

Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis

1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

K. Reinhart* (1), F.M. Brunkhorst* (1), H.-G. Bone (2), J. Bardutzky (3), C.-E. Dempfle, Mannheim (4), H. Forst (5), P. Gastmeier (6), H. Gerlach (7), M. Gründling (8), S. John (9), W. Kern (10), G. Kreymann (11), W. Krüger (12), P. Kujath (13), G. Marggraf (14), J. Martin (15), K. Mayer (16), A. Meier-Hellmann (17), M. Oppert (18), C. Putensen (19), M. Quintel (20), M. Ragaller (21), R. Rossaint (22), H. Seifert (23), C. Spies (24), F. Stüber (25), N. Weiler (26), A. Weimann (27), K. Werdan (28) und T. Welte (29)

- (1) Universitätsklinikum Jena der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, *Leitlinienkoordinatoren
- (2) Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
- (3) Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik
- (4) Universitätsklinikum Mannheim, I. Medizinische Klinik
- (5) Klinikum Augsburg, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
- (6) Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Hygiene und Umweltmedizin
- (7) Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin
- (8) Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
- (9) Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik 4
- (10) Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Infektiologie
- (11) Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Intensivmedizin
- (12) Klinikum Konstanz, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
- (13) Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Chirurgie
- (14) Universitätsklinikum Essen, Klinik für Thorax- und kardiovaskuläre Chirurgie
- (15) Klinik am Eichert Göppingen, Klinik für Anästhesiologie
- (16) Justus-Liebig-Universität Gießen, Medizinische Klinik II
- (17) HELIOS Klinikum Erfurt GmbH, Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
- (18) Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Nephrologie und Internistische Intensivmedizin
- (19) Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
- (20) Universitätsklinikum Göttingen, Zentrum Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin
- (21) Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
- (22) Universitätsklinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen, Klinik für Anästhesiologie
- (23) Klinikum der Universität zu Köln, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
- (24) Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
- (25) Inselspital Bern, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie
- (26) Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
- (27) Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
- (28) Klinikum der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
- (29) Medizinische Hochschule Hannover, Abt. Pneumologie

unter Mitwirkung der folgenden Medizinisch-Wissenschaftlichen Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH; [P.K.]), Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI; [R.R.]), Deutsche Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (DGHTG; [G.M.]), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN; [T.W.]), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP; [T.W.]), Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM; [A.W.]), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN; [J.B.]), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK; [K.W.]), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM; [K.W.]), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI; [W.K.]), Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ; [P.G.]), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN; [S.J., M.O.]), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM; [H.S.]), Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG),

und Selbsthilfegruppen:

Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. (DSH; [F.M.B.])

Verabschiedet von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften am 15. Februar 2010

Inhaltsverzeichnis

Prävention, Diagnose und Therapie der Sepsis	1
1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)	1
Inhaltsverzeichnis	2
1. Definition und Erläuterung des Begriffs "Leitlinie"	4
2. Empfehlungen gemäß den Regeln der S2k-Leitlinien	4
3. Sepsisdefinition und - diagnose.....	5
4. Diagnose der Infektion	7
Blutkulturen	7
Ventilator-assoziierte Pneumonien	8
Katheter- und Fremdkörper-induzierte Sepsis	9
Chirurgische Infektionen und intraabdomineller Fokus	10
Invasive Candida-Infektionen	10
Akute bakterielle Meningitis	11
5. Prävention	12
Programme zur Infektionsprävention (Ventilator-assoziierte Pneumonien, ZVK-assoziierte Bakteriämie, Harnwegkatheter-assoziierte Harnwegsinfektionen)	12
Umgang mit „devices“	12
Körperposition	13
Ernährung.....	14
Immunonutrition	14
Insulintherapie	14
Selektive Darmdekontamination.....	16
Orale Antiseptika zur Mundpflege.....	18
Präemptive antimykotische Behandlung	18
Imprägnierte Gefäßkatheter	18
Personalausstattung	19
Impfungen	19
6. Kausale Therapie.....	20
Fokussanierung	20
Antimikrobielle Therapie.....	21
7. Supportive Therapie.....	23
Hämodynamische Stabilisierung.....	23
Maßnahmen zur initialen hämodynamischen Stabilisierung.....	24
Fortführende Maßnahmen zur hämodynamischen Stabilisierung.....	25
Volumentherapie	25
Therapie mit Inotropika und Vasopressoren	26
Nierenersatzverfahren	27
Airway-Management und Beatmung	30
8. Adjunktive Therapie	32
Rekombinantes aktiviertes Protein C (rhAPC).....	35
Antithrombin.....	36
Immunglobuline	36
Selen.....	37
Andere Therapieansätze	37
9. Andere supportive Therapien	37
Thromboseprophylaxe	37
Ernährung und metabolische Kontrolle	38
Ernährung enteral vs. parenteral	38
Parenterale Ernährung	39
Immunonutrition	39
Glutamin.....	40
Ulkusprophylaxe.....	41

Bikarbonat bei Laktatazidose	41
Blutprodukte	42
Erythropoetin	42
Fresh Frozen Plasma (FFP).....	42
Sedation, Analgesie, Delir und neuromuskuläre Blockade	43
10. Nachsorge und Rehabilitation.....	45
Impressum	46
11. Literaturverzeichnis.....	46

1. Definition und Erläuterung des Begriffs "Leitlinie"

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

„ Leitlinien sind systematisch entwickelte Darstellungen und Empfehlungen mit dem Zweck, Ärzte und Patienten bei der Entscheidung über angemessene Maßnahmen der Krankenversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) unter spezifischen medizinischen Umständen zu unterstützen “.

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

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

2. Empfehlungen gemäß den Regeln der S2k-Leitlinien

Bei der Erstellung dieser Empfehlungen wurden die zugrunde liegenden Studien von dem Expertenkomitee gesichtet und gemäß dem Oxford Centre of Evidence Based Medicine in folgende Evidenzgrade eingeteilt:

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

Das „Alle-oder-Keiner“-Prinzip (Evidenzgrad Ic) erlaubt die Graduierung von medizinischen Maßnahmen, die fester Bestandteil der ärztlichen Routineversorgung sind, ohne dass entsprechende Studien vorliegen müssen, da diese aus ethischen Gründen nicht möglich sind (z. B. Sauerstoffinsufflation bei Hypoxie). Trotz der zunehmenden Akzeptanz von systematischen Übersichtsarbeiten müssen diese auch kritisch bewertet werden. So hatte eine kürzliche Metaanalyse einiger Studien mit kleinen Fallzahlen einen protektiven Effekt einer Therapie ergeben ¹, der dann durch eine große prospektive Studie widerlegt wurde ². Es muss auch bedacht werden, dass bei Metaanalysen eine Selektion von Studien mit positiven Ergebnissen vorliegen kann (Publikations-bias).

Gemäß der Evidenzgrade können für eine bestimmte Fragestellung Empfehlungen mit folgendem Empfehlungsgrad ausgesprochen werden ³:

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

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

3. Sepsisdefinition und - diagnose

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

- Es wird **empfohlen**, die Sepsiskriterien des deutschen Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet)¹¹ für die klinische Diagnose der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks zu verwenden.

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

Kommentar: Unter Verwendung dieser diagnostischen Kriterien (Tabelle 1) wurde auf deutschen Intensivstationen eine Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks von 11% und eine Krankenhaussterblichkeit von 55% beobachtet [10]. Diese Kriterien weichen erheblich von den mikrobiologisch orientierten Kriterien der Centers of Disease Control (CDC)¹² ab, werden jedoch seit 2005 in der deutschen Version der International Classification of Diseases (ICD-10) und ab 2011 auch weltweit verwendet (www.dimdi.de, s. Anhang).

- Der frühzeitige Nachweis von Procalcitonin (PCT) im Serum zum Ausschluss einer schweren Sepsis bzw. zur Sicherung der Diagnose wird **empfohlen**.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für ¹³)

Kommentar: Bei Procalcitoninkonzentrationen von <0,5 ng/ml im Serum ist eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock unwahrscheinlich, ab einem Schwellenwert von 2,0 ng/ml hochwahrscheinlich ¹³⁻¹⁶. Dabei ist zu

beachten, dass operatives Trauma und andere Ursachen zu einer transitorischen Procalcitonin (PCT)-Erhöhung führen können¹⁷.

- Um die Dauer einer antimikrobiellen Behandlung zu verkürzen, können Procalcitonin (PCT)-Verlaufsmessungen **erwogen** werden.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für¹⁸

Kommentar: In einer randomisierten Studie konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass die Dauer der Antibiotikatherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis durch Verwendung von Procalcitonin (PCT) im Vergleich zu einer routinemässigen klinischen Entscheidungsfindung um 3,5 Tage (median) gefahrlos reduziert werden kann. Die Fallzahl war mit lediglich 70 Patienten allerdings gering¹⁸. Studien mit größerer Fallzahl werden gegenwärtig hierzu durchgeführt bzw. werden in 2010 publiziert.

<p>I. Nachweis der Infektion Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien</p>
<p>II. Severe inflammatory host response (SIRS) (mind. 2 Kriterien)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder –vesikale Messung ▪ Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min ▪ Tachypnoe (Frequenz ≥ 20/min) o. Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3$ kPa/ ≤ 33 mmHg) ▪ Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild
<p>III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium. ▪ Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein. ▪ Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10$ kPa (≤ 75 mmHg) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$-Verhältnis von ≤ 33 kPa (≤ 250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein. ▪ Renale Dysfunktion: Eine Diurese von ≤ 0.5 ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches. ▪ Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration $> 1,5\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
<p>Sepsis: Kriterien I und II, Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg bzw. ein–mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.</p>

Tabelle 1: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock (mod. nach¹⁹) entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien¹¹.

4. Diagnose der Infektion

Blutkulturen

- Es wird **empfohlen**, bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis bzw. eines oder mehrerer der folgenden Kriterien: Fieber, Schüttelfrost, Hypothermie, Leukozytose, Linksverschiebung im Differentialblutbild, Erhöhung von Procalcitonin oder C-reaktivem Protein bzw. einer Neutropenie Blutkulturen abzunehmen^{5 8 20}.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für⁵)

Kommentar: Procalcitonin hat eine höhere diagnostische Präzision als C-reaktives Protein (14-17) und ist nach dem infektiösen Stimulus früher nachweisbar²¹.

- Es wird **empfohlen**, Blutkulturen (2-3 Pärchen) schnellstmöglich vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie abzunehmen^{22 23}.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic)

- Es wird **empfohlen**, bei Patienten unter vorbestehender antimikrobieller Therapie Blutkulturen unmittelbar vor der nächsten Gabe abzunehmen^{24 25}.

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

Kommentar (s. auch Tabelle 2): Blutkulturen müssen nach adäquater Hautdesinfektion über eine periphere Venenpunktion erfolgen^{26 27}. Aufgrund des zweifach höheren Kontaminationsrisikos²⁸ sollten Blutkulturen nur in Ausnahmefällen über einen zentralen Venenkatheter bzw. einen arteriellen Zugang abgenommen werden. Für die Befüllung der Kulturflasche (mindestens 10 ml^{22 29}) muss eine sterile Nadel benutzt werden³⁰. Es sollten 2 bis 3 Blutkulturen (jeweils eine aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche, zusammen ein sogenanntes Blutkulturpaar oder Blutkultursets) von verschiedenen Entnahmeorten (z.B. rechte und linke Vena cubitalis) entnommen werden^{31 32}, wobei auf ein definiertes zeitliches Intervall zwischen den Abnahmen verzichtet werden kann^{33 34}.

Eine Erregeridentifizierung mittels Methoden der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), wie Multiplex-PCR (Identifizierung einer begrenzten Anzahl von Erregern) und Breitband-PCR (Identifizierung aller Erreger) ist ein vielversprechender neuer Ansatz und wird gegenwärtig in klinischen Studien untersucht. Die bisherigen klinischen Studien legen nahe, dass hiermit deutlich häufiger und schneller ein Erregernachweis gelingt³⁵⁻³⁷. Wegen der weitgehend fehlenden Resistenztestung ist dies jedoch derzeit kein Ersatz für die Blutkultur. Ebenfalls fehlen Daten zur Kosteneffektivität. Klare Empfehlungen für die klinische Praxis können aus den bisherigen Ergebnissen noch nicht abgeleitet werden³⁸.

<ul style="list-style-type: none"> Entnahme der Blutkulturen möglichst vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie, ggf. nach Therapiepause oder unmittelbar vor Applikation der nächsten Dosis (niedriger Serumspiegel) bei bereits laufender Therapie
<ul style="list-style-type: none"> Aseptisches Vorgehen bei der Blutkulturentnahme: Händedesinfektion der entnehmenden Person, Einmalhandschuhe, Hautdesinfektion im Bereich der Punktionsstelle, Desinfektion des Diaphragmas der Blutkulturflasche
<ul style="list-style-type: none"> Blutvolumen 20 ml pro Blutkultur (entsprechend 10 ml pro Blutkulturflasche), bei Neu- und Frühgeborenen sowie bei Kindern unter 20 kg gewichtsabhängig 1 - 5 ml, wobei hierfür in der Regel spezielle Blutkulturflaschen zur Verfügung stehen.
<ul style="list-style-type: none"> Beimpfung von zwei Blutkulturflaschen: üblicherweise bei Erwachsenen und bei Kindern über 20 kg jeweils eine aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche
<ul style="list-style-type: none"> Entnahme von 2-4 Blutkulturen aus verschiedenen Punktionsstellen, ggf. unter Einbeziehung einer Abnahme aus einem intravasculären Katheter
<ul style="list-style-type: none"> Flaschen beschriften (Name, Datum und Uhrzeit der Blutentnahme), Flaschenboden und Barcode nicht überkleben
<ul style="list-style-type: none"> Anforderungsschein mit Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Einsender, Station, Aufnahmedatum, Datum und Uhrzeit der Blutkulturabnahme, Entnahmeort, Grunderkrankung, Risikofaktoren, Verdachtsdiagnose, antimikrobielle Vorbehandlung
<ul style="list-style-type: none"> Transport: schnellstmöglich, in jedem Fall < 16 h nach Blutkulturabnahme. Zwischenlagerung nur über Nacht, je nach Herstellerangaben bei 36±1°C im Laborbrutschrank oder bei Zimmertemperatur

Tabelle 2: Entnahme, Lagerung und Transport von Blutkulturen ³⁴.

Ventilator-assoziierte Pneumonien

Vorbemerkung: Eine ventilatorassoziierte Pneumonie (Diagnose einer Pneumonie nach mehr als 48 Stunden Beatmungsdauer bei zuvor pneumoniefreien Patienten) ist von einer Pneumonie, welche eine Beatmung erforderlich macht, zu unterscheiden. Letztere kann ambulant erworben oder nosokomial sein, es gelten die diagnostischen Regeln für die jeweiligen Erkrankungsbilder ^{39 40}. Die früher empfohlene Stratifizierung in eine „early onset“ (zwischen Tag 1-4) und „late onset“ (nach Tag 4) VAP und damit verbundene unterschiedliche empirische antimikrobielle Therapieplanung ⁴¹ ist nach einer jüngsten Erhebung des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen nicht mehr sinnvoll, da sich das Erregerspektrum nicht unterscheidet ⁴².

- Neu aufgetretene Infiltrate im Röntgen-Thorax, eine Leukozytose oder Leukopenie und purulentes Trachealsekret sind sensitive klinische Hinweise auf eine VAP ⁴³. Es wird **empfohlen**, den modifizierten „Klinische Pulmonale Infektions Score (CPIS)“ (Score >6) für das initiale Screening zu verwenden (Tabelle 3) ^{44 45}.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für ⁴⁵)

Kommentar: Eine Kombination von CPIS (cut-off ≥ 6) und Procalcitonin (cut-off $\geq 2,99$ ng/ml) kann die diagnostische Präzision noch weiter erhöhen ⁴⁶.

- Bei V. auf Pneumonie wird **empfohlen**, Sekrete aus den tiefen Atemwegen vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie zu gewinnen. ⁴⁷.

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

Kommentar: Keinesfalls sollte hierdurch die Intitierung einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock verzögert werden (s. Abschnitt antimikrobielle Therapie). Bisher konnte für kein diagnostisches Verfahren (endotracheale Aspirate,

blinde oder bronchoskopische PSB, BAL) ein signifikanter Vorteil bewiesen werden^{44 48 49}. Die Wahl der Technik sollte sich daher nach der Erfahrung der einzelnen Einrichtungen richten.

- Es wird **empfohlen**, quantitative oder semiquantitative (≥ 100.000 cfu/ml) Techniken zu bevorzugen^{50 51}.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic)

Kommentar: Die Aufarbeitung sollte gemäß den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) mit Auszählung der polymorphkernigen Granulozyten (> 25 pro Gesichtsfeld) und Epithelzellen (max. 25 pro Gesichtsfeld) erfolgen^{39 52 53}.

- Routinemäßige serologische Tests werden zur Diagnose einer VAP **nicht empfohlen**^{54 55}.

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

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Temperatur, °C	$\geq 36,5 - \leq 38,4$	$\geq 38,5 - \leq 38,9$	$\geq 39,0$ oder $\leq 36,0$
Leukozytenzahl, mm ³	$\geq 4.000 - \leq 11.000$	< 4.000 oder > 11.000	< 4.000 oder > 11.000 >50% unreife Formen
Trachealsekret	Kein Trachealsekret	nicht-purulent Trachealsekret	purulentes Trachealsekret
Oxygenation: PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg	> 240 oder ARDS*		≤ 240 und kein ARDS*
Röntgen Thorax	Kein Infiltrat	diffuse Infiltrate	lokalisierte Infiltrate
	* siehe Tabelle 6 zur Definition eines ARDS		

Tabelle 3: Modifizierter „Klinischer Pulmonaler Infektions Score (CPIS)“⁴⁴

Katheter- und Fremdkörper-induzierte Sepsis

- Das Vorliegen einer Katheter-induzierten Infektion kann ohne Entfernung des Katheters nicht sicher festgestellt werden⁵⁴. Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) eine mögliche Sepsisquelle darstellt, wird **empfohlen**, den ZVK zur Diagnosesicherung zu entfernen und die Katheterspitze zur mikrobiologischen Diagnostik einzuschicken^{56 57}.

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

- Es wird **empfohlen**, Blutkulturen vor Entfernung des ZVK über den liegenden Katheter und zeitgleich über eine periphere Vene abzunehmen und die Kulturergebnisse miteinander zu vergleichen⁵⁸⁻⁶⁰.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für^{59 60})

- Bei Vorliegen einer eitrigen Sekretion aus dem Stichkanal wird **empfohlen**, Abstriche⁶¹ und eine Katheterneuanlage durchzuführen, wobei die neue Punktion fern von der infizierten Punktionsstelle erfolgen sollte.

→ **Empfehlung Grad D** (Evidenzgrad IIb für⁶¹)

- Bei Verdacht auf eine Katheterinfektion wird ein Katheterwechsel über einen Führungsdraht **nicht empfohlen**^{62 63}

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIa für⁶³)

- Es gibt keinen Hinweis, dass ein routinemäßiger Wechsel intravasaler Katheter das Risiko einer Bakteriämie vermindert ^{63 64}. Daher wird **empfohlen**, intravasale Katheter nur bei Anzeichen einer Infektion zu wechseln.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIa für ⁶³)

Chirurgische Infektionen und intraabdomineller Fokus

- Bei V. a. chirurgische Wundinfektionen oder intraabdominelle Infektionen wird **empfohlen**, Blutkulturen abzunehmen (s. Abschnitt Blutkulturen). Zusätzlich wird **empfohlen**, Nativmaterial (Gewebe) oder Wundabstriche und eine Gramfärbung sowie aerobe und anaerobe Kulturen zu veranlassen ^{54 65-67}.

→ **Empfehlung Grad D** (Evidenzgrad IIIb für ^{65 67})

Kommentar: Bei Sekreten aus Drainagen sollte die Kontaminationsgefahr beachtet werden. Nativmaterial (Gewebe) hat gegenüber Wundabstrichen eine höhere mikrobiologische Nachweisrate.

- Es wird **empfohlen**, eine Sonografie als Mittel der ersten Wahl zur Suche eines intraabdominellen Fokus durchzuführen. Ist diese Methode erfolglos, wird **empfohlen**, eine Computertomographie, ggf. mit Kontrastmittel-Darstellung durchzuführen ^{54 68}. Bei Vollbild eines akuten Abdomens wird die notfallmäßige Laparotomie / Laparoskopie **empfohlen**.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic:)

- Es wird **empfohlen**, verdächtige Areale unter sonographischer bzw. radiologischer Kontrolle zu punktieren und das Punktat zur mikrobiologischen Untersuchung einzuschicken ⁵⁴.

→ **Empfehlung Grad D** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Invasive Candida-Infektionen

- Bei neutropenischen, immunsupprimierten und bei Patienten nach abdominalchirurgischen Eingriffen und solchen nach prolongierter antibiotischer Vorbehandlung wird **empfohlen**, Blutkulturen zum Nachweis einer Candida-Infektion abzunehmen ⁶⁹

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

Kommentar: Die Inzidenz von invasiven Candida-Infektionen bei Intensivpatienten liegt bei ca. 1–2% ^{70 71}. Der Goldstandard der Diagnose einer invasiven Candida-Infektion ist der histopathologische bzw. zytopathologische Nachweis in betroffenen Geweben oder in normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten, jedoch nicht im Urin ⁷²

- Ein Routinescreening zum Nachweis von Candidakolonisierungen wird **nicht empfohlen**.

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

Kommentar: Candida-Kolonisierungen werden bei ca. 16% von Intensivpatienten nachgewiesen ^{9 73}. Diese haben jedoch einen geringen positiv prädiktiven Wert zur Vorhersage einer Candida-Infektion ⁷⁰.

