren konnten die Autoren zeigen, dass die Letalität nicht nur von den absoluten Lactatwerten abhängt, sondern v. a. die Clearance des Serumlactats eine erhebliche Bedeutung für das Überleben der Patienten hat. Nach 12 h überlebte kaum einer der Patienten, dessen Lactatclearance <30 % war [19]. Auch wenn diese Daten nur retrospektiv erhoben wurden, wird durch sie die prognostische Wertigkeit des Lactatwertes unterstrichen und das

Tab. 4 Quick SOFA (qSOFA)-Score (nach Singer et al. [3])

Atemfrequenz [min ⁻¹]:	≥22
Bewusstsein	Verändert
Systolischer Blutdruck [mmHg]	≤100

Therapieziel der Senkung des Serumlactats in der Sepsis deutlich in den Vordergrund gerückt.

Originalpublikation

Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS et al (2015) A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 192 (11):1298–1305

Neben der frühen Diagnosestellung der Sepsis und der Bestimmung des Serumlactatwertes ist zudem die Abnahme von Blutkulturen und die sich daran anschließende frühe, kalkulierte Antibiotikatherapie ein essenzieller Bestandteil der 3-h-Bundles der Sepsistherapie ([15]; **Tab. 5**). Die derzeitige Standardapplikationsform stellt die intermittierende Kurzinfusion dar, wenngleich sich in der Literatur Hinweise dafür finden lassen, dass eine kontinuierliche Infusion im Hinblick auf das klinische Behandlungsergebnis von Vorteil sein könnte [20, 21]. Diesen Zusammenhang zwischen einer kontinuierlichen Antibiotikainfusion und einer verkürzten Intensivverweildauer bzw. einem besserem 28-Tages-Überleben untersuchten Dulhunty und Kollegen [22] in der sogenannten β -Lactam-Infusion-Group (BLING)-II-Studie. Diese randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Multicenterstudie schloss 422 Patienten auf 25 Intensivstationen in Australien, Neuseeland und Hongkong ein. Nach einer initialen Loading Dose des Antibiotikums in Form einer Bolusgabe in beiden Gruppen erhielten die Patienten die weitere Therapie je nach Randomisierung entweder als Kurzinfusion (Kontrollgruppe) oder als kontinuierliche Zufuhr mittels Perfusor (Interventionsgruppe) in äquivalenten Dosen. In Bezug auf den primären Endpunkt (Anzahl überlebter und nicht intensivpflichtiger Tage nach 28 Tagen)

ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (18 Tage in der Interventionsgruppe vs. 20 Tage in der Kontrollgruppe), sodass eine Umstellung der Applikationsform von der intermittierenden, zugunsten einer kontinuierlichen Antibiotikainfusion vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage nicht gefordert werden kann. In einer Untersuchung an 2 malaysischen Zentren [23] konnte die kontinuierliche Infusion gegenüber der intermittierenden zwar 14 Tage nach Ende der Antibiotikatherapie den Behandlungserfolg bei Patienten mit schwerer Sepsis verbessern (56 % vs. 34 %). Hier wurden allerdings nur Patienten ohne Nierenersatztherapie eingeschlossen und zudem die Wirkspiegel der Antibiotika bestimmt. Diese lagen in der Gruppe der Patienten, welche eine kontinuierliche Infusion erhielten, häufiger über den angestrebten Zielwerten [23]. Wichtiger als die Applikationsform könnte also gerade bei Patienten auf Intensivstationen, welche häufig begleitende Dysfunktionen von Leber und Niere als Eliminationsorgan aufweisen und deren Medikamente durch Polypharmazie zahlreichen Interaktionen unterliegen können, die Bestimmung eines Wirkspiegels im Sinne des *Therapeutic Drug Monitoring* sein.

Originalpublikationen

Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB et al (2015) Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection. *N Engl J Med* 372:1996–2005
 de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al (2016) 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* doi:10.1016/S1473-3099(16)00053-0

Neben der Applikationsform wird auch die optimale Dauer der Antibiotikatherapie immer wieder kontroversen Diskussionen unterzogen. Vor dem Hintergrund eines zunehmenden Resistenzdruckes wird die bei septischen Patienten lange Zeit gängige Praxis einer Therapiedauer von 10–14 Tagen zunehmend verkürzt. Sawyer und Kollegen [24] beschäftigten sich nun mit der Frage, inwiefern eine kürzere Therapiedauer

tatsächlich gegenüber einer 10- bis 14-tägigen Antibiotikaapplikation überlegen ist. Sie untersuchten hierzu bei einem Patientenkollektiv mit komplizierter, intraabdomineller Infektion die Rate der chirurgischen Wundinfektion, von wiederkehrenden intraabdominellen Infektionen sowie die 30-Tages-Letalität in Abhängigkeit von der Dauer der Antibiotikatherapie. Sie randomisierten 517 Patienten in 23 Krankenhäusern nach adäquater chirurgischer Fokussanierung in folgende beide Gruppen: Während in der ersten Gruppe die Dauer der Antibiotikatherapie 4 Tage betrug, wurde in der zweiten Gruppe die Antibiotikaapplikation bis 2 Tage nach Stabilisierung der durch das SIRS hervorgerufenen Symptome (Körpertemperatur <38 °C für 1 Tag, Leukozytenzahl unter 11.000/mm³ und über die Hälfte der täglichen Nahrungsaufnahme problemlos als enterale Kost) bis maxi. 10 Tage nach Therapiebeginn fortgeführt. Die Art der Antibiotikatherapie wurde durch das Studienprotokoll nicht vorgegeben und konnte durch die behandelnden Ärzte individuell durchgeführt werden [25]. Obwohl es sich bei den untersuchten Patienten nicht um ein schwer erkranktes, intensivmedizinisches Kollektiv handelt (*APACHE II Score*: 10,1), so weisen die fehlenden Unterschiede in Bezug auf den primären Endpunkt darauf hin, dass die kürzere Zeitdauer der Antibiotikagabe mit keinen negativen Folgen im Vergleich zur längerfristigen Gabe (in dieser Studie im Mittel 8 Tage) vergesellschaftet ist. Vielmehr konnten die in gleicher Anzahl auftretenden Komplikationen in der Interventionsgruppe signifikant früher als in der Kontrollgruppe detektiert werden. Unter der Voraussetzung einer suffizienten Fokussanierung scheint der tatsächliche Nutzen der antibiotischen Therapie somit v. a. in der Frühphase der septischen Erkrankung zu liegen [24]. Eine Limitation der Untersuchung stellt allerdings dar, dass sie nach der ersten Interimsanalyse bei fehlendem Gruppenunterschied und mangelnder finanzieller Unterstützung abgebrochen werden musste und somit nur die Hälfte der ursprünglich geplanten Patienten eingeschlossen werden konnten. Deshalb wäre es sinnvoll und wünschenswert, die

kurzzeitige Antibiotikatherapie an einem intensivmedizinischen Kollektiv erneut mit einer adäquaten Patientenzahl prospektiv zu untersuchen. Einen, in diesem Zusammenhang ebenfalls interessanten Ansatz zur Steuerung der Therapiedauer von Antibiotika auf der Intensivstation, haben de Jong et al. [26] untersucht. Sie zeigten prospektiv an einem Kollektiv von 1575 intensivmedizinisch behandelten Patienten, dass die Steuerung der Therapiedauer von Antibiotika durch den Procalcitoninwert (Beendigung der Therapie bei Procalcitoninwert 80 % unter dem Spitzenwert oder $\leq 0,5 \mu\text{g/l}$) sowohl die Dauer der Behandlung (5 Tage vs. 7 Tage; $p < 0,0001$), als auch die Tagesdosen und sogar die 28-Tages- und 1-Jahres-Sterblichkeit gegenüber der Behandlung nach Standard positiv beeinflussen konnte [26].

Originalpublikationen

Mouncey PR, Osborn TM, Power GS et al (2015) Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med* 372:1301–1311
 Bernhard M, Brenner T, Brunkhorst FM et al (2015) Frühe innerklinische Sepsistherapie. *Notfall Rettungsmed* 18:595–605

In den Therapiebündeln der Surviving Sepsis Campaign von 2012 ist neben den oben genannten Maßnahmen nach 6 h auch die Bestimmung des ZVD und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (S_{cvO_2}) zur Steuerung von Volumenbedarf, Bluttransfusionen und der Katecholamintherapie enthalten ([15]; **Tab. 5**). Grundlage dieser Empfehlung ist eine 2001 von Rivers und Kollegen [5] veröffentlichte Single-Center-Studie, die den Vorteil dieser Early Goal-Directed Therapy (EGDT) zur Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks mit einer Reduktion der Letalität von 46 % auf 30 % gegenüber der Standardtherapie zu belegen schien. Ob diese protokollbasierten Therapiemaßnahmen auch heute noch einen Überlebensvorteil gegenüber einer Standardtherapie zeigen, wurde in 3 groß angelegten, internationalen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Multicenterstudien untersucht [6–8]. Alle 3 Studien unterlagen dem gleichen vorab veröffentlichten Pro-

Tab. 6 Definition des akuten Nierenversagens (RIFLE-Klassifikation). Nach Bellomo et al. [33]

	RIFLE-Stadium	Serumkreatinin	Urinausscheidung
R	Risk	1,5- bis 2facher Anstieg	<0,5 ml/kg für 6 h
I	Injury	2- bis 3facher Anstieg	<0,5 ml/kg für 12 h
F	Failure	>3facher Anstieg oder >4 mg/dl + akuter Anstieg ≥0,5 mg/dl	<0,3 ml/kg für 24 h oder Anurie für 12 h
L	Loss of Function	Nierenversagen >4 Wochen	
E	End Stage Kidney Disease	Nierenversagen >3 Monate	

tokoll und wurden multizentrisch in den USA (ProCESS-Trial) [8], überwiegend in Australien und Neuseeland (ARISE-Trial) [7] sowie in England (ProMISE-Trial) [6] durchgeführt. Bereits 2014 veröffentlicht, zeigten die ARISE- [7] und die ProCESS-Studien [8] keinen Letalitätsunterschied zwischen den Patienten, die eine protokollbasierte EGDT erhielten und denjenigen Patienten, die nach Standard therapiert wurden. Im Jahr 2015 erschien nun die letzte der 3 Studien aus England (ProMISE-Trial) [6], im Rahmen derer ebenfalls keine Reduktion der Letalität mittels der EGDT herbeigeführt werden konnte. Vielmehr erfuhren die mittels EGDT therapierten Patienten eine Übertherapie, da diese einer vermehrten Flüssigkeits-, Blutprodukt- sowie Katecholaminapplikation unterzogen wurden [27]. Hieraus resultiert die Frage, inwiefern die EGDT vor dem Hintergrund dieser 3 aktuellen Studien als überholt und überflüssig eingestuft werden muss. Diesbezüglich gilt allerdings zu bedenken, dass in diesen Studien die Letalität in beiden Gruppen mit etwa 20 % deutlich unter der des Kollektivs von Rivers und Kollegen liegt [5–8]. Zudem ist bei der Interpretation der Studienergebnisse zu berücksichtigen, dass im Gegensatz zum Jahr 2001 nun alle Patienten vor Randomisierung eine kalkulierte Antibiotikatherapie sowie die Applikation von 2000–2500 ml intravenöser Flüssigkeit zur Therapie des septischen Schocks erhielten. Dadurch lässt sich schlussfolgern, dass die u. a. dank Rivers et al. [5] fest etablierte Standardtherapie des septischen Schocks mit den Kernsäulen der frühzeitigen Diagnosestellung, der frühzeitigen Gabe intravenöser Antibio-

tika und der adäquaten Flüssigkeitsgabe derweilen so effizient und zielgerichtet geworden ist, dass eine zusätzliche protokollbasierte Therapie keinen weiteren Vorteil für das Überleben der Patienten mit sich bringt. Diese Studienergebnisse wurden nun auch in den im Jahr 2015 überarbeiteten Sepsisbündeln der Surviving Sepsis Campaign berücksichtigt (http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/SSC_Bundle.pdf), sodass gegenwärtig v. a. die Bedeutung der klinischen Beurteilung des Patienten in Form der Rekapillarierungszeit sowie der Volumenreagibilität betont wird, während die Messung des ZVD sowie der S_{vO_2} nur noch als fakultativ angesehen wird.

