

1. Revision der S 2k Leitlinie:

Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis

Methodenreport

im Auftrag der

Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V.

und

**der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin und Notfallmedizin
(DIVI)**

unter Beteiligung von Vertretern der folgenden Medizinisch-Wissenschaftlichen Fachgesellschaften,
Referenzzentren und Selbsthilfegruppen:

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (DGHTG), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ), Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. (DSH), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)

15. Februar 2010

Koordination:

Prof. Dr. med. K. Reinhart
Anästhesiologie u. Intensivtherapie
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Koordination und Schriftführung:

Prof. Dr. med. F.M. Brunkhorst
Anästhesiologie u. Intensivtherapie
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Inhalt

Präambel	4
1. Vorwort	5
2. Akteure	5
2.1 Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet)	5
2.2 Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)	6
2.3 Deutsche Sepsis – Hilfe e.V. (DSH)	7
3. Sepsisverständnis und -definition	9
4. Gegenwärtige Versorgungssituation in Deutschland	10
4.1 Epidemiologie der schweren Sepsis in Europa und den USA	11
4.2 Epidemiologie der schweren Sepsis in Deutschland	11
4.2.1 Prävalenz, Inzidenz, Morbidität und Letalität	12
4.2.2 Ökonomische Bedeutung	13
4.2.3 Fortschritte in der Therapie der Sepsis	13
4.2.4 Derzeitige Versorgungssituation in Deutschland	14
5. Existierende Leitlinien zur Sepsis	15
5.1 Leitlinien des International Sepsis Forum (ISF)	15
5.1.1 Modifizierte Leitlinien der DSG entlang der ISF-Leitlinien.....	16
5.2 Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign (SSC)	16
6. Leitlinienerstellung für Deutschland	17
6.1 Grundsätzliche Anforderungen	17
6.2 Abweichungen von den Leitlinien der DSG aus dem Jahre 2005.....	18
6.2.1 Kapitel 4: Diagnose der zugrundeliegenden Infektion.....	18
6.2.2. Kapitel 5: Prävention.....	18
6.2.3 Kapitel 7: Supportive Therapie	19
6.2.4 Kapitel 8: Adjunktive Therapie.....	19
6.2.5 Kapitel 8: andere supportive Therapieansätze	20
6.2.6 Kapitel 9: Nachsorge und Rehabilitation	20
6.2.7 Leitlinien zur pädiatrischen und neonatologischen Sepsis.....	20
6.3 Leitlinienthemen.....	21
6.4 Verantwortlichkeit.....	23
6.5 Weiterentwicklung der Leitlinien.....	23
6.6 Finanzierung der Leitlinien	23
6.7 Erstellungsprozess und Methodik	23
6.7.1 Erstellungsprozess	23
6.7.2 Organisatorischer und methodischer Ablauf.....	24
6.7.3 Methodik	24
6.7.4 Expertenauswahl	26
6.7.6 Schriftführung	27
6.7.7 Erklärung über mögliche Interessenskonflikte.....	27
6.7.8 Abstimmungsergebnisse zu den einzelnen Empfehlungen	28
6.8 Implementierung der Leitlinien.....	38
6.8.1 Das Leid mit den Leitlinien – Lost in translation.....	39
6.9 Weiterentwicklung der Leitlinien.....	39
7. Literatur	39

"Einer neuen Wahrheit ist nichts schädlicher als ein alter Irrtum."

Johann Wolfgang von Goethe; in: Wilhelm Meisters Wanderjahre, 1795

Präambel

Definition und Erläuterung des Begriffs "Leitlinie" der AWMF

(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 eine 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.

Durch die Novellierung des Sozialgesetzbuchs Fünftes Buch (SGB V) im Rahmen der GKV-Gesundheitsreform 2000 haben medizinische Leitlinien eine zentrale Bedeutung als Steuerungsinstrument im deutschen Gesundheitswesen bekommen. So hat der Gesetzgeber in § 137 e SGB V festgeschrieben, dass der Koordinierungsausschuss „...insbesondere auf der Grundlage Evidenz-basierter Leitlinien die Kriterien für eine im Hinblick auf das diagnostische und therapeutische Ziel ausgerichtete zweckmäßige und wirtschaftliche Leistungserbringung für mindestens zehn Krankheiten pro Jahr beschließt“, bei denen Hinweise auf unzureichende, oder fehlerhafte Versorgung bestehen und deren Beseitigung die Morbidität und Mortalität der Bevölkerung nachhaltig beeinflussen kann (Gesetz vom 22. Dezember 1999 (BGBl I S.2626).

Die schwere Sepsis ist ein Krankheitsbild, bei dem unseres Erachtens diese Versorgungsmängel in Deutschland bestehen.

1. Vorwort

Sepsis („Blutvergiftung“) ist seit Jahrhunderten eine gefürchtete, weil häufig zum Tode führende Komplikation von Infektionserkrankungen. Trotz und wegen aller Fortschritte der modernen Medizin stellt die Sepsis weltweit immer noch eine Herausforderung für die Ärzte und das Gesundheitssystem dar. Im Gegensatz zu kardiologischen und onkologischen Erkrankungen ist die (Fach-) öffentliche Wahrnehmung für die Sepsis jedoch gering. Der Morbiditäts- und Letalitätsbeitrag der Sepsis ist von einer häufig übersehenen fachübergreifenden Bedeutung, weil die hohe Letalität der Sepsis die Behandlungsergebnisse fortgeschrittener Therapieverfahren zahlreicher Fachgebiete (z.B. Viszeralchirurgie, Transplantationsmedizin, Hämatologie/Onkologie und Neonatologie) gefährdet. Die Senkung der Morbidität und Letalität ist in diesen Fällen an einen gleichzeitigen Fortschritt in der Prophylaxe, Diagnose und Behandlung der Sepsis gebunden.