Akute bakterielle Meningitis

Vorbemerkung: Eine bakterielle Meningitis entsteht entweder primär infolge einer hämatogenen oder lymphogenen Erregeraussaat oder sekundär durch direkten Eintritt von Mikroorganismen in das ZNS (meist fortgeleitete Infektion z.B. Otitis, Sinusitis oder iatrogen in Zusammenhang mit medizinischen Eingriffen)⁷⁴. Bei 696 Patienten mit ambulant erworbener bakterieller Meningitis hatten nahezu alle Patienten mindestens 2 der 4 charakteristischen Symptome Kopfschmerzen, Nackensteife, Fieber und Bewusstseinsstörung⁷⁵. Die Diagnose einer bakteriellen Meningitis stützt sich auf der zytologisch-biochemischen Untersuchung des Liquors⁷⁶ und wird durch den Erregernachweis im Liquor gesichert^{74 76}. Der Liquorbefund zeigt typischerweise eine granulozytäre Pleozytose >1000 Zellen/ μ l; Protein >120mg/dl; Glukose <30mg/dl, oder Liquor/Serum-Glukose-Quotient <0.3; Laktat >3.5 mmol/l^{74 76 77}.

- Bei Patienten mit V.a. bakterielle Meningitis, die eines der Kriterien: Bewusstseinsminderung, fokales neurologisches Defizit, Immunsuppression, ZNS-Erkrankung in der Anamnese, oder neu aufgetretene Krampfanfälle aufweisen, wird **empfohlen**, vor der Lumbalpunktion (LP) ein CCT durchzuführen, um einen erhöhten intrakraniellen Druck auszuschließen⁷⁶⁻⁷⁹. Es wird auch **empfohlen**, die erste Antibiose bei diesen Patienten ohne Zeitverlust unmittelbar nach Abnahme von Blutkulturen vor CCT und LP zu geben.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic)

- Bei Patienten ohne Hinweise auf eine intrakranielle Drucksteigerung (s.o.) wird **empfohlen**, schnellstmöglich vor Beginn der antimikrobiellen Therapie und vor CCT Blutkulturen (s. o.) und eine LP durchzuführen^{74 76 80}.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic)

- Danach wird **empfohlen** ohne Zeitverlust mit einer kalkulierten Antibiotikatherapie zu beginnen⁸¹

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic)

- Zur Sicherung der Diagnose wird eine sofortige Gramfärbung im Liquor **empfohlen**.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic)

Kommentar: Der Erregernachweis gelingt mikroskopisch mittels Gramfärbung in 60-90 % (Spezifität $\geq 97\%$)^{76 77 82-84}. Bei vorbehandelten Patienten, negativem Ergebnis in der Gramfärbung und Kultur kann der Einsatz von Latexagglutinationstests und PCR die Chance des Erregernachweises möglicherweise erhöhen^{76 77 85 86}.

- Eine frühzeitige Behandlung mit Dexamethason vor oder mit der ersten AB – Gabe wird **empfohlen**.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ia für 16)

Kommentar: Über den Einsatz von Dexamethason bei Patienten mit bakterieller Meningitis und gleichzeitiger Sepsis kann keine definitive Aussage gemacht werden, da kontrollierte Studien hierzu mit einer ausreichenden Anzahl an Patienten fehlen. In einer großen placebo-

kontrollierten europäischen Studie führte die adjunktive Therapie mit Dexamethason vor oder zeitgleich mit der ersten Antibiotikagabe zu einer signifikanten Reduktion der Letalität und der Häufigkeit ungünstiger klinischer Verläufe⁸⁷. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass Dexamethason nur bei Pneumokokkenmeningitis wirksam war. Diese günstigen Effekte von Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Pneumokokkenmeningitis konnten in 2 Metaanalysen kontrollierter Studien bestätigt werden⁸⁸⁻⁸⁹. Beide Metaanalysen zeigten aber auch bei Erwachsenen mit Meningokokkenmeningitis eine nichtsignifikante Reduktion der Letalität und Häufigkeit neurologischer Residuen unter Dexamethasonbehandlung. Dagegen scheint Dexamethason unter in einem Entwicklungsland herrschenden Bedingungen insbesondere bei Kindern keinen Vorteil gegenüber Placebo zu besitzen⁸⁹⁻⁹¹. Aufgrund der europäischen Therapiestudie⁸⁷ und den Daten der Metaanalysen⁸⁸⁻⁸⁹ empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, grundsätzlich bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis Dexamethason 10mg iv unmittelbar vor Gabe des Antibiotikums zu verabreichen, danach 10mg alle 6 Stunden für insgesamt 4 Tage⁷⁷.

5. Prävention

Programme zur Infektionsprävention (Ventilator-assoziierte Pneumonien, ZVK-assoziierte Bakteriämie, Harnwegkatheter-assoziierte Harnwegsinfektionen)

- An das Intensivpersonal gerichtete Schulungsprogramme und Präventionsprotokolle werden **empfohlen**, da diese nachweislich die Rate an Ventilator-assoziierten Pneumonien⁹²⁻⁹⁷ ZVK-assoziierte Bakteriämien⁹⁵⁻⁹⁸⁻¹⁰¹ und Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen reduzieren¹⁰².
→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad IIc für⁹⁵⁻¹⁰¹)
- Es wird **empfohlen**, die Rate an Ventilator-assoziierten Pneumonien und ZVK-assoziierten Bakteriämien regelmäßig zu erfassen und zu analysieren, um Trends zu erfassen und die Situation der eigenen Intensivstation im Vergleich zu anderen zu beurteilen. Deshalb sollten einheitliche Definitionen zur Diagnose einer VAP und ZVK-assoziierte Bakteriämie Verwendung finden¹⁰³⁻¹⁰⁴ und einheitliche Raten bestimmt werden (Anzahl Ventilator-assoziierte Pneumonien pro 1000 Beatmungstage und Anzahl von Bakteriämien pro 1000 ZVK-Tage)¹⁰³⁻¹⁰⁵. Auch wird **empfohlen**, die verursachenden Erreger und deren Resistenzsituation regelmäßig zu erfassen und zu analysieren.
→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad IIc für¹⁰⁵)

Umgang mit „devices“

- Eine hygienische Händedesinfektion vor und nach Patientenkontakt wird **empfohlen**,¹⁰⁶⁻¹⁰⁷
→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ia für¹⁰⁶)

Kommentar: Die hygienische Händedesinfektion vor Patientenkontakt ist die wichtigste Maßnahme zur Vermeidung der Erregerübertragung auf die

Patienten. Die regelmäßige hygienische Händedesinfektion nach Patientenkontakt dient vor allem dem Personalschutz und der Vermeidung der Erregerausbreitung in der unbelebten Patientenumwelt. In den letzten Jahren wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass mit Steigerung der Compliance zur Händedesinfektion die Inzidenz der nosokomialen MRSA-Infektionen signifikant reduziert werden konnte^{107 108}.

- Eine aseptische Technik bei der Anlage von zentralen Venenkathetern und anderen vergleichbaren zentralen intravasalen Kathetern wird **empfohlen**¹⁰⁹.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ib für¹⁰⁹)

***Kommentar:** In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde der Vorteil der gemeinsamen Anwendung von sterilen Handschuhen, sterilem Kittel, Mund-Nasenschutz, Kopfhaut und großem Abdecktuch versus sterile Handschuhe und kleinem Abdecktuch bei der Anlage von zentralen Venenkathetern gezeigt. Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien, die den Beitrag der verschiedenen Einzelkomponenten untersucht haben.*

- Sofern diese nicht mehr indiziert sind, wird die unverzügliche Entfernung von intravasalen- und Harnwegskathetern **empfohlen**.¹¹⁰

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ic)

- Ein routinemässiger Wechsel von intravasalen- und Harnwegskathetern wird **nicht empfohlen**⁶³.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ib für⁶³)

- Der Einsatz von Endotrachealtuben mit der Möglichkeit zur subglottischen Absaugung kann **erwogen** werden, da diese mit geringeren Pneumonieraten assoziiert sind^{111 112}.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für¹¹²)

Körperposition

- Es wird **empfohlen**, eine Oberkörperhochlagerung so häufig wie möglich zur Vermeidung einer Ventilator-assoziierten Pneumonie (VAP) bei intubierten Patienten durchzuführen - sofern hierfür keine Kontraindikation besteht.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad IIb für¹¹³)

***Kommentar:** Die Aspiration von bakteriell kontaminierten Sekreten des oberen Magen-Darm-Traktes und des Pharynx wird allgemein als Risikofaktor und Auslöser für die Entwicklung einer nosokomialen und Ventilator-assoziierten Pneumonie (VAP) angesehen. Daraus wird geschlossen, dass Maßnahmen, die zu einer Abnahme des gastro-ösophagealen Refluxes und einer Reduktion der oro-pharyngealen Sekretmenge führen, mit einer geringeren Inzidenz nosokomialer Pneumonien und VAP einhergehen¹¹⁴⁻¹¹⁷. Die Effekte der Oberkörperhochlagerung zur Prävention einer Aspiration und Pneumonie wurde bei orotracheal intubierten Patienten ohne bekannte Risikofaktoren für einen gastro-ösophagealen Reflux, mit einer nasogastralen Sonde*

versorgt waren, eine Stressulkusprophylaxe erhielten und bei denen der endotracheale Cuffdruck kontrolliert und über 25 cmH₂O gehalten wurde, untersucht. Ein Teil der eingeschlossenen Patienten erhielt eine enterale Ernährung. Bei diesen Patienten führte eine kontinuierliche 45°-Oberkörperhochlagerung zu einer Verzögerung des gastro-ösophagealen Refluxes und/oder zu einer Abnahme, aber nicht vollständigen Vermeidung der pulmonalen Aspiration pharyngealer Sekrete^{118 119}, und der Inzidenz der VAP¹¹³ verglichen mit einer flachen Rückenlagerung (0°-Oberkörperhochlagerung). Die 30°-Oberkörperhochlagerung in Kombination mit der Absaugung von subglotischen Sekreten führte nicht zu einer Reduktion Kolonisation der unteren Atemwege verglichen mit einer flachen Rückenlagerung mit 0°-Oberkörperhochlagerung¹²⁰. Obwohl die 45°-Oberkörperhochlagerung in einer klinischen Untersuchung in der Interventionsgruppe angestrebt wurde, zeigten Messungen, dass trotz Studienbedingungen nur eine Oberkörper-hochlagerung von 30° erreicht wurde. Diese Oberkörperhochlagerung von 30° führte nicht zu einer Reduktion der Inzidenz der VAP verglichen mit einer flachen Rückenlagerung mit 10°-Oberkörperhochlagerung¹²¹.

Ernährung

- Nach einer Metaanalyse führt eine frühe orale bzw. enterale Ernährung bei chirurgischen Patienten mit Operationen am Gastrointestinaltrakt zu einer Verminderung von Infektionen und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus¹²². Eine frühe orale bzw. enterale Ernährung wird bei solchen Patienten **empfohlen**.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ia für¹²²)

Kommentar: Unter früher enteraler bzw. oraler Ernährung ist der Ernährungsaufbau binnen 24 Stunden postoperativ zu verstehen. Die Menge der zugeführten Ernährung hat sich nach der Toleranz des Patienten zu richten. Auch geringe Mengen von Nahrungs- bzw. Flüssigkeitszufuhr sind bereits mit einer Verbesserung des Verlaufes verbunden. Eine Sondenernährung ist lediglich dann erforderlich, wenn der Patient nicht im Stande ist selbständig zu schlucken¹²³.

Immunonutrition

- Der perioperative bzw. postoperative Einsatz von immunmodulierenden Sondennahrungen (Arginin, ω3-Fettsäuren, Nukleotide) bei elektiven chirurgischen Patienten mit gastrointestinalen Tumoren oder Polytraumapatienten, die enteral ernährt werden können wird **empfohlen**, da derartige Sondennahrungen mit einer Verminderung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und einer Reduktion von nosokomialen Infektionen assoziiert sind^{124,125}.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ia für¹²⁵)

Insulintherapie

- Die routinemässige Anwendung einer intensivierten intravenösen Insulintherapie mit dem Ziel der Wiederherstellung einer Normoglykämie

(4,4-6,1 mmol/l (80-110 mg/dl) kann bei Intensivpatienten ausserhalb klinischer Studien **nicht empfohlen** werden.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ia für ¹²⁶)

Kommentar:–Eine kontinuierliche intravenöse Verabreichung von Insulin mit dem Ziel der Wiederherstellung einer Normoglykämie (4,4-6,1 mmol/l (80-110 mg/dl)) bei Intensivpatienten war nach der bisher vorliegenden Datenlage eine Massnahme, welche septische Komplikationen bei postoperativen und mechanisch beatmeten, überwiegend kardiochirurgischen Patienten verhindert (Prävention einer schweren Sepsis) und damit zu einer Senkung der Letalität und Morbidität beitragen könnte^{127 128}. Dieses ist jedoch nur in einer monozentrischen randomisierten Studie gezeigt worden; eine konfirmative Studie stand bisher aus. In einer weiteren Studie konnte bei internistischen Intensivpatienten weder eine Reduktion septischer Komplikationen noch ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden, bei einer gleichzeitigen Steigerung der Rate schwerer Hypoglykämien (<40 mg/dl; [2,2 mmol/l]) um den Faktor 5-6 ¹²⁹. In einer 2008 publizierten Metaanalyse ¹²⁶, in der die Ergebnisse von 29 randomisierten Studien mit insgesamt 8432 eingeschlossenen Patienten analysiert wurden, zeigte sich kein Unterschied in der Krankenhaussterblichkeit zwischen Patienten, welche mit oder ohne eine „tight glycemic control“ (TGC), d.h. mit einer IIT (Zielwerte 80-110 mg/dl) oder einer moderaten Kontrolle der Hyperglykämie (Zielwerte <150 mg/dl) behandelt wurden (23% vs 25.2%; RR, 0.90; 95% CI, 0.77-1.04; bzw. 17.3% vs 18.0%; RR, 0.99; 95% CI, 0.83-1.18). Weder auf rein chirurgischen Intensivstationen (8.8% vs 10.8%; RR, 0.88; 95% CI, 0.63-1.22), noch rein internistischen (26.9% vs 29.7%; RR, 0.92; 95% CI, 0.82-1.04) oder internistisch-chirurgischen Intensivstationen (26.1% vs 27.0%; RR, 0.95; 95% CI, 0.80-1.13) zeigte sich ein Überlebensvorteil durch TGC. IIT reduzierte nicht die Rate eines nierenersatzpflichtigen akuten Nierenversagens (11.2% vs 12.1%; RR, 0.96; 95% CI, 0.76-1.20), jedoch die „Sepsisrate“ (10.9% vs 13.4%; RR, 0.76; 95% CI, 0.59-0.97). Allerdings war dieser Unterschied auf chirurgische Intensivpatienten beschränkt. Zudem wiesen diese Patienten eine – im Vergleich zu Patienten mit schwerer Sepsis - ungewöhnlich geringe Sterblichkeit auf. Eine TGC erhöhte das Risiko schwerer Hypoglykämien (Glukose: ≤40 mg/dl; [2,2 mmol/l]) signifikant (13.7% vs 2.5%; RR, 5.13; 95% CI, 4.09-6.43). Die Ergebnisse der NICE-SUGAR Studie aus dem Jahre 2009 ¹³⁰ und eine nachfolgende neuere Meta-Analyse unter Einbeziehung dieser Studie ¹³¹ haben bestätigt, dass eine intensivierete intravenösen Insulintherapie mit dem Ziel der Wiederherstellung einer Normoglykämie nicht in der klinischen Routine durchgeführt werden sollte.

- Eine intravenöse moderate Insulintherapie zur Senkung erhöhter Glukosespiegel (Schwellenwert von >150 mg/dl (>8,3 mmol/l)) kann bei Intensivpatienten **erwogen** werden¹.

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

¹ Aufgrund der – nach Abschluss des Konsentierungsverfahrens der vorliegenden Leitlinie – publizierten Ergebnisse im Kontrollarm der NICE-SUGAR Studie hat die Surviving Sepsis Campaign vor kurzem einen Schwellenwert von >180 mg/dl (10,0 mmol/l) vorgeschlagen.

Kommentar: Ob eine moderatere Einstellung der Blutglukose vorteilhaft ist, ist allerdings derzeit nicht durch Studien belegt. Bei erhöhten Blutzuckerwerten sollte zunächst die parenteral zugeführte Glukosemenge reduziert und die Indikation einer evtl. bestehenden Medikation mit Glukokortikosteroiden überprüft werden. Bei älteren Patienten (>60 Jahre), bei internistischen Patienten und bei Patienten mit ansonsten hoher Krankheitsschwere besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie bei der Anwendung einer Insulintherapie in der Intensivmedizin. Vermutlich ist das Risiko schwerer Hypoglykämien durch eine moderate intravenöse Insulintherapie geringer. Eine engmaschige initial (1-2 stündliche) bettseitige Kontrolle der Blutglukose ist jedoch auch hier zwingend erforderlich. Die Messung der Glukosekonzentration im Vollblut gehört u.a. wegen ihrer Abhängigkeit vom aktuellen Hämatokrit zu den komplexesten Laborbestimmungen bei intensivmedizinischen Patienten¹³². Aufgrund der mangelnden Präzision (Variationskoeffizient bis >20%) und geringen Sensitivität im hypoglykämischen Messbereich der gegenwärtig verfügbaren Messgeräte zur Bestimmung der Glukosekonzentration im Vollblut, sollten nur Geräte zur Anwendung kommen, welche die sichere und frühzeitige Detektion einer Hypoglykämie gewährleisten¹³³.

Selektive Darmdekontamination

Vorbemerkung: In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch eine selektive Darmdekontamination (SDD) die Rate an nosokomialen Infektionen – v.a. Pneumonien und Bakteriämien bei Intensivpatienten reduziert werden kann¹³⁴⁻¹³⁶. Darüber hinaus zeigten 4 unabhängige prospektive, randomisierte klinische Studien, dass durch SDD die Letalität von beatmeten Intensivpatienten reduziert wird. Die selektive Darmdekontamination besteht aus einer 2 – 4-tägigen intravenösen Antibiotikagabe, meist Cefotaxim (sofern nicht ohnehin bereits Antibiotika gegeben werden) und der topischen Applikation von nicht-resorbierbaren Antibiotika in den Mund-Rachenraum und über eine Magensonde während der gesamten Intubationsdauer. In einzelnen Studien konnte eine Reduktion der Pneumonie-Inzidenz auch durch alleinige selektive orale Dekontamination (SOD, ohne intravenöse oder gastrale Gabe) erreicht werden¹³⁷. Eine Studie zeigte bezüglich der Letalitätsreduktion eine ähnlich gute Wirksamkeit von SOD im Vergleich zu SDD¹³⁸.

- Es wird **empfohlen**, SDD oder SOD bei Patienten mit voraussichtlich längerer Beatmungsdauer (>48 h) zur Prophylaxe von Infektionen anzuwenden.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ia für¹³⁸)

Kommentar: In einer Publikation wurde bei insgesamt 934 Patienten eine verringerte ITS-(15 vs. 23%; $p<0,002$) und Krankenhaussterblichkeit (24 vs. 31%, $p<0,02$) bei kritisch kranken Patienten durch Verwendung der SDD nachgewiesen. Allerdings handelte es sich bei dieser Studie nicht um eine patienten- sondern stationsbezogene randomisierte Studie¹³⁹. In einer bizenrischen, prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 546 chirurgisch-traumatologischen Intensivpatienten war die Überlebensrate während des gesamten stationären Aufenthalts und nach 60 Tagen in der SDD-Gruppe mit initialem APACHE-II Score von 20-29 signifikant verbessert¹³⁶. In einer weiteren prospektiven, randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an insgesamt 107 schwer brandverletzten Patienten war die intensivstationäre Letalität

signifikant reduziert (9,4% vs. 27,8%, Risk Ratio 0,25, 95% Konfidenzintervall: 0,10 – 0,80)¹⁴⁰ Zwei Langzeitstudien zeigten keine relevanten Resistenzprobleme nach mehrjähriger Anwendung von SDD¹⁴¹¹⁴². Voraussetzung für die Verwendung von SDD sollte das regelmäßige Führen von Resistenzstatistiken sein, um ein gehäuftes Auftreten von multiresistenten Erregern rechtzeitig zu erkennen. Der Vorteil von SDD bei hoher Prävalenz von Methicillin-resistenten Staphylokokken ist nicht bewiesen¹³⁹.

In einer 3-armigen, prospektiven, offenen Studie in 13 Intensivstationen mit randomisiertem, halbjährlichen Wechsel zwischen SDD, SOD oder keiner dieser Maßnahmen (cluster randomised design) an über 6000 Patienten zeigte sich zunächst kein Benefit durch SDD oder SOD bezüglich der 28-Tage Letalität¹³⁸. Allerdings waren die Studiengruppen bezüglich begleitender Risikofaktoren nicht ausgewogen verteilt, zum Nachteil der beiden Behandlungsgruppen. Eine logistische Regressionsanalyse ergab einen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten der SDD-Gruppe, wenn die Faktoren Alter > 65 Jahre und APACHE-Score > 20 rechnerisch ausgeglichen wurden. Nach Einbeziehen weiterer Faktoren zeigte sich für SOD ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil. Es überrascht nicht, dass das Weglassen der gastralen Antibiotika-Gabe keinen wesentlichen Einfluss hat, da die Notwendigkeit dieser Maßnahme in der gesamten SDD-Literatur am wenigsten belegt ist und die oral applizierten Antibiotika ohnehin in den Magen gelangen. Ob die intravenöse Antibiotikagabe tatsächlich entbehrlich ist, lässt sich nicht eindeutig beantworten, da in allen SDD-Studien die Mehrheit der Patienten – auch in den Kontrollgruppen – intravenöse Antibiotika bekamen und in den SDD-Gruppen in den meisten Studienprotokollen auf die zusätzliche Gabe von Cefotaxim verzichtet wurde, wenn die Patienten Antibiotika aus klinischer Indikation bekamen. In der Arbeit von de Smet et al. war trotz Routine-Gabe von Cefotaxim der Gesamtverbrauch an i.v.-Antibiotika in der SDD-Gruppe am niedrigsten und in der Standard-Gruppe am höchsten².