Originalpublikation

Young P, Bailey M, Beasley R et al (2015) Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. JAMA 314:1701–1710

Intravenöse, kristalline Flüssigkeiten spielen nicht nur zur Flüssigkeitsgabe bei Sepsis eine zentrale Rolle, sondern sind Bestandteil der Therapie nahezu aller Patienten auf der Intensivstation. Uneinigkeit herrscht nach wie vor darüber, welche der verfügbaren Infusionslösungen das beste Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil aufweisen [28]. Die balancierten Infusionslösungen sind den weltweit nach wie vor am häufigsten applizierten Kochsalzlösungen besonders in Bezug auf die Chloridkonzentration überlegen. Die durch Kochsalzinfusion möglicherweise auftretende hyperchlo-rämische, metabolische Azidose ist mit

einem erhöhten Risiko für Nierenschäden assoziiert [29–31]. Die Autoren um Paul Young [32] haben sich deshalb mit der Frage beschäftigt, inwiefern balancierte kristalline Infusionslösungen im Vergleich zu Kochsalzlösungen weniger häufig zu Nierenschäden bei Patienten auf der Intensivstation führen. Der SPLIT-Trial [32] war doppelblind, randomisiert und auf 4 Intensivstationen in Neuseeland im Doppelcrossoverdesign durchgeführt worden. Der primäre Endpunkt war eine akute Nierenschädigung, die sich anhand der RIFLE-Kriterien (Tab. 6) mindestens in Form eines „Injury“ (= Verdoppelung des Serumkreatininwertes) manifestierte [33].

Patienten, die bereits mit einem Nierenersatzverfahren behandelt wurden, schlossen die Autoren aus der Studie aus. Sowohl hinsichtlich des primären Endpunktes als auch in Bezug auf die Letalität als sekundären Endpunkt konnte kein Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Als kritisch muss eingestuft werden, dass die Sterblichkeit in beiden Gruppen unter 10 % lag und der APACHE II Score im Mittel nur 14 Punkte aufwies, sodass von einem minder schwer erkrankten Patientenkollektiv ausgegangen werden muss. Hinzu kommt, dass lediglich jeweils 2000 ml der entsprechenden Flüssigkeit über mehrere Tage infundiert wurden [32]. Dies lässt eher auf einen Erhaltungsbedarf als auf eine wirkliche Flüssigkeitstherapie schließen. Diese Fragestellung sollte also unbedingt an einem größeren Patientenkollektiv mit höherer Gesamtleitfähigkeit und Krankheits-schwere sowie mit der Notwendigkeit für eine größere Flüssigkeitsapplikation erneut untersucht werden, da ein wie auch immer gearteter Einfluss der untersuchten Infusionslösungen im Rahmen der SPLIT-Studie möglicherweise unentdeckt blieb.

Originalpublikation

Seymour CW, Rosengart MR (2015) Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA 314:708–717

Wie lässt sich der aktuelle Stand der Wissenschaft zum septischen Schock also

Hier steht eine Anzeige.



knapp zusammenfassen? Seymour und Rosengart [34] haben in einem Review einen Überblick über die wichtigsten diagnostischen und therapeutischen Errungenschaften zum septischen Schock der letzten 5 Jahre gegeben. Im Vordergrund steht zunächst einmal natürlich die schnelle Diagnose des Schockzustandes. Dieser ist durch eine Hypotension (SAP <90 mmHg, MAP <65 mmHg oder RR-Abfall um >40 % des Ausgangswertes), sowie durch eine Organminderperfusion gekennzeichnet, welche sich durch Verwirrtheit, geringe Harnausscheidung und erhöhte Lactatwerte bemerkbar machen kann. Ein erweitertes, invasives, hämodynamisches Monitoring durch einen pulmonalarteriellen Katheter oder die kontinuierliche Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung werden aufgrund des mangelnden Nutzens bei gleichzeitig höheren Kosten nicht mehr für die Routinebehandlung empfohlen. Obwohl es bisher noch keine randomisierten Studien zum Nutzen der fokussierten Ultraschalluntersuchung gibt, so hat diese gemäß der aktuellen Leitlinien einen großen Stellenwert v. a. im Rahmen der Beurteilung des Volumenstatus sowie der kardialen Funktion des Patienten [35]. Die Pulskonturanalyse als diagnostisches Kriterium zur Beurteilung des Volumenstatus ist umstritten, da auch hier der Beweis einer Verbesserung des Behandlungsergebnisses bisher fehlt und diese sowohl die künstliche Beatmung des Patienten voraussetzt als auch nur bei Vorliegen eines Sinusrhythmus zuverlässig beurteilt werden kann. Neben der zeitigen Diagnosestellung wurde auch in dieser Übersichtsarbeit von Seymour und Rosengart [34] nachhaltig der Stellenwert der zügigen Einleitung der Therapie betont. Für die Verwendung von Hydroxyethylstärke bei Patienten im septischen Schock gibt es aufgrund der erhöhten Letalität und dem vermehrten Auftreten von Nierenversagen keine Indikation. Da in Bezug auf die Art der zu bevorzugenden Flüssigkeitstherapie keine eindeutige Evidenz vorliegt, wird die Applikation kristalliner Infusionslösungen oder Albumin zur initialen Flüssigkeitstherapie in einer Menge von 20–30 ml/kg als Bolus empfohlen. Bei ausreichendem Volumenstatus und per-

sistierendem Schock gilt schließlich Norepinephrin als Vasopressor der ersten Wahl. Im Falle einer Norepinephrindosierung >0,15 µg/kg/min ist supportiv auch Vasopressin in einer Dosierung von 0,04 U/min in Erwägung zu ziehen. Die Therapie anhand fester Protokolle im Sinne einer EGDt erbringt keinen zusätzlichen Nutzen, sondern ist vielmehr mit höheren Kosten sowie längeren Behandlungszeiten auf der Intensivstation assoziiert. Die adjunktive Kortikosteroidtherapie wird nach wie vor kontrovers diskutiert und ist derzeit lediglich als Low-dose-Therapie bei hoch katecholaminpflichtigen Patienten empfohlen. Die Autoren schlagen einen Therapiealgorithmus vor, der folgende Phasen beinhaltet: 1.) Rescuephase, 2.) Optimierungsphase, 3.) Stabilisierungsphase und 4.) Deeskalationsphase. In der zeitkritischen Rescuephase finden v. a. die Fokussierung, die Gewinnung von Blutkulturen vor der Initiierung einer kalkulierten Antibiotikatherapie, die Gabe von 20–30 ml/kg kristalliner Flüssigkeit, die Serumlactatbestimmung sowie v. a. die 3-h-Bündel der Surviving Sepsis Campaign [15] Berücksichtigung. Zudem wird die schnelle und regelmäßige Reevaluation des klinischen Zustandes des Patienten betont, aufgrund derer entschieden werden soll, ob eine Erweiterung oder Deeskalation der Therapie indiziert ist [34].

Kortikosteroide

In Bezug auf die ungeklärte Frage nach der Kortikosteroidtherapie bei Patienten auf der Intensivstation sind im Jahr 2015 zwei zu erwähnende Arbeiten [36, 37] sowie ein Cochrane-Review erschienen [38].

Die Surviving Sepsis Campaign empfiehlt die Hydrokortisontherapie mit 200 mg/d nur bei Patienten im septischen Schock, wenn selbst durch eine adäquate Flüssigkeitsgabe trotz gleichzeitiger Vasopressorentherapie keine hämodynamische Stabilität erreicht werden kann [15].

Originalpublikationen

Torres A, Sibila O, Ferrer M et al (2015) Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 313:677–686
Annane D, Bellissant E, Bollaert PE et al (2015) Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 12.

Die Arbeit von Torres und Kollegen [37] beschäftigt sich mit der Frage, ob die Behandlung mit Kortikosteroiden einen Einfluss auf das Therapieversagen bei Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie (*Community Acquired Pneumonia* – CAP) mit intensiver Entzündungsreaktion hat. Die Autoren untersuchten in einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Multicenterstudie 120 Patienten in 3 spanischen Krankenhäusern, die eine schwere CAP und einen CRP-Wert von über 150 mg/l aufwiesen. 75 % dieser Patienten wurden auf einer Intensivstation behandelt. Während die Interventionsgruppe 2-mal täglich 0,5 mg/kg Methylprednisolon (bei einem Patienten mit 70 kg entspricht dies einer Äquivalenzdosis Hydrokortison von 350 mg/d) für 5 Tage erhielt, wurde in der Kontrollgruppe eine Placeboapplikation vorgenommen. Als Therapieversagen wurde einerseits die klinische Verschlechterung in der Frühphase (innerhalb 72 h) im Sinne eines Schockgeschehens, die Notwendigkeit für eine invasive Beatmung oder der Tod gewertet. Zudem wurden die Patienten aber auch in Bezug auf eine klinische Verschlechterung in der Spätphase (72–120 h) der Erkrankung gescreent. Hier zählten die Progression pulmonaler Infiltrate im Rahmen der radiologischen Bildgebung, ein persistierendes Lungenversagen (Horowitz-Quotient $[PaO_2/FiO_2]$ <200 mmHg, Atemfrequenz >30/min), ein Schock, die Intubationspflichtigkeit mit maschineller Beatmung sowie der Tod des Patienten als Diagnosekriterien. Es wurde deutlich, dass diejenigen Patienten, die eine Kortikosteroidtherapie erhielten, weniger häufig Therapieversagen als die Vergleichsgruppe entwickelten. Bei genauerer Betrachtung der Ergebnis-

Tab. 7 Studien zum Therapieeffekt von Kortikosteroiden bei intensivmedizinisch versorgten Patienten

Akronym	HYPRESS	ADRENAL
Bedeutung	Hydrocortisone for Prevention of Septic Shock	ADjunctive coRticatoroid trEatment iN criticAlly ill Patients With Septic Shock
Originaltitel	Placebo-controlled, Randomised, Double-blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of Low Dose Hydrocortisone to Prevent the Development of Septic Shock in Patients With Severe Sepsis	A Randomised Blinded Placebo Controlled Trial of Hydrocortisone in Critically Ill Patients With Septic Shock
Fragestellung	Kann eine niedrigdosierte Hydrokortisontherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis die Progression zum septischen Schock verhindern?	Kann Hydrokortison bei Patienten mit septischem Schock auf Intensivstation die 90-Tages-Letalität reduzieren?

Quelle: www.clinicaltrials.gov

se wird deutlich, dass der Unterschied nur auf die Spätphase der Erkrankung beschränkt ist und sich ausschließlich auf das Diagnosekriterium der radiologischen Progression bezieht. Es ergab sich keine Beeinflussung der Letalität (10 % in der Interventionsgruppe vs. 15 % in der Kontrollgruppe). Ebenso war auch das Auftreten von behandlungsassoziierten Nebenwirkungen (v. a. Hyperglykämie) in beiden Gruppen vergleichbar [37]. Da bei Studieneinschluss nur 75 % der Patienten auf der Intensivstation lagen und das Krankheitsbild der ambulant erworbenen Pneumonie sicherlich nicht ohne Einschränkungen auf die Sepsis übertragen werden kann, können anhand der hier gewonnenen Untersuchungsergebnisse keine konkreten Handlungsempfehlungen für die Therapie septischer Patienten abgeleitet werden. Nichtsdestotrotz ist diese Untersuchung in die Cochrane-Metaanalyse von Annane und Kollegen [38] mit eingeflossen. Diese kommt nach der Zusammenfassung von insgesamt 33 Studien mit 4268 Patienten zu der Schlussfolgerung, dass es eine geringgradige Evidenz dafür gibt, dass Kortikosteroide die Letalität bei Patienten mit Sepsis zu reduzieren vermögen (RR: 0,87 [95 % CI: 0,76–1,00]; $p = 0,05$). Es zeigte sich, dass nur die Anwendung von niedrigdosierten Kortikosteroiden (≤ 400 mg Hydrokortison[äquivalent]/d) über einen langen Zeitraum (≥ 3 Tage) einen positiven Effekt mit sich bringt.

Eine signifikante Verbesserung zeigt sich v. a. in Bezug auf die Therapie des Schockzustandes, des SOFA-Scores sowie die Verweildauer auf der Intensivstation. Die Nebenwirkungen unterschieden sich nur in Bezug auf die Aspekte Hyperglykämie und Hypernatriämie, welche bei Patienten unter Kortikosteroidapplikation signifikant häufiger auftraten [38]. Alles in allem bleibt die Evidenz für Kortikosteroide bei Patienten mit Sepsis allerdings schwach und stellt somit nach wie vor eine adjuvante Therapieoption dar, die bei einzelnen Patienten im therapierefraktären septischen Schock erwogen werden kann.