Das Expertenwissen über die verschiedenen Aspekte der Sepsis ist über viele Fachdisziplinen hinweg verstreut; eine feste Zuordnung zu einer medizinischen Disziplin fehlt. Eine strukturierte Zusammenarbeit zwischen Intensivmedizinern, Fachärzten für Infektionskrankheiten, Mikrobiologen, Hygienikern, Immunologen, Epidemiologen, Grundlagenforschern und Gesundheitsökonomen existiert nicht. Patienten mit schwerer Sepsis finden sich in den verschiedensten Fachdisziplinen, aber die Inzidenz innerhalb der einzelnen Fachdisziplinen ist relativ niedrig. Die ausgeprägte Interdisziplinarität hat auch negative Auswirkungen auf die Lehre an den Universitäten, denn keine einzelne Fachdisziplin fühlt sich für die umfassende diesbezügliche Ausbildung der Ärzte und Medizinstudenten verantwortlich, dieses gilt auch für die Fort- und Weiterbildung. Unkenntnis und Unsicherheit bedingen nicht selten Verzögern und Verkennen der Diagnose der Sepsis sowie den Einsatz von nicht gesicherten bzw. fragwürdigen Therapieverfahren. Eine Bündelung intensivmedizinischer Expertise und wissenschaftlicher Kompetenz in der anwendungsnahen, klinischen und grundlagenwissenschaftlichen Forschung existierte bisher in Deutschland nicht.

2. Akteure

2.1 Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet)

Das seit Januar 2001 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet; Förderkennzeichen: 01KI 0106) führt als das erste in der deutschen Intensivmedizin angesiedelte klinische Netzwerk, große multizentrische randomisierte Studien zur Evaluierung innovativer bzw. bisher unzureichend

gesicherter Ansätze in der Prävention, Therapie und Diagnose der Sepsis durch, die nicht im primären Interesse der Industrieforschung liegen. Durch die im folgenden vorgestellte Entwicklung und im weiteren intendierte Implementierung von Leitlinien für die Diagnose und Therapie der Sepsis werden Patientenbehandlung und Ressourcenverbrauch im Sinne der Evidence-based medicine optimiert. Kooperationspartner des *SepNet*-Büros an der FSU Jena sind die Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG; Vorsitzender: Prof. T. Welte), das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig (IMISE; Direktor: Prof. M. Löffler), das Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig (KKSL; Geschäftsführerin: Dr. O. Brosteanu) und das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der FSU Jena (komm. Direktor: Dr. Dr. M. Kiehntopf).

Das *SepNet*-Büro in Jena und das KKSL/IMISE in Leipzig entwickeln und implementieren die gesamte erforderliche logistische und telematische Infrastruktur im Sinne einer professionellen aber unabhängigen Clinical Research Organization (CRO) und sind verantwortlich für die Überwachung und Steuerung des Informations- und Materialflusses innerhalb des *SepNet*. Dieses wird durch Bereitstellung einer entsprechenden telematischen Infrastruktur unter Beachtung der aktuellen gesetzlichen Bestimmungen zu Datenschutz und Datensicherheit und in Übereinstimmung mit dem Arzneimittelgesetz (AMG) und den Regeln der Good Clinical Practice (GCP) erreicht. Durch ein einheitliches und harmonisiertes web-basiertes Dokumentationskonzept (e-research Net) für alle an *SepNet* angebotenen Projekte und ein zentrales Datenmanagement und -monitoring wird eine hohe Datenqualität sichergestellt. *SepNet* vereinigt bislang bundesweit über 120 Regionalzentren mit über 250.000 Intensivpatienten pro Jahr und ist damit das größte unabhängige Sepsis-Netzwerk in Europa.

2.2 Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)

Aus dem Kreis der Leiter der *SepNet* wurde im Mai 2001 die Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. gegründet. Am 29.11.2001 fand im historischen Rudolf-Virchow-Hörsaal am Medizinhistorischen Museum der Charité in Berlin die Gründungsversammlung statt. Die Deutsche Sepsis-Gesellschaft arbeitet eng mit *SepNet* zusammen und hat eine komplementäre Funktion. Während *SepNet* die Forschungsplattform für klinische Studien darstellt, ist die DSG satzungsgemäß zur Öffentlichkeitsarbeit, Aufklärung, Umsetzung von Leitlinien in die klinische Praxis, sowie Fort- und Weiterbildung verpflichtet und steht Laien und Selbsthilfegruppen beratend zur Verfügung. Eine Selbsthilfegruppe wurde anlässlich des 2. Internationalen Kongresses Sepsis and Multiorgan Dysfunction der DSG in Weimar am 07.09.2005 in Anwesenheit ehemals Betroffener und Angehöriger gegründet.

Die Deutsche Sepsis-Gesellschaft führt industrieunabhängige zertifizierte Weiterbildungsveranstaltungen zur Verbreitung von Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Sepsis in ganz Deutschland durch. Die Finanzierung erfolgt aus dem Weiterbildungsfond der DSG. Das Weiterbildungskomitee besteht aus dem Sprecher des SepNet und drei Leitern der SepNet-Regionalzentren. Die Zielgruppe ist die vertikale (intensiv)medizinische Versorgungsebene in Deutschland bzw. die im Rahmen der Prävalenzstudie des SepNet bereits besuchten über 400 Krankenhäuser. Kriterien für die Auswahl der Referenten sind langjährige Erfahrung als Intensivmediziner, Erfahrung als Vortragender, aktive Mitarbeit innerhalb von SepNet bzw. der DSG und wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der Sepsis. Die Referenten werden vom Weiterbildungskomitee vorgeschlagen und mit einem standardisierten Foliensatz ausgestattet.

2.3 Deutsche Sepsis – Hilfe e.V. (DSH)

"Es gibt nicht Gutes, ausser man tut es"

Erich Kästner

Selbsthilfe und Selbstorganisation gehören in unserer Gesellschaft zu den traditionellen Bewältigungsformen von Krankheit, Behinderung und psychosozialen Problemen. In den letzten Jahren ist die Selbsthilfe zu einer "vierten Säule" im System gesundheitlicher Versorgung herangewachsen und leistet einen wichtigen Beitrag zur Gesunderhaltung und Problembewältigung, insbesondere chronisch Kranker und Behinderter, aber auch von Menschen mit psychosozialen Problemen. Die zunehmende Verbreitung und gesellschaftliche Anerkennung der Selbsthilfe führt in jüngster Zeit auch zu vermehrter Beteiligung von Selbsthilfe- und Patientenvertretern in Beratungsgremien des Gesundheitswesens.