² Nach Konsentierung sind weitere Daten zur Resistenz unter o.g. 3-armiger Studie online publiziert worden (Oostdijk EA et al. Selective Decontamination on Resistant Gram-negative Bacterial Colonization. Am J Respir Crit Care Med. Published ahead of print on December 3, 2009, doi:10.1164/rccm.200908-1210OC). In respiratorischem Sekret wurden anfänglich Ceftazidim- Tobramycin- bzw. Ciprofloxacin-resistente Bakterien bei 10%, 10% bzw. 14% der Patienten gefunden. Unter SDD oder SOD fiel der Nachweis signifikant auf 4%, 6% bzw. 5% und stieg danach wieder signifikant auf das Ausgangsniveau an (10%, 12% bzw. 12%). In Rektalabstrichen wurde gleichermaßen eine signifikante Suppression von Tobramycin- und Ciprofloxacin-resistenten Bakterien während SDD nachgewiesen, im Vergleich zum Zeitraum vor und nach Anwendung von SDD, während SOD keinen Einfluss hatte. Im Mittel blieb die Prävalenz Ceftazidim-resistenter Bakterien vor und während Anwendung von SDD gleich (Nachweis bei 6% bzw. 5% der Patienten), stieg aber nach Anwendung von SDD signifikant auf 15% an. Die Daten bestätigen frühere Publikationen, in denen während Anwendung von SDD sogar weniger resistente Bakterien nachgewiesen wurden, der postinterventionelle Anstieg der Ceftazidim-Resistenz in Rektalabstrichen unterstreicht aber nochmals die Notwendigkeit zum Führen von Resistenzstatistiken.

	SDD	SOD
Oral	Alle 6 Stunden bis zur Entlassung: 2% Paste mit Polymyxin E, Tobramycin und Amphotericin B, im Mund verteilt	Alle 6 Stunden bis zur Entlassung: wie bei SDD
Gastral	10 ml Suspension mit 100 mg Polymyxin E, 80 mg Tobramycin und 500 mg Amphotericin B	-
Intravenös	In den ersten 4 Tagen: 4 x 1g Cefotaxim oder bei Allergie 2 x 400 mg Ciprofloxacin Ausnahme: bereits bestehende Therapie mit Carbapenemen, Fluorchinolonen, Ceftazidim oder Piperacillin/Tazobactam	-

Tabelle 4: SDD- und SOD-Regime nach Krüger WA, IntensivNews 2009, mod. nach: de Smet et al, New Engl J Med 2009; 360:20-31. In modifizierter Form kann SDD oder SOD nach der Mundpflege und nach oralem Absaugen auch mit einer Spritze als orale Suspension gegeben werden: 4 x täglich 10 mL nach folgender Rezeptur: 1,0 g Polymyxin E = Colistin (oder alternativ 0,5 g Polymyxin B), 800 mg Tobramycin, 2,5 g Amphotericin B ad 100 mL Aqua dest.)

Orale Antiseptika zur Mundpflege

- Es wird **empfohlen**, orale Antiseptika zur Prophylaxe von Infektionen anzuwenden.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ia für ¹⁴³)

Kommentar: Mehrere Arbeiten zeigen, dass die VAP-Inzidenz reduziert werden kann, wenn orale Antiseptika (meist 0,12% - 0,2% Chlorhexidin) zur Mundpflege-Lösung und zum Zähneputzen bei Intensivpatienten hinzugefügt werden ¹⁴³⁻¹⁴⁶. In einer Meta-Analyse an 1650 Patienten zeichnete sich dadurch aber kein Überlebensvorteil ab ¹⁴³.

Präemptive antimykotische Behandlung

- Effektivität und Sicherheit einer präemptiven antimykotischen Behandlung bei Intensivpatienten sind nicht ausreichend untersucht ^{147 148}; eine derartige Intervention wird daher **nicht empfohlen**.

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

Imprägnierte Gefäßkatheter

- Wenn die Infektionsraten trotz intensiver Kontrollanstrengungen hoch bleiben ¹⁴⁹⁻¹⁵² wird die Anwendung von mit Antiseptika-imprägnierten Kathetern **empfohlen**.

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

Kommentar: Antibiotika-imprägnierte Katheter reduzieren die Infektionsraten ¹⁵³, es ist aber ungeklärt, wie sich ihre routinemäßige Anwendung in Bezug auf die Resistenzrate auswirkt.

Personalausstattung

- Eine qualitativ und quantitativ ausreichende Personalausstattung von Intensivstationen wird **empfohlen** ¹⁵⁴⁻¹⁶¹

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für ¹⁶¹)

***Kommentar:** In der Vergangenheit konnte im Rahmen von Ausbruchsepidemien wiederholt gezeigt werden, dass die Ausbruchsepidemien mit Personalmangelsituationen assoziiert waren. Kürzlich wurde auch für endemische Situationen gezeigt, dass Personalmangel mit einer hohen Sepsisinzidenz assoziiert war ¹⁶¹.*

Impfungen

- Bei Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie wird unabhängig von der Grunderkrankung vor (falls möglich) oder während des stationären Aufenthaltes nach Splenektomie eine Impfung gegen Pneumokokken **empfohlen**. Bei älteren Kindern (ab 5 Jahre) und Erwachsenen wird die Polysaccharidvakzine **empfohlen**; eine Wiederimpfung (mit Polysaccharidvakzine) sollte alle 5 bis 6 Jahre erfolgen.

→ **Empfehlung: Grad B** (Evidenzgrad IIa für ¹⁶²)

***Kommentar:** Patienten mit Splenektomie aufgrund einer hämatologischen Tumorerkrankung haben ein höheres Risiko einer unzureichenden Impfantwort und ein höheres Risiko für ein Impfversagen ^{163 164}. Aufklärung der Patienten, Angehörigen und primär betreuenden Ärzte, Aushändigen eines entsprechenden Ausweises und Dokumentation der Impfungen sind daher wesentlich. Eine dauerhafte Antibiotikaprophylaxe (mit Oralpenicillin oder niedrig dosiertem Erythromycin) wird von einigen Gesellschaften zusätzlich zur Impfung empfohlen ^{162 165}. Die Bestimmung von Antikörpertitern nach Impfung zur Indikationsstellung vorzeitige Wiederimpfung bzw. Antibiotikaprophylaxe ist umstritten ¹⁶³. Patienten mit Asplenie haben auch ein höheres Risiko für schwerverlaufende Infektionen nach Bissverletzung, bei Malaria und Babesiose, möglicherweise auch bei anderen Erregern. Die verfügbaren Pneumokokken-Konjugatvakzine sind bislang nur im pädiatrischen Bereich zugelassen.*

- Bei Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie, die bisher nicht geimpft sind, werden unabhängig von der Grunderkrankung vor (falls möglich) oder 2 Wochen nach Splenektomie die einmalige Impfung gegen Haemophilus Typ B sowie die Impfung gegen Meningokokken Serogruppe C (Konjugatvakzine) und nachfolgend (Abstand 6 Monate) die Impfung mit 4-valentem Meningokokken-Polysaccharid-Impfung **empfohlen**. Die Impfungen gegen Pneumokokken und Meningokokken werden – analog zur Empfehlung bei Asplenie – auch **empfohlen** bei Patienten mit medikamentöser Immunsuppression bzw. mit andersartigen Immundefekten, bei denen von einer T- und/oder B-zellulären Restfunktion ausgegangen werden kann.

→ **Empfehlung: Grad E** (Evidenzgrad V für ^{162 165})

- Bei Patienten mit chronischen Krankheiten (Herz-Kreislauf, Atmungsorgane, Diabetes mellitus, Niere, ZNS incl. Liquorfistel) sowie

bei Patienten (unabhängig von einer Grunderkrankung), die 60 Jahre oder älter sind, wird ebenfalls eine Impfung gegen Pneumokokken empfohlen. Bei älteren Kindern (ab 5 Jahre) und Erwachsenen wird die Polysaccharid-Vakzine **empfohlen**. Die verfügbaren Pneumokokken-Konjugatvakzine sind bislang nur im pädiatrischen Bereich zugelassen. Die Wiederimpfung mit Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzine wird bei diesen Patienten inzwischen **nicht mehr empfohlen**³ (Ausnahme: nephrotisches Syndrom).

→ **Empfehlung: Grad C** (Evidenzgrad IIb für^{166 167}).

Kommentar: Man rechnet in Deutschland jährlich mit ~10.000 Todesfällen durch Pneumokokkeninfektionen. Hauptbetroffene sind Menschen über 60 Jahre. Anhand der Kapselpolysaccharide werden 90 Pneumokokken-Serotypen unterschieden. Die verfügbaren 23-valenten Pneumokokken-Impfstoffe erfassen 90 Prozent der Serotypen, die für Pneumokokken-Erkrankungen ursächlich sind. Sie reduzieren das Pneumokokken-Bakteriämierisiko um 40 bis 50% und verhindern Pneumonietodesfälle. Inwieweit Patienten in dieser Altersgruppe, die kürzlich wegen einer Pneumonie stationär behandelt werden, von einer Impfung profitieren, ist nicht klar¹⁶⁸.

6. Kausale Therapie

Fokussanierung

Vorbemerkung: Die vollständige Sanierung der septischen Infektionsquelle ist (Grund-) Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks. Unzureichende Fokussanierung ist mit einer erhöhten Letalität vergesellschaftet^{169 170}. Entsprechend wurde für verschiedene Krankheitsentitäten gezeigt, dass die Zeitdauer zwischen Auftreten der septischen Symptomatik und der Einleitung suffizienter Maßnahmen zur Beherrschung des septischen Fokus maßgeblich das Outcome des Patienten bestimmt^{171 172}. Eine operative Fokussanierung kann durch eine oder mehrere Maßnahmen erfolgen:

1. Entfernung von Implantaten (Katheter¹⁷³, Gefäßprothesen¹⁷⁴, Osteosynthesematerial¹⁷⁵, Gelenkersatz¹⁷⁶)
2. Inzision bzw. CT-gestützte Drainage von Abszessen¹⁷⁷
3. Wunderoöffnung und Nekrektomie, Amputation und Fasziotomie¹⁷⁸
4. Behandlung von Peritonitis, Anastomoseninsuffizienz und Ileus durch Peritoneallavage, Drainage oder Enterostomie^{171 179}.
5. Hinsichtlich der Wertigkeit differenter Spülverfahren bei der Behandlung der Peritonitis zeigt die derzeitige Studienlage keine Vorteile für ein bestimmtes Verfahren.

- Wir empfehlen frühzeitige Massnahmen zur Fokussanierung, da diese mit einer Reduktion der Letalität verbunden sind^{171 179}.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ic)

Kommentar: Randomisierte klinische Studien zur Fokussanierung liegen aufgrund der Schwierigkeit der Studiendurchführung zu diesen Fragestellungen nicht vor¹⁸⁰.

³ siehe auch „Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2009“. Quelle: Epidemiologisches Bulletin 2009; 30:279-299.

Antimikrobielle Therapie

Vorbemerkung: Trotz einer Vielzahl verbesserter supportiver und adjunktiver Therapiemaßnahmen hat sich an der hohen Letalität und Morbidität, welche der schweren Sepsis und des septischen Schocks geschuldet sind, innerhalb der letzten 20 Jahre wenig geändert. Grund hierfür sind vor allem Defizite in der frühzeitigen Diagnose, der – wenn immer möglichen - chirurgischen Herdsanierung und/oder der antimikrobiellen Therapie des Infektionsfokus. Einer weltweit steigenden Resistenzentwicklung der wichtigsten Infektionserreger gegenüber allen gängigen Antibiotika einerseits, steht andererseits keine vergleichbare Entwicklung neuer antiinfektiver Substanzen gegenüber. Vor allem im Bereich gram negativer Probleminfektionen mit Non-Fermentern wie *Pseudomonas aeruginosa* sind auf absehbare Zeit keine neuen Substanzen zu erwarten. Schwerpunkt der gegenwärtigen klinischen Versorgung und Forschung müssen daher präventive Massnahmen und die Optimierung der antimikrobiellen diagnostischen und therapeutischen Strategien darstellen. Von besonderer Bedeutung ist hierbei eine breite, hochdosierte, frühzeitig applizierte Initialtherapie, eine klinisch und an molekularen Markern orientierte Deeskalationsstrategie und eine – mit Ausnahmen – auf 7-10 Tagen begrenzte Therapiedauer. Einer engen Zusammenarbeit zwischen Mikrobiologie, Hygiene und klinischer Infektiologie kommt in Anbetracht der dramatischen infektiologischen Probleme der Zukunft eine entscheidende Bedeutung zu. Zur antimikrobiellen Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis liegen keine Ergebnisse aus prospektiven randomisierten, kontrollierten Therapiestudien vor. Grund hierfür ist, dass diese Patienten aufgrund der hohen Letalität in den Zulassungsstudien neuer antimikrobieller Substanzen bisher ausgeschlossen wurden. Wichtige Fragen zur Sepsistherapie können dadurch leider nicht beantwortet werden. In den Statistiken internationaler Surveillancesysteme werden als potentielle nosokomiale Sepsisquellen vor allem Katheter – und Wundinfektionen, Urogenitalinfektionen und Pneumonien aufgeführt¹⁸¹¹⁸². Mit einer substantiellen Steigerung der Letalität sind allerdings im wesentlichen die pneumonische, abdominale und durch Haut-Weichteilinfektionen verursachte Sepsis assoziiert¹⁸³, da diese Infektionen häufiger mit Organdysfunktionen und damit schweren Verläufen der Sepsis einhergehen. Die Bedeutung des Infektionsortes für die Prognose und die Einschätzung der Erregerepidemiologie müssen bei der Planung einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie berücksichtigt werden. Die infektionsepidemiologische Variabilität ist allerdings hoch. Nicht nur zwischen verschiedenen Ländern und Regionen, sondern sogar zwischen Krankenhäusern derselben Stadt oder verschiedenen Intensivstationen desselben Hauses kann es erhebliche Unterschiede hinsichtlich der wichtigsten Erreger und Resistenzen geben. Erreger- und Resistenzstatistiken sollten daher für jede Station eines Krankenhauses einzeln erfasst und in regelmäßigen Abständen kommuniziert werden.

- Es wird **empfohlen**, eine antimikrobielle Therapie nach Abnahme von Blutkulturen (siehe Kapitel Diagnose der Infektion), jedoch frühest möglich (innerhalb einer Stunde) nach Diagnosestellung der Sepsis zu verabreichen²³.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic)

Kommentar: Eine frühzeitige intravenös verabreichte kalkulierte, am individuellen Risikoprofil des Patienten und am ITS-spezifischen mikrobiologischen Resistenzmuster ausgerichtete antimikrobielle Therapie reduziert die Letalität bei Patienten mit gramnegativer und grampositiver Bakteriämie, Fungämie und Sepsis^{31 184-204}.

- Es wird **empfohlen**, das gewählte antimikrobielle Regime alle 48-72 Stunden anhand klinischer und mikrobiologischer Kriterien neu zu

evaluieren, um das antimikrobielle Spektrum zu verengen und damit das Risiko von Resistenzen, die Toxizität und die Kosten zu verringern.

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

- Falls eine Infektion nach klinischen und/oder mikrobiologischen Kriterien nicht bestätigt werden kann, wird **empfohlen**, die antimikrobielle Behandlung einzustellen.

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

- Es wird **empfohlen**, die Dauer der antimikrobiellen Therapie nach der klinischen Reaktion auszurichten, im allgemeinen ist eine Therapiedauer länger als 7-10 Tage nicht erforderlich.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für ¹⁸)

- Es wird **empfohlen**, ein Pseudomonas-wirksames Antibiotikum anzuwenden (Ureidopenicilline (Piperacillin) oder Dritt- bzw. Viertgenerations-Cephalosporine [Ceftazidime oder Cefepime] oder Carbapeneme (Imipenem oder Meropenem) unter Berücksichtigung lokaler Resistenzmuster einzusetzen.

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

***Kommentar:** Die Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid konnte nicht belegt werden ²⁰⁵, wobei die Datenlage zur Pseudomonassepsis nicht ausreicht und für die Kombination Beta-Laktam-Antibiotika plus Fluorchinolone ausser einer negativen Studie bei VAP-Patienten ²⁰⁶ ebenfalls keine verlässlichen Daten vorliegen. Fluorchinolone sollten aufgrund der steigenden Resistenzlage bei Enterobacteriaceae und Pseudomonas als Monotherapie nicht verwendet werden. Ceftazidime muss mit einer Substanz im grampositiven Wirkungsbereich kombiniert werden.*

- Bei dringendem Verdacht auf eine MRSA-Infektion wird **empfohlen**, eine MRSA-wirksame Therapie mit Linezoliden bzw. Daptomycin (letzteres bei schweren Haut-, Weichteilinfektionen bzw. MRSA-Bakteriämie unklarer Genese) einzuleiten.

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

***Kommentar:** Für eine Kombinationstherapie mit Fosfomycin oder Rifampicin fehlen leider klinische Studien. Fusidinsäure steht Deutschland nicht zur Verfügung. Auch zur Kombinationstherapien mit Linezolid gibt es keine verlässlichen Daten. Für schwere Haut- und Weichteilinfektionen und eine MRSA Bakteriämie unklarer Genese liegen Daten für Daptomycin vor ²⁰⁷. Tigecyclin ist für intraabdominelle Infektion und schwere Haut- und Weichteilinfektion zugelassen Es existieren aber Fallberichte zu septischen Patienten ²⁰⁸.*

- Bei pulmonalen MRSA-Infektionen wird eine Glykopeptid-Monotherapie **nicht empfohlen**, da Glykopeptide aufgrund ihrer Molekülgröße schlecht in das Gewebe penetrieren ²⁰⁹⁻²¹¹

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad 2b für ²¹¹)

***Kommentar:** Aus klinischer Sicht stehen außer Glykopeptiden und Linezolid keine in klinisch Studien geprüften Substanzen für die MRSA*

Pneumonie zur Verfügung. Linezolid war in einer Studie ²¹¹ zwar etwas vorteilhafter, in einer anderen ²¹² im primären Endpunkt Vancomycin jedoch nicht überlegen. Grundsätzlich stehen daher zur Therapie der MRSA Pneumonie nur Glykopeptide und Linezolid zur Verfügung ^{211 212}.

- Bei gesicherten pulmonalen MRSA-Infektionen ^{211 212} sowie Haut und-Weichteilinfektionen wird eine Linezolidbehandlung **empfohlen**, welche einer Vancomycin-Monotherapie überlegen ist ²¹³⁻²¹⁵

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für ^{214 215})

***Kommentar:** Glykopeptide penetrieren aufgrund ihrer Molekülgröße schlecht in das Gewebe ²¹¹. Ob bei anderen z.B. intraabdominellen Infektionen mit MRSA eine Glykopeptid-Monotherapie empfohlen werden kann, ist nicht untersucht. Die Kombinationstherapie von Vancomycin mit Rifampicin zeigte in einer kleinen, nicht randomisierten Studien bei Verbrennungspatienten ²¹⁶ eine gegenüber Vancomycin überlegene Wirkung. Zur Kombination von Vancomycin und Fosfomycin gibt es nur in vitro Daten ²¹⁷. Für die Kombination Teicoplanin und Rifampicin gibt es nur eine Fallserie, die Wirksamkeit und Sicherheit nahe legt ²¹⁸. In einzelnen Fallserien wurde die Kombination aus Rifampicin und Fusidinsäure angewendet ²¹⁹. Fusidinsäure ist jedoch inzwischen ebenfalls durch Resistenzprobleme belastet.*

- Bei Sepsis infolge einer ambulant erworbenen Pneumonie wird eine Kombination aus Betalaktam-Antibiotika und Makrolid **empfohlen** ²²⁰

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ib für ²²⁰)

- Eine antimykotische Therapie bei Candidämie wird **empfohlen** ^{221 222}.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für ²²²)

- Es wird **nicht empfohlen**, Antimykotika bei nicht-neutropenischen, nicht-immunsupprimierten Patienten routinemäßig als kalkulierte Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock einzusetzen. ²²³

→ **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V; Expertenmeinung)

***Kommentar:** Die niedrige Inzidenz von invasiven Candidainfektionen auf Intensivstationen bei gleichzeitiger Gefahr der Resistenzentwicklung rechtfertigt den kalkulierten Einsatz von Antimykotika nicht ^{70 224}. Bei neutropenischen Patienten sollten Antimykotika bei unklarem Fieber dann eingesetzt werden, wenn eine kalkulierte Antibiotikatherapie nach 72 - 96 Std. erfolglos war und der klinische Zustand des Patienten sich verschlechtert ²²⁵. Zur Behandlung neutropenischer Patienten siehe ²²⁶*

7. Supportive Therapie

Hämodynamische Stabilisierung

***Vorbemerkung:** Ziel der hämodynamischen Stabilisierung ist das Erreichen eines adäquaten zellulären O₂-Angebotes unmittelbar nach Diagnosestellung der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks ²²⁷.*

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

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

Kommentar: Zur Abschätzung der myokardialen Vorlast sind volumetrische Parameter (transpulmonale Indikator-dilution, Echokardiographie) den Füllungsdrücken überlegen²²⁸⁻²³¹.