Originalpublikation

Blum CA, Nigro N, Briel M et al (2015) Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 385:1511–1518

Noch nicht in der Cochrane-Metaanalyse [38] berücksichtigt wurde eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Multicenterstudie von Blum und Kollegen [36]. Hier erhielten 785 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie in 7 Krankenhäusern in der Schweiz entweder 50 mg/d Prednison (entspricht 200 mg Hydrokortisonäquivalent) für 7 Tage oder Placebo. Als primärer Endpunkt wurde die Dauer bis zum Er-

reichen klinischer Stabilität definiert. Dafür mussten sich für eine Zeitdauer von mind. 24 h die Körpertemperatur, die Herzfrequenz und der Blutdruck, die Atemfrequenz, die kognitive Funktion sowie die Oxygenierung normalisiert haben. Zudem musste der Patient zur oralen Nahrungsaufnahme in der Lage sein. Die Patienten mit Prednisontherapie erreichten diese Voraussetzungen 1,4 Tage schneller als die mit Placebo behandelten Patienten. Zudem erhielten die Patienten der Interventionsgruppe einen Tag weniger Antibiotika und konnten einen Tag früher aus dem Krankenhaus entlassen werden. Es traten zwar auch bei dieser Studie erhöhte Raten insulinpflichtiger Hyperglykämien in der Kortikosteroidgruppe auf, andere Nebenwirkungen unterschieden sich allerdings nicht zwischen beiden Gruppen. Da in dieser Untersuchung alle Schweregrade der CAP eingeschlossen wurden, lassen sich auch diese Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf intensivmedizinische Kollektive extrapolieren. Dennoch erwähnen die Autoren, dass Patienten mit Sepsis im Rahmen einer Post-hoc-Analyse einen Trend zu einem größeren Behandlungseffekt zeigten [36].

Es dürfen also mit Spannung die in naher Zukunft zur Publikation anstehenden Daten des HYPRESS- (clinicaltrials.gov, NCT00670254) und ADRENAL-Trials (clinicaltrials.gov, NCT01448109) erwartet werden, die prospektiv den Effekt von Kortikosteroiden auf die Letalität bei Patienten mit septischem Schock untersuchen (■ Tab. 7).

Transfusion

Restriktiv, liberal, oder doch egal?

Die in den letzten Jahren vermehrt auftretenden Hinweise auf einen fehlenden Benefit einer liberalen im Vergleich zu einer restriktiven Transfusionsstrategie [39] haben zur Empfehlung des restriktiven Umgangs mit Blutprodukten geführt [40] und eine durchaus emotionale Debatte über den rationalen Einsatz von allogenen Blutprodukten entfacht. Noch immer besteht Uneinigkeit darüber, ob und in welchem *Setting* ein liberaler oder ein restriktiver Einsatz von allo-

genen Blutprodukten vorteilhaft ist und welche Patienten von welcher Strategie am besten profitieren.

Originalpublikation

Murphy GJ, Pike K, Rogers CA et al (2015) Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 372:997–1008

Ein besonderes Patientenkollektiv stellen Patienten mit kardialen und vaskulären Vorerkrankungen dar. Diese werden in der klinischen Praxis häufig bereits bei höheren Hämoglobinwerten transfundiert, um eine kardiale Ischämie zu vermeiden [41]. Aus diesem Grund haben Murphy und Kollegen [42] 2003 Patienten an 17 Zentren im Vereinigten Königreich nach herzchirurgischen Eingriffen untersucht. Sie wurden entweder ab einem Hb-Wert <9 mg/dl (<5,6 mmol/l, liberale Gruppe) oder <7,5 mg/dl (<4,7 mmol/l, restriktive Gruppe) transfundiert. Als primären Endpunkt legten die Untersucher eine Infektion und ein ischämisches Ereignis (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Darmischämie oder akute Nierenschädigung) innerhalb von 3 Monaten fest.

Tatsächlich wurden die Patienten in den beiden Gruppen bei signifikant unterschiedlichen Hb-Werten transfundiert, wenngleich sich in Bezug auf den primären Endpunkt kein Gruppenunterschied ergab. Es muss allerdings festgehalten werden, dass die Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate in beiden Gruppen (liberale Gruppe: 2 EK vs. restriktive Gruppe: 1 EK, Angabe jeweils als Median) insgesamt gering war und somit ein relevanter Effekt auf das Behandlungsergebnis möglicherweise unentdeckt blieb. In Bezug auf die Letalität, welche als sekundärer Endpunkt definiert war, zeigte sich wiederum eine signifikant erhöhte 90-Tages-Sterblichkeit in der restriktiv transfundierten Gruppe. Gemäß den Autoren kann dies als ein Hinweis darauf gewertet werden, dass das kardiochirurgische Patientenkollektiv ein „Hochrisikokollektiv“ darstellt und von einer liberalen Transfusionsstrategie profitieren könnte [42].

Originalpublikation

Fominskiy E, Putzu A, Monaco F et al (2015) Liberal Transfusion Strategy Improves Survival in Perioperative but not in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis of Randomised Trials. *Br J Anaesth*. 115:511–519

Die Studie von Murphy et al. [42] fand auch Erwähnung in der Metaanalyse von Fominskiy und Kollegen [43]. Sie untersuchten, inwiefern das innerklinische Setting einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis bei unterschiedlichen Transfusionsregimen hat. Hierfür wurden die Daten von 7552 Patienten aus 17 randomisierten, kontrollierten Studien im perioperativen Setting und von 3469 Patienten aus 10 randomisierten, kontrollierten Studien im intensivmedizinischen Setting analysiert. Eingeschlossen wurden Studien, die ein restriktives mit einem liberalen Transfusionsregime jeglicher Art verglichen und die den Einfluss des jeweiligen Transfusionsregimes auf die 90-Tages-Letalität bestimmten. Interessanterweise fand sich bei perioperativen Patienten ein an der Signifikanzschwelle errechneter Vorteil für ein liberales Transfusionsregime (OR: 0,81 [95 %-CI: 0,66–1,00]; $p = 0,05$), wenngleich sich in der Analyse des intensivmedizinischen Settings kein besseres Ergebnis für die liberale Transfusionsstrategie zeigte (OR: 1,10 [95 % CI: 0,99–1,23]; $p = 0,07$) [43]. Die Ableitung einer konkreten Handlungsempfehlung gestaltet sich aufgrund der großen Heterogenität der eingeschlossenen Studien allerdings als äußerst schwierig, da sehr unterschiedliche Transfusionstrigger als liberal oder restriktiv bewertet wurden. Beispielsweise wurden in einer Studie Patienten in der restriktiven Gruppe bereits bei einem Hb-Wert von 9,7 g/dl (6,0 mmol/l) Erythrozytenkonzentrate transfundiert, wohingegen in einer anderen Studie die liberale Gruppe erst bei 8,9 g/dl (5,5 mmol/l) eine Transfusion erhielt. Demzufolge ist es also nicht möglich auf Basis dieser Metaanalyse [43] kritische Hb-Werte abzuleiten, bei deren Unterschreiten eine Transfusion zu indizieren ist. Nichtsdestotrotz weisen die Ergebnisse darauf hin, dass das Augenmerk mehr auf das klinische

Setting und den individuellen Patienten gerichtet werden sollte als die Therapie „blind“ nach Laborwerten zu steuern.

Originalpublikation

Lacroix J, Hébert PC, Fergusson DA et al (2015) Age of Transfused Blood in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 372:1410–1418

Es herrscht nach wie vor große Unklarheit darüber, inwiefern das Alter der transfundierten Blutkonserven von klinischer Relevanz ist oder gar das Überleben zu beeinflussen vermag. In der klinischen Praxis werden jedenfalls zumeist die jeweils ältesten verfügbaren Konserven ausgegeben, um den Verfall von Blutprodukten möglichst gering zu halten. Dennoch wird postuliert, dass die Qualität der Erythrozytenkonzentrate mit der Lagerungsdauer abnimmt. Dies liegt darin begründet, dass die Sauerstofftransportkapazität schlechter wird und sich schädliche Stoffwechselprodukte ansammeln [44, 45]. Lacroix und Kollegen [46] haben deshalb 2430 Patienten auf 64 Intensivstationen untersucht, die entweder max. 8 Tage alte Erythrozytenkonzentrate erhielten oder, gemäß der gängigen Praxis, die jeweils ältesten Erythrozytenkonzentrate transfundiert bekamen. Ein kritischer Hb-Wert als fester Transfusionstrigger war in keiner Gruppe festgelegt. Als primärer Endpunkt wurde die 90-Tages-Letalität untersucht. Die Patienten in beiden Gruppen erhielten im Mittel jeweils 4,3 Erythrozytenkonzentrate, welche durch eine signifikant unterschiedliche Liegedauer von 6 bzw. 22 Tagen gekennzeichnet waren. Der Hb-Wert vor Transfusion war in beiden Gruppen vergleichbar (7,7 mg/dl [4,8 mmol/l] vs. 7,6 mg/dl [4,7 mmol/l]). Weder in Bezug auf den primären Endpunkt noch im Hinblick auf einen der klinisch relevanten sekundären Endpunkte konnte ein Unterschied festgestellt werden [46]. Aus diesem Grund konnte durch die hier vorliegende Studie die Hypothese nicht gestützt werden, dass das Alter der transfundierten Blutkonserven einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Patienten hat.

Tab. 8 Berlin-Definition des ARDS (nach The ARDS Definitions Task Force [86])

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)		
1	Zeitpunkt des Auftretens	Innerhalb einer Woche
2	Radiologischer Befund	Beidseitige Infiltrate im Thorax-Röntgen oder -CT ohne andere Erklärung
3	Ursache	Atemversagen nicht durch Herzversagen oder Hypervolämie erklärbar
4	Oxygenierung (bei PEEP ≥ 5 cmH ₂ O)	
	Mild	Horovitz-Quotient 201–300 mmHg
	Moderat	Horovitz-Quotient 101–200 mmHg
	Schwer	Horovitz-Quotient ≤ 100 mmHg

Spezielle Intensivmedizin

ARDS & Beatmung

Originalpublikation

Bellani G, Laffey JG, Pham T et al (2016) Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 315:788–800

Das *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild mit hoher Inzidenz und Sterblichkeit bei Patienten, die einer intensivmedizinischen Therapie bedürfen. Seit der Einführung der Berlin-Definition des ARDS im Jahr 2012 [47] gibt es jedoch nur wenige epidemiologische Daten zu diesem, für den Intensivmediziner wichtigen Krankheitsbild (► Tab. 8).

Bellani und Kollegen [48] führten eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie zur weltweiten Inzidenz des ARDS auf Intensivstationen, zur Zuverlässigkeit der Diagnosestellung, den Beatmungseinstellungen und der Anwendung adjunktiver Therapieoptionen sowie dem klinischen Behandlungsergebnis durch (LUNG SAFE). Dafür wurden in einem Zeitraum von 4 Wochen alle Patienten, die auf 459 Intensivstationen in 50 Ländern weltweit aufgenommen wurden und eine invasive Beatmung erhielten, erfasst und auf das Vorliegen der ARDS-Kriterien geprüft [47]:

1. Horovitz-Quotient <300 (mild), <200 (moderat) oder <100 (schwer),
2. Bilaterale, pulmonale, radiologische Infiltrate ohne andere Erklärung,

3. Keine kardiale oder durch Hypervolämie bedingte Ursache des Atemversagens,
4. Auftreten innerhalb einer Woche.

Die Inzidenz des ARDS betrug bei allen auf die Intensivstation aufgenommenen Patienten 10,4 % (3022 von 29144), bei beatmeten Patienten sogar knapp ein Viertel (23,4 %). Die Krankenhausletalität war mit 40,0 % nach wie vor sehr hoch. Hierbei war analog zur Entwicklung der Berlin-Definition die Prognose umso schlechter, je schwerer das ARDS war. Deutlich wurden in der nun durchgeführten Untersuchung zahlreiche Defizite, u. a. in der Diagnosestellung. Lediglich 34 % der Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Auftretens der ARDS-Kriterien die richtige Diagnose und auch im gesamten Studienzeitraum waren es nur 60 %. Das ARDS wird also zu wenig und zu spät erkannt. Interessant ist, dass die richtige Diagnose umso häufiger gestellt wurde, je besser der Pflege- und Ärzteschlüssel war. Zwar kamen adjunktive Behandlungsoptionen wie die Bauchlage oder die Muskelrelaxierung häufiger zur Anwendung, sobald ein ARDS vermutet wurde, insgesamt jedoch nur sehr selten. Die Implementierung dieser Adjuvanzen läuft also – sicherlich auch aufgrund schwacher Evidenz – schleppend. Aber auch viele der empfohlenen, essenziellen lungenprotektiven Beatmungseinstellungen werden noch unzureichend umgesetzt. Beispielsweise erhielten weniger als zwei Drittel der ARDS-Patienten ein Tidalvolumen unter 8 ml/kgKG, der PEEP blieb sogar bei über 80 % der Fälle unter 12 cmH₂O. Vielmehr wurde häufig

versucht, die Oxygenierung über die inspiratorische Sauerstoffkonzentration zu verbessern. Bellani und Kollegen [48] zeigten also, dass die Diagnose ARDS zu selten richtig und zu spät gestellt wird. Die Umsetzung per se einfacher Verfahren zur lungenprotektiven Beatmung ist unzureichend und das Krankheitsbild zeigt nach wie vor eine hohe Letalität.