Eine Selbsthilfegruppe zur Sepsis existierte jedoch bisher weltweit nicht.

Am 03.12.2005 wurde von ehemals an Sepsis erkrankten Patienten und deren Angehörigen in Jena die „Betroffenen-Initiative Sepsis“ gegründet und eine sog. „Jenaer Deklaration“ verabschiedet, welche am 19.12.2005 an Frau Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmidt übergeben wurde. Die Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. wurde am 05.09.2007 in Weimar auf Initiative des Generalsekretärs der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. gegründet. Zweck des Vereins ist die Interessenvertretung für von Sepsis betroffene Patienten und deren Angehörige. Die Aktivitäten des Vereins bestehen satzungsgemäß insbesondere in: „Informationsaustausch und Beratung von Mitgliedern und anderen Betroffenen sowie Interessierten, Initiierung und Pflege eines interaktiven Dialogs zwischen Betroffenen,

Ärzten, Politikern, Gesundheitsökonomen, Krankenkassen, Renten- und Versicherungsträgern, Klinik und Grundlagenforschung und anderen mit Sepsis befassten Partnern, Öffentlichkeitsarbeit und Lobbying im o.g. Sinne.“

Seit 2005 wurden mehrere hundert telephonische Beratungsgespräche mit Betroffenen und Angehörigen deutschlandweit durchgeführt und eine Informationsbroschüre „Sepsis – Information für Patienten & Angehörige“ in einer Auflage von 120.000 Exemplaren hergestellt. Die Deutsche Sepsis-Hilfe e.V ist Mitglied der Nationalen Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS), Berlin.

Post-Akut Rehabilitation für Sepsis-Patienten

Ca. 98.000 Menschen überleben die Erkrankung, jedoch kann der Großteil davon kein normales Leben mehr führen. Stattdessen müssen mehr als 50% der Betroffenen mit teils erheblichen Funktionsdefiziten und daraus resultierenden Einschränkungen der Lebensqualität leben. Daraus resultierende Folgen sind langfristig angelegte ambulante Behandlungen bei unterschiedlichen Fachärzten, kostspielige medikamentöse Behandlungen, Inanspruchnahme von mehreren nicht aufeinander abgestimmten Rehabilitationsmaßnahmen sowie Kosten für die Gesellschaft in Milliardenhöhe. Der Grad der durch eine Sepsis resultierenden Funktionsdefizite und somit die tatsächliche Lebensqualität der Betroffenen ist aber durch eine geeignete Rehabilitationsmaßnahme durchaus beeinflussbar. Eine gezielte Rehabilitation erhöht die Chancen einer weitgehend normalen Teilhabe am Leben in Familie, Beruf und Gesellschaft. Zudem lässt sich eine massive Reduzierung der durch die Folgeerkrankungen entstehenden Kosten erreichen.

Wesentliches Ziel der Rehabilitation muss es hierbei sein, die Patienten zu befähigen, trotz Verlust oder bestehender Einschränkungen von Körperfunktionen größtmögliche Aktivitäten und Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben zu ermöglichen.

Allerdings gibt es bis heute weder therapeutische Rehabilitations-Standards noch auf diese Menschen ausgerichtete Rehabilitationseinrichtungen.

Bis zur Einführung der DRGs wurden Sepsis-Patienten bis zu ihrer „Entlassungsfähigkeit“ in der Regel im Akut-Krankenhaus versorgt, das jedoch nicht über entsprechende rehabilitationsmedizinische Ressourcen verfügt, was zum einen zu einer suboptimalen Versorgung und zum anderen zu überdurchschnittlich hohen und unnötig langen Verweildauern führte. Maximal 20 % – 30 % der Patienten werden im Anschluss an den akutstationären Aufenthalt einer stationären Rehabilitationsmaßnahme zugeführt, deren

inhaltliche Ausrichtung sich in der Regel nach der ursprünglichen Zuweisungsindikation richtete (Recherche von Ostermann & Partner Kanzlei GmbH & Co. KG; pers. Mitteilung). Eine indikationsgerechte / interdisziplinäre Behandlung konnte auf diesem Wege nur in den wenigsten Fällen sichergestellt werden. Vor diesem Hintergrund konnten Sepsis-Patienten im Anschluss an ihren akutstationären Aufenthalt bislang nur suboptimal therapiert werden. Mit Einführung der DRGs sehen sich diese Patienten 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 und aufgrund der bereits beschriebenen Situation nach schwerster lebensbedrohlicher Erkrankung in eine „Versorgungslücke“ fallen.

3. Sepsisverständnis und -definition

Der Sepsisbegriff hat in den letzten 15 Jahren einen erheblichen Bedeutungswandel in Folge neuer Erkenntnisse über die Genese und Pathophysiologie von Inflammationsreaktionen erfahren. Die klassische Definition Schottmüllers mit dem strengen Postulat des Sepsisherdes und der von dort ausgehenden hämatogenen Keimstreuung sowie der damit verbundenen diagnostischen Priorität des Bakteriämienachweises ist inzwischen einem Sepsisverständnis gewichen, das in der inflammatorischen Wirtsreaktion den entscheidenden Beitrag zur Pathogenese des Krankheitsbildes sieht. Das bisherige Scheitern neuer Therapieansätze zur Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks ist eng mit den Defiziten einer differenzierten Diagnosemöglichkeit verbunden. Kliniker, Epidemiologen und Mikrobiologen verwenden gewöhnlich unterschiedliche Definitionen und Terminologien für dieses Krankheitsbild. Für die Erarbeitung von validen epidemiologischen Daten ist jedoch die Vereinheitlichung der gebrauchten Begriffe und ihre Anpassung an die international üblichen Standards Voraussetzung. Der Begriff Sepsis wurde im Jahre 1992 durch *die Consensus Conference des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)*¹ neu definiert für Patienten mit Infektionen, die mindestens zwei von vier Kriterien des so genannten systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) aufweisen. Bei Vorliegen mindestens einer infektiionsbezogenen Organdysfunktion wird eine schwere Sepsis angenommen. Der Begriff des septischen Schocks ist auf Patienten beschränkt, die trotz entsprechender Maßnahmen weiterhin ein Kreislaufversagen aufweisen. Diese neuen Definitionen für SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock weichen