Maßnahmen zur initialen hämodynamischen Stabilisierung

- Eine Volumensubstitution wird als erste Massnahme zur hämodynamischen Stabilisierung *empfohlen*.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ic)

Kommentar: Bei Patienten mit vermuteter Hypovolämie sollten initial 500 - 1000 ml Kristalloide oder 300 - 500 ml Kolloide über 30 min verabreicht werden. In der Regel ist der Volumenbedarf von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock initial erheblich höher. Eine Wiederholung der Volumengabe richtet sich nach Wirkung (Anstieg von Blutdruck, Diurese, ScvO₂) und Toleranz (Hinweis auf intravasale Hypervolämie)²³.

- Zielparameter ist eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂) > 70%²²⁷. Um eine ScvO₂ > 70% zu erzielen, wird die Gabe von Volumen, Dobutamin und Erythrozytenkonzentraten (bei Hkt <30%) *empfohlen*.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ib für²²⁷)

Kommentar: Die Effektivität dieser Maßnahme ist jedoch bisher nur für Patienten mit initial deutlich erhöhten Laktatwerten eindeutig belegt. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz können ScvO₂-Werte <70% ohne Zeichen der Gewebhypoxie bzw. Organminderperfusion vorliegen. Welche der oben genannten Maßnahmen zur Anhebung der ScvO₂ auf >70% im einzelnen zu dem Überlebensvorteil beitragen, ist nicht geklärt. Ob eine diskontinuierliche Messung der ScvO₂ einer kontinuierlichen Messung gleichwertig ist, ist ebenfalls nicht geklärt.

- Zur frühen hämodynamischen Stabilisierung wird ein Bündel von folgenden hämodynamischen Zielkriterien *empfohlen*:
 - ZVD \geq 8 bzw. \geq 12 mmHg unter mechanischer Beatmung
 - MAP \geq 65 mmHg
 - Diurese \geq 0,5ml/kg/Std
 - zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂) \geq 70%²²⁷
 - Laktat \leq 1,5 mmol/l bzw. Abfall des Laktats

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIc für²²⁷)

Kommentar: Eine Reihe von aktuellen Studien haben zeigen können, dass ein konsequentes Umsetzen dieses Bündels mit einer geringeren Sepsissterblichkeit einhergeht^{112 232-234}.

Fortführende Maßnahmen zur hämodynamischen Stabilisierung

- Obwohl keine gesicherten Daten vorliegen, wird auch im weiteren Verlauf eine Orientierung an den o.g. Maßnahmen **empfohlen**.
→ **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Volumentherapie

- Nach der gegenwärtigen Datenlage kann der Einsatz von HAES-Lösungen (200/0.5 und 200/0.62) bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock **nicht empfohlen** werden.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ia für ²³⁵⁻²³⁸)

Kommentar: In der randomisierten, multizentrischen VISEP-Studie konnte bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock gezeigt werden, dass mit einer modifizierten Ringerlaktatlösung eine nahezu gleich schnelle hämodynamische Stabilisierung und Optimierung des Sauerstofftransports zu erzielen ist wie mit einer hyperonkotischen HydroxyäthylstärkeLösung (HAES 200/0,5). Das hierzu erforderliche kristalloide Volumen war lediglich 30-40% höher als der Bedarf an kolloidalem Volumen. Auch in der randomisierten, multizentrischen SAFE Studie konnte gezeigt werden, dass bei hypovolämischen Intensivpatienten mit lediglich 30-40% mehr NaCl 0.9% Lösung die gleichen hämodynamischen Endpunkte erzielt werden können, wie mit einer 4%igen Humanalbuminlösung. In einer weiteren randomisierten multizentrischen Studie, in welcher der Einfluss einer hyperonkotischen HydroxyäthylstärkeLösung (HAES 200/0,6) im Vergleich zu einer 3%igen Gelatinelösung auf die Entwicklung eines akuten Nierenversagens bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock untersucht wurde, zeigte sich eine um 19% höhere Inzidenz eines akuten Nierenversagens unter HAES 200/0.6. ²³⁶ In der VISEP Studie fand sich beim Vergleich einer modifizierten Ringerlaktatlösung mit HAES 10% 200/0.5 eine um 12% erhöhte Inzidenz von akutem Nierenversagen und eine Verdopplung der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahren unter HAES 200/0.5. Die negativen Effekte auf die Nierenfunktion waren dosisabhängig, traten jedoch auch bei Patienten auf, bei denen eine Tagesdosis von 22ml/kg KG pro Tag nie überschritten wurde sowie bei einer kumulativen Dosis von lediglich 48ml/kg/KG. Patienten mit einer höheren kumulativen HAES Gabe (136ml/kg KG) hatten eine um 17% höhere 90 Tage Sterblichkeit. In der SAFE-Studie zeigte sich in einer Subgruppe von 1620 Patienten mit Sepsis ein Trend zu einer reduzierten 28-Tage-Sterblichkeit unter Humanalbumintherapie als Volumenersatz (788 Patienten; p=0.088) ²³⁹. Vergleichende Untersuchungen von Gelatinelösungen mit kristalloiden Lösungen oder mit Humanalbumin liegen für Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht vor. Daten zur Sicherheit von „moderneren“ niedermolekularen HAES Lösungen und Gelatinelösungen bei schwerer Sepsis bzw. septischem Schock fehlen ^{237,238}, sind aber vor allem in Hinsicht auf die kumulative Dosis (>50 ml/kg KG) dringend erforderlich, siehe <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/NewDrugApplicationsNDAs/UCM163909.pdf>.

- Nach der gegenwärtigen Datenlage kann der Einsatz von niedermolekularen HAES-Lösungen und anderen künstlichen kolloidalen Lösungen bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock **nicht empfohlen** werden.
 - **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock kann eine Gabe von Humanalbumin **erwogen** werden.
 - **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Wir *empfehlen* zur hämodynamischen Stabilisierung einen Volumenersatz mit kristalloiden Lösungen.
 - **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ib für ²³⁵)

Therapie mit Inotropika und Vasopressoren

- Besteht trotz Volumentherapie weiterhin ein eingeschränktes Herzzeitvolumen, *empfehlen* wir Dobutamin als Katecholamin der ersten Wahl ²⁴⁰.
 - **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Besteht trotz einer Behandlung mit Dobutamin weiterhin eine linksventrikuläre Pumpfunktionstörung kann eine Therapie mit Adrenalin, Phosphodiesterasehemmern oder Levosimendan, **erwogen** werden.
 - **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar: Phosphodiesterasehemmer und Levosimendan können die im septischen Schock typische arterielle Vasodilatation noch verstärken und den Vasopressorbedarf erheblich steigern.
- Eine prinzipielle Anhebung des Herzzeitvolumens auf prädefinierte supranormale Zielgrößen (Konzept der „supramaximalen Sauerstoffversorgung“) kann **nicht empfohlen** werden ²⁴¹⁻²⁴³.
 - **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für ²⁴²)
- Die Verwendung von Dopexamin in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock kann **nicht empfohlen** werden ²⁴⁴⁻²⁴⁸.
 - **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Wenn die Volumentherapie nicht ausreicht, einen adäquaten arteriellen Mitteldruck (>65 mmHg) zu erzielen, bzw. die Organperfusion aufrecht zu erhalten, wird **empfohlen**, vasopressorische Katecholamine anzuwenden.
 - **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic)

Kommentar: Bei einigen Patienten (z. B. bei vorbestehender arterieller Hypertonie) kann ein höherer Mitteldruck sinnvoll sein.
- Die momentane Datenlage erlaubt eine eindeutige Empfehlung eines bestimmten Vasopressors nicht ²⁴⁹. Wir *empfehlen* den Einsatz von Noradrenalin als Substanz der ersten Wahl ^{240 250}.
 - **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad IIb)

Kommentar: Eine Vasopressortherapie kann bei lebensbedrohlicher Hypotension kurzfristig auch dann notwendig sein, wenn die Volumentherapie noch nicht ausgeschöpft ist. Für Adrenalin gibt es Hinweise für negative Auswirkungen auf die gastrointestinale Perfusion^{181, 182}. Eine randomisierte multizentrische Studie an 330 Patienten hat jedoch keinen Unterschied zwischen einer Kombinationstherapie mit Dobutamin/Noradrenalin und einer Monotherapie mit Adrenalin bezgl. der 28-Tage-Sterblichkeit aufgezeigt²⁵¹. Eine Kombination von Adrenalin und Dobutamin ist nicht zu empfehlen²⁵².

- Die routinemäßige Anwendung von Vasopressin kann **nicht empfohlen** werden.

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

Kommentar: Vasopressin kann den arteriellen Blutdruck bei Patienten mit septischem Schock steigern²⁵³⁻²⁵⁶, führt aber zu einer deutlichen Reduktion des Herzzeitvolumens und einer Umverteilung regionaler Blutflüsse. Bei Dosierungen >0,04 U/min wurden Myokardischämien, Abfälle des Herzzeitvolumens, Herzstillstand und ischämische Hautläsionen beschrieben^{255, 257}. Nach Ergebnissen der VASST-Studie ist Vasopressin, wenn überhaupt bei Patienten mit einer niedrigen Noradrenalinosis (<15 µg pro Minute) vorteilhaft²⁵⁸. Darüber hinaus ist das in der VASST-Studie untersuchte Patientengut mit septischem Schock aufgrund vielfältiger Ausschlusskriterien nicht repräsentativ für die klinische Praxis.

- Der Einsatz von niedrig dosiertem Dopamin (5 µg·kg⁻¹·min⁻¹) zur Nephroprotektion kann **nicht empfohlen** werden, da weder positive Effekte auf die Nierenfunktion noch auf das Überleben von Intensivpatienten nachgewiesen werden konnten und Dopamin unerwünschte endokrinologische und immunologische Nebenwirkungen hat²⁵⁹⁻²⁶⁴.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ia für²⁶³)

Nierenersatzverfahren

Vorbemerkungen: Der Eintritt eines akuten Nierenversagens (ANV) bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Letalität dieser Patienten²⁶⁵. Eine Optimierung der systemischen Hämodynamik ist die wichtigste Maßnahme, um die Entwicklung und Progression eines ANV günstig zu beeinflussen.

- Diuretika führen zu keiner Verbesserung der Nierenfunktion, auch gibt es keine Evidenz, dass Diuretika das „outcome“ eines ANV günstig beeinflussen. Eine Diuretikagabe kann **erwogen** werden, um die Reaktion der Niere nach adäquater Volumentherapie zu testen, oder um bei erhaltener Diurese das Volumenmanagement zu erleichtern.

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

AKI Stadium	Serum-Kreatinin Kriterien Veränderungen in <48 h	Urinfluss Kriterien
1	Anstieg des Serum-Kreatinins ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 µmol/l) oder Anstieg ≥ 1.5 bis 2.0-fach von „baseline“	< 0.5 ml/kg/h für > 6h

2	Anstieg des Serum-Kreatinins > 2.0-3.0- fach von „baseline“	< 0.5 ml/kg/h für > 12h
3	Anstieg des Serum-Kreatinins > 3.0-fach von „baseline“ (oder Serum-Kreatinin \geq 4.0 mg/dl [\geq 354 μ mol/l]) mit einem akuten Anstieg \geq 0.5 mg/dl [44 μ mol/l] oder alle Patienten mit akuter Notwendigkeit eines Nierenersatzes	< 0.3 ml/kg/h für > 24 h oder Anurie für > 12h

Tabelle 5: Definition des ANV - Acute Kidney Injury (AKI) Kriterien ²⁶⁶

- Bei nicht ausreichender Diurese oder Beginn eines Nierenersatzes wird **nicht empfohlen**, Diuretika weiter zu verabreichen, um Nebenwirkungen wie Ototoxizität zu vermeiden.

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

- Bei Patienten mit ANV im Rahmen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks ist ein kontinuierliches, *konvektives* venovenöses Nierenersatzverfahren (CVVH) einem intermittierendem diffusivem Verfahren (intermittierende Hämodialyse, IHD) als gleichwertig zu **empfehlen**.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ib für ²⁶⁷ und IIa für ^{268 269})

Kommentar: Zwei Metaanalysen unter Berücksichtigung zahlreicher nicht-randomisierte Studien an kleinen Patientenzahlen zeigten keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Letalität von Patienten, die mit kontinuierlichen vs. intermittierenden Nierenersatzverfahren behandelt wurden ^{268 269}. Auch wenn diese Analysen ausschliesslich randomisierte Studien berücksichtigten, zeigte sich kein Unterschied ²⁶⁹. Bisher wurden fünf prospektive, randomisierte Studien zu diesem Thema publiziert ^{267 270-273}. Vier davon zeigten keinen Unterschied in der Letalität, eine Studie fand eine signifikant höhere Letalität in der Gruppe der Patienten die mit einem kontinuierlichem Nierenersatzverfahren behandelt wurden ²⁷². Allerdings waren die Patienten in dieser Studie nicht balanciert randomisiert worden, so wiesen Patienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren bereits bei Studieneinschluss eine höheren Krankheitsschweregrad auf. Die neueste und größte Studie schloss 360 Patienten mit ANV und Multiorganversagen ein, davon hatten 69% in der IHD-Gruppe und 56% in der CVVH Gruppe eine Sepsis als Ursache für das ANV. Ein Unterschied bzgl. der Letalität fand sich zwischen den beiden Gruppen nicht ²⁶⁷.

- Bei hämodynamisch instabilen Patienten wird eine CVVH **empfohlen**, da dieses Verfahren Vergleich zu einer konventionellen IHD besser verträglich ist ²⁷⁴ und die Flüssigkeitsbilanzierung erleichtert ^{270 272}.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für ^{270 272 274})

- Durch Modifikation einer IHD (z.B. längere Dialysezeiten, gekühltes Dialysat, reduzierter Blut und Dialysatfluss) kann eine einer CVVH gleichwertige hämodynamische Stabilität erreicht werden ^{267 275 276}.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ib für ²⁶⁷ und II a für ^{275 276})

Kommentar: Bzgl. der hämodynamischen Toleranz der einzelnen Nierenersatzverfahren, gibt es derzeit keine eindeutigen Hinweise, welche eine Überlegenheit kontinuierlicher Verfahren belegen. Zwei prospektive Studien berichten allerdings über eine bessere hämodynamische Toleranz mit CVVH^{270 274}, jedoch ohne eine Verbesserung der Organperfusion²⁷⁴ oder einen Überlebensvorteil²⁷⁰ aufzeigen zu können. Vier weitere prospektive Studien fanden keinen signifikanten Unterschied im mittleren arteriellen Blutdruck oder Abfall des systolischen Blutdruckes zwischen den beiden Methoden^{267 271 273 277}. Die hämodynamische Toleranz intermittierender Verfahren lässt sich durch Modifikationen wie z.B. längere Dialysezeiten, gekühltes Dialysat, reduzierter Blut- und Dialysatfluss deutlich verbessern und damit der hämodynamischen Toleranz kontinuierlicher Verfahren angleichen^{267 275 276}. Bzgl. der Flüssigkeitsbilanzierung zeigten 2 Studien eine signifikante Verbesserung der Bilanzziele durch den Einsatz kontinuierlicher Nierenersatzverfahren^{270 272}.

- Um eine urämische Stoffwechsellage zu vermeiden, wird **empfohlen**, bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock und bestehendem oligurischem ANV frühzeitig ein Nierenersatzverfahren einzuleiten.

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

Kommentar: Zur Frage eines „frühen“ oder „späten“ Beginns kann aufgrund wenig robuster Daten keine klare Empfehlung gegeben werden. Der Beginn muss oft individuell entschieden werden. Um metabolische Entgleisungen und urämische Komplikationen zu vermeiden, sollte bei schwerst kranken Patienten mit einem sich rasch entwickelnden ANV und persistierender Oligurie (<500ml/pro 24 Stunden über 6-24 Stunden trotz Therapie) der Beginn eines Nierenersatzverfahrens nicht verzögert werden.

- Bei kritisch kranken Patienten mit ANV wird eine ausreichend hohe Dosis eines Nierenersatzverfahrens (CVVH oder CVVHDF: mindestens >20ml/kg/pro Stunde Ultrafiltrationsrate; IHD: mindestens 3mal/proWoche; Kt/V_{urea} 1.2 -1.4) **empfohlen**. Eine Intensivierung der Dosis (CVVHDF 35ml/kg/pro Stunde, IHD täglich) ist nach aktuellen Studien nicht mit einer Reduktion der Sterblichkeit dieser Patienten verbunden^{278 279}.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ib für²⁸⁰)

Kommentar: Sechs randomisierte, kontrollierte Studien haben die Frage untersucht, ob die verwendete Dosis des jeweiligen Nierenersatzverfahrens die Letalität bei kritisch kranken Patienten mit akutem Nierenversagen günstig beeinflusst²⁸⁰⁻²⁸⁵. Drei Studien wiesen eine Letalitätsreduktion bei Patienten nach, welche mit einer höheren Dosis des Nierenersatzverfahrens (CVVH 35ml/kg/pro Stunde Ultrafiltration^{282 283}, (IHD täglich²⁸⁴. Jedoch konnte in drei Studien diesbezgl. kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden^{280 281 285}. Keine dieser Studien wurde a priori bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock durchgeführt. Im Gegensatz zu den anderen Studien, wiesen jedoch in der größten und aktuellsten Studie 63% der Patienten eine Sepsis auf²⁸⁰. In dieser Studie war die Intensivierung der Dosis des Nierenersatzverfahrens (CVVHDF 35ml/kg/pro Stunde oder tägliche IHD) nicht mit einer Letalitätsreduktion - verglichen mit einer konventionellen Dosis (CVVHDF

20ml/kg/pro Stunde Dialyse 3 mal/Woche mit $Kt/V_{urea} > 1.2-1.4$ pro IHD Sitzung) - verbunden.

- Konventionelle Nierenersatzverfahren (CVVH und IHD) sind nicht geeignet, die Plasmakonzentrationen von Entzündungsmediatoren bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock signifikant zu beeinflussen²⁸⁶⁻²⁸⁸. Über eine renale Indikation hinaus kann ihr Einsatz daher **nicht empfohlen** werden.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für²⁸⁶)

Kommentar: Dagegen sind neuere extrakorporale Verfahren mit dem Ziel einer gesteigerten Elimination von Entzündungsmediatoren wie z.B. „high volume“ Hämofiltration (HVHF), „high cut-off“ Hämofiltration, oder adsorptive Verfahren (z.B. Endotoxinadsorption, Immunadsorption), zwar prinzipiell geeignet, die Plasmakonzentrationen bestimmter Mediatoren zu beeinflussen. Nutzen und Gefahren dieser Methoden für den septischen Patienten, müssen jedoch in randomisierten „outcome“ Studien überprüft werden. Außerhalb von Studien kann der Einsatz dieser Verfahren zur Therapie der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks derzeit jedoch nicht empfohlen werden.

Airway-Management und Beatmung

ALI	PaO ₂ /FIO ₂ ≤300 mmHg; bilaterale Infiltrate im Röntgenthorax; PCWP <18 mmHg bzw. kein Anhalt für Linksherzversagen
ARDS	PaO ₂ /FIO ₂ ≤200 mmHg; bilaterale Infiltrate im Röntgenthorax; PCWP <18mmHg bzw. kein Anhalt für Linksherzversagen

Tabelle 6: Definition des Acute Lung Injury (ALI) und des Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

- Es wird **empfohlen**, die oximetrische Sauerstoffsättigung bei über 90% zu halten²⁸⁹.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic)

- Es wird **empfohlen**, Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock frühzeitig zu beatmen.

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

Kommentar: Zu den Indikationen gehören schwere Tachypnoe (Atemfrequenz > 35/min), muskuläre Erschöpfung (Einsatz der Atemhilfsmuskulatur), eingeschränkte Vigilanz und ein Sättigungsabfall ≤90% trotz Sauerstoffinsufflation.

- Kontrollierte Beatmung									
- Tidalvolumen auf 6 ml/kg Standardköpergewicht* reduzieren									
- Plateaudruck unter 30 cm H ₂ O halten									
- Tidalvolumen auf bis zu 4 ml/kg Sollgewicht reduzieren, um den Plateaudruck unter 30 cm H ₂ O zu halten.									
- SaO ₂ bzw. SpO ₂ zwischen 90%–95% halten.									
- Voraussichtlicher PEEP in Abhängigkeit von der FiO ₂									
FiO ₂	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	

PEEP	5	5–8	8–10	10	10–14	14	14–18	20–24
* Berechnung des Standardkörpergewichts: $\text{Gewicht}_{\text{Männer}} [\text{kg}] = 50 + 0,91(\text{Größe} [\text{cm}] - 152,4)$; $\text{Gewicht}_{\text{Frauen}} [\text{kg}] = 45,5 + 0,91(\text{Größe} [\text{cm}] - 152,4)$								

Tabelle 7: Beatmungsmanagement von Patienten mit ALI/ARDS gemäß den Empfehlungen des ARDSNET²⁹⁰, modifiziert nach²³.

- Es wird **empfohlen**, Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und ALI/ARDS mit einem niedrigen Atemzugvolumen (von 6 ml/kg Standardkörpergewicht) und einem Plateaudruck von <30 cmH₂O zu beatmen (s. Tabelle 3)^{290 291}

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ib für^{290 292})

Kommentar: Bei allen beatmeten Patienten sollte das Standardkörpergewicht (s. Tabelle 5) routinemäßig bestimmt werden. Bei ca. 30% der Patienten mit schwerem ARDS können auch Atemzugvolumina von 6 ml/kg KG zu einer Überblähung führen. Diese sollte mit einem niedrigeren Tidalvolumen beatmet werden²⁹³. Selbst bei niedrigem Plateaudruck führt eine Beatmung mit hohen Atemzugvolumina zu einer erhöhten Letalität²⁹⁴
- Es wird **empfohlen**, eine mechanische Beatmung immer mit positiv endexpiratorischen Drücken (PEEP) durchzuführen²⁹¹.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ic)

Kommentar: Über die Höhe des PEEP kann zurzeit keine Empfehlung gegeben werden. Die in Tabelle 5 genannten Werte gelten als Orientierung.
- Es wird **empfohlen**, bei beatmeten Patienten mit ALI/ARDS, die bei niedrigen Tidalvolumina hohe pCO₂-Werte aufweisen, eine Hyperkapnie zu tolerieren^{295 296}.