Originalpublikation

Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS et al (2015) Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 372:747–755

Amato und Kollegen [49] haben sich im vergangenen Jahr mit dem Konzept der lungenprotektiven Beatmung bei ARDS beschäftigt. Seit der Meilensteinarbeit des ARDS-Netzwerkes aus dem Jahr 2000 ist bekannt, dass ein (kleines) Tidalvolumen von 6 ml/kg gegenüber einem Tidalvolumen von 12 ml/kgKG das Überleben verbessert [50]. Nichtsdestotrotz sind in Bezug auf das optimale Tidalvolumen, den bestmöglichen PEEP sowie viele andere Faktoren zur Reduktion des mechanischen Stresses bis dato viele Fragen ungeklärt. Amato et al. [49] haben daher die Daten von 3562 Patienten mit ARDS aus 9 randomisierten, kontrollierten Studien zur lungenprotektiven Beatmung analysiert. Sie untersuchten das 60-Tages-Überleben als primären Endpunkt. Es zeigte sich, dass weder der PEEP noch das Tidalvolumen als unabhängige Prädiktoren der Letalität fungieren, sondern einzig der *Driving Pressure* mit dem Überleben der Patienten korreliert. Dieser ist definiert als das Verhältnis des Tidalvolumens zur statischen Compliance des respiratorischen Systems, oder einfacher als die Differenz zwischen inspiratorischem Plateaudruck und PEEP. So konnten sie bei einer Erhöhung des Driving Pressure um jeweils 7 cmH₂O eine relative Letalitätserhöhung von jeweils 41 % berechnen. Im Gegensatz hierzu beeinflussten Änderungen des PEEP sowie des Tidalvolumens nur dann das Überleben, sofern sie mit Änderungen des Driving Pressure einhergingen [49]. Diesbezüglich muss allerdings bedacht werden,

dass dies nur eine Post-hoc-Mediato-renanalyse aus bereits erhobenen Daten darstellt, welche prinzipiell nur für die Generierung von Hypothesen geeignet ist. Der Ansatz ist dennoch interessant, da hierdurch die Bedeutung der mechanischen Stressreduktion durch eine Vermeidung großer Druckunterschiede unterstrichen wird.

Originalpublikation

Frat JP, Thille AW, Mercat A et al (2015) High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med* 372:2185–2196

Die Anwendung einer High-flow-Nasenkanüle stellt einen vielversprechenden Ansatz zur Vermeidung der negativen Folgen der Intubation sowie der maschinellen Beatmung bei respiratorisch insuffizienten Patienten mit ARDS dar. Es wird vermutet, dass durch den hohen Fluss ein leichter PEEP generiert wird und sich durch ein Auswaschen von CO₂ aus den oberen Atemwegen der funktionelle Totraum verringert. Frat und Kollegen [51] untersuchten in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie auf 23 Intensivstationen in Frankreich und Belgien bei 310 Patienten mit nichthyperkapnischem ARDS, inwiefern die Intubationshäufigkeit durch die Anwendung einer High-flow-Nasenbrille gesenkt werden kann. Die Patienten wurden deshalb in die Behandlung mit 50 l O₂/min über die High-flow-Kanüle, eine Standardsauerstofftherapie mit mind. 10 l/min über Gesichtsmaske oder in eine nichtinvasive, druckunterstützte Beatmung über Maske randomisiert. Die Anzahl intubierter Patienten am Tag 28 war in allen 3 Gruppen gleich. Interessanterweise ließen sich aber in Bezug auf das 90-Tages-Überleben (sekundärer Endpunkt) sowie im Hinblick auf die Anzahl respiratorfreier Tage signifikante Vorteile in der High-flow-Gruppe darstellen. Bei isolierter Betrachtung der Patienten mit einem Horowitz-Quotient <200 mmHg zeigte sich zudem eine signifikant geringere Rate an Intubationen in der Gruppe der mit High-flow-Kanüle behandelten Patienten. Aus Sicht des Patienten ist si-

cherlich auch von Relevanz, dass durch die Anwendung der High-flow-Kanüle sowohl die Dyspnoerate als auch die Atemfrequenz signifikant vermindert werden konnten und sich somit der Patientenkomfort sichtlich erhöhte [51]. Den Nutzen der High-flow-Sauerstofftherapie unterstrich auch eine kürzlich erschienene Untersuchung von Hernandez et al. [52]. Die Autoren untersuchten, ob die Sauerstofftherapie über die High-flow-Nasenkanüle (Interventionsgruppe) gegenüber der Standardapplikation über die Gesichtsmaske (Kontrollgruppe) das Risiko für eine Reintubation innerhalb von 72 h verringern kann. Es konnten 527 Patienten mit geringem Reintubationsrisiko auf 7 Intensivstationen in Spanien eingeschlossen werden, die geplant extubiert werden sollten. Tatsächlich mussten die Patienten in der Interventionsgruppe weniger häufig reintubiert werden (4,9 % vs. 12,2 %; $p = 0,004$) [52].

Auch die nichtinvasive Beatmung zur Vermeidung der Reintubation erhielt durch eine kürzlich erschienene Untersuchung von Jaber et al. [53] Unterstützung. 293 Patienten auf 20 französischen Intensivstationen, die nach viszeralchirurgischen Eingriffen ein akutes, hypoxisches Atemversagen entwickelten, wurden eingeschlossen. Wiederum wurde die Sauerstoffapplikation über Gesichtsmaske als Kontrollgruppe definiert, die Interventionsgruppe erhielt eine nichtinvasive Beatmung mit einem PEEP von 5–10 cmH₂O und einer Druckunterstützung von 5–15 cmH₂O. Die Reintubation innerhalb von 7 Tagen konnte durch die nichtinvasive Beatmung häufiger verhindert werden. Es mussten nur 33,1 % gegenüber 45,5 % der Patienten reintubiert werden [53].

Originalpublikation

Hosokawa K, Nishimura M, Egi M et al (2015) Timing of tracheotomy in ICU patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Critical Care* 19:424

Ist es jedoch nicht möglich, die Intubation zu umgehen bzw. falls eine längere invasive Beatmung abzusehen ist, sollte frühzeitig über eine Tracheotomie des

Patienten nachgedacht werden. Diese geht mit relevanten Vorteilen, v. a. in Bezug auf Atemmechanik und Sedierung, einher [54]. Da eine Tracheotomie aber auch immer einen invasiven Eingriff mit möglichen Komplikationen darstellt, wird über den optimalen Tracheotomiezeitpunkt seit langer Zeit kontrovers diskutiert. Hosokawa und Kollegen [55] veröffentlichten deshalb einen Review unter Einschluss von 12 randomisierten, kontrollierten Studien aus den Jahren 2002–2014. Sie verglichen anhand der Daten von insgesamt 2689 Patienten die frühe mit der späten Tracheotomie. Da sich die in den Originalpublikationen vorliegenden Definitionen von früh und spät mitunter relevant voneinander unterschieden, wurden zunächst folgende 3 Vergleiche angestellt: 1.) innerhalb von 4 vs. nach 10 Tagen, 2.) innerhalb von 4 vs. nach 5 Tagen sowie 3.) innerhalb von 10 vs. nach 10 Tagen. Zusätzlich wurde eine Gesamtanalyse aller als früh titulierten Tracheotomien im Vergleich zu allen als spät klassifizierten Tracheotomien durchgeführt. Es wurde deutlich, dass sich die Dauer der maschinellen Beatmung in keiner der Vergleichsgruppen signifikant voneinander unterschied. Im Gesamtvergleich der frühen mit den späten Tracheotomien verblieben die früh tracheotomierten Patienten kürzer auf der Intensivstation, mussten weniger lange sediert werden und zeigten in Bezug auf die Langzeitletalität ein verbessertes Behandlungsergebnis. Die Rate an Pneumonien sowie die Frühletalität innerhalb von 2 Monaten wurde durch den Zeitpunkt der Tracheotomie nicht beeinflusst [55]. Es lässt sich dementsprechend schlussfolgern, dass Patienten mit der offensichtlichen Notwendigkeit für eine verlängerte Beatmung wohl von einer zügigen Entscheidung zur Tracheotomie profitieren dürften. Bezüglich des genauen Zeitpunkts der Tracheotomie konnten anhand der den Autoren vorliegenden Daten jedoch keine Aussagen getroffen werden.

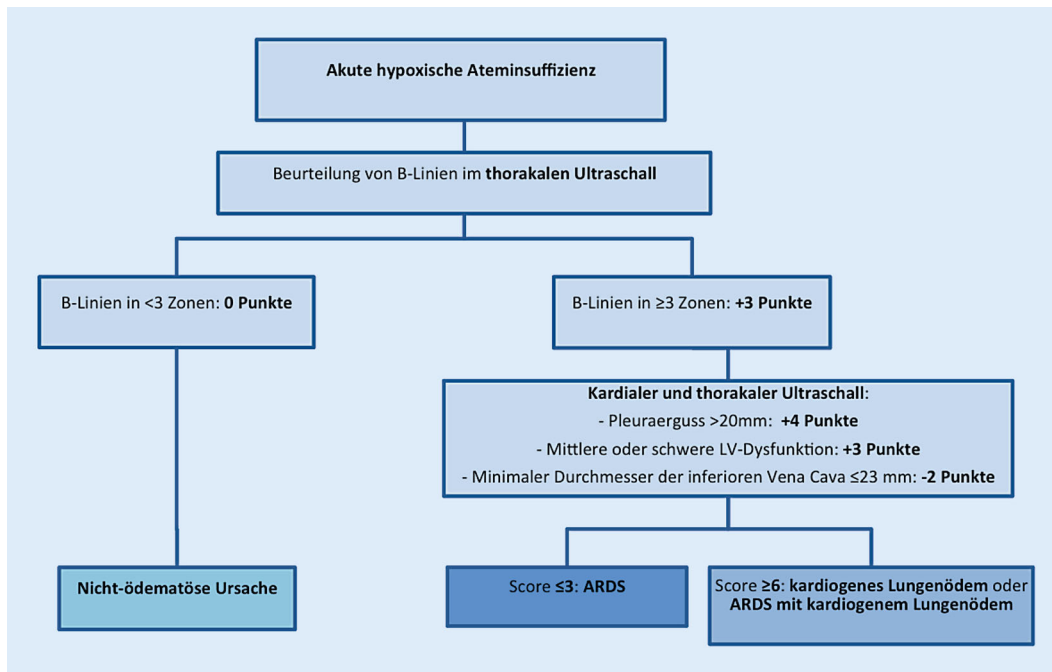


Abb. 1 ◀ Diagnosealgorithmus zur Differenzierung der Ursache einer akuten hypoxischen Ateminsuffizienz (nach Sekiguchi et al. [56])

Originalpublikation

Sekiguchi H, Schenck LA, Horie R et al (2015) Critical Care Ultrasonography Differentiates ARDS, Pulmonary Edema, and Other Causes in the Early Course of Acute Hypoxic Respiratory Failure. *Chest* 148:912–918