beträchtlich von den mikrobiologisch orientierten Definitionen ab, die von den Centers for Disease Control (CDC) in den USA sowie in Europa für epidemiologische Zwecke und die International Classification of Diseases (ICD-10) verwendet werden, haben jedoch trotz aller Limitationen Eingang in den klinischen Alltag gefunden und werden in Deutschland nach einer Erhebung des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) auf über 50% der Intensivstationen genutzt. Gegenwärtig wird der Begriff Sepsis im ICD-10 in Kombination mit zahlreichen unterschiedlichen Erregern, unterschiedlichen Organen, Organsystemen oder Eingriffen verwendet; unter A41.9 werden insgesamt 23 unterschiedliche Nosologien zum Sepsisbegriff subsummiert, jedoch im einzelnen nicht definiert. Wenige Erkrankungen sind daher ähnlich unscharf im ICD-10 niedergelegt, wie der Begriff der Sepsis. Die Notwendigkeit einer Ergänzung und gezielten Änderung des ICD-10 und daraus folgend auch der G-DRG-Codes ergibt sich aus der Tatsache, dass der Begriff der Sepsis im gegenwärtigen ICD-10 durch die Anlehnung an eine rein mikrobiologisch orientierte Sepsisdefinition extrem weit und damit unscharf gefasst ist. Um eine aufwandgerechte Vergütung in den nächsten Jahren herbeiführen zu können, haben die DSG und die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) erstmalig und erfolgreich Merkmale (in Form von gesetzlich verbindlichen Diagnosen- und Prozeduren-Schlüsseln) für diese Patienten beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) beantragt (näheres unter: <http://www.dimdi.de>). Neue Diagnosen-Zusatzcodes für SIRS und schwere Sepsis („R65.-!“) sollen die Patienten in der Kostenkalkulation erkennbar machen, die – nach den Kriterien der DSG und der DIVI – eine schwere Sepsis oder ein SIRS haben. Seit Januar 2005 (Revision am 01.01.2007) sind diese Kriterien Bestandteil des ICD-10-GM und als Zusatzkodierung verbindlich zu hinterlegen.

4. Gegenwärtige Versorgungssituation in Deutschland

Während in Europa und den USA in den letzten Jahren eine Vielzahl von epidemiologischen Studien durchgeführt wurden, lagen bisher keine validen Daten zur Häufigkeit und Bedeutung der Sepsis für Deutschland vor. Für Klinikbetreiber, Krankenversicherungen und Gesundheitsbehörden und vor allem für die verantwortlichen Intensivmediziner sind exakte Daten unter DRG-Gesichtspunkten jedoch von herausragender Bedeutung. Zur Überprüfung und Feststellung des tatsächlichen Implementierungsgrades von Leitlinien ist zudem eine Beschreibung und Erklärung der gegenwärtigen Versorgungssituation („Pretest“) unter Alltagsbedingungen im Sinne der anwendungsnahen Versorgungsforschung von größter Bedeutung, um (i) einen wissenschaftlichen Beitrag zur Verbesserung der

Versorgungssituation (Konzepterstellung) zu leisten, (ii) eine wissenschaftliche Begleitung neuer und vorhandener Versorgungskonzepte zu ermöglichen und (iii) eine Evaluierung neuer und vorhandener Versorgungskonzepte unter Alltagsbedingungen (Effektivität) zu initiieren.

4.1 Epidemiologie der schweren Sepsis in Europa und den USA

Die in Studien aus anderen Industrieländern angegebene Inzidenz liegt zwischen 51 – 95/100.000 Einwohner, wobei der direkte Vergleich mit den deutschen Zahlen durch unterschiedliche Vergleichspopulationen und Methodologien erschwert wird. Die von Angus et al. für die USA angegebene Inzidenz von 300/100.000² beruht auf ICD-9 basierten Krankenhausentlassungsstatistiken und dürfte deshalb überschätzt sein. Eine aktuelle französische Multicenterstudie aus dem Jahr 2001³ ergab eine Inzidenz von 95/100.000 und eine Häufigkeit von 16,6% und wies gleichzeitig auf eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit gegenüber einer Vorläuferstudie von 1995⁴, bei der die Häufigkeit 9% betrug. In älteren epidemiologischen Studien und Krankenhausentlassungsstatistiken wurde über eine Zunahme der Sepsisinzidenz in den letzten beiden Dekaden, verbunden mit einer Abnahme der Letalität berichtet. Martin et al zeigten in einer retrospektiven Analyse US-amerikanischer Krankenhausentlassungsdaten zwischen 1979 – 2000 eine jährliche Zunahme der Sepsisinzidenz von 13,7% verbunden mit einer kontinuierlichen Abnahme der Letalität von 28% auf 18% auf⁵ Dennoch verdreifachte sich aufgrund der steigenden Inzidenz die Anzahl der Todesfälle von ca. 43.000 (1979) auf ca. 120.000 (2000).

4.2 Epidemiologie der schweren Sepsis in Deutschland

Im Rahmen einer prospektiven, querschnittlichen, multizentrischen, epidemiologischen Beobachtungsstudie des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet), konnten erstmalig für Deutschland valide und repräsentative Daten zur Prävalenz, Inzidenz, Morbidität und Letalität erhoben werden. Neben diesen epidemiologischen Daten wurden auch Daten zu Ressourcen („Input“), Versorgungsstruktur und –prozessen („Throughput“) und Versorgungsdienstleistungen („Output“) erstmalig und repräsentativ ermittelt⁶.

Hierbei wurden die Definitionen der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz als diagnostische Werkzeuge benutzt. Die Ermittlung der Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks erfolgte auf der Basis einer Stichprobe von 310 Krankenhäusern (454 Intensivstationen) in Deutschland, repräsentativ für 1380 Krankenhäuser (490.000 Betten) bzw. 2075 Intensivstationen (19.000 Betten). Insgesamt 3877 Intensivpatienten wurden vom

15.01.2003 – 14.01.2004 durch vor-Ort-Besuche von erfahrenen Intensivmedizinern aus den 18 regionalen Studienzentren des SepNet untersucht.