→ **Empfehlung Grad D** (Evidenzgrad IIIb²⁹⁵)

Kommentar: Eine permissive Hyperkapnie sollte nur bis zu einem pH-Wert von 7,2 ohne Pufferung durchgeführt werden²⁹⁷.
- Bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck besteht eine relative Kontraindikation für eine permissive Hyperkapnie. Es wird **empfohlen**, eine Behandlung nur unter Kontrolle des intrakraniellen Drucks und Abwägen der Risiken durchzuführen.

→ **Empfehlung Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Eine Bauchlagerung bzw. 135 Grad Seitenlage bei schweren Oxygenierungsstörungen (PaO₂/FiO₂ ≤ 88 mmHg) wird **empfohlen**.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad IIb für²⁹⁸)

Kommentar: Eine Bauchlagerung bzw. 135 Grad Seitenlage kann die Oxygenierung signifikant verbessern. Allerdings konnte ein Überlebensvorteil von Patienten nur bei schwerem ARDS nachgewiesen werden^{298 299}
- Eine routinemäßige Therapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) kann **nicht empfohlen** werden.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ib für ^{300 301})

Kommentar: Durch die Gabe von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) konnte bei Intensivpatienten mit ALI/ARDS kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden ³⁰⁰⁻³⁰².

- Es wird **empfohlen**, alle Patienten, die hämodynamisch stabil, ansprechbar und ausreichend oxygeniert sind, einmal pro Tag einem Spontanatmungsversuch zu unterziehen, um die Möglichkeit zu einer Extubation zu überprüfen ³⁰³⁻³⁰⁵ (siehe Abbildung 1 als Beispiel).

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ib für ^{304 305})

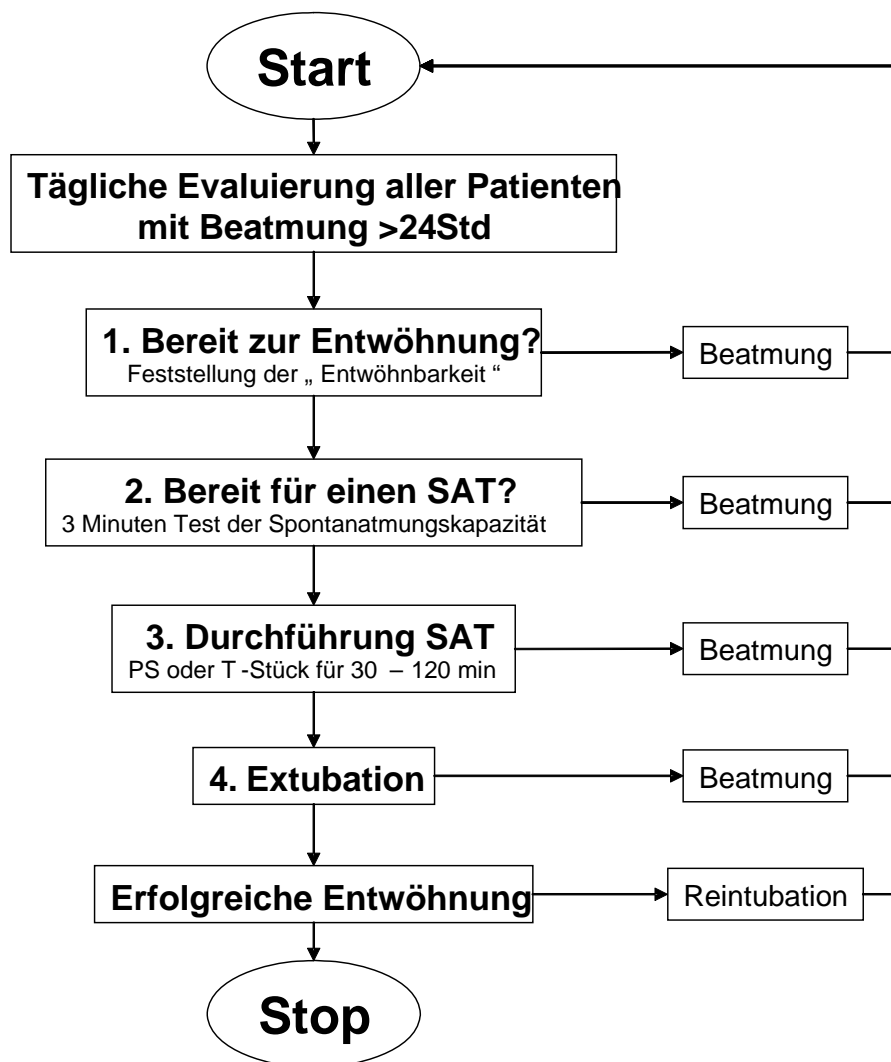


Abbildung 1: Beispiel eines Weaning-Schema's nach Kuhlen (modifiziert nach ^{303 306})

SAT= Spontanatmungstest

8. Adjunktive Therapie

Definition

Eine adjunktive Therapie ist eine Behandlung gemeinsam mit und zusätzlich zur kausalen und supportiven Therapie der Sepsis

Glukokortikosteroide

- Eine Behandlung mit hochdosierten Glukokortikosteroiden wird in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schocks **nicht empfohlen** ^{307 308}.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ib für ^{307 308})

- Niedrig dosiertes intravenös verabreichtes Hydrokortison in einer Dosierung von 200 – 300 mg/Tag kann nach der gegenwärtigen Datenlage in der Behandlung von Patienten mit septischem Schock **nicht** mehr **empfohlen** werden.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ib für ³⁰⁹).

Kommentar: Die bisherige Empfehlung zur Gabe von Hydrokortison beruhte im wesentlichen auf den Ergebnissen einer randomisierten, multizentrischen, placebo-kontrollierten Studie, in der Hydrokortison in einer Dosierung von 50 mg i.v. 6 stl. plus Fludrokortison 50 mg p.o. 24 stl. oder Placebo über 7 Tage verabreicht wurde. Vorher wurde ein ACTH-Stimulationstest mit 250 µg Kortikotropin durchgeführt, um Pat. mit „relativer NNR-Insuffizienz“ zu identifizieren („Non-Responder“: ≤ 9 ug/dL Anstieg im Plasma-Cortisol nach 30 oder 60 min). Es wurde über eine Reduktion der 28-Tage Letalität von 63% auf 53% bei Non-Respondern berichtet, welche allerdings erst nach einer komplexen Cox-Adjustierung um 6 Variablen nachweisbar war ($p=0,04$). Bei den Respondern war der Effekt umgekehrt (61% vs 53%), aufgrund der kleinen Fallzahl jedoch nicht signifikant. Auch im Gesamtkollektiv war kein Unterschied nachweisbar. In der europäischen multizentrischen CORTICUS-Studie wurde auf der Basis von 499 Patienten weder ein Effekt von Hydrokortison auf die 28-Tage Letalität (39,2% versus 36,1%) bei Non-Respondern, noch im Gesamtkollektiv aufgezeigt. Da neben mehr Superinfektionen auch eine erhöhte Rate von Hyperglykämien und –natriämien durch Hydrokortison beobachtet wurde, empfehlen die Autoren dieser Studie, Hydrokortison nicht mehr in der Routinetherapie von Patienten mit septischem Schock zu verwenden.

- Der Einsatz von niedrig dosiertes Hydrokortison in einer Dosierung von 200 – 300 mg/Tag kann bei Patienten mit therapiefraktärem septischem Schock, die trotz Volumentherapie und Vasopressorentherapie in hoher Dosis nicht zu stabilisieren sind, als ultima ratio Therapie **erwogen** werden.

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

Kommentar: Bezgl einer Therapiedauer von mehr als 7 Tagen liegen keine Erfahrungen vor. Potenzielle Nebenwirkungen der Therapie sind: Hyperglykämie (erhöhte Dosen von Insulin erforderlich) und Hypernatriämie (aufgrund der intrinsischen mineralokortikoiden Wirkung von Hydrokortison). Eine Kortisolbestimmung vor Einleitung einer Therapie mit Hydrocortison kann derzeit nicht mehr empfohlen werden, da unklar ist, welche Plasma-Cortisol-Schwellenwerte für die Diagnose einer relativen Nebenrindeninsuffizienz bei Patienten mit septischem Schock Gültigkeit haben. Ein nach einem Kortisol-Stimulationstest mit 250 µg

Kortikotropin ausbleibender Anstieg des Plasma-Kortisols $\geq 9,0 \mu\text{g/dl}$ hat keine prognostische Bedeutung³¹⁰. Die Inter-Assay-Varianz der Kortisolbestimmungen variiert erheblich³¹¹. Biologisch aktiv ist lediglich das freie Kortisol (10% des Gesamt-Kortisols)³¹². Die verfügbaren Assays messen jedoch das an Globulin und Albumin gebundene Kortisol, wodurch bei hypalbuminämischen Patienten falsch niedrige Kortisolkonzentrationen gemessen werden können³¹³. Hydrokortison in einer Dosierung von 200 – 300 mg/Tag kann als Bolus 3-4 x täglich oder als Dauerinfusion verabreicht werden, wobei eine kontinuierliche Infusion bevorzugt werden sollte (z.B. Vermeidung von Hyperglykämien). Nach Einstellung der Hydrokortison-Behandlung wurden hämodynamische und immunologische rebound-Phänomene beschrieben³¹⁴. Eine ausschleichende Beendigung der Therapie nach klinischem Ermessen wird daher empfohlen.

Insulintherapie

- Eine intensivierete intravenöse Insulintherapie zur Senkung erhöhter Glukosespiegel (Schwellenwert von $>110\text{mg/dl}$ [$>6,1 \text{ mmol/l}$]) wird bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock **nicht empfohlen**.

→ **Empfehlung: Grad B** (Evidenzgrad Ib für VISEP)

***Kommentar:** In der multizentrischen randomisierten VISEP - Studie konnten weder günstige Effekte einer intensivierten Insulintherapie auf die Morbidität noch auf die Letalität von Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock aufgezeigt werden. Dagegen war die Rate an schweren Hypoglykämien unter einer intensivierten Insulintherapie um den Faktor 6 erhöht²³⁵.*

- Eine intravenöse Insulintherapie zur Senkung erhöhter Glukosespiegel (Schwellenwert von $>150 \text{ mg/dl}$ [$>8,3 \text{ mmol/l}$]) kann bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock **erwogen** werden⁴.

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

***Kommentar:** Bei erhöhten Blutzuckerwerten sollte zunächst die parenteral zugeführte Glukosemenge evtl. reduziert und die Indikation einer evtl. bestehenden Medikation mit Glukokortikosteroiden überprüft werden. Bei Patienten mit bereits manifester schwerer Sepsis bzw. septischen Schock, bei älteren Patienten (>60 Jahre), bei internistischen Patienten und bei Patienten mit ansonsten hoher Krankheitsschwere besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie bei der Anwendung einer Insulintherapie in der Intensivmedizin. Vermutlich ist das Risiko schwerer Hypoglykämien durch eine moderate intravenöse Insulintherapie geringer. Ob eine moderatere Einstellung der Blutglukose vorteilhaft ist, ist derzeit nicht bekannt. Eine engmaschige initial (1-2 stündliche) bettseitige Kontrolle der Blutglukose ist jedoch auch hier zwingend erforderlich. Die Messung der Glukosekonzentration im Vollblut gehört u.a. wegen ihrer Abhängigkeit vom aktuellen Hämatokrit zu den komplexesten Laborbestimmungen bei intensivmedizinischen Patienten¹³². Aufgrund der mangelnden Präzision (Variationskoeffizient bis $>20\%$) und geringen Sensitivität im*

⁴ Aufgrund der – nach Abschluss des Konsentierungsverfahrens der vorliegenden Leitlinie – publizierten Ergebnisse im Kontrollarm der NICE-SUGAR Studie hat die Surviving Sepsis Campaign vor kurzem einen Schwellenwert von $>180 \text{ mg/dl}$ ($10,0 \text{ mmol/l}$) vorgeschlagen.

hypoglykämischen Messbereich der gegenwärtig verfügbaren Messgeräte zur Bestimmung der Glukosekonzentration im Vollblut, sollten nur Geräte zur Anwendung kommen, welche die sichere und frühzeitige Detektion einer Hypoglykämie gewährleisten. Nach aktuellen Studien ist das Ausmass der intraindividuellen Variabilität der Blutglukosekonzentration bei kritisch kranken Patienten offenbar ein wichtigerer prognostischer Index als das arithmetische 24-Stundenmittel³¹⁵. Die Notwendigkeit möglichst engmaschig Informationen über die Glukosekonzentration zu erhalten, unterstreicht wie wichtig kontinuierliche Messverfahren in Zukunft sein könnten. Diese Verfahren befinden sich derzeit bereits in einem fortgeschrittenen Zustand der Entwicklung.

Rekombinantes aktiviertes Protein C (rhAPC)

- Bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und hohem Sterberisiko wird der Einsatz von rhAPC für solche Patienten **empfohlen**, welche keine Kontraindikationen für die Anwendung von rhAPC aufweisen.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad 1c für³¹⁶)

Kommentar: Das Sterberisiko ist in der Regel bei Patienten mit septischem Schock, Mehrfachorganversagen bzw. einem APACHE II Score bei Aufnahme von >25 Punkten erhöht

- Bei Patienten mit schwerer Sepsis und niedrigem Sterberisiko wird der Einsatz von rhAPC **nicht empfohlen**, dieses sind in der Regel Patienten mit einem APACHE II Score bei Aufnahme von <25 Punkten, oder mit Versagen eines einzigen Organsystems.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad 1a für^{316 317})

Kommentar: Die Rationale für den Einsatz für rhAPC basiert auf 2 kontrollierten randomisierten Studien^{316 317}, weitere Daten zur Sicherheit basieren auf nicht randomisierten Studien, die nach der Zulassung erfolgten³¹⁸. Die PROWESS Studie, welche frühzeitig wegen Wirksamkeit gestoppt wurde, zeigte eine 6,1%ige absolute Reduzierung der 28 Tage-Sterblichkeit. In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass Patienten mit höherem Sterberisiko (APACHE II Score >25 oder mit Mehrfachorganversagen) stärker von der Substanz profitieren als Patienten mit geringerem Sterberisiko. Subgruppenanalysen legen auch nahe, dass Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und hohem Sterberisiko am meisten von der Substanz profitieren, während bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen und nosokomialen Pneumonien die Letalitätsreduktion durch rhAPC geringer ist. Trotz der Problematik, welche der Interpretation von Subgruppenanalysen zu Grunde liegt³¹⁹ erfolgte die Zulassung der Substanz für die Patienten mit höherem Krankheitsrisiko durch die FDA mit der Auflage, weitere Daten zur Sicherheit bei Patienten mit niedrigerem Krankheitsrisiko zu generieren. In Europa erfolgte die Zulassung für Patienten mit Mehrfachorganversagen. Die europäischen Zulassungsbehörden begrenzten die Zulassung zeitlich und unterwarfen sie einem jährlichen Überprüfungsprozess hinsichtlich

neuer Daten. Inzwischen liegen mit der ADDRESS Studie weitere Daten zu Patienten mit niedrigem Sterberisiko vor.⁵

- Ein Aussetzen einer Behandlung mit Heparin zur Thromboseprophylaxe unter einer Behandlung mit rhAPC wird **nicht empfohlen**.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ib für ³²⁰)

Kommentar: Entgegen ursprünglicher Annahmen ist durch die gleichzeitige Gabe von Heparin das Blutungsrisiko nicht erhöht ³²⁰.

Antithrombin

- Eine Behandlung mit Antithrombin wird **nicht empfohlen**.

→ **Empfehlung Grad B** (gemäß Evidenzgrad Ib für ³²¹)

Kommentar: Eine hochdosierte Therapie mit Antithrombin führte in einer Phase-III Studie nicht zu einer Senkung der 28-Tage-Letalität bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ³²¹. Möglicherweise wird die fehlende Wirksamkeit von Antithrombin bei Patienten mit schwerer Sepsis durch eine Begleitbehandlung mit Heparin verursacht ³²¹. Auch unter Antithrombin ist das Blutungsrisiko erhöht.

Immunglobuline

Vorbemerkung: In eine jüngste Metaanalyse ³²² wurden 27 Studien mit Immunglobulinen einbezogen. Sie ist die einzige, in der die Studien getrennt für Erwachsene und Neugeborene ausgewertet und zusätzlich Untergruppen für Studien mit IgM-angereicherten Immunglobulinen (ivIgGAM) und mit nicht IgM-angereicherten Immunglobulinen (ivIgG) gebildet wurden. Bei den Erwachsenen ergaben 8 Studien, die mit ivIgGAM an 560 Patienten durchgeführt wurden, ein gepooltes relatives Sterberisiko von 0,64 (95% CI 0,54 – 0,84). Dagegen betrug der gepoolte Effekt von 7 Studien, die mit ivIgG an 932 Patienten durchgeführt wurden, 0,85 (95% CI 0,73 – 0,99).

- Der Einsatz von ivIgGMA in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock kann **erwogen** werden.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad Ia für ³²²)

Kommentar: Die Experten sind bezgl. dieser Empfehlung unterschiedlicher Auffassung. Der Empfehlung liegt eine Metaanalyse aus dem Jahre 2007 zugrunde ³²². Eine im gleichen Heft von Crit Care Med 2007 publizierte weitere Metaanalyse ³²³ nimmt jedoch eine andere Qualitätsbewertung der Studien vor, kommt zu anderen Ergebnissen und empfiehlt eine qualitativ hochwertige, adäquat gepowerte und transparent dargelegte Studie zum Stellenwert einer Therapie mit ivIg durchzuführen.

- Der Einsatz von ivIgG in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock wird **nicht empfohlen**.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad Ia für ^{322 324})

⁵ Der Auflage der Zulassungsbehörde EMEA folgend, führt der Hersteller gegenwärtig eine multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie an 1.500 Patienten mit septischem Schock durch. Der Prüfplan zu dieser Studie wurde im Vorfeld veröffentlicht (Intensive Care Med, 2008 34:1935-1947).

Kommentar: In der genannten Metaanalyse fielen die Ergebnisse sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den neugeborenen Patienten für die IgG Präparate jeweils schlechter aus als für IgGAM und erreichten bei den Erwachsenen gerade die Signifikanzgrenze. Darüber hinaus zeigte die SBITS Studie³²⁴ bei 624 Patienten keine Verbesserung der Überlebensrate.

Selen

- Der Einsatz von Selen in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock kann **erwogen** werden.

→ **Empfehlung Grad C** (Evidenzgrad Ia für³²⁵)

Kommentar: Zur Gabe von Selen (allein oder in Kombination mit anderen Antioxydantien) liegen zehn Studien mit kleiner Fallzahl und unterschiedlichen Indikationen vor. Eine Metaanalyse, die neun dieser Studien beinhaltete, zeigte einen signifikanten Letalitätsunterschied zugunsten von Selen³²⁵. Eine kürzlich veröffentlichte randomisierte Studie mit kleiner Fallzahl und hoher initialer Selen-Gabe zeigte jedoch keinen Letalitätsunterschied auf³²⁶. Zur endgültigen Klärung der Wirksamkeit von Selen ist eine große randomisierte multizentrische Studie erforderlich.

Andere Therapieansätze

- Ibuprofen³²⁷, Wachstumshormone³²⁸, Prostaglandine³²⁹⁻³³², Pentoxifyllin³³³⁻³³⁵, hoch dosiertes N-Acetylcystein³³⁶, Granulozyten-colony stimulating factor³³⁷⁻³⁴¹, Protein C – Konzentrate, werden in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock **nicht empfohlen**.

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

9. Andere supportive Therapien

Thromboseprophylaxe

- Obwohl zur Zeit keine randomisierte Studie bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock vorliegt, wird eine Thromboseprophylaxe mit unfractionierten (UH) oder niedermolekularen Heparinen (LMWH) **empfohlen**^{23 342}, da dieses Patientengut nur eine geringe kardiopulmonale Reserve für thromboembolische Komplikationen hat.

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

Kommentar: Patienten auf Intensivstationen weisen ein hohes Risiko für eine tiefe Venenthrombose³⁴³ auf, deren Häufigkeit sich durch eine medikamentöse Thromboseprophylaxe signifikant reduzieren lässt^{344 345}. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz muss die Dosis von LMWH adaptiert werden³⁴⁶. Näheres s. S3-Leitlinie zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (siehe: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/11/003-001.pdf>).

Ernährung und metabolische Kontrolle

- Für alle Patienten, die voraussichtlich nicht innerhalb von 3 Tagen vollständig mit normaler Kost ernährt werden können, wird eine künstliche Ernährung **empfohlen**. Dies gilt besonders bei Vorliegen eines reduzierten Ernährungsstatus.
→ **Empfehlung: Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- In der Sepsis ist eine verminderte Substratutilisation Ausdruck der Schwere der Erkrankung. Es wird **empfohlen**, die Höhe der Energiezufuhr vor allem nach der Substrattoleranz ungeachtet des geschätzten oder gemessenen Energiebedarfs zu richten.
→ **Empfehlung: Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Ernährung enteral vs. parenteral

- Grundsätzlich gilt, dass die enterale Ernährung die bevorzugte Form der Ernährung bei kritisch Kranken darstellt. Es wird **nicht empfohlen**, eine parenterale Ernährung durchzuführen, wenn eine ausreichende orale und/oder enterale Ernährung möglich ist³⁴⁷.
→ **Empfehlung: Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Es wird **nicht empfohlen**, Patienten ohne Zeichen der Mangelernährung, die voraussichtlich weniger als 5 Tage nicht ausreichend enteral ernährt werden können, vollständig parenteral zu ernähren³⁴⁷.
→ **Empfehlung: Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Kommentar: Studien an septischen Patienten existieren nicht. Eine Studie verglich den Einsatz von intravenöser Glukose mit vollständiger parenteraler Ernährung in post-operativen Patienten³⁴⁸. In einer Subgruppe, die nach wenigen Tagen enteral ernährbar war, traten in Patienten mit parenteraler Ernährung mehr Komplikationen auf und zeigten einen Trend zu einer gesteigerten Letalität. Somit sollte diese Gruppe nicht sofort vollständig parenteral ernährt werden, sondern eine basale tägliche Glukosezufuhr (150-200g) sollte sicher gestellt werden.