Um die frühe Ursachenfindung für eine akute, hypoxische Ateminsuffizienz bei Patienten auf der Intensivstation zu erleichtern, evaluierten Sekiguchi und Kollegen [56] in einer prospektiven Single-center-Studie die diagnostische Wertigkeit des kardialen und thorakalen Ultraschalls zur Unterscheidung verschiedener Ursachen des Atemversagens. Insgesamt 134 Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und/oder einem Horowitz-Quotienten <300 mmHg in einer Blutgasanalyse innerhalb von 6 h nach Diagnosestellung oder Aufnahme auf die Intensivstation wurden eingeschlossen. Durch die Ultraschalluntersuchung sollte zwischen einem kardial bedingten Lungenödem, einem ARDS bzw. nicht kardial bedingten Lungenödem und anderen Ursachen der respiratorischen Insuffizienz unterschieden werden. Die Autoren konnten einen 2-stufigen Algorithmus entwickeln, der v. a. in der Frühphase der respiratorischen Insuffizienz die Ursachenunterscheidung

erleichtert: Im Falle von thorakalen B-Linien in weniger als 3 von 8 Zonen liegt, mit einer Sensitivität von 97 % und einer Spezifität von 53 %, eine nichtödematöse Pathologie vor. In dieser Untersuchung waren dies in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit des Auftretens: einseitige Pneumonie; Atelektase; exazerbierte, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Lungenembolie; Pneumothorax oder Pleuraerguss. Zur Unterscheidung des kardialbedingten vom nicht kardialbedingten Lungenödem erhalten Patienten mit B-Linien in ≥ 3 Zonen zunächst einmal 3 Punkte. Liegt zudem ein linksseitiger Pleuraerguss >20 mm vor, so werden weitere 4 Punkte addiert. Bei moderater oder schwerer linksventrikulärer Insuffizienz müssen noch einmal 3 Punkte hinzugezählt werden. Beträgt der Durchmesser der Vena cava inferior ≤ 23 mm, so werden von dieser Summe nun wiederum 2 Punkte abgezogen. Eine Punktzahl dieses Scores von ≤ 3 ist spezifisch für das Vorliegen eines ARDS. Liegt die Punktzahl bei ≥ 6 , so ist das Ergebnis hochspezifisch für ein kardiogenes Lungenödem als Ursache der respiratorischen Insuffizienz ([56]; **Abb. 1**).

Die Wertigkeit dieses Scores ist weniger im Hinblick auf die definitive Diagnostik, als vielmehr in seiner schnellen

Durchführung zu sehen. So wurde in dieser Studie für die Untersuchung der Patienten ein Zeitfenster von max. 10 min zugelassen und alle Untersuchungen können bettseitig in der Frühphase des Atemversagens durchgeführt werden.

Ernährung

Originalpublikation

Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH et al (2015) Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 372:2398–2408

Sind Patienten auf der Intensivstation nicht zur normalen Nahrungsaufnahme befähigt, so muss ihnen diese enteral oder parenteral zugeführt werden. Primäres Ziel der künstlichen Ernährung ist es, den wahrscheinlich schädlichen Proteinkatabolismus aufzuhalten [57]. Welchen Einfluss die Zufuhr von Proteinen, aber auch anderer Bestandteile der künstlichen Ernährung, auf das klinische Behandlungsergebnis der Patienten hat, untersuchten die Autoren um Arabi et al. [58] in einer randomisierten Multicenterstudie an insgesamt 894 intensivmedizinisch behandelten Patienten in 7 Krankenhäusern. Sie verglichen die „permissive Unterernährung“ mit 40–60 % ge-

genüber einem „normalen Kostaufbau“ mit 70–100 % des kalorischen Tagesbedarfs über max. 14 Tage und analysierten, inwiefern diese einen Einfluss auf die 90-Tages-Letalität hat. Die Proteinzufuhr wurde durch Supplementierung in beiden Gruppen angeglichen. Bereits im Jahr 2011 wurde von den Autoren eine monozentrische Pilotstudie mit einer ganz ähnlichen Fragestellung durchgeführt. Hier zeigte sich eine geringere Krankenhaussterblichkeit in der Gruppe der „permissiv unterernährten“ Patienten [59]. In der nun veröffentlichten Untersuchung [58] gab es allerdings keinen Unterschied in Bezug auf die 90-Tages-Letalität. Zudem waren auch in keinem anderen, klinisch relevanten, sekundären Endpunkt Unterschiede zu verzeichnen. Lediglich in der post hoc erhobenen Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie war diese in der Gruppe der Patienten mit einem „normalen Kostaufbau“ häufiger. Ebenso zeigten diese Patienten erhöhte Blutglukosewerte und benötigten häufiger eine Insulintherapie. Die Menge der verabreichten Proteine war bei beiden Studiengruppen in der Tat gleich [58]. Es sollte allerdings nicht unerwähnt bleiben, dass beide Gruppen zwar signifikant unterschiedliche Mengen an Kalorien erhielten (46 % vs. 71 % des errechneten Tagesbedarfs), aber anstatt eines Vergleichs zwischen einem hypo- mit einem normokalorischen Regime vielmehr 2 hypokalorische Ernährungsstrategien miteinander verglichen wurden. Das optimale Kalorienziel konnte also auch anhand der hier erhobenen Studiendaten nicht abschließend geklärt werden.

Medikamentöse Fiebersenkung

Originalpublikation

Young P, Saxena M, Bellomo R et al (2015) Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N Engl J Med* 373:2215–2224

Eine auf der Intensivstation weitverbreitete, adjuvante Therapieoption ist die medikamentöse Antipyrese mittels Paracetamol. Inwiefern diese Therapiestrategie bei Intensivpatienten mit Infektion einen tatsächlichen Nutzen bringt und welchen

Effekt diese auf das Behandlungsergebnis hat, untersuchten Young und Kollegen [60] in einer randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie. Insgesamt 690 Patienten auf 23 Intensivstationen mit einer Körpertemperatur ≥ 38 °C trotz Durchführung einer antimikrobiellen Therapie erhielten entweder 1 g Paracetamol oder Placebo alle 6 h bis zur Entlassung von der Intensivstation. Die Patienten wurden für insgesamt 28 Tage beobachtet und anschließend die Anzahl der intensivfreien Tage erfasst. Die Behandlung mit Paracetamol führte wie erwartet zu einer Senkung der durchschnittlichen Körpertemperatur, wenngleich sich die Anzahl der intensivfreien Tage nicht signifikant von der mit Placebo behandelten Gruppe unterschied. Zudem war auch die Letalität in beiden Gruppen vergleichbar. Die Studie von Young et al. [60] gibt somit keinen Hinweis dafür, dass Patienten auf der Intensivstation von einer Fiebersenkung mit Paracetamol profitieren könnten. Auch blieb an dieser Stelle unbeantwortet, ob diese Fiebersenkung möglicherweise einen positiven Einfluss auf den Patientenkomfort hatte.

Schlaganfall

Mechanische Thrombektomie beim Hirninfarkt

Als Standardtherapie des Hirninfarkts gelang in den vergangenen Jahren die Etablierung der systemischen Thrombolyse mit dem intravenös und innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 h nach Symptombeginn zu applizierenden rekombinanten Gewebeplasminogenaktivator Alteplase [61]. Wie aktuelle Untersuchungen zeigen, existieren jedoch Einschränkungen hinsichtlich der Wirksamkeit der systemischen Thrombolyse bei cerebralen Hauptstammverschlüssen, insbesondere bei Beteiligung des proximalen (M1-) Segments der A. cerebri media bzw. des Karotis-T [62, 63]. Im Jahr 2015 wurden insgesamt 5 multizentrische Studien veröffentlicht, die ein hohes Maß an Evidenz für die Wirksamkeit lokaler Verfahren – speziell der mechanischen Thrombektomie – zur Rekanalisation von Hauptstammverschlüssen liefern und mithin die Behandlung des Hirninfarkts unter

bestimmten Voraussetzungen grundlegend verändern werden (detaillierte Übersichten in [64–66]).

Originalpublikation

Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D et al (2015) A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:11–20

In einer multizentrischen, 16 Zentren in den Niederlanden umfassenden Studie mit dem bezeichnenden Titel „MR CLEAN“ untersuchten Berkhemer et al. die Wirksamkeit einer innerhalb von 6 h nach Symptombeginn initiierten, lokalen Intervention (mechanische Thrombektomie und/oder intraarterielle Thrombolyse) zusätzlich zur Standardtherapie, d. h. der indikationsgerechten systemischen Thrombolyse, im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie [67]. Ausgewertet wurden 500 Patienten ($n = 233$ mit lokaler Intervention und Standardtherapie, $n = 267$ mit Standardtherapie), bei denen CT- oder MR-angiographisch bzw. konventionell-angiographisch ein Verschluss der A. cerebri media (M1- oder M2-Segment), der A. cerebri anterior (A1- oder A2-Segment) oder ein distaler Verschluss der A. carotis interna diagnostiziert werden konnte. Der Anteil der systemischen Thrombolyse war dabei zwischen den beiden Gruppen (87,1 vs. 90,6 %) annähernd gleich verteilt. Primärer Endpunkt war das funktionelle Outcome am Tag 90, erfasst mit der modifizierten Rankin-Skala (mRS), die einen Bereich von 0 (keine Einschränkungen) bis 6 (Tod) beinhaltet. Ein Ergebnis von 0 bis 2 galt dabei als funktionell unabhängiger Zustand, der von 32,6 % der Patienten in der Interventionsgruppe und nur von 19,1 % der Patienten in der Kontrollgruppe erreicht wurde (OR 2,16). Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe fanden sich hinsichtlich der Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und der Sterblichkeit nicht.

Originalpublikation

Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al (2015) Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:1019–1030

Durch den Zusammenschluss von 22 internationalen Zentren gelang es Goyal et al., die Wirksamkeit der mechanischen Thrombektomie innerhalb von 12 h nach Symptombeginn ($n = 120$ Patienten) im Vergleich zur Standardtherapie ($n = 120$) zu untersuchen [68]. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Auswahl der Patienten gelegt: Neben dem Nachweis eines Verschlusses der distalen A. carotis interna bzw. der A. cerebri media im proximalen Bereich beinhalteten die Einschlusskriterien die CT-graphischen/angiographischen Nachweise eines nur kleinen Infarktkerns (ASPECTS 6–10) und einer guten Kollateralsituation, definiert durch eine mind. 50 %ige Füllung pialer Gefäße im entsprechenden Versorgungsgebiet. Der Anteil der systemischen Thrombolyse war in beiden Behandlungsgruppen annähernd gleich (72,7 vs. 78,7 %). Als primärer Endpunkt diente die mRS am Tag 90 nach dem Ereignis. Nach dem Bekanntwerden der Ergebnisse der MR CLEAN-Studie [67] erfolgte eine Zwischenanalyse, die zum vorzeitigen Studienabbruch führte, da der primäre Endpunkt erreicht und damit die Überlegenheit der Interventionsgruppe gezeigt wurde. Im Detail wiesen Patienten mit mechanischer Thrombektomie verglichen mit der Kontrollgruppe ein signifikant besseres funktionelles Outcome ($p < 0,001$) auf. Auch war eine signifikant reduzierte Sterblichkeit in der Interventionsgruppe nachvollziehbar (10,4 vs. 19,0 %; $p = 0,04$). Die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie bspw. symptomatischen intrazerebralen Blutungen unterschied sich zwischen den Gruppen dagegen nicht.

Originalpublikation

Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al (2015) Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372:1009–1018

Mit einem Zeitfenster von 6 h nach Symptombeginn untersuchte die EXTEND-IA-Studie mit 10 Zentren in Australien und Neuseeland die Wirksamkeit der mechanischen Thrombektomie ($n = 35$) im Vergleich zur Standardtherapie ($n = 35$) bei Patienten mit distalem Verschluss der A. carotis interna bzw. proximalem Verschluss der A. cerebri media [69]. Als besonderes Merkmal wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die eine systemische Thrombolyse innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn erhielten, sodass der additive Nutzen der mechanischen Thrombektomie gut ersichtlich wurde. Darüber hinaus eingesetzt wurde die Software RAPID (iSchemaView, Menlo Park, USA, www.ischemaview.com), die automatisch die vorliegende CT-Diagnostik (inkl. Perfusion) analysierte und dabei Patienten mit noch „rettbarem“ Hirngewebe unter Berücksichtigung des Penumbra-Konzepts [70] identifizierte. Als primäre Endpunkte dienten die Rate an Reperfusionen und das Ausmaß der frühzeitigen Verbesserung im neurologischen Befund, gemessen mit der *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). Im Ergebnis erzielte die Interventionsgruppe eine signifikant höhere Rate an Reperfusionen (89 vs. 34 %; $p < 0,001$) und eine stärkere Verbesserung des neurologischen Befunds innerhalb der ersten 3 Tage nach dem Ereignis ($p = 0,002$). Symptomatisch intrazerebrale Blutungen traten bei 2 Patienten in der Kontroll- und bei keinem Patienten in der Interventionsgruppe auf, jedoch wurde von 2 intrazerebralen Blutungen in der Interventionsgruppe berichtet, die nicht zu einer klinischen Verschlechterung führten.