4.2.1 Prävalenz, Inzidenz, Morbidität und Letalität

Die Prävalenz von Infektionen betrug 34,7% (1348 Patienten). Eine schwere Sepsis bzw. septischen Schock wiesen 11% und eine Sepsis (d.h. ohne infektionsortfernes Organversagen) 12% aller gescreenten Patienten auf. Auf Deutschland hochgerechnet bedeutet dieses, dass pro Jahr 75.000 Einwohner (110 von 100.000) an einer schweren Sepsis bzw. septischem Schock und 79.000 (116 von 100.000) an einer Sepsis erkranken. Mit 154.000 Erkrankten stellt die „Sepsis“ damit die siebthäufigste Krankenhausentlassungsdiagnose unter den lebensbedrohlichen Erkrankungen dar. Die 90-Tage-Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock betrug 54%. Darüber hinaus versterben ca. 20% der Patienten mit Sepsis. Mit ca. 60.000 Todesfällen stellen septische Erkrankungen somit die dritthäufigste Todesursache nach dem akuten Myokardinfarkt aber vor der Herzinsuffizienz dar. In Deutschland versterben somit täglich 162 Patienten an einer Sepsis, vergleichbar mit dem Tod am akuten Herzinfarkt (175/Tag) und mehr als an Brustkrebs (49/Tag) oder Darmkrebs (55/Tag). Nach den offiziellen Zahlen des Statistischen Bundesamtes hingegen, die sich auf ICD-10 basierte Krankenhausentlassungsstatistiken stützen, erkranken pro Jahr ca. 39.000 Einwohner an einer Sepsis, von denen ca. 6000 versterben. Häufigkeit und Sterblichkeit der Sepsis werden somit um den Faktor 4 bzw. 10 unterschätzt.

Zwar waren 68% der Patienten mit schwerer Sepsis älter als 60 Jahre (18-39 Jahre: 7%, 40-59 Jahre: 25%), jedoch verstarben in der Gruppe der 18-39jährigen und 40-59jährigen Patienten immerhin je 46%, gegenüber 60% in der Gruppe der über 60jährigen. 19% der Patienten mit schwerer Sepsis und 24% der Verstorbenen wiesen eine schwerwiegende Komorbidität (Herzinsuffizienz NYHA IV, dialysepflichtiges Nierenversagen, metastasierende Tumorerkrankung, Leberzirrhose, schwere restriktive oder obstruktive Lungenerkrankung oder AIDS) auf; d.h. jedoch dass, 81% bzw. 76% diese disponierenden Erkrankungen nicht aufwiesen.

Diese Daten unterstreichen, dass die Sepsis nicht eine Erkrankung bzw. Komplikation alter und schwerstkranker Patienten ist, sondern auch bei jungen und bisher gesundheitlich wenig kompromittierten Patienten eine erhebliche Herausforderung für die Medizin darstellt.

In Übereinstimmung mit epidemiologischen Studien aus den USA und Europa sind Atemwegsinfektionen mit 63%, gefolgt von intraabdominalen Infektionen (25,3%) der häufigste Infektionsfokus bei Patienten mit schwerer Sepsis. Die früher gefürchtete urogenitale Infektion ist lediglich mit 6,5% prävalent. Die SepNet-Daten widerlegen

außerdem die seit der Publikation der EPIC-Studie verbreitete Auffassung⁷, dass eine auf der Intensivstation erworbene nosokomiale Infektion *der* wesentlichste Risikofaktor ist. In der SepNet-Prävalenz-Studie hatten 35,4% der Patienten mit schwerer Sepsis eine zugrundeliegende ambulant erworbene Infektion und 19,8% eine im Krankenhaus *außerhalb* der Intensivstation erworbene Infektion.

4.2.2 Ökonomische Bedeutung

Die direkten anteiligen Kosten (Medikation, Routinelabor, Mikrobiologie, Einmalartikel, Unterkunft, Personal), die allein für die intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis anfallen, liegen bei ca. 1,77 Milliarden Euro. Damit werden ca. 30% des Budgets für Intensivmedizin in die Behandlung der schweren Sepsis investiert. Die indirekten Kosten, welche durch Produktivitätsverlust entstehen werden auf weitere ca. 4,5 Milliarden Euro geschätzt, sodass von Gesamtkosten i. H. von ca. 6.3 Milliarden Euro auszugehen ist, welche durch die schwere Sepsis in Deutschland verursacht wird.

4.2.3 Fortschritte in der Therapie der Sepsis

Die intensivmedizinische Behandlung der Sepsis beruht auf kausalen Therapie- (antimikrobielle Chemotherapie, kausale Herdsanierung), supportiven Therapie- (rasche Kreislaufstabilisierung, mechanische Beatmung, Nierenersatztherapie, Korrektur der gestörten metabolischen Homöostase) sowie adjunktiven Therapiemaßnahmen – d.h. zusätzlich und parallel zu den o.g. Maßnahmen – unter geeigneten Umständen durchzuführenden Interventionen⁸.

Es liegen bisher zu wenige Behandlungsempfehlungen vor, welche sich auf eine hohe wissenschaftlich begründete Evidenz berufen können. Umso wichtiger erscheint allerdings die Konformität mit den wenigen hochgradig evidenzbasierten Empfehlungen in der klinischen Praxis. Bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock besteht ein erheblicher Bedarf an klinischen Studien zur Überprüfung der Wertigkeit zahlreicher diagnostischer und therapeutischer Verfahren unter den Gesichtspunkten der Wirksamkeit und Sicherheit.

Die VISEP-Studie des *SepNet* hat die Versorgungs- und Sicherheitslücken anhand einer randomisierten Studie bisher als „Standard“ geltender Therapieverfahren intensivmedizinisch betreuter Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock an zwei Beispielen (Insulin- und Volumentherapie) vollends aufgezeigt⁹.