- Es wird **empfohlen**, Patienten von Anbeginn der Intensivtherapie parenteral zu ernähren, welche voraussichtlich auch nach einem Zeitraum von 5-7 Tagen nicht ausreichend oral oder enteral ernährt werden können³⁴⁷.
→ **Empfehlung: Grad B** (Evidenzgrad Ic)
- Es wird **empfohlen**, eine kombinierte enterale/parenterale Ernährung immer dann durchzuführen, wenn eine künstliche Ernährung indiziert ist und der Kalorienbedarf durch eingeschränkte enterale Toleranz bei bestehender Substratutilisation nicht ausreichend gedeckt werden kann. Dies gilt besonders, wenn die Kalorienzufuhr unter 60% des errechneten Bedarfs beträgt und ein zentralvenöser Zugang bereits vorhanden ist³⁴⁷.
→ **Empfehlung: Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- *Kommentar: Im Gegensatz zu anderen kritisch Kranken gibt es keine Studien, die spezifisch die Frage enterale versus parenterale Substratzufuhr bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock*

untersucht haben. Für kritisch Kranke, die enteral ernährbar sind, zeigen mehrere Metaanalysen den Vorteil der frühzeitigen enteralen Ernährung mit signifikant niedrigerer Rate infektiöser Komplikationen ohne Einfluß auf die Letalität^{349 350}. Der Anteil enteral ernährbarer Patienten steigt mit Implementierung eines Protokolls^{351 352}. In der Sepsis kann eine verminderte Belastbarkeit und Transportkapazität des Intestinums Teil der Erkrankung sein, so dass die enterale Zufuhr nur sehr vorsichtig gesteigert werden sollte. Eine Metaanalyse³⁵³ zeigte, dass bei unzureichender enteraler Ernährung eine frühzeitig begonnene parenterale Ernährung deutliche Vorteile in Bezug auf infektiöse Komplikationen und die Letalität aufweist. Dies spricht für eine additive enterale/parenterale Ernährung, sofern enteral nur ein geringer Teil des Bedarfs gedeckt werden kann.

Parenterale Ernährung

- Es wird **nicht empfohlen**, eine parenterale Ernährung durchzuführen, wenn eine ausreichende orale oder enterale Ernährung möglich ist.
→ **Empfehlung: Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Bei Patienten mit einer schweren Sepsis bzw. septischem Schock wird **empfohlen**, 30-50% der Non-Protein-Kalorien in Form von Fett zu verabreichen.
→ **Empfehlung: Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)
- Es wird **nicht empfohlen**, Lipidemulsionen mit ausschließlich langkettigen Triglyzeriden (LCT) zu verabreichen.
→ **Empfehlung: Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

***Kommentar:** Lipide werden im Gegensatz zur Glukose von septischen Patienten verstärkt oxidiert und sind unter diesen Bedingungen physiologische Energieträger^{354 355}. Ungünstige Auswirkungen wie eine höhere Komplikationsrate, längere Beatmungs-, ICU- und Krankenhausverweildauer sind nur bei Verwendung ausschließlich LCT haltiger Fettemulsionen aufgetreten³⁵⁶. Die langkettigen Triglyzeride enthalten vor allem mehrfach ungesättigte Omega-6 Fettsäuren mit hohem inflammatorischem Potential in der Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen. So ist die Gabe dieser Fettemulsionen im Rahmen der systemischen Entzündungsreaktion des kritisch Kranken als problematisch anzusehen.*

- Bei einer parenteralen Ernährung unbestimmter Dauer wird **empfohlen**, unmittelbar mit der täglichen Substitution von Vitaminen und Spurenelementen mit einem Standardsupplement zu beginnen.
→ **Empfehlung: Grad E** (Evidenzgrad V: Expertenmeinung)

Immunonutrition

- Für Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ist der Einsatz von immunnutritiven Formeln mit einem erhöhten Letalitätsrisiko assoziiert und kann daher **nicht empfohlen** werden.
→ **Empfehlung: Grad B** (Evidenzgrad Ib für³⁵⁷)

Kommentar: In einer Multicenterstudie an internistischen Intensivpatienten mit Sepsis zeigte sich bei Einsatz einer immunmodulierenden Diät eine signifikante Senkung der Letalität. Diese fand sich vor allem bei den Patienten mit einem APACHE-II Score zwischen 10-15, während bei Patienten mit höherem APACHE-II Score das Überleben in der Kontrollgruppe günstiger war ³⁵⁸. In einer weiteren Studie bei Patienten mit schwerer Sepsis war eine enteral mit Arginin, Omega-3-Fettsäuren und Antioxidanzien angereicherte Diät gegenüber der parenteral ernährten Kontrollgruppe mit einer signifikant höheren Letalität assoziiert ³⁵⁷. Diese Ergebnisse wurden in einer Metaanalyse der verfügbaren Studien bestätigt ³⁵⁹. In einer randomisierten Studie bei kritisch Kranken ohne schwere Sepsis ist die frühzeitige enterale Immunonutrition mit einer parenteralen Ernährung verglichen worden ³⁶⁰. Die enteral immunmodulierend ernährten Patienten entwickelten signifikant weniger Perioden einer schweren Sepsis oder eines schweren Schocks und hatten einen kürzeren Intensivaufenthalt. Die 28-Tage Letalität unterschied sich jedoch nicht signifikant. Da in dieser Studie eine standardenteral ernährte Gruppe fehlte, können diese Daten nur sehr eingeschränkt zugunsten der enteralen Immunonutrition interpretiert werden.

- Eine kontinuierliche enterale Ernährung mit Omega-3 Fettsäuren in Kombination mit Antioxidanzien kann **erwogen** werden.

→ **Empfehlung: Grad C** (Evidenzgrad Ib)

Kommentar: In einer monozentrischen Studie an 165 beatmeten Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ist bei Gabe einer enteralen mit Omega-3-Fettsäuren und Antioxidanzien angereicherten Diät neben einer Verbesserung der respiratorischen Parameter und der Verkürzung der Intensivliegedauer eine signifikant 19.4% niedrigere Letalität der supplementiert ernährten Patienten gezeigt worden ³⁶¹. Bereits früher war bei Patienten mit dieser Diät eine signifikant kürzere Beatmungs- und Intensivliegedauer gezeigt worden ³⁶². Nur ca. 30% der Patienten hatten jedoch eine schwere Sepsis als Auslöser des ARDS. Die signifikant günstigeren Beatmungsparameter (Horowitzquotient an Tag 4 und 7) sind bei Patienten mit Lungenversagen bestätigt worden ³⁶³.

Glutamin

- Es wird **empfohlen**, kritisch Kranken, welche ausschließlich parenteral ernährt werden, zusätzlich zur parenteralen Aminosäurezufuhr parenteral Glutamindipeptid zuzuführen.

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

Kommentar: Es existieren keine Studien, welche die parenterale oder enterale Zufuhr von Glutamin bei septischen Patienten untersucht haben. Acht Studien haben die parenterale Zufuhr von Glutamin bei Intensivpatienten untersucht ^{364 365}. Eine Metaanalyse der Daten zeigte einen positiven Effekt hinsichtlich der Letalität und des Auftretens von Infektionen. In zwei der Studien war der Effekt der parenteralen Glutamin-Gabe am besten bei Patienten zu dokumentieren, die 9-10 Tage parenteral ernährt wurden ³⁶⁶. Hierbei erhielten die Patienten zumeist eine Dosis von

0.3-0.4g/kg/KG/Tag erhalten (entsprechend 0.2-0.26g Glutamin/kg KG/Tag). Aktuell ist durch die parenterale Gabe von Glutamin bei kritisch Kranken eine Verbesserung der Glukosetoleranz und Insulinsensitivität mit signifikant niedrigerer Hyperglykämie- und Komplikationsrate gezeigt worden^{364 365}.

- Eine enterale Supplementierung mit Glutamin wird bei septischen Patienten **nicht empfohlen**.

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

Kommentar: Es fehlen Daten an septischen Patienten. Die enterale Gabe von glutaminsupplementierter Ernährung zeigte in der Metaanalyse eine Reduktion der Infektionen nur bei Trauma- und Verbrennungspatienten.³⁵⁹ In den USA und Kanada wurde bei kritisch Kranken 2006 eine multizentrische vierarmige Studie zur Gabe von Glutamin und Antioxidanzien allein und in Kombination versus einen Placebo (REDOXS) begonnen. Die Ergebnisse werden frühestens ab Ende 2010 zur Verfügung stehen³⁶⁷.

Ulkusprophylaxe

- Es wird **empfohlen**, bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock eine Stressulcusprophylaxe durchzuführen.

→ **Empfehlung: Grad B** (Evidenzgrad Ic)

Kommentar: Die Effektivität einer medikamentösen Stressulcusprophylaxe zur Verhinderung gastrointestinaler Blutungen ist beim Intensivpatienten erwiesen³⁶⁸⁻³⁷¹.

- Eine Stressulcusprophylaxe mit Histamin-2-Rezeptorblockern oder mit PPIs wird **empfohlen**^{370 372}.

→ **Empfehlung: Grad B** (Evidenzgrad Ib für^{371 372})

Kommentar: Die Prophylaxe mit PPI ist mit einem erhöhten Risiko nosokomialer Infektionen mit *Clostridium difficile* assoziiert und ist insbesondere in Kombination mit einer Antibiotikatherapie kritisch abzuwägen^{373 374}.

- Es wird **empfohlen**, eine Rezidivprophylaxe mit Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) durchzuführen.

→ **Empfehlung: Grad A** (Evidenzgrad Ia für³⁷⁵)

- Enterale Ernährung kann als unterstützende zusätzliche Maßnahme zur Stressulcusprophylaxe **empfohlen** werden³⁷⁶.

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

Bikarbonat bei Laktatazidose

- Eine Bikarbonat-Therapie zum Ausgleich einer hypoperfusions-induzierten Laktatazidose bei einem pH $\geq 7,15$ wird bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock **nicht empfohlen**.

→ **Empfehlung Grad D** (gemäß Evidenzgrad IIIb für^{377 378})

Kommentar: Verbesserungen des hämodynamischen Status oder ein rückläufiger Vasopressorbedarf waren in zwei Studien nicht nachweisbar^{377 378}. Studien zur Bikarbonat-Anwendung bei einem pH $\leq 7,15$ liegen nicht vor.

Blutprodukte

- Bei normalisierter Gewebepfusion und in Abwesenheit einer klinisch relevanten koronaren Herzerkrankung oder Blutung wird eine Behandlung mit Erythrozytenkonzentraten **empfohlen**, wenn der Hb unter 7,0 g/dl (4,4 mmol/l) fällt. Der Hb sollte dann auf 7,0-9,0 g/dl (4,4-5,6 mmol/l) angehoben werden.

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

Kommentar: Ein Transfusionstrigger von 7,0 g/dl (4,4 mmol/l) führt nicht zu einer erhöhten Letalität bei kritisch Kranken³⁷⁹. Bei Patienten mit schwerer Sepsis führt eine Bluttransfusion zwar zu einem Anstieg des O₂-Angebots, nicht aber zu einer Zunahme des O₂-Verbrauchs^{380 381}. Zu Erythrozytenersatz bei schwerer Sepsis oder septischem Schock und beeinträchtigter Gewebepfusion: s. Abschnitt *Hämodynamische Stabilisierung*²³.

Erythropoetin

- Erythropoetin wird zur Therapie einer Sepsis-assoziierten Anämie **nicht empfohlen**.

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

Kommentar: Die Gabe von Erythropoetin bei Intensivpatienten führt zu keiner signifikanten Reduktion des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten^{382 383}. Eine Sterblichkeitsreduktion durch die Gabe von Erythropoetin konnte bislang nur in einer Untergruppe von traumatologischen Intensivpatienten nachgewiesen werden^{382 383}. Spezielle Studien an Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock liegen zurzeit nicht vor.

Fresh Frozen Plasma (FFP)

- Die Gabe von FFP zur Korrektur von abnormen Gerinnungsparametern bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock wird **nicht empfohlen**.

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

Kommentar: Ein Transfusions-assoziiertes Lungenversagen (TRALI) tritt bei Intensivpatienten nach Gabe von Fresh Frozen Plasma (FFP) mit einer Häufigkeit von bis zu 8% auf³⁸³. Patienten mit einer Sepsis haben ein höheres Risiko ein TRALI nach FFP-Gabe zu entwickeln³⁸³. Es gibt daher keine Indikation für eine Anwendung von Fresh Frozen Plasma (FFP) in Abwesenheit einer klinisch manifesten Blutungsneigung³⁸⁴.

Sedation, Analgesie, Delir und neuromuskuläre Blockade

Monitoring von Sedation, Analgesie und Delir

- Der Einsatz von Sedierungs- und Beatmungsprotokollen mit spezifischen Sicherheitschecks und Versagenkriterien wird bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock **empfohlen**.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ib für ³⁸⁵)

***Kommentar:** Patientenorientierte Therapiekonzepte zur Analgesie, Sedierung und antideliranter Therapie in der Intensivmedizin setzen die individuelle patientenspezifische Festlegung von Therapiezielen und ein adäquates Monitoring der Therapieeffekte sowohl im Bezug auf gewünschte Wirkungen als auch Nebenwirkungen voraus. Unter Verwendung von Sedierungs-, Analgesie- und Beatmungsprotokollen können Beatmungsdauer, Liegedauer und die Tracheotomiehäufigkeit ³⁸⁵⁻³⁸⁷ gesenkt werden.*

- Es wird **empfohlen**, Ziel und Grad der Analgesie, Sedierung und antideliranten Therapie mindestens 8-stdl, sowie nach jeder Therapieänderung zu erfassen ³⁸⁸.

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

- Der Einsatz von validierten Scoringsystemen zur Therapiesteuerung und Überwachung der Sedierung, Analgesie und Delir wird **empfohlen**.

→ **Empfehlung Grad B** (Evidenzgrad IIb für ³⁸⁹)

***Kommentar:** Als Minimalforderung gilt der Einsatz eines für die jeweilige Zielstellung adäquaten Scoringsystems für Sedierung, Analgesie und Delir, wobei validierte Scoringsysteme zu bevorzugen sind. Bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, die in der Regel nicht in der Lage sind adäquat zu kommunizieren, müssen Ärzte und Pflegepersonal subjektive Faktoren und objektive physiologische Parameter zur Beurteilung der Analgesie, der Sedierung und des Delir sowie die Veränderung dieser Parameter unter der entsprechenden zielorientierten Therapie zur Beurteilung heranziehen. Zur objektiven Beurteilung der individuellen Schmerzen beim beatmeten, nicht-kommunikationsfähigen Patienten steht die „Behavioural Pain Scale“ (BPS) zur Verfügung ³⁸⁹, die es ermöglicht, auch bei tiefer sedierten Patienten eine Quantifizierung der Schmerzintensität vorzunehmen. Diese wird bewertet anhand der Kriterien Gesichtsausdruck, Bewegung der oberen Extremität und Adaptation an das Beatmungsgerät.*

Therapie von Sedation, Analgesie und Delir

- Es wird **empfohlen**, bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen eine adäquate Analgesie durchzuführen.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ib für ³⁹⁰)

- Es wird **empfohlen**, eine tiefe Sedierung nur noch wenigen speziellen Indikationen vorzubehalten.

→ **Empfehlung Grad A** (Evidenzgrad Ib für ^{385 387})

Kommentar: Moderne Analgosedierungskonzepte basieren auf einer kontrollierten Dämpfung der Bewusstseinslage und einer effektiven Ausschaltung des Schmerzempfindens. Es sollte ein Zielwert gemessen anhand eines validierten Sedierungsscores (z.B. Richmond Agitation-Sedation-Scale = RASS) angestrebt werden, der dem aktuellen Krankheitsgeschehen in der schweren Sepsis oder dem septischen Schock begründet anzupassen ist. Die Sedierung sollte bis zu vorher festgelegten Endpunkten (anhand der Sedierungsskalen) erfolgen mit täglicher Unterbrechung der Sedierung bis zum Erwachen des Patienten mit nachfolgendem Spontanatmungsversuch bei vorher erfüllter Sicherheitscheckliste und unter Beachtung von Versagenskriterien³⁸⁵ erreicht werden. Es konnte für diese Patienten ein besseres Outcome mit kürzerer ITS- und Krankenhaus Behandlungsdauer und niedrigerer 1 Jahresletalität gezeigt werden, bei denen nach täglicher Unterbrechung der Sedierung bis zum Erwachen des Patienten, ein Spontanatmungsversuch durchgeführt wurde³⁸⁵.

Etomidate

- Falls Alternativen bestehen, wird **empfohlen**, Etomidate als Einleitungshypnotikum bei septischen Patienten **nicht** zu verwenden.

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

Kommentar: Etomidate bietet als Einleitungshypnotikum Vorteile zur Intubation kritisch kranker Patienten, da es neben einem schnellen Wirkeintritt, eine gute hämodynamische Stabilität und eine geringe Atemdepression aufweist. Es bewirkt jedoch eine Depression der Nebennierenrinden-Steroidsynthese durch Inhibition der 11beta-Hydroxylase³⁹¹, möglicherweise wird dadurch eine bereits im Rahmen des septischen Schocks bestehende Nebennierenrindeninsuffizienz aggraviert³⁹². Bereits eine Intubationsdosis Etomidate könnte durch die Suppression der Steroidsynthese das Outcome septischer Patienten verschlechtern³⁹²³⁹³. Dagegen fand eine andere Studie mit 159 septischen Patienten keinen Zusammenhang zwischen dem Einleitungshypnotikum und der Vasopressorgabe, sowie keinen Hinweis auf eine klinische Verschlechterung oder dem Nutzen einer Steroidgabe nach Intubation mit Etomidate³⁹⁴.

Neuromuskuläre Blockade

- Es wird **empfohlen**, Muskelrelaxantien - wenn immer möglich - in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock **nicht** zu verwenden.

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

Kommentar: Die Anwendung von Muskelrelaxantien ist mit einem erhöhten Risiko ITS-erworbener Paresen assoziiert³⁹⁵⁻⁴⁰⁰. Sollten Muskelrelaxantien dennoch angewendet werden müssen, dann ist ein Monitoring der Blockadetiefe mittels Train-of-Four obligat⁴⁰¹.

10. Nachsorge und Rehabilitation

Vorbemerkung: Neben den im Rahmen validierter Testinstrumente (z.B. SF-36) erfassten Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität⁴⁰²⁻⁴⁰⁴, leiden eine Vielzahl von ehemaligen Sepsispatienten unter funktionellen Einschränkungen, die unter den Begriffen Critical Illness Polyneuropathy (CIP) bzw. Critical Illness Myopathy (CIM) seit mehr als zwei Jahrzehnten bekannt sind⁴⁰⁵. Mehr als 70% der Patienten mit septischem Schock und mehr als 60% der mechanisch beatmeten Patienten sowie der Patienten mit einer schweren Sepsis zeigen signifikante elektrophysiologische Veränderungen bereits drei Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation⁴⁰⁶. Assoziationen mit myopathischen oder neuropathischen Veränderungen zeigen neben der Sepsis und der Beatmung auch das Multiorganversagen, ARDS, systemische Inflammation, Kortikosteroide, Störungen des Glukosemetabolismus und die Liegedauer auf der Intensivstation. In der Summe werden bei Patienten mit CIP/CIM häufiger Schwierigkeiten bei der Entwöhnung vom Ventilator (weaning failure) und prolongierte Phasen der post-hospitalen Rehabilitation beobachtet⁴⁰⁶. Zunehmend in den Blickpunkt geraten im Zusammenhang der perihospitalen funktionellen Entwicklung auch das Delirium während der Intensivtherapie sowie anhaltende neurokognitive Einschränkungen, post-traumatischer Distress (PTSD) und Depressionen^{407 408}. Der Grad der durch eine Sepsis resultierenden Funktionsdefizite und somit die tatsächliche Lebensqualität der Betroffenen kann jedoch durch eine geeignete Rehabilitationsmaßnahme durchaus beeinflussbar sein. Allerdings gibt es bis heute weder therapeutische Rehabilitations-Standards noch auf diese Patienten ausgerichtete Rehabilitationseinrichtungen, da die Langzeitfolgen einer Sepsis nach intensivtherapeutischer Behandlung den nachbehandelnden Ärzten in der Regel wenig bekannt sind. Bis zur Einführung der DRGs wurden Sepsis-Patienten bis zu ihrer „Entlassungsfähigkeit“ in der Regel im Akut-Krankenhaus versorgt, welches jedoch im Allgemeinen nicht über entsprechende rehabilitationsmedizinische Ressourcen verfügt. Mit Einführung der DRGs sehen sich diese Patienten jedoch mit einem weiteren Problem konfrontiert. Aufgrund zukünftig fehlender Abrechnungsgrundlagen ist das Akut-Krankenhaus an einer vorzeitigen Entlassung des Patienten interessiert, um das pro Behandlungsfall zur Verfügung stehende Budget nicht über Gebühr zu überschreiten. Das Ergebnis ist, dass Sepsis-Patienten nun noch früher aus der akutmedizinischen Versorgung entlassen werden. Gezielte Untersuchungen sind notwendig, um unser Verständnis der häufig lang andauernden neurokognitiven und motorisch-funktionellen Beeinträchtigungen dieser Patientengruppe zu verbessern und mögliche Präventions- bzw. Therapieansätze aufzuzeigen⁴⁰⁹.