Originalpublikation

Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al (2015) Stent retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 372:2285–2295

In einer internationalen Studie mit 39 Zentren in den USA und Europa untersuchten Saver et al. die Wirkung einer additiv zur systemischen Thrombolyse innerhalb von 6 h nach Symptombeginn initiierten, mechanischen Thrombektomie, im Vergleich zur systemischen Thrombolyse bei insgesamt 196 Patienten mit gleicher Verteilung auf beide Gruppen [71]. Eingeschlossen wurden Patienten mit bildgestütztem Nachweis eines Verschlusses der distalen A. carotis interna bzw. der A. cerebri media im M1-Segment. Zur Patientenselektion wurde zudem die automatisierte Software RAPID herangezogen, um Patienten mit „rettbarem“ Hirngewebe zu identifizieren. Primärer Endpunkt war die Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung am Tag 90, im Wesentlichen erfasst mit der mRS. Mit dem Bekanntwerden der Ergebnisse der MR CLEAN-Studie [67] und ESCAPE-Studie [68] folgte ein Rekrutierungsstopp. Die Auswertung der bis dahin verfügbaren Datensätze lieferte ein signifikant besseres Outcome der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Unterschiede hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und im Besonderen bezüglich der Rate an symptomatischen Blutungen ($n = 3$ in der Kontrollgruppe, $n = 0$ in der Interventionsgruppe) fanden sich nicht.

Originalpublikation

Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al (2015) Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:2296–2306

Die letzte von 5 der in 2015 veröffentlichten Studien zur mechanischen Thrombektomie untersuchte 206 Patienten aus 4 Zentren in Katalonien [72]. Neben einem Hauptstammverschluss im Karotisstromgebiet beinhalteten die Ein-

schlusskriterien einen möglichst kleinen Infarktkern (ASPECTS ≥ 7 bei Nutzung einer CT bzw. ≥ 6 bei Nutzung einer MRT). In der Interventionsgruppe erfolgte eine mechanische Thrombektomie innerhalb von 8 h nach Symptombeginn ($n = 103$, in 68 % additiv zur systemischen Thrombolyse), wogegen eine Standardtherapie ($n = 103$, in 77,7 % systemische Thrombolyse) als Kontrollgruppe diente. Primärer Endpunkt war die mRS am Tag 90. Nach der Veröffentlichung der MR CLEAN-Studie [67], der ESCAPE-Studie [68] und der EXTEND-IA-Studie [69] wurde die Rekrutierung gestoppt. Die Auswertung der vorhandenen Datensätze lieferte ein signifikant besseres Outcome der Patienten in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (OR 1,7). Hinsichtlich Sterblichkeit und der Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Fazit

Die mechanische Thrombektomie stellt bei cerebralen Hauptstammverschlüssen innerhalb von 6 h nach Symptombeginn eine effektive ergänzende Therapie zur systemischen Thrombolyse mit signifikanter Verbesserung des Outcomes dar. Zudem kann die mechanische Thrombektomie in bestimmten Situationen, wie bspw. der Einnahme oraler Antikoagulantien oder bei Tumorerkrankungen – die sich wegen der assoziierten Blutungsgefahr oft der systemischen Thrombolyse entziehen – auch als primäre Therapieform einen hohen Stellenwert erlangen. Trotz des vergleichsweise geringen Anteils der bei strenger Indikationsstellung in Frage kommenden Patienten (geschätzt bis zu 10 % der Hirninfarktpatienten [65]), sollte die mechanische Rekanalisation als Meilenstein in der Akutbehandlung des Hirninfarkts angesehen werden. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der erzielten Effekte im Vergleich zum spontanen bzw. mit der systemischen Thrombolyse modulierten Krankheitsverlauf von Patienten mit cerebralen Hauptstammverschlüssen, die üblicherweise ein hohes Risiko für die Ausbildung eines raumfordernden, so-

genannten malignen Hirninfarkts mit per se schlechter Prognose besitzen.

Mit dem Ziel der flächendeckenden Einführung der mechanischen Rekanalisation treten v. a. logistische Herausforderungen auf: Aufgrund der notwendigen Bereitstellung technischer und personeller Ressourcen wird der Einsatz mit 24-stündiger Bereitschaft an 7 Tagen pro Woche zunächst spezialisierten Zentren vorbehalten sein. Besondere Bedeutung erlangen in diesem Zusammenhang sich bereits seit mehreren Jahren entwickelnde Schlaganfallnetzwerke, durch die im Verbund von mehreren Krankenhäusern mit unterschiedlicher Expertise eine optimale Patientenversorgung möglich wird. Aus intensivmedizinischer Sicht ist von einem steigenden Bedarf an verfügbarer Bettenkapazität in den durchführenden Zentren auszugehen, um die Nachbetreuung der zur mechanischen Rekanalisation überwiegend analgosedierten und beatmeten Patienten sicherzustellen. Obgleich sich aus der aktuellen Datenlage ableiten lässt, dass nicht intubierte Patienten ein noch besseres Outcome aufweisen [73] und mithin Bestrebungen existieren, Interventionen unter bestimmten Voraussetzungen ohne Sedierung durchzuführen, wird der größere Anteil an Patienten allein aus Gründen der Compliance einer Analgosedierung bedürfen.

Zur Optimierung zentrumsspezifischer Prozessabläufe entwickeln sich an den durchführenden Zentren aktuell SOPs [74], die v. a. den Faktor Zeit mit dem Ziel einer möglichst schnellen Rekanalisation adressieren. Für Benchmarkzwecke werden neben der bereits etablierten „door-to-needle time“ (Zeitraum vom Eintreffen im Krankenhaus bis zum Beginn der systemischen Thrombolyse) weitere zeitkritische Parameter an Bedeutung erlangen. Bedeutsam werden zum Beispiel die „door-to-groin puncture time“ (Eintreffen im Krankenhaus bis Leistenpunktion, d. h. den Beginn der Thrombolyse und präinterventionelle Vorbereitungen umfassend), die „puncture-to-recanalization time“ (Prozedur der mechanischen Rekanalisation selbst) und die „door-to-recanalization time“ (gesamte Zeitspanne vom Eintreffen im Krankenhaus bis zur Rekanalisation).

Schädel-Hirn-Trauma

Therapeutische Hypothermie

Originalpublikation

Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A et al (2015) Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med* 373:2403–2412

In europäischen Ländern ist das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) der häufigste Grund für Behinderung bei Patienten unter 40 Jahren. Die therapeutische Hypothermie hat in zahlreichen experimentellen Untersuchungen zum SHT neuroprotektive Eigenschaften gezeigt [75, 76]. Die Hypothermie zur Behandlung des erhöhten intrakraniellen Drucks (ICP) wurde in der prospektiven multizentrischen Studie „Eurotherm3235“ untersucht [77]. Patienten mit SHT wurden in eine Kontrollgruppe (Standardtherapie) oder eine Behandlungsgruppe (Standardtherapie + Hypothermie 32–35 °C) randomisiert, sobald der gemessene ICP höher als 20 mmHg lag. Es wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren in 47 Zentren insgesamt 387 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da in der Kontrollgruppe mehr Patienten nach 6 Monaten ein günstiges neurologisches Outcome erreichten (37 %) als in der Behandlungsgruppe (26 %) ($p < 0,03$). Ein wesentlicher Kritikpunkt an der Studie ist, dass das Zeitfenster für die Randomisierung während der Studie von 72 h auf 10 Tage nach SHT verlängert wurde. Inwieweit die therapeutische Hypothermie in der Akutphase bei SHT-Patienten einen protektiven Effekt bewirkt, lässt sich aus den vorhandenen Daten nicht beantworten. Von einem routinemäßigen Einsatz der therapeutischen Hypothermie zur Behandlung der intrakraniellen Hypertension bei Patienten mit SHT muss daher zum jetzigen Zeitpunkt abgeraten werden. Inwieweit durch die Anwendung der Hypothermie in der Akutphase (<72 h) eine Neuroprotektion bei Patienten mit SHT erzielt werden kann, muss durch weitere Studien untersucht werden.

Neurochirurgische Hämatomevakuierung

Originalpublikation

Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN et al (2015) Early Surgery versus Initial Conservative Treatment in Patients with Traumatic Intracerebral Hemorrhage (STITCH[Trauma]): The First Randomized Trial. *J Neurotrauma* 32:1312–1323

Für die chirurgische Behandlung von traumatischen, intrakraniellen Blutungen bei Patienten mit SHT geben die Leitlinien der Brain Trauma Foundation (BTF) klare Handlungsempfehlungen beim Vorliegen von subduralen und epiduralen Hämatomen vor [78]. Der Stellenwert der chirurgischen Behandlung rein intraparenchymal gelegener traumatischer Blutungen („Kontusionsblutungen“) ist jedoch unklar und die Entscheidung zur Operation muss daher oftmals auf Einzelfallbasis getroffen werden. Die vorliegende multizentrische Studie untersuchte, inwieweit eine chirurgische Evakuierung rein intraparenchymaler traumatischer Hämatome einer rein konservativen Therapie überlegen ist [79]. Hierfür konnten an 31 Zentren SHT-Patienten eingeschlossen werden, wenn ein Blutungsvolumen von $>10 \text{ ml}^3$ vorlag. Die Finanzierung der Studie wurde nach Einschluss von 170 Patienten durch den Sponsor (National Institute for Health Research) eingestellt, da keine ausreichende Anzahl an Patienten innerhalb Großbritanniens rekrutiert werden konnte. Die Datenanalyse zeigte, dass die Letalitätsrate innerhalb der ersten 6 Monate nach SHT in der chirurgischen Behandlungsgruppe signifikant niedriger war als in der konservativen Behandlungsgruppe (15 vs. 33%; $p = 0,006$). Das neurologische Outcome war in der chirurgischen Behandlungsgruppe günstiger als in der konservativen Behandlungsgruppe. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz, möglicherweise aufgrund der niedrigen Patientenzahl. Der größte Benefit durch die chirurgische Therapie wurde bei Patienten mit mittelschwerem SHT (Glasgow-Koma-Skala 9–12) beobachtet. Die chirurgische Hämatome-

mevakuierung intracerebraler Blutungen senkt also die Letalitätsrate und kann möglicherweise zu einem günstigeren neurologischen Outcome führen.

Intracerebrale Blutung

Management von Antikoagulation und Blutdruck

Originalpublikation

Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD et al (2015) Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 313:824–836

Das Auftreten einer spontanen intracerebralen Blutung unter antithrombotischer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ist mit einer hohen Morbiditäts- und Letalitätsrate assoziiert. In dieser retrospektiven Analyse von Kuramatsu et al. wurde anhand der Daten von 1176 Patienten an 19 Zentren in Deutschland untersucht, inwieweit sich eine rasche Normalisierung der *International Normalized Ratio* (INR) und die Behandlung einer arteriellen Hypertension auf den weiteren Verlauf dieser Patienten auswirkt [80]. Bei 719 Patienten wurde auch untersucht, inwieweit eine Wiederaufnahme der therapeutischen Antikoagulation das Risiko für thromboembolische oder hämorrhagische Komplikationen beeinflusst. Wurde bei Patienten innerhalb von 4 h die INR auf $<1,3$ normalisiert, trat signifikant seltener eine Größenzunahme des intracerebralen Hämatoms auf (19,8 % vs. 41,5 %). Auch die Senkung des systolischen Blutdrucks auf $<160 \text{ mmHg}$ führte zu einer niedrigeren Rate an Hämatomexpansionen. Die Wiederaufnahme einer therapeutischen Antikoagulation führte zu einer signifikanten Reduktion der thromboembolischen Ereignisse (5,2 % vs. 15,0 %), jedoch nicht zu einer Erhöhung der Blutungskomplikationen. Die Tatsache, dass 72,6 % der Patienten ein ungünstiges funktionelles Langzeitoutcome nach einem Jahr hatten, belegt, dass die VKA-assoziierte intracerebrale Blutung mit einem sehr hohen Morbiditätsrisiko einhergeht. Es lässt sich

also für die Praxis folgern, dass eine rasche Normalisierung der INR sowie die Behandlung einer arteriellen Hypertension eine Größenzunahme von intracerebralen Blutungen unter VKA-Therapie verhindern können.