Eine Vielzahl von klinischen Studien dürfte in der Zukunft erforderlich sein, um zu weiteren Fortschritten in der Behandlung von Patienten mit Sepsis zu kommen, denn die systematische Beobachtung definierter Patientenpopulationen mittels klinischer Studien ist ein zentrales

Instrument der klinischen Forschung, ein unverzichtbares Instrument für den Transfer von Forschungserkenntnissen in die Gesundheitsversorgung, ein Motor für Innovation in der Gesundheitsforschung und im Gesundheitswesen, die Grundlage für Evidenz und Qualität in der medizinischen Versorgung und Garant für die Patientensicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten jenseits ihrer behördlichen Zulassung („post-marketing surveillance“). Besonders nichtkommerzielle klinische Prüfungen („investigator-initiated trials“), die von Wissenschaftlern ohne Einflussnahme der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden haben einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten (EU-DIRECTIVE (2001/20/EC), u.a. auch weil die Ergebnisse dieser Studien eine höhere Akzeptanz beim Anwender finden, als die Ergebnisse kommerzieller Studien¹⁰.

Klinische Studien, insbesondere multizentrische Studien, sind jedoch mit einem hohen wissenschaftlichen, zeitlichen, medico-legalen, logistischen und materiellen Aufwand verbunden. Dieser Umstand wird durch die Verschärfung der rechtlichen Rahmenbedingungen, welche seit der 12. AMG-Novelle verbindlich sind nur noch erhöht. Zu selten ist es bisher gelungen, die zur Erfüllung der Anforderungen notwendige Professionalität in der Studienplanung und -durchführung an den deutschen Universitätskliniken in breitem Rahmen zu etablieren. Die Qualität der Studien entspricht zudem häufig nicht dem internationalen Standard. Die klinischen Studien des *SepNet* entsprechen diesem internationalen Standard, unter hohen Anforderungen werden in den nächsten Jahre weitere grosse multizentrische Studien in Deutschland durchgeführt.

4.2.4 Derzeitige Versorgungssituation in Deutschland

In einer Erhebung des *SepNet* unter Beteiligung von 454 deutschen Intensivstationen, repräsentativ für 1380 Krankenhäuser (490.000 Betten) mit 2075 Intensivstationen (19.000 Betten) wurden über 400 deutschen Ärzte im Interviewverfahren befragt; zusätzlich wurde ein Audit am Krankenbett durchgeführt, um die tatsächliche Anwendung bestimmter Therapieverfahren zu messen¹¹.

Von den Patienten mit schwerer Sepsis, die ein akutes Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome; ARDS) als Komplikation entwickelten, erhielten nur 4% tatsächlich eine niedrigvolumige Beatmungstherapie (definiert als Tidalvolumen 6 ml/kg Körpergewicht). Bei nur 18% wurde die zentralvenöse Sauerstoffsättigung zum Kreislaufmonitoring gemessen. Nur 30,6% der Patienten, die einen septischen Schock hatten, erhielten niedrigdosiertes Kortison. 7,6% der Patienten mit schwerer Sepsis erhielten nicht-indiziertes niedrigdosiertes Dopamin. Während lediglich 0,9% der Patienten aktiviertes Protein C erhielten, kam bei 5,4%

der Patienten nicht indiziertes Antithrombin zum Einsatz. 86% der Patienten, die mit Dopamin behandelt wurden, erhielten diesen Vasopressor in einer Dosierung von $>5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ und 8% wurden mit Epinephrin behandelt, während nur 34,4% Norepinephrin erhielten. 58,8% wurden mit Protonenpumpenblockern zur Stressulkusprophylaxe behandelt, aber nur 15,4% mit H₂-Blockern und 6,6% mit Sucralfat. 30% der Patienten mit akutem Nierenversagen, welche mit Nierenersatztherapien behandelt wurden, erhielten zusätzlich Schleifendiuretika in einer Dosierung von $406\pm 313 \text{ mg}/24\text{h}$ und 62% der Patienten mit akutem Nierenversagen ohne Nierenersatztherapie wurden mit $158\pm 212 \text{ mg}/24\text{h}$ behandelt. Bei zahlreichen weiteren Behandlungsmaßnahmen wurde eine große Heterogenität verwendeter Therapien beobachtet.

Verglichen mit den Behandlungsergebnissen, die in den letzten Jahrzehnten bei anderen Erkrankungen erzielt werden konnten, müssen somit erhebliche zusätzliche Anstrengungen unternommen werden. Neben der Verbreitung der hier erstmalig für Deutschland vorgestellten Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Sepsis, müssen gemeinsam mit Intensivmedizinern und Intensivpersonal, Krankenhaus- und Kostenträgern Implementierungsmaßnahmen erarbeitet werden, damit evidenzbasiertes Wissen in den klinischen Alltag Eingang findet. Gegenwärtig ist die Praxis der Sepsisbehandlung meist eine Frage der individuellen Ausbildung und Erfahrung. Sie ist meist primär nicht evidenz-basiert und weist eine große Variabilität auf verschiedenen Intensivstationen auf.

5. Existierende Leitlinien zur Sepsis

Im Kontrast zur gesundheitsmedizinischen und - ökonomischen Bedeutung der Sepsis standen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Sepsis bis vor wenigen Jahren auch international nicht zur Verfügung.

5.1 Leitlinien des *International Sepsis Forum (ISF)*

Ein erster Schritt wurde durch das International Sepsis Forum (ISF), ein Gremium von 9 international ausgewiesenen Experten auf den Gebieten der Intensivmedizin, Infektiologie und Mikrobiologie im November 1999 unternommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche der Jahre 1989-1999 durchgeführt und in einem nominalen Gruppenprozess ein ausführliches Consensuspapier erarbeitet, welches 2001 in einem Sonderheft des offiziellen Organs der European Society of Intensive Care Medicine publiziert wurde¹².

5.1.1 Modifizierte Leitlinien der DSG entlang der ISF-Leitlinien

Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) hat die wesentlichen Inhalte dieser Leitlinien im informellen Konsens neu bearbeitet, konsentiert, ins Deutsche übersetzt und schließlich vom Vorstand der DSG verabschieden lassen. Als Ergebnis wurde im Jahr 2003 eine Kurzversion (11 Seiten) der modifizierten ISF-Leitlinien von der DSG publiziert (www.sepsis-gesellschaft.de) und deutschlandweit unter den Mitgliedern sowie auf nationalen Kongressen unterschiedlicher Fachgesellschaften und im Internet verbreitet.