- Es wird **empfohlen**, typische Sepsisfolgen - sofern möglich - bereits im akutmedizinischen Bereich zu erfassen und die nachbehandelnden Ärzte im Postakut- und ambulanten Bereich über diesbezgl. bestehende bzw. potentiell im Langzeitverlauf auftretende Funktionsdefizite hinzuweisen.

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

Kommentar: Die Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. hat gemeinsam mit der Selbsthilfegruppe Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. eine Informationsbroschüre (siehe: Sepsis-Informationen für Patienten und Angehörige, 3. Auflage, 2009, Hrsg.: Deutsche Sepsis-Hilfe e.V., www.sepsis-hilfe.org) zu Sepsisfolgen herausgegeben, welche Patienten, Angehörigen und nachbehandelnden Ärzten kostenlos zur Verfügung gestellt wird.

Impressum

Anmerkung:

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

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Frank M. Brunkhorst
Prof. Dr. med. Konrad Reinhart
Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.
c/o Universitätsklinikum Jena,
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Erlanger Allee 101
07747 Jena
e-mail: frank.brunkhorst@med.uni-jena.de; Tel.: 03641 – 932 3381, -84

11. Literaturverzeichnis

1. Yusuf S, Teo K, Woods K. Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. An effective, safe, simple, and inexpensive intervention. *Circulation* 1993;87(6):2043-6.
2. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345(8951):669-85.
3. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989;95(2 Suppl):2S-4S.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-54.
5. Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med* 1990;113(7):495-500.
6. Bates DW, Sands K, Miller E, Lancken PN, Hibberd PL, Graman PS, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis* 1997;176(6):1538-51.
7. Crowe M, Ispahani P, Humphreys H, Kelley T, Winter R. Bacteraemia in the adult intensive care unit of a teaching hospital in Nottingham, UK, 1985-1996. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(6):377-84.
8. Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, Mor F, Wysenbeek AJ. Bacteremia in febrile patients. A clinical model for diagnosis. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1801-6.
9. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results

- of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama* 1995;274(8):639-44.
10. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28(2):108-21.
 11. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* 1992;20(6):864-874.
 12. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN, editor. *PIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice*. St. Louis: Mosby, 1996:A1-A20.
 13. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(5):1166-9.
 14. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):396-402.
 15. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28(4):977-83.
 16. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl. 2):S148-S152.
 17. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24(7):680-4.
 18. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(5):498-505.
 19. Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H. Sepsis: ein Begriff im Wandel. Möglichkeiten und Grenzen der Diagnose anhand klinischer Kriterien. *Dtsch Med Wochenschr* 1995;120(14):498-502.
 20. Smith-Elekes S, Weinstein MP. Blood cultures. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7(2):221-34.
 21. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(6):1605-8.
 22. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997;10(3):444-65.

23. Dellinger RP, Carlet J, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-872.
24. Shafazand S, Weinacker AB. Blood cultures in the critical care unit: improving utilization and yield. *Chest* 2002;122(5):1727-36.
25. Darby JM, Linden P, Pasculle W, Saul M. Utilization and diagnostic yield of blood cultures in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1997;25(6):989-94.
26. Shahar E, Wohl-Gottesman BS, Shenkman L. Contamination of blood cultures during venepuncture: fact or myth? *Postgrad Med J* 1990;66(782):1053-8.
27. Souvenir D, Anderson DE, Jr., Palpant S, Mroch H, Askin S, Anderson J, et al. Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol* 1998;36(7):1923-6.
28. Martinez JA, DesJardin JA, Aronoff M, Supran S, Nasraway SA, Snyderman DR. Clinical utility of blood cultures drawn from central venous or arterial catheters in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2002;30(1):7-13.
29. Wilson ML. General principles of specimen collection and transport. *Clin Infect Dis* 1996;22(5):766-77.
30. Spitalnic SJ, Woolard RH, Mermel LA. The significance of changing needles when inoculating blood cultures: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1995;21(5):1103-6.
31. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24(4):584-602.
32. Washington JA, 2nd. Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc* 1975;50(2):91-8.
33. Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994;32(11):2829-31.
34. Seifert H, M. A-H, G. F, Glück T, Jansen B, Kern WV, et al. MiQ 3a: Blutkulturdiagnostik Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil I. *Urban & Fischer*, 2007.
35. Bloos F, Hinder F, Becker K, Sachse S, Mekontso Dessap A, Straube E, et al. A multicenter trial to compare blood culture with polymerase chain reaction in severe human sepsis. *Intensive Care Med* 2009.
36. Lehmann LE, Alvarez J, Hunfeld KP, Goglio A, Kost GJ, Louie RF, et al. Potential clinical utility of polymerase chain reaction in microbiological testing for sepsis. *Crit Care Med* 2009;37(12):3085-90.
37. Louie RF, Tang Z, Albertson TE, Cohen S, Tran NK, Kost GJ. Multiplex polymerase chain reaction detection enhancement of bacteremia and fungemia. *Crit Care Med* 2008;36(5):1487-92.

38. Schrenzel J. Clinical relevance of new diagnostic methods for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30 Suppl 1:S2-6.
39. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416.
40. Hoffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, et al. [S3-guideline on ambulant acquired pneumonia and deep airway infections]. *Pneumologie* 2005;59(9):612-64.
41. Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987;13(5):342-6.
42. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Ruden H, Vonberg RP, Welte T. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(7):2714-8.
43. Wunderink RG. Clinical criteria in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117(4 Suppl 2):191S-194S.
44. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):505-11.
45. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(2):173-9.
46. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008;31(2):356-62.
47. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gainnier M, Sainty JM, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005;127(2):589-97.
48. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30(5):844-52.
49. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006;355(25):2619-30.
50. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117(4 Suppl 2):198S-202S.
51. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117(4 Suppl 2):195S-197S.

52. Mauch H, Wagner J. *MIQ - Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Heft 7: Infektionen der tiefen Atemwege, Teil 1: Urban & Fischer, 1999.*
53. Gerbeaux P, Ledoray V, Boussuges A, Molenat F, Jean P, Sainty JM. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: repeatability of the bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):76-80.
54. Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 Suppl 1:S10-32.
55. Carratala J, Gudiol F, Pallares R, Dorca J, Verdaguer R, Ariza J, et al. Risk factors for nosocomial Legionella pneumophila pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):625-9.
56. Dobbins BM, Kite P, Wilcox MH. Diagnosis of central venous catheter related sepsis - a critical look inside. *J Clin Pathol* 1999;52(3):165-72.
57. Sherertz RJ. Surveillance for infections associated with vascular catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17(11):746-52.
58. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354(9184):1071-7.
59. Tanguy M, Seguin P, Laviolle B, Desbordes L, Malledant Y. Hub qualitative blood culture is useful for diagnosis of catheter-related infections in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005;31(5):645-8.
60. Catton JA, Dobbins BM, Kite P, Wood JM, Eastwood K, Sugden S, et al. In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Crit Care Med* 2005;33(4):787-91.
61. Raad, II, Baba M, Bodey GP. Diagnosis of catheter-related infections: the role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clin Infect Dis* 1995;20(3):593-7.
62. Cobb DK, High KP, Sawyer RG, Sable CA, Adams RB, Lindley DA, et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med* 1992;327(15):1062-8.
63. Cook D, Randolph A, Kernerman P, Cupido C, King D, Soukup C, et al. Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 1997;25(8):1417-24.
64. Eyer S, Brummitt C, Crossley K, Siegel R, Cerra F. Catheter-related sepsis: prospective, randomized study of three methods of long-term catheter maintenance. *Crit Care Med* 1990;18(10):1073-9.
65. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of retroperitoneal abscesses. *Clin Infect Dis* 1998;26(4):938-41.

66. Nichols RL, Smith JW. Wound and intraabdominal infections: microbiological considerations and approaches to treatment. *Clin Infect Dis* 1993;16 Suppl 4:S266-72.
67. Brook I, Frazier EH. Microbiology of subphrenic abscesses: a 14-year experience. *Am Surg* 1999;65(11):1049-53.
68. Marshall JC, Innes M. Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit Care Med* 2003;31(8):2228-37.
69. Büchner T, Fegeler W, Bernhardt H, Brockmeyer N, Duswald KH, Herrmann M, et al. Treatment of severe Candida infections in high-risk patients in Germany: consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(5):337-52.
70. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):177-86.
71. Petri MG, König J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. *Intensive Care Med* 1997;23(3):317-25.
72. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38(2):161-89.
73. Richards M, Thursky K, Buising K. Epidemiology, Prevalence, and Sites of Infections in Intensive Care Units. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24(1):3-22.
74. Wildemann B. [Meningitis]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2005;73(2):102-17; quiz 118-9.
75. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351(18):1849-59.
76. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1267-84.
77. Diener HC, Ackermann H. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*: Thieme, 2005.
78. Beckham JD, Tyler KL. Initial management of acute bacterial meningitis in adults: summary of IDSA guidelines. *Rev Neurol Dis* 2006;3(2):57-60.
79. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001;345(24):1727-33.

80. Begg N, Cartwright KA, Cohen J, Kaczmarek EB, Innes JA, Leen CL, et al. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. *J Infect* 1999;39(1):1-15.
81. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998;129(11):862-9.
82. Dunbar SA, Eason RA, Musher DM, Clarridge JE, 3rd. Microscopic examination and broth culture of cerebrospinal fluid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol* 1998;36(6):1617-20.
83. Karandanis D, Shulman JA. Recent survey of infectious meningitis in adults: review of laboratory findings in bacterial, tuberculous, and aseptic meningitis. *South Med J* 1976;69(4):449-57.
84. La Scolea LJ, Jr., Dryja D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 1984;19(2):187-90.
85. Poppert S, Essig A, Stoehr B, Steingruber A, Wirths B, Juretschko S, et al. Rapid diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Microbiol* 2005;43(7):3390-7.
86. Tarafdar K, Rao S, Recco RA, Zaman MM. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis* 2001;33(3):406-8.
87. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347(20):1549-56.
88. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4(3):139-43.
89. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD004405.
90. Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, Tembo M, Mwenechanya J, Kayira K, et al. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9328):211-8.
91. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, French N, Njalale Y, Chitani A, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2007;357(24):2441-50.
92. Joiner GA, Salisbury D, Bollin GE. Utilizing quality assurance as a tool for reducing the risk of ventilator-associated pneumonia. *Am J Med Qual* 1996;11:100-103.
93. Zack J, Garrison T, Trovillion E, Clinkscale D, Coopersmith C, Fraser V, et al. Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2002;30:2407-12.

94. Salahuddin N, Zafar A, Sukhyani L, Rahim S, Noor M, Hussain K, et al. Reducing ventilator-associated pneumonia rates through a staff education programme. *J Hosp Infect* 2004;57:223-27.
95. Babcock HM, Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Jones M, Fraser VJ, et al. An educational intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in an integrated health system: a comparison of effects. *Chest* 2004;125(6):2224-31.
96. Cocanour C, Peninger M, Domonoske B, Li T, Wright B, Valdivia A, et al. Decreasing ventilator-associated pneumonia in a trauma ICU. *J Trauma* 2006;61:122-29.
97. Jain M, Miller L, Belt D, King D, Berwick D. Decline in ICU adverse events, nosocomial infections and cost through a quality improvement initiative focusing on teamwork and culture change. *Qual Saf Health Care* 2006;15:235-39.
98. Warren D, Zack J, Cox M, Cohen M, Fraser V. An educational intervention to prevent catheter-associated bloodstream infections in a nonteaching, community medical center. *Crit Care Med* 2003;31:1959-63.
99. Warren D, Zack J, Mayfield J, Chen A, Prentice D, Fraser V, et al. The effect of an education program on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infection in a medical ICU. *Chest* 2004;126:1612-18.
100. Berenholtz S, Pronovost P, Lipsett P, Hobson D, Earsing K, Farley J, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2004;32:2014-20.
101. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355(26):2725-32.
102. Stephan F, Sax H, Wachsmuth M, Hoffmeyer P, Clerque F, Pittet D. Reduction of urinary tract infection and antibiotic use after surgery: A controlled, prospective, before-after intervention study. *Clin Infect Dis* 2006;42:1544-51.
103. Anonymus. CDC definitions. www.cdc.gov/hcidod/dhgp/nhsn.html 2008.
104. Nationales Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen. <http://www.nrz-hygiene.de>.
105. Gastmeier P, Geffers C, Brandt C, Zuschneid I, Sohr D, Schwab F, et al. Effectiveness of a nationwide nosocomial infection surveillance system for reducing nosocomial infections. *J Hosp Infect* 2006;64(1):16-22.
106. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-16):1-45, quiz CE1-4.

107. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. *Lancet* 2000;356(9238):1307-12.
108. Vernaz N, Sax H, Pittet D, Bonnabry P, Schrenzel J, Harbarth S. Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(3):601-7.
109. Raad, II, Hohn DC, Gilbreath BJ, Suleiman N, Hill LA, Brusco PA, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15(4 Pt 1):231-8.
110. Parienti C, Lederle F, Impola C, Peterson L. Reduction of unnecessary intravenous catheter use: internal medicine house staff participate in a successful quality improvement project. *Arch Intern Med* 1994;154:1829-32.
111. Dezfulian C, Shojania K, Collard H, Kim H, Matthay M, Saint S. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2005;118:11-18.
112. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(11):1079-83.
113. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999;354(9193):1851-8.
114. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993;270(16):1965-70.
115. Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomized trials. *JAMA* 1998;279(10):781-7.
116. Ibanez J, Penafiel A, Raurich JM, Marse P, Jorda R, Mata F. Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effect of supine and semirecumbent positions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992;16(5):419-22.
117. Iregui MG, Vaughan WM, Kollef MH. Nonpharmacological prevention of hospital-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23(5):489-96.
118. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Piera C, el-Ebiary M, de la Bellacasa JP, et al. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1387-90.
119. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C, Puig de la Bellacasa J, Cobos A, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116(7):540-3.

120. Girou E, Buu-Hoi A, Stephan F, Novara A, Gutmann L, Safar M, et al. Airway colonisation in long-term mechanically ventilated patients. Effect of semi-recumbent position and continuous subglottic suctioning. *Intensive Care Med* 2004;30(2):225-33.
121. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, Joore HC, van Schijndel RJ, van der Tweel I, et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med* 2006;34(2):396-402.
122. Lewis S, Egger M, Sylvester P, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001;323:773-76.
123. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25(2):224-44.
124. Heyland D, Novak F, Drover J, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944-53.
125. Heys S, walker L, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999;229:467-77.
126. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(8):933-44.
127. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-67.
128. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79(8):992-1000.
129. van den Berghe G, et al. Intensive Insulin Therapy Study in Medical Intensive Care Patients. *ESICM* September 2005;Amsterdam.
130. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360(13):1283-97.
131. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180(8):821-7.
132. Brunkhorst FM, Wahl HG. Blood glucose measurements in the critically ill: more than just a blood draw. *Crit Care* 2006;10(6):178.
133. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27(2):553-91.

134. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Arch Surg* 1999;134(2):170-6.
135. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect* 2007;65(3):187-203.
136. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1029-37.
137. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, Paling JC, van der Geest S, van Tiel FH, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):382-8.
138. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360(1):20-31.
139. de Jonge E, Schultz M, Spanjaard L, Bossuyt P, Vroom M, Dan J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:1011-16.
140. de La Cal MA, Cerda E, Garcia-Hierro P, van Saene HK, Gomez-Santos D, Negro E, et al. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg* 2005;241(3):424-30.
141. Heininger A, Meyer E, Schwab F, Marschal M, Unertl K, Krueger WA. Effects of long-term routine use of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance. *Intensive Care Med* 2006;32(10):1569-76.
142. Leone M, Albanese J, Antonini F, Nguyen-Michel A, Martin C. Long-term (6-year) effect of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance in intensive care, multiple-trauma patients. *Crit Care Med* 2003;31(8):2090-5.
143. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35(2):595-602.
144. Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, van Ogtrop ML, de Mol BA. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(20):2460-6.
145. Kola A, Gastmeier P. Efficacy of oral chlorhexidine in preventing lower respiratory tract infections. Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 2007;66(3):207-16.

146. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334(7599):889.
147. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, al. e. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. . *Crit Care Med* 2004;32:2443-49.
148. Ho K, Rochford S, John G. The use of topical nonabsorbable gastrointestinal antifungal prophylaxis to prevent fungal infections in critically ill immunocompetent patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:2383-92.
149. Veenstra D, Saint S, Saha S, Lumley T, Sullivan S. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 1999;281:261-267.
150. Geffers C, Zuschneid I, Eckmanns T, Rüden H, Gastmeier P. The relationship between methodological trial quality and the effects of impregnated central venous catheters. *Intensive Care Med* 2003;29:403-09.
151. Walder B, Pittet D, Tramèr M. Prevention of bloodstream infections with central venous catheters treated with anti-infective agents depends on catheter type and insertion time: Evidence from a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:748-56.
152. Johnson J, Kuskowski M, Wilt T. Systematic review: antimicrobial urinary catheters to prevent catheter-associated urinary tract infection in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 2006;144:116-26.
153. Falagas M, Fragoulis K, Bliziotis I, Chatzinikolaou I. Rifampicin-impregnated central venous catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. . *J Antimicrob Chemother* 2007;59:359-69.
154. Fridkin SK, Pear SM, Williamson TH, Galgiani JN, Jarvis WR. The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:150-158.
155. Archibald LK, Manning ML, Bell LM, Banerjee S, Jarvis WR. Patient density, nurse-to-patient ratio and nosocomial infection risk in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Infect Dis* 1997;16:1045-48.
156. Dorsey G, Borneo H, Sun S, Wells J, Steele L, Howland K, et al. A heterogeneous outbreak of *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens* infections in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:465-69.
157. Pessoa-Silva C, Toscano C, Moreira B, Santos A, Frota A, Solari C, et al. Infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Salmonella enterica* subs. *enterica* serotype infantis in a neonatal unit. *J Pediatr* 2002;141:381-87.
158. Robert J, Fridkin S, Blumberg H, al. e. The influence of the composition of the nursing staff on primary bloodstream infection rates in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:12-17.

159. Harbarth S, Sudre P, Dharan S, Cadenas M, Pittet D. Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:598-603.
160. Halwani M, Solaymani-Dodaran M, Grundmann H, Coupland C, Slack R. Cross-transmission of nosocomial pathogens in an adult intensive care unit: incidence and risk factors. *J Hosp Infect* 2006;63:39-46.
161. Hugonnet S, Chevrolet JC, Pittet D. The effect of workload on infection risk in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007;35(1):76-81.
162. William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part II: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology* 2007;12(2):89-98.
163. Landgren O, Bjorkholm M, Konradsen HB, Soderqvist M, Nilsson B, Gustavsson A, et al. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med* 2004;255(6):664-73.
164. Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Bjorkholm M. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* 2006;24(1):75-81.
165. Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002;2(5):440-3.
166. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348(18):1747-55.
167. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodriguez T, et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* 2006;43(7):860-8.
168. Ortqvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Hofer M, Leinonen M, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998;351(9100):399-403.
169. Wacha H, Hau T, Dittmer R, Ohmann C. Risk factors associated with intraabdominal infections: a prospective multicenter study. Peritonitis Study Group. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384(1):24-32.
170. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, Bates BM, Qualy RL, Lowry SF, et al. Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg* 2004;188(3):212-20.
171. Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg* 2000;24(1):32-7.

172. Kaiser RE, Cerra FB. Progressive necrotizing surgical infections--a unified approach. *J Trauma* 1981;21(5):349-55.
173. Byrnes MC, Coopersmith CM. Prevention of catheter-related blood stream infection. *Curr Opin Crit Care* 2007;13(4):411-5.
174. Zühlke H. Autologe Verfahren zur Therapie von Gefäßinfektionen. *Gefäßchirurgie* 2006;11(6):409-422.
175. Arens S, Hansis M. Implantate in der Unfallchirurgie Osteosynthese mit Titan. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A* 1998;95(24):1516-1518.
176. Sia IG, Berbari EF, Karchmer AW. Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19(4):885-914.
177. Mehendiratta V, McCarty BC, Gomez L, Graviss EA, Musher DM. Computerized tomography (CT)-guided aspiration of abscesses: outcome of therapy at a tertiary care hospital. *J Infect* 2007;54(2):122-8.
178. Schneider JI. Rapid infectious killers. *Emerg Med Clin North Am* 2004;22(4):1099-115.
179. van Ruler O, Lamme B, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA. Variables associated with positive findings at relaparotomy in patients with secondary peritonitis. *Crit Care Med* 2007;35(2):468-76.
180. Pieracci FM, Barie PS. Intra-abdominal infections. *Curr Opin Crit Care* 2007;13(4):440-9.
181. Klompas M, Yokoe DS. Automated surveillance of health care-associated infections. *Clin Infect Dis* 2009;48(9):1268-75.
182. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Surveillance Report, data summary from January 1996 through December 1997: A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1999;27(3):279-84.
183. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33(4):606-18.
184. Freid MA, Vosti KL. The importance of underlying disease in patients with gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1968;121(5):418-23.
185. McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962;110:92-100.
186. Bryant RE, Hood AF, Hood CE, Koenig MG. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med* 1971;127(1):120-8.
187. Young LS, Martin WJ, Meyer RD, Weinstein RJ, Anderson ET. Gram-negative rod bacteremia: microbiologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1977;86(4):456-71.

188. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980;68(3):344-55.
189. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(5):1127-33.
190. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115(8):585-90.
191. Vidal F, Mensa J, Almela M, Martinez JA, Marco F, Casals C, et al. Epidemiology and outcome of Pseudomonas aeruginosa bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med* 1996;156(18):2121-6.
192. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY, et al. Ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis* 1996;174(3):529-36.
193. Caballero-Granado FJ, Cisneros JM, Luque R, Torres-Tortosa M, Gamboa F, Diez F, et al. Comparative study of bacteremias caused by Enterococcus spp. with and without high-level resistance to gentamicin. The Grupo Andaluz para el estudio de las Enfermedades Infecciosas. *J Clin Microbiol* 1998;36(2):520-5.
194. Isphani P, Pearson NJ, Greenwood D. An analysis of community and hospital-acquired bacteraemia in a large teaching hospital in the United Kingdom. *Q J Med* 1987;63(241):427-40.
195. Leibovici L, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Harrari S, Ashkenazi S, et al. Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1997;29(1):71-5.
196. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244(5):379-86.
197. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115(2):462-74.
198. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118(1):146-55.
199. Harbarth S, Ferriere K, Hugonnet S, Ricou B, Suter P, Pittet D. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. *Arch Surg* 2002;137(12):1353-9; discussion 1359.

200. Hanon FX, Monnet DL, Sorensen TL, Molbak K, Pedersen G, Schonheyder H. Survival of patients with bacteraemia in relation to initial empirical antimicrobial treatment. *Scand J Infect Dis* 2002;34(7):520-8.
201. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003;115(7):529-35.
202. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(5):412-8.
203. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanese J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003;31(2):462-7.
204. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(12):2742-51.
205. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;328(7441):668.
206. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36(3):737-44.
207. Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355(7):653-65.
208. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 5:S354-67.
209. Byl B, Jacobs F, Wallemacq P, Rossi C, de Francquen P, Cappello M, et al. Vancomycin penetration of uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(6):2015-7.
210. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996;38(5):865-9.
211. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004;30(3):388-94.

212. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124(5):1789-97.
213. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC, Jr. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2005;189(4):425-8.
214. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(6):2260-6.
215. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg* 2004;188(6):760-6.
216. Gang RK, Sanyal SC, Mokaddas E, Lari AR. Rifampicin as an adjunct to vancomycin therapy in MRSA septicaemia in burns. *Burns* 1999;25(7):640-4.
217. Grif K, Dierich MP, Pfaller K, Miglioli PA, Allerberger F. In vitro activity of fosfomycin in combination with various antistaphylococcal substances. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(2):209-17.
218. Yzerman EP, Boelens HA, Vogel M, Verbrugh HA. Efficacy and safety of teicoplanin plus rifampicin in the treatment of bacteraemic infections caused by *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1998;42(2):233-9.
219. Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du Cros P, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004;38(4):521-8.
220. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):440-4.
221. Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995;155(22):2429-35.
222. Jacobs S, Price Evans DA, Tariq M, Al Omar NF. Fluconazole improves survival in septic shock: a randomized double-blind prospective study. *Crit Care Med* 2003;31(7):1938-46.
223. Bochud PY, Glauser MP, Calandra T. Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 Suppl 1:S33-48.
224. Sobel JD, Rex JH. Invasive candidiasis: turning risk into a practical prevention policy? *Clin Infect Dis* 2001;33(2):187-90.

225. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003;82 Suppl 2:S105-17.
226. Diagnostik und Therapie von Infektionen bei Patienten in der Hämatologie und Onkologie. Leitlinien der
Sektion Infektionen in der Hämatologie/Onkologie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V. *Chemother J* 2004;13(3):134-141.
227. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-77.
228. Swenson JD, Bull D, Stringham J. Subjective assessment of left ventricular preload using transesophageal echocardiography: corresponding pulmonary artery occlusion pressures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15(5):580-3.
229. Buhre W, Buhre K, Kazmaier S, Sonntag H, Weyland A. Assessment of cardiac preload by indicator dilution and transoesophageal echocardiography. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18(10):662-7.
230. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004;32(3):691-9.
231. Godje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm P, Mair H, Reichart B. Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13(5):533-9; discussion 539-40.
232. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007;35(4):1105-12.
233. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008;299(19):2294-303.
234. Kortgen A, Niederprum P, Bauer M. Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(4):943-9.
235. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358(2):125-39.

236. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357(9260):911-6.
237. Zarychanski R, Turgeon A, Fergusson D, Cook D, Hébert P, Bagshaw S, et al. Renal Outcomes Following Hydroxyethyl Starch Resuscitation: A Meta-Analysis Of Randomized Trials. *Clinical & Investigative Medicine* 2008;Vol 31, No 4 (2008) Supplement(4):S26.
238. Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD007594.
239. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350(22):2247-56.
240. Meier-Hellmann A. Hämodynamische Stabilisierung in der Sepsis. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2000;41:601-13.
241. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333(16):1025-32.
242. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002;30(8):1686-92.
243. Hayes MA, Yau EH, Timmins AC, Hinds CJ, Watson D. Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Relationship to outcome. *Chest* 1993;103:886-895.
244. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Hannemann L, Reinhart K. Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med* 1999;27(10):2166-71.
245. Bennett ED. Dopexamine: much more than a vasoactive agent. *Crit Care Med* 1998;26(10):1621-2.
246. Byers RJ, Eddleston JM, Pearson RC, Bigley G, McMahon RF. Dopexamine reduces the incidence of acute inflammation in the gut mucosa after abdominal surgery in high-risk patients. *Crit Care Med* 1999;27(9):1787-93.
247. Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H, Bracht H, Geldner G, Georgieff M, et al. Effect of a dopexamine-induced increase in cardiac index on splanchnic hemodynamics in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):775-9.
248. Schmidt W, Hacker A, Gebhard MM, Martin E, Schmidt H. Dopexamine attenuates endotoxin-induced microcirculatory changes in rat mesentery: role of beta2 adrenoceptors. *Crit Care Med* 1998;26(10):1639-45.
249. Mullner M, Urbanek B, Havel C, Losert H, Waechter F, Gamper G. Vasopressors for shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD003709.

250. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28(8):2758-65.
251. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007;370(9588):676-84.
252. Prielipp RC, MacGregor DA, Royster RL, Kon ND, Hines MH, Butterworth JFt. Dobutamine antagonizes epinephrine's biochemical and cardiotoxic effects: results of an in vitro model using human lymphocytes and a clinical study in patients recovering from cardiac surgery. *Anesthesiology* 1998;89(1):49-57.
253. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003;107(18):2313-9.
254. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA, 3rd. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001;29(3):487-93.
255. Malay MB, Ashton RC, Jr., Landry DW, Townsend RN. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999;47(4):699-703; discussion 703-5.
256. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96(3):576-82.
257. Dunser MW, Mayr AJ, Tur A, Pajk W, Barbara F, Knotzer H, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003;31(5):1394-8.
258. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(9):877-87.
259. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;356(9248):2139-43.
260. Marik PE, Iglesias J. Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. NORASEPT II Study Investigators. *Am J Med* 1999;107(4):387-90.
261. Chertow GM, Sayegh MH, Allgren RL, Lazarus JM. Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcomes in acute renal failure? Auriculic Acid Acute Renal Failure Study Group. *Am J Med* 1996;101(1):49-53.
262. Kellum JA, J MD. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001;29(8):1526-31.

263. Marik PE. Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med* 2002;28(7):877-83.
264. Debaveye YA, Van den Berghe GH. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 2004;98(2):461-8.
265. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3):904-9.
266. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
267. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368(9533):379-85.
268. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28(1):29-37.
269. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002;40(5):875-85.
270. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004;44(6):1000-7.
271. Gasparovic V, Filipovic-Grcic I, Merkle M, Pisl Z. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)--what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003;25(5):855-62.
272. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60(3):1154-63.
273. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(8):1630-7.
274. John S, Griesbach D, Baumgartel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(2):320-7.
275. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, Hafer C, Bahr MJ, Haller H, et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):342-9.

276. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, Thuong M, Girou E, Brun-Buisson C, et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):197-202.
277. Misset B, Timsit JF, Chevret S, Renaud B, Tamion F, Carlet J. A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1996;22(8):742-6.
278. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(7):2179-86.
279. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361(17):1627-38.
280. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359(1):7-20.
281. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002;30(10):2205-11.
282. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356(9223):26-30.
283. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70(7):1312-7.
284. Schiffli H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346(5):305-10.
285. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(6):1233-8.
286. De Vriese AS, Colardyn FA, Philippe JJ, Vanholder RC, De Sutter JH, Lameire NH. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(4):846-53.
287. van Deuren M, van der Meer JW. Hemofiltration in septic patients is not able to alter the plasma concentration of cytokines therapeutically. *Intensive Care Med* 2000;26(9):1176-8.
288. Payen D, Mateo J, Cavillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37(3):803-10.

289. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson LV. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(1):50-6.
290. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-8.
291. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(6):347-54.
292. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006;34(5):1311-8.
293. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(2):160-6.
294. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(10):1241-5.
295. Bidani A, Tzouanakis AE, Cardenas VJ, Jr., Zwischenberger JB. Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA* 1994;272(12):957-62.
296. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994;22(10):1568-78.
297. Martin GS, Bernard GR. Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 Suppl 1:S63-79.
298. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345(8):568-73.
299. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(19):2379-87.
300. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med* 1999;25(9):911-9.
301. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K, Jr., et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(13):1603-9.

302. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2003;97(4):989-98.
303. Esteban A, Alia I, Gordo F, Fernandez R, Solsona JF, Vallverdu I, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(2 Pt 1):459-65.
304. Esteban A, Alia I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdu I, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):512-8.
305. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996;335(25):1864-9.
306. Ely EW, Bennett PA, Bowton DL, Murphy SM, Florance AM, Haponik EF. Large scale implementation of a respiratory therapist-driven protocol for ventilator weaning. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):439-46.
307. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317(11):653-8.
308. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987;317(11):659-65.
309. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(2):111-24.
310. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(1):141-5.
311. Zaloga GP, Marik P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency. *Crit Care Clin* 2001;17(1):25-41.
312. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53(1):58-68.
313. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med* 2001;27(10):1584-91.
314. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):512-20.

315. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2008;36(8):2316-21.
316. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344(10):699-709.
317. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005;353(13):1332-41.
318. Vincent JL, Nadel S, Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Yan SB, Wyss VL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis presenting with purpura fulminans, meningitis, or meningococcal disease: a retrospective analysis of patients enrolled in recent clinical studies. *Crit Care* 2005;9(4):R331-43.
319. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992;116(1):78-84.
320. Levi M, Levy M, Williams MD, Douglas I, Artigas A, Antonelli M, et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(5):483-90.
321. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286(15):1869-78.
322. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007;35(12):2677-85.
323. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35(12):2686-92.
324. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35(12):2693-2701.
325. Heyland DK. Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of a good thing be a bad thing? *Crit Care* 2007;11(4):153.
326. Forceville X, Laviolle B, Annane D, Vitoux D, Bleichner G, Korach JM, et al. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care* 2007;11(4):R73.
327. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997;336(13):912-8.

328. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999;341(11):785-92.
329. Holcroft JW, Vassar MJ, Weber CJ. Prostaglandin E1 and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. A prospective trial. *Ann Surg* 1986;203(4):371-8.
330. Bone RC, Slotman G, Maunder R, Silverman H, Hyers TM, Kerstein MD, et al. Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. Prostaglandin E1 Study Group. *Chest* 1989;96(1):114-9.
331. Silverman HJ, Slotman G, Bone RC, Maunder R, Hyers TM, Kerstein MD, et al. Effects of prostaglandin E1 on oxygen delivery and consumption in patients with the adult respiratory distress syndrome. Results from the prostaglandin E1 multicenter trial. The Prostaglandin E1 Study Group. *Chest* 1990;98(2):405-10.
332. Abraham E, Baughman R, Fletcher E, Heard S, Lamberti J, Levy H, et al. Liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. TLC C-53 ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999;27(8):1478-85.
333. Yang S, Zhou M, Koo DJ, Chaudry IH, Wang P. Pentoxifylline prevents the transition from the hyperdynamic to hypodynamic response during sepsis. *Am J Physiol* 1999;277(3 Pt 2):H1036-44.
334. Staubach KH, Schroder J, Stuber F, Gehrke K, Traumann E, Zabel P. Effect of pentoxifylline in severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Surg* 1998;133(1):94-100.
335. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, Ksycinski W, Helwich E, Zembala M. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 1999;27(4):807-14.
336. Molnar Z, Shearer E, Lowe D. N-Acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1999;27(6):1100-4.
337. Zhang P, Bagby GJ, Stoltz DA, Summer WR, Nelson S. Enhancement of peritoneal leukocyte function by granulocyte colony-stimulating factor in rats with abdominal sepsis. *Crit Care Med* 1998;26(2):315-21.
338. Lundblad R, Nesland JM, Giercksky KE. Granulocyte colony-stimulating factor improves survival rate and reduces concentrations of bacteria, endotoxin, tumor necrosis factor, and endothelin-1 in fulminant intra-abdominal sepsis in rats. *Crit Care Med* 1996;24(5):820-6.
339. Karzai W, von Specht BU, Parent C, Haberstroh J, Wollersen K, Natanson C, et al. G-CSF during Escherichia coli versus Staphylococcus aureus pneumonia in rats has fundamentally different and opposite effects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5 Pt 1):1377-82.

340. Heard SO, Fink MP, Gamelli RL, Solomkin JS, Joshi M, Trask AL, et al. Effect of prophylactic administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) on the frequency of nosocomial infections in patients with acute traumatic brain injury or cerebral hemorrhage. The Filgrastim Study Group. *Crit Care Med* 1998;26(4):748-54.
341. Root RK, Lodato RF, Patrick W, Cade JF, Fotheringham N, Milwee S, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(2):367-73.
342. Pérez J, Dellinger RP. Other supportive therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 Suppl 1:S116-27.
343. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10(7):448-50.
344. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981;26(2):115-7.
345. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(11):793-800.
346. Cestac P, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Sie P, Fouladi A, Maupas E, et al. Utilisation and safety of low molecular weight heparins: prospective observational study in medical inpatients. *Drug Saf* 2003;26(3):197-207.
347. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006;25(2):210-23.
348. Sandstrom R, Drott C, Hyltander A, Arfvidsson B, Schersten T, Wickstrom I, et al. The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. *Ann Surg* 1993;217(2):185-95.
349. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO, Braunschweig CL, Milne AC. Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102(2):412-29; quiz 468.
350. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2005;33(1):213-20; discussion 260-1.
351. Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest* 2004;125(4):1446-57.
352. Petros S, Engelmann L. Enteral nutrition delivery and energy expenditure in medical intensive care patients. *Clin Nutr* 2006;25(1):51-9.

353. Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005;31(1):12-23.
354. Druml W, Fischer M, Ratheiser K. Use of intravenous lipids in critically ill patients with sepsis without and with hepatic failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22(4):217-23.
355. Stoner HB, Little RA, Frayn KN, Elebute AE, Tresadern J, Gross E. The effect of sepsis on the oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg* 1983;70(1):32-5.
356. Battistella FD, Widergren JT, Anderson JT, Siepler JK, Weber JC, MacColl K. A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. *J Trauma* 1997;43(1):52-8; discussion 58-60.
357. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003;29(5):834-40.
358. Galban C, Montejo JC, Mesejo A, Marco P, Celaya S, Sanchez-Segura JM, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28(3):643-8.
359. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27(5):355-73.
360. Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, Zanforlin G, et al. Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006;32(8):1191-8.
361. Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(9):2325-33.
362. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999;27(8):1409-20.
363. Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34(4):1033-8.
364. Bakalar B, Duska F, Pacht J, Fric M, Otahal M, Pazout J, et al. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. *Crit Care Med* 2006;34(2):381-6.

365. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coeffier M, Hecketsweiler B, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34(3):598-604.
366. Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P, et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30(9):2032-7.
367. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, Muscedere J, Drover J, Suchner U, et al. REDucing Deaths due to OXidative Stress (The REDOXS Study): Rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients. *Proc Nutr Soc* 2006;65(3):250-63.
368. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996;275(4):308-14.
369. Basso N, Bagarani M, Materia A, Fiorani S, Lunardi P, Speranza V. Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. Controlled, randomized trial. *Am J Surg* 1981;141(3):339-41.
370. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998;338(12):791-7.
371. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, Quartin A, Hata JS, Frank WO, et al. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33(4):760-5.
372. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997;42(6):1255-9.
373. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004;171(1):33-8.
374. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. *JAMA* 2005;294(23):2989-95.
375. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343(5):310-6.
376. MacLaren R, Jarvis CL, Fish DN. Use of enteral nutrition for stress ulcer prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2001;35(12):1614-23.

377. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990;112(7):492-8.
378. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19(11):1352-6.
379. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340(6):409-17.
380. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *Journal of the American Medical Association* 1993;269:3024-3029.
381. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Rodriguez-Diaz R, Liste D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993;21(9):1312-8.
382. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 2007;357(10):965-76.
383. Gajic O, Rana R, Winters JL, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(9):886-91.
384. Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. *Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2003.
385. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9607):126-34.
386. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27(12):2609-15.
387. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342(20):1471-7.
388. Martin J, Bäsell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, et al. Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin–Kurzversion. *Anästhesiol Intensivmed* 2005;1:S1-S20.
389. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001;29(12):2258-63.

390. Richman PS, Baram D, Varela M, Glass PS. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med* 2006;34(5):1395-401.
391. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984;310(22):1415-21.
392. den Brinker M, Joosten KF, Liem O, de Jong FH, Hop WC, Hazelzet JA, et al. Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5110-7.
393. Malerba G, Romano-Girard F, Cravoisy A, Dousset B, Nace L, Levy B, et al. Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2005;31(3):388-92.
394. Ray DC, McKeown DW. Effect of induction agent on vasopressor and steroid use, and outcome in patients with septic shock. *Crit Care* 2007;11(3):R56.
395. Rossiter A, Souney PF, McGowan S, Carvajal P. Pancuronium-induced prolonged neuromuscular blockade. *Crit Care Med* 1991;19(12):1583-7.
396. Partridge BL, Abrams JH, Bazemore C, Rubin R. Prolonged neuromuscular blockade after long-term infusion of vecuronium bromide in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1990;18(10):1177-9.
397. Vanderheyden BA, Reynolds HN, Gerold KB, Emanuele T. Prolonged paralysis after long-term vecuronium infusion. *Crit Care Med* 1992;20(2):304-7.
398. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, Coursin DB. Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994;78(4):772-4.
399. Manthous CA, Chatila W. Prolonged weakness after the withdrawal of atracurium. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(5 Pt 1):1441-3.
400. Prielipp RC, Coursin DB, Scuderi PE, Bowton DL, Ford SR, Cardenas VJ, Jr., et al. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51W89 in intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1995;81(1):3-12.
401. Lagneau F, D'Honneur G, Plaud B, Mantz J, Gillart T, Duvaldestin P, et al. A comparison of two depths of prolonged neuromuscular blockade induced by cisatracurium in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28(12):1735-41.
402. Heyland DK, Hopman W, Coe H, Tranmer J, McColl MA. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: a valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med* 2000;28(11):3599-605.
403. Korosec Jagodic H, Jagodic K, Podbregar M. Long-term outcome and quality of life of patients treated in surgical intensive care: a comparison between sepsis and trauma. *Crit Care* 2006;10(5):R134.

404. Granja C, Dias C, Costa-Pereira A, Sarmiento A. Quality of life of survivors from severe sepsis and septic shock may be similar to that of others who survive critical illness. *Crit Care* 2004;8(2):R91-8.
405. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(11):1223-31.
406. Tepper M, Rakic S, Haas JA, Woittiez AJ. Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *Neth J Med* 2000;56(6):211-4.
407. Schelling G. Post-traumatic stress disorder in somatic disease: lessons from critically ill patients. *Prog Brain Res* 2008;167:229-37.
408. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Bienvenu OJ, Needham DM. Depression in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Intensive Care Med* 2009;35(5):796-809.
409. Graf J, Doig GS, Cook DJ, Vincent JL, Sibbald WJ. Randomized, controlled clinical trials in sepsis: has methodological quality improved over time? *Crit Care Med* 2002;30(2):461-72.

Anlage:

Kodierung der Sepsis, schweren Sepsis und des septischen Schocks im ICD-10-GM

Ab dem 16. Lebensjahr gilt:

Definition der Sepsis (enspr. R65.0! im ICD-10-GM)

Für das Vorliegen eines SIRS infektiöser Genese ohne Organkomplikation(en) müssen folgende Faktoren erfüllt sein:

- Abnahme von mindestens 2 Blutkulturen (jeweils aerobes und anaerobes Pärchen)

Die beiden folgenden Konstellationen werden unterschieden:

- ❖ Negative Blutkultur, jedoch Erfüllung aller vier der folgenden Kriterien
 - Fieber ($\geq 38,0^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36,0^\circ\text{C}$) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesikale Messung
 - Tachykardie mit Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
 - Tachypnoe ($\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation (bestätigt durch art. BGA mit $\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{ kPa}$)
 - Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder 10% oder mehr unreife Neutrophile im Differentialblutbild
- ❖ Positive Blutkultur, und Erfüllung von mindestens zwei der folgenden Kriterien:
 - Fieber ($\geq 38,0^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36,0^\circ\text{C}$) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesikale Messung
 - Tachykardie mit Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
 - Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation (bestätigt durch art. BGA mit $\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{ kPa}$)
 - Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder 10% oder mehr unreife Neutrophile im Differentialblutbild

Definition der schweren Sepsis (enspr. R65.1! im ICD-10-GM)

Für das Vorliegen eines SIRS infektiöser Genese mit Organkomplikation(en)* sowie eines SIRS nicht-infektiöser Genese ohne oder mit Organkomplikation(en) müssen mindestens zwei der folgenden vier Kriterien erfüllt sein:

- Fieber ($\geq 38,0^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36,0^\circ\text{C}$) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesikale Messung
- Tachykardie mit Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation (bestätigt durch art. BGA mit $\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{ kPa}$)
- Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild

* bezüglich der Angabe von Organkomplikationen gelten die Definitionen der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (siehe S. 6, Tabelle 1)