Stressulkusprophylaxe

Originalpublikation

Liu B, Liu S, Yin A, Siddiqi J (2015) Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis in adult neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 19:409

Patienten mit akuten Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z. B. Subarachnoidalblutung, SHT, intracerebrale Blutung) haben ein besonders hohes Risiko, Stressulzera und Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts (OGI) zu erleiden. In dieser Metaanalyse wurden die Daten von 829 Patienten aus 8 randomisierten, kontrollierten Studien ausgewertet, um die Risiken und die Vorteile einer medikamentösen Stressulkusprophylaxe zu evaluieren [81]. Eingeschlossen wurden Studien an intensivmedizinisch behandelten Patienten mit akuter Schädigung des zentralen Nervensystems (z. B. SHT, SAB, ICB, ischämischer Schlaganfall, ZNS-Infektionen). Die medikamentöse Stressulkusprophylaxe mit Protonenpumpeninhibitoren oder H₂-Antihistaminika reduzierte das Auftreten von Blutungen des OGI verglichen zu Patienten ohne medikamentöse Stressulkusprophylaxe (11 % vs. 33 %). Die Gesamtmortalität (Median 20 Tage nach Aufnahme) war ebenfalls niedriger, wenn Patienten eine medikamentöse Stressulkusprophylaxe erhielten (23 % vs. 30 %). Die Inzidenzen der nosokomialen Pneumonie unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen und lagen bei den Studien zwischen 4 % und 37 %. Die medikamentöse Stressulkusprophylaxe mit Protonenpumpeninhibitoren oder H₂-Antihistaminika reduziert also die Inzidenz von Blutungen des OGI bei Intensivpatienten mit akuten Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Patienten nach elektiven neurochirurgischen Eingriffen wurden in diese Analyse nicht eingeschlossen, sodass die Ergebnisse nicht

auf dieses Patientenkollektiv übertragen werden können.

Aneurysmatische Subarachnoidalblutung

Risikofaktoren für das Auftreten von Reblutungen

Originalpublikation

van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJ et al (2015) Predictive Factors for Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Rebleeding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study. *Stroke* 46:2100–2106

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB) ist für etwa 5 % aller Schlaganfälle verantwortlich. Eine erneute Aneurysmaruptur nach initialem Blutungsereignis stellt eine schwerwiegende Komplikation der Akutphase dar und ist mit einer hohen Letalitätsrate von über 60 % assoziiert [82]. Eine frühe Aneurysmabehandlung durch ein chirurgisches („Clipping“) oder interventionelles Verfahren („Coiling“) innerhalb von 72 h wird in entsprechenden Leitlinien empfohlen [83], kann sich in der Praxis jedoch auch aufgrund logistischer Gegebenheiten verzögern. In der vorliegenden monozentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie aus den Niederlanden wurde an 1205 SAB-Patienten untersucht, welche Risikofaktoren prädiktiv für das Auftreten einer Reblutung nach Krankenhausaufnahme waren [84]. Eine frühe Reblutung (<24 h nach Krankenhausaufnahme) trat bei 70 Patienten (5,8 %) auf. Bei diesen lag die Letalitätsrate bei 57 %. Eine univariate Regressionsanalyse ergab, dass folgende Risikofaktoren prädiktiv für das Auftreten einer frühen Reblutung waren: Hypertension, Schweregrad der SAB, Blutvolumen auf CT-Untersuchungen und Anlage einer externen Ventrikeldrainage vor Aneurysmabehandlung. Um eine frühe Reblutung bei einem SAB-Patienten zu verhindern, muss bei 15 Patienten innerhalb 24 h eine Aneurysmabehandlung erfolgen („number needed to treat“). Eine frühe Aneurysmabehandlung innerhalb von 24 h kann demnach das Risiko einer Reblutung nach SAB verhindern. Die

Daten dieser Studie zeigen aber auch, dass ein arterieller Hypertonus das Risiko einer Reblutung erhöht und daher bei diesem Patientenkollektiv unbedingt behandelt werden muss.

Zusammenfassung

Das vergangene Jahr hat dem Intensivmediziner durch teils sehr hochwertige Studien einige neue Erkenntnisse gebracht. Wir können die Einführung einer neuen Definition der Sepsis und des septischen Schocks festhalten, die vermehrt das Organversagen in den Mittelpunkt rückt. Für den Therapieerfolg bleibt es essenziell, die Diagnose Sepsis früh zu stellen, eine adäquate Volumensubstitution einzuleiten und die Infektionsquelle rasch chirurgisch und antibiotisch zu sanieren. Erweiterte Maßnahmen im Sinne der *Early Goal Directed Therapy* bringen keinen erweiterten Nutzen und auch die Therapie mit Kortikosteroiden bleibt nach wie vor eine adjunktive Therapieoption für Patienten im therapierefraktären, septischen Schock. Leider zeigte sich, dass weltweit die Diagnosestellung und Therapie des ARDS noch nicht ausreichend anhand der derzeit gültigen Kriterien und Empfehlungen umgesetzt wird. Der *Driving Pressure* kann uns bei der Prognoseeinschätzung helfen und uns wichtige Hinweise zur lungenprotektiven Respiratoreinstellung geben. Für Patienten mit einem nichthyperkapnischen, respiratorischen Versagen steht mit der High-flow-Kanüle eine Therapieoption zur Verfügung, die das Behandlungsergebnis verbessern kann.

In Bezug auf die Bluttransfusion bleibt die Studienlage heterogen, jedoch mehrern sich die Hinweise darauf, dass die Strategie weniger von definierten Laborwerten als von patienten- und situationsspezifischen Einflussfaktoren abhängig gemacht werden sollte.

Als Meilenstein der Intensivmedizin muss man sicherlich die neue Therapieoption des ischämischen Hirninfarktes ansehen. Die zusätzliche mechanische Thrombektomie zur Rekanalisation von Hauptstammverschlüssen hat in einem Jahr in gleich mehreren hochrangig publizierten Veröffentlichungen einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber der

bis dato gängigen Standardtherapie der alleinigen konventionellen Lysetherapie gezeigt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. A. Weigand

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg, Deutschland
markus.weigand@med.uni-heidelberg.de

Interessenkonflikt. C.J. Reuß, M. Bernhard, C. Beynon, S. Hofer, C. Jungk, D. Michalski, M.A. Weigand und T. Brenner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K (2016) Hospital incidence and mortality rates – an analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl Int* 113:159–166
2. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R (2014) Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand. *JAMA* 311(1308):2000–2012
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T van der, Vincent JL, Angus DC (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–810
4. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K, International Forum of Acute Care Trialists (2016) Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 193:259–272
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
6. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM, Pro MTI (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372:1301–1311
7. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371:1496–1506
8. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370:1683–1693
9. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The

- ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644–1655
10. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R (2015) Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 372:1629–1638
 11. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707–710
 12. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:762–774
 13. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D (1996) The logistic organ dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA* 276:802–810
 14. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M, Sepsis Definitions Task Force (2016) Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:775–787
 15. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R, Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41:580–637
 16. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, Reinhart K, Selvakumar N, Levy MM (2015) Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 43:567–573
 17. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC (2010) The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:222–231
 18. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J (2015) Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 41:1862–1863
 19. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, Kluge S (2016) Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 42:202–210
 20. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Lipman J (2013) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 56:236–244
 21. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ (2013) Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 56:272–282
 22. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Paul SK, Lipman J, BllfACTG (2015) A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent beta-Lactam infusion in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 192:1298–1305
 23. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, Staatz CE, Roberts JA (2016) Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. doi:10.1007/s00134-015-4188-0
 24. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, Cook CH, O'Neill PJ, Mazuski JE, Askari R, Wilson MA, Napolitano LM, Namias R, Miller PR, Dellinger EP, Watson CM, Coimbra R, Dent DL, Lowry SF, Cocanour CS, West MA, Banton KL, Cheadle WG, Lipsett PA, Guidry CA, Popovsky K (2015) Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 372:1996–2005
 25. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG (2010) Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50:133–164
 26. Jong E de, Oers JA van, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, Loef BG, Dormans T, Melsen GC van, Kluiters YC, Kemperman H, Elsen MJ van den, Schouten JA, Streefkerk JO, Krabbe HG, Kieft H, Kluge GB, Dam VC van, Pelt J van, Bormans L, Otten MB, Reidinga AC, Endeman H, Twisk JW, Garde EM van de, Smet AM de, Kesecioglu J, Girbes AR, Nijsten MW, Lange DW de (2016) 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*. doi:10.1016/S1473-3099(16)00053-0
 27. Bernhard M, Brenner T, Brunkhorst FM, Weigand MA (2015) Frühe innerklinische Sepsistherapie. *Notf Rettungsmed* 18:595–605
 28. Myburgh JA, Mythen MG (2013) Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 369:1243–1251
 29. Kumpers P (2015) NaCl 0.9% for volume substitution: blessing or curse? *Internist* 56:773–778
 30. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J (2004) Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during acute normovolaemic haemodilution. *Intensive Care Med* 30:1432–1437
 31. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U (1999) Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 90:1265–1270
 32. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Mehrrens J, Myburgh J, Psirides A, Reddy S, Bellomo R, SPLIT Investigators, ANZICS CTG (2015) Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 314:1701–1710
 33. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup (2004) Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8:R204–R212
 34. Seymour CW, Rosengart MR (2015) Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 314:708–717
 35. Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M, Goldstein SA, Jones R, Kort S, Porter TR, Spencer KT, Tayal VS, Wei K (2010) Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. *J Am Soc Echocardiogr* 23:1225–1230
 36. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, Wenzler B, Bingisser R, Elsaesser H, Drozdov D, Arici B, Urwyler SA, Refardt J, Tarr P, Wirz S, Thomann R, Baumgartner C, Duplain H, Burki D, Zimmerli W, Rodondi N, Mueller B, Christ-Crain M (2015) Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 385:1511–1518
 37. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, Gabarrus A, Sellares J, Restrepo MI, Anzueto A, Niederman MS, Agusti C (2015) Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* 313:677–686
 38. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y (2015) Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD002243
 39. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, Nemo G, Draget K, Beaupre L, Hildebrand K, Macaulay W, Lewis C, Cook DR, Dobbin G, Zakriya KJ, Apple FS, Horney RA, Magaziner J, FOCUS Investigators (2011) Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med* 365:2453–2462
 40. Carson JL, Carless PA, Hebert PC (2012) Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002042
 41. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ, Srinivas V, Menegus MA, Marroquin OC, Rao SV, Noveck H, Passano E, Hardison RM, Smitherman T, Vagaonescu T, Wimmer NJ, Williams DO (2013) Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 165:964–971 (e961)
 42. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, Reeves BC, TITRe2 Investigators (2015) Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 372:997–1008
 43. Fominskiy E, Putzu A, Monaco F, Scandroglio AM, Karaskov A, Galas FR, Hajjar LA, Zangrillo A, Landoni G (2015) Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth* 115:511–519
 44. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hebert PC, ABLE Investigators, Canadian Critical Care Trials Group