5.2 Leitlinien der *Surviving Sepsis Campaign (SSC)*

Am 02.10.2002 wurde anlässlich des Jahreskongresses der European Society for Intensive Care Medicine (ESICM) in Barcelona die “Barcelona Declaration” verabschiedet. Die Deklaration, die von der amerikanischen Society for Critical Care Medicine (SCCM), dem International Sepsis Forum (ISF) und der European Society for Intensive Care Medicine (ESICM) als „Surviving Sepsis Campaign (SSC)“ inhaltlich und finanziell unterstützt wurde, beinhaltet eine Absichtserklärung, in der die Fachgesellschaften gemeinsame Bemühungen anstrengen, um die Sepsissterblichkeit innerhalb der nächsten 5 Jahre um 25% zu reduzieren.

Seit März 2004 stehen mit den „Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSC) for Management of Severe Sepsis and Septic Shock“ von mehr als 30 internationalen Experten konsentierte Leitlinien zum klinischen Umgang mit septischen Patienten zur Verfügung. Diese Leitlinien wurden unter Beteiligung von insgesamt 11 internationalen Fachgesellschaften erarbeitet, die im folgenden aufgeführt sind:

- American Association of Critical-Care Nurses
- American College of Chest Physicians
- American College of Emergency Physicians
- American Thoracic Society
- Australian New Zealand Intensive Care Society
- European Respiratory Society
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
- European Society of Intensive Care Medicine
- International Sepsis Forum

- Society of Critical Care Medicine
- Surgical Infection Society.

Methodisch wurde hierbei die Evidenz der vorliegenden ISF-Leitlinien reevaluiert und eine zusätzliche Literaturrecherche der Jahre 2000 – 2003 durchgeführt. Die Empfehlungen wurden entlang einer modifizierten Delphi-Methodologie¹³ bewertet. Neben einem persönlichen Treffen der Mitglieder des Konsensus-Komitees der SSC im Juni und Oktober 2003 wurden die Drafts der SSC Leitlinien zwischen den Experten und den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften per e-mail konsentiert und schließlich im September 2004 in den Organen der European Society of Intensive Care Medicine und der Society of Critical Care Medicine auf 15 Seiten publiziert¹⁴. Eine ausführliche Version dieser Leitlinien wurde darüber hinaus in einem Sonderheft der Zeitschrift Critical Care Medicine der Society of Critical Care Medicine im November 2004 publiziert¹⁵. Eine Revision der SCC Leitlinien wurde in den Jahren 2006 und 2007 anhand geänderter methodologischer Kriterien (GRADE – System) erarbeitet und 2008 publiziert.¹⁶

6. Leitlinienerstellung für Deutschland

Auf Initiative der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) haben die DSG und die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin und Notfallmedizin (DIVI) sich 2004 zum Ziel gesetzt, unter Anleitung der Arbeitsgemeinschaft Medizinisch-Wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF) an das deutsche Gesundheitssystem bzw. an die Versorgungsstrukturen in Deutschland angelehnte Leitlinien zu erarbeiten, deren wesentliche Inhalte an die SSC Guidelines anknüpfen, in einigen Punkten jedoch abweichende, bzw. ergänzende Empfehlungen beinhalten.

6.1 Grundsätzliche Anforderungen

- Leitlinien-Empfehlungen zur Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis im Rahmen der Intensivmedizin sind Hilfen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen, die auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und auf in der Praxis bewährten Verfahren beruhen.
- Ein einziges Idealkonzept, das allen Anforderungen an die Sepsisbehandlung unter Berücksichtigung des individuellen Patienten gerecht werden kann, gibt es ebenso wenig wie ein ideales Medikament.

- Leitlinien bedürfen einer stetigen Überprüfung und Anpassung an den aktuellen Erkenntnisstand.
- Mit den vorliegenden Leitlinien sollte die überwiegende Mehrzahl der intensivmedizinischen Patienten gut therapierbar sein.
- Leitlinien mit wenigen Standardmedikamenten gewährleisten einen sichereren Umgang und vermeiden Polypragmasie.
- Ein routinemäßiges Monitoring der Therapie bzw. eine Kontrolle des Therapieeffektes sind erforderlich.
- Eine patientenorientierte Therapie erfordert die stetige kritische Überprüfung des Behandlungsziels und deren Adaptation an den jeweiligen Krankheitsverlauf.
- Eine regelmäßige Diskussion mit allen Beteiligten (Ärzte, Pflegepersonal, und so weit möglich Patienten und Angehörige) sollte die Ziele und Wege der Sepsistherapie transparent machen.

6.2 Abweichungen von den Leitlinien der DSG aus dem Jahre 2005

Das Expertengremium der DSG und der DIVI sah es mehrheitlich für erforderlich an, eine Reevaluierung der DSG-Leitlinien aus dem Jahre 2005 vorzunehmen. Einige Kapitel wurden thematisch neu geordnet bzw. übergreifende Themen zusammengeführt. Wesentliche Änderungen bzw. zusätzliche Empfehlungen sind im folgenden wiedergegeben.

6.2.1 Kapitel 4: Diagnose der zugrundeliegenden Infektion

Das Kapitel wurde wesentlich überarbeitet. Insbesondere wurde unter Berücksichtigung internationaler Empfehlungen eine methodisch korrekte Blutkulturdiagnostik herausgestellt.¹⁷ Empfehlungen zur Diagnose der bakteriellen Meningitis wurden neu in enger Anlehnung an die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie erarbeitet.¹⁸

6.2.2. Kapitel 5: Prävention

Das bisherige Kapitel „Prophylaxe“ wurde in „Prävention“ umbenannt und angesichts der Bedeutung von Präventionsmassnahmen von Krankenhausinfektionen in den Titel der Leitlinie aufgenommen. Es wurden wesentliche Empfehlungen zur Prävention hospital-assoziiertes Infektionen entsprechend den Empfehlungen der Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen¹⁹ in die Leitlinie aufgenommen. Überdies wurden Impfempfehlungen für Risikopatienten entlang den Empfehlungen der Deutschen

Gesellschaft für Infektiologie (DGI) bzw. den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) des Robert-Koch-Institutes aufgegriffen²⁰.

Eine wesentliche Änderung erfolgte bezgl. der Empfehlung hoher Evidenz (Grad A), eine „intensivierte intravenöse Insulintherapie mit dem Ziel der Wiederherstellung einer Normoglykämie (4,4-6,1 mmol/l (80-110 mg/dl) bei Intensivpatienten ausserhalb klinischer Studien“ zur Prävention von hospital-assoziierten Infektionen nicht mehr anzuwenden (neue Evidenz aufgrund zwischenzeitlich publizierter Studien und Metaanalysen).

6.2.3 Kapitel 7: Supportive Therapie

Eine wesentliche Änderung erfolgte auch bezgl. der Empfehlung hoher Evidenz (Grad A), den Einsatz von HAES-Lösungen (200/0.5 und 200/0.62) bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock nicht mehr zu empfehlen (neue Evidenz aufgrund zwischenzeitlich publizierter Studien und Metaanalysen). Weiterhin wurde eine Empfehlung aufgenommen, auch niedermolekulare HAES-Lösungen und andere künstliche kolloidale Lösungen bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock nicht anzuwenden (Grad E).

Die Gabe von Humanalbumin 5% wurde entgegen der ursprünglichen Empfehlung, diese nicht zu verwenden, dahingehend verändert, den Einsatz dieser Substanz zu „erwägen“ (Grad E).

Dem akuten Nierenversagen und den damit verbundenen therapeutischen Massnahmen wurde ein eigener ausführlicher Abschnitt gewidmet und eine diesbezgl. aktuelle Bewertung der Evidenz durchgeführt.

6.2.4 Kapitel 8: Adjunktive Therapie

Eine wesentliche Änderung erfolgte bezgl. der Empfehlung hoher Evidenz (Grad B), den Einsatz von niedrig dosiertem intravenös verabreichtem Hydrokortison in einer Dosierung von 200 – 300 mg/Tag in der Behandlung von Patienten mit septischem Schock nicht mehr zu empfehlen (neue Evidenz aufgrund einer zwischenzeitlich hochrangig publizierten Studie).

Ebenfalls erfolgte eine Neubewertung bezgl. der Empfehlung eine intensivierte Insulintherapie in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock mit dem Ziel der Blutzuckereinstellung auf normoglykämische Werte zu verwenden: die Empfehlung wurde von einer Grad E Empfehlung, diese Therapie zu verwenden in eine Grad B Empfehlung geändert, diese nicht zu verwenden (neue Evidenz aufgrund zwischenzeitlich publizierter Studien).

Aufgrund neuer Datenlage wurde die Grad B Empfehlung, aktiviertes Protein C bei geeigneten Patienten mit ≥ 2 Organversagen einzusetzen, dahingehend geändert, aktiviertes Protein bei Patienten mit hohem Sterberisiko einzusetzen (Grad C).

Im Gegensatz zu der älteren Formulierung den Einsatz von ivIgGMA in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht zu empfehlen (Grad E), wurde in der neuen Version eine Formulierung ausgesprochen, den Einsatz dieser Substanz zu „erwägen“ (Grad C). Hierfür sprachen sich 7 von 14 Experten aus, 7 enthielten sich der Stimme. Die Neubewertung erfolgte aufgrund einer zwischenzeitlich publizierten Metaanalyse.

Im Gegensatz zu der älteren Formulierung den Einsatz von Selen in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht zu empfehlen (Grad C), wurde in der neuen Version formuliert, den Einsatz dieser Substanz zu „erwägen“ (Grad C). Hierfür sprachen sich 9 von 13 Experten aus, 3 votierten dagegen, einer enthielt sich der Stimme. Die Neubewertung erfolgte aufgrund einer zwischenzeitlich publizierten Metaanalyse.

6.2.5 Kapitel 8: andere supportive Therapieansätze

Der Abschnitt „Ernährung“ wurde entlang der zwischenzeitlich erschienenen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) zur parenteralen und enteralen Ernährung neu und ausführlich bearbeitet und konsentiert.²¹

Der Abschnitt zur Sedierung, Analgesie und Delir wurde entlang der zwischenzeitlich erschienenen Leitlinie zur Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) neu und ausführlich bearbeitet und konsentiert.²² Die zwischenzeitlich publizierte S3-Leitlinie zur Thromboseprophylaxe fand ebenfalls Eingang in den diesbezgl. Text.²³

6.2.6 Kapitel 9: Nachsorge und Rehabilitation

Dieses Kapitel wurde nicht zuletzt aufgrund des berechtigten Hinweises der Selbsthilfegruppe „Deutsche Sepsis-Hilfe e.V.“ neu in die Leitlinie aufgenommen.

6.2.7 Leitlinien zur pädiatrischen und neonatologischen Sepsis

Die deutschen Leitlinien enthalten keine Leitlinien zur Diagnose und Therapie der pädiatrischen und neonatologischen Sepsis. Auf Grund prinzipieller Unterschiede in der Pathophysiologie, Diagnose und Therapie gegenüber der Sepsis des Erwachsenen wird

angestrebt, hierzu separate Leitlinien der Sektion Pädiatrie und Neonatologie der DSG gemeinsam mit der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) sowie der Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) in Kürze zu erarbeiten.

6.3 Leitlinienthemen

Die S2k Leitlinien zur Diagnose, Prävention, Therapie und Nachsorge der Sepsis im Rahmen der Intensivmedizin sind als Ergebnis einer gemeinsamen Anstrengung der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Vereinigung für Intensivmedizin und Notfallmedizin (DIVI) in Anlehnung an die Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign (SSC) entstanden.

Die Leitlinien umfassen u.a. Empfehlungen zur Sepsisdefinition und Infektionsdiagnose, Sepsisprävention (u.a. Schulungs- und Surveillance-Protokolle, intensivierete Insulintherapie), kausalen Therapie (Herdsanierung, antimikrobielle Therapie), supportiven Therapie (Kreislaufstabilisierung, airway management und Beatmung, Nierenersatz, metabolische