- (2006) Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 46:2014–2027
45. Aubron C, Nichol A, Cooper DJ, Bellomo R (2013) Age of red blood cells and transfusion in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 3:2
 46. Lacroix J, Hebert PC, Fergusson DA, Tinmouth A, Cook DJ, Marshall JC, Clayton L, McIntyre L, Callum J, Turgeon AF, Blajchman MA, Walsh TS, Stanworth SJ, Campbell H, Capellier G, Tiberghien P, Bardiaux L, Watering L van de, Meer NJ van der, Sabri E, Vo D, ABLE Investigators, Canadian Critical Care Trials Group (2015) Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med* 372:1410–1418
 47. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307:2526–2533
 48. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, Haren F van, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A, LUNG SAFE Investigators, ESICM Trials Group (2016) Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 315:788–800
 49. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG (2015) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 372:747–755
 50. Syndrome TARD, Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342:1301–1308
 51. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottareau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herblant A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Beduneau G, Deletage-Metreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R, FLORALI Group, REVA Network (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372:2185–2196
 52. Hernandez G, Vaquero C, Gonzalez P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, Laborda C, Colinas L, Cuenca R, Fernandez R (2016) Effect of Postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients: a randomized clinical trial. *JAMA* 315:1354–1361
 53. Jaber S, Lescot T, Futier E, Paugam-Burtz C, Seguin P, Ferrandiere M, Lasocki S, Mimoz O, Hengy B, Sannini A, Pottecher J, Abback PS, Riu B, Belafia F, Constantin JM, Masseret E, Beaussier M, Verzilli D, De Jong A, Chanques G, Brochard L, Molinari N, Group NS (2016) Effect of Noninvasive ventilation on tracheal reintubation among patients with hypoxemic respiratory failure following abdominal surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 315:1345–1353
 54. Cheung NH, Napolitano LM (2014) Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes. *Respir Care* 59:895–915 (discussion 916–899)
 55. Hosokawa K, Nishimura M, Egi M, Vincent JL (2015) Timing of tracheotomy in ICU patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care* 19:424
 56. Sekiguchi H, Schenck LA, Horie R, Suzuki J, Lee EH, McMenomy BP, Chen TE, Lekah A, Mankad SV, Gajic O (2015) Critical care ultrasonography differentiates ARDS, pulmonary edema, and other causes in the early course of acute hypoxemic respiratory failure. *Chest* 148:912–918
 57. Weijts PJ, Cynober L, DeLegge M, Kreymann G, Wernerman J, Wolfe RR (2014) Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients. *Crit Care* 18:591
 58. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, Mehta S, McIntyre L, Solaiman O, Sakkijha MH, Sadat M, Afesh L (2015) Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med* 372:2398–2408
 59. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, Al-Dawood A, Al-Sultan M, Sakkijha MH, Kahoul SH, Brits R (2011) Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 93:569–577
 60. Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, Haren F van, Holliday M, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness M, Myburgh J, Weatherall M, Webb S, Beasley R, HEAT Investigators, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (2015) Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med* 373:2215–2224
 61. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, Kummer R von, Wahlgren N, Toni D, ECASS Investigators (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317–1329
 62. Friedrich B, Gawlitza M, Schob S, Hohohm C, Raviolo M, Hoffmann KT, Lobsien D (2015) Distance to thrombus in acute middle cerebral artery occlusion: a predictor of outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 46:692–696
 63. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O (2011) The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 42:1775–1777
 64. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhkar F, Spears J, Kulkarni AV, Singh S, Alqahtani A, Rochwerger B, Alshahrani M, Murty NK, Alhazzani A, Yarascavitch B, Reddy K, Zaidat OO, Almenawer SA (2015) Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 314:1832–1843
 65. Campbell BC, Donnan GA, Lees KR, Hacke W, Khatri P, Hill MD, Goyal M, Mitchell PJ, Saver JL, Diener HC, Davis SM (2015) Endovascular stent thrombectomy: the new standard of care for large vessel ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 14:846–854
 66. Khatri P, Hacke W, Fiehler J, Saver JL, Diener HC, Bendzus M, Bracard S, Broderick J, Campbell B, Ciccone A, Davalos A, Davis S, Demchuk AM, Dippel D, Donnan G, Fiorella D, Goyal M, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Kidwell CS, Majoie C, Martins SC, Mitchell P, Mocco J, Muir K, Nogueira RG, Schonewille WJ, Siddiqui AH, Thomalla G, Tomsick TA, Turk AS, White PM, Zaidat OO, Liebeskind DS, Fulton R, Lees KR, VISTA-Endovascular Collaboration (2015) State of acute endovascular therapy: report from the 12th thrombolysis, thrombectomy, and acute stroke therapy conference. *Stroke* 46:1727–1734
 67. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, Berg LA van den, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, Walderveen MA van, Staals J, Hofmeijer J, Oostayn JA van, Lycklama a Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, Bruijn SF de, Dijk LC van, Kappelle LJ, Lo RH, Dijk EJ van, Vries J de, Kort PL de, Rooij WJ van, Berg JS van den, Hasselt BA van, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, Hertog HM den, Gerrits DG, Berg-Vos RM van den, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, Berg R van den, Koudstaal PJ, Zwam WH van, Roos YB, Lugt A van der, Oostenbrugge RJ van, Majoie CB, Dippel DW, MR CLEAN Investigators (2015) A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:11–20
 68. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montaner WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD, ESCAPE Trial Investigators (2015) Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:1019–1030
 69. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, Villiers L de, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, EXTEND-IA Investigators (2015) Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372:1009–1018
 70. Wintermark M, Albers GW, Broderick JP, Demchuk AM, Fiebach JB, Fiehler J, Grotta JC, Houser G, Jovin TG, Lees KR, Lev MH, Liebeskind DS, Luby M, Muir KW, Parsons MW, Kummer R von, Wardlaw JM, Wu O, Yoo AJ, Alexandrov AV, Alger JR, Aviv RI, Bammer R, Baron JC, Calamante F, Campbell BC, Carpenter TC, Christensen S, Copen WA, Derdeyn CP, Haley EC Jr., Khatri P, Kudo K, Lansberg MG, Latour LL, Lee TY, Leigh R, Lin W, Lyden P, Mair G, Menon BK, Michel P, Mikulik R, Nogueira RG, Ostergaard L, Pedraza S, Riedel CH, Rowley HA, Sanelli PC, Sasaki M, Saver JL, Schaefer PW, Schellinger PD, Tsigoulis G, Wechsler LR, White PM, Zaharchuk G, Zaidat OO, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, Kang DW, Kidwell C, Thijs VN, Thomalla G, Warach SJ, Stroke Imaging Research (STIR), Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA-) Imaging Investigators (2013) Acute Stroke Imaging Research Roadmap II. *Stroke* 44(9):2628–2639. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002015
 71. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter RW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Mechmont R, Singer OC, Jahan R, SWIFT PRIME Investigators (2015) Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 372:2285–2295
 72. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, Miquel MA de, Molina CA, Rovira A, San Roman L, Serena J, Abilleira S, Ribo M, Millan M, Urra X, Cardona P, Lopez-Cancio E, Tomasello A, Castano C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Perez M, Goyal M, Demchuk AM, Kummer R von, Gallofre M, Davalos A, REVASCAT Trial Investigators (2015) Thrombectomy within 8 hours after

- symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:2296–2306
73. Dhakal LP, Diaz-Gomez JL, Freeman WD (2015) Role of anesthesia for endovascular treatment of ischemic stroke: do we need neurophysiological monitoring? *Stroke* 46:1748–1754
 74. Schonenberger S, Bosel J (2015) Peri-interventional management of acute endovascular stroke treatment. *Nervenarzt* 86:1217–1225
 75. Lee JH, Wei L, Gu X, Wei Z, Dix TA, Yu SP (2014) Therapeutic effects of pharmacologically induced hypothermia against traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma* 31:1417–1430
 76. Crossley S, Reid J, McLatchie R, Hayton J, Clark C, MacDougall M, Andrews PJ (2014) A systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury. *Crit Care* 18:R75
 77. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, Battison CG, Rhodes JK, Murray GD, Eurotherm3235 Trial Collaborators (2015) Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med* 373:2403–2412
 78. Bullock MR, Chesnut R, Ghajjar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, Servadei F, Walters BC, Wilberger JE, Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group (2006) Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery* 58:S16–S24 (discussion S1–iv)
 79. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Francis R, McColl E, McNamee P, Chambers IR, Unterberg A, Boyers D, Mitchell PM, STITCH(Trauma) Investigators (2015) Early surgery versus initial conservative treatment in patients with traumatic intracerebral hemorrhage (STITCH[trauma]): the first randomized trial. *J Neurotrauma* 32:1312–1323
 80. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhar J, Neugebauer H, Juttler E, Grau A, Palm F, Rother J, Michels P, Hamann GF, Huwel J, Hagemann G, Barber B, Terborg C, Trostorf F, Bazner H, Roth A, Wohrle J, Keller M, Schwarz M, Reimann G, Volkman J, Mullges W, Kraft P, Classen J, Hobohm C, Horn M, Milewski A, Reichmann H, Schneider H, Schimmel E, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Witte O, Gunther A, Neumann-Haefelin T, Racs AE, Nueckel M, Erbguth F, Kloska SP, Dorfler A, Kohrmann M, Schwab S, Huttner HB (2015) Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 313:824–836
 81. Liu B, Liu S, Yin A, Siddiqi J (2015) Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis in adult neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 19:409
 82. Larsen CC, Astrup J (2013) Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg* 79:307–312
 83. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, European Stroke Organization (2013) European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 35:93–112
 84. Donkelaar CE van, Bakker NA, Veeger NJ, Uyttenboogaart M, Metzemaekers JD, Luijckx GJ, Groen RJ, Dijk JM van (2015) Predictive factors for rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rebleeding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study. *Stroke* 46:2100–2106
 85. Dellinger RP et al (2012) *Crit Care Med* 41:580–637
 86. The ARDS Definitions Task Force (2012) *JAMA* 307:2526–2533

Nicht-invasive Beatmung per Atemhelm

Ein transparenter Kunststoffhelm könnte die Effektivität der nicht-invasiven Beatmung auf Intensivstationen deutlich verbessern. Zu diesem Ergebnis kommen Pulmologen der Universität Chicago, die den Einsatz eines solchen Helms mit einer konventionellen Atemmaske verglichen haben. An der in einer randomisierten klinischen Studie nahmen 83 Patienten teil, die bereits über acht Tage nicht-invasiv beatmet worden waren. Alle Patienten litten an einem schweren ARDS und die Ärzte schätzten die Wahrscheinlichkeit auf eine Intubation oder einen Tod auf der Intensivstation auf 50 Prozent. Bei 44 Patienten wurde die nicht-invasive Beatmung mit einem Helm fortgesetzt, die anderen 37 Patienten führten die Behandlung mit einer Atemmaske fort. Wie das Team berichtet, wurden mit der Helm-basierten Atmung höhere PEEP erreicht (8,0 versus 5,2 cm H₂O) und die Patienten atmeten ruhiger (24,5 versus 28,3 Atemzüge pro Minute).

Dies hatte Auswirkungen auf den primären Endpunkt der Studie: Nur 18,2 Prozent der Helmträger benötigten einen Endotrachealtubus im Vergleich zu 61,5 Prozent derjenigen, die über eine Gesichtsmaske nicht-invasiv beatmet wurden. Die Helm-Gruppe hatte zudem deutlich mehr beatmungsfreie Tage (28 versus 12,5 Tage). Und die Überlebenschancen waren besser: Nach 90 Tagen waren 15 Helmträger (34 Prozent) gestorben gegenüber 22 Patienten (56 Prozent), die weiter über eine Maske beatmet wurden. Die Nebenwirkungen waren gleich. In beiden Gruppen erlitten drei Patienten Hautulzerationen. Die Studie wurde aufgrund der guten Ergebnisse vorzeitig abgebrochen.

Die nicht-invasive Beatmung wird heute zumeist über eine Atemmaske durchgeführt. Dies ist für den Patienten nicht nur unangenehm. Wenn bei einer nicht genau sitzenden Maske Luft seitlich entweicht, ist die Effektivität der Beatmung vermindert. In diesen Fällen wird häufig eine Intubation des Patienten notwendig, die mit infektiösen und neurologischen Komplikationen verbunden ist. Eine Beatmung über einen Helm, der bis zum Hals reicht und dort hermetisch nach außen abgedichtet ist, könn-

te Leckagen ausschließen. Sie würde außerdem höhere endexpiratorische Drücke (PEEP) ermöglichen. Moderne Plastikhelme erlauben dem Patienten zudem, mit der Umwelt zu kommunizieren. Ein Kollege von der Universität von Kalifornien in San Diego gibt allerdings in einem Editorial zu der Studie zu bedenken, dass eine Helm-basierte Beatmung nicht ohne Risiken ist: So vergrößert der Innenraum des Helms das Totraumvolumen und bei einer ungünstigen Einstellung könnte der Patient an dem ausgeatmeten Kohlendioxid ersticken.

Literatur: Patel BK, Wolfe KS, Pohlmann AS et al (2016) Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome. A randomized clinical trial. *JAMA* 315(22):2435–2441

Quelle: *Deutsches Ärzteblatt*,
www.aerzteblatt.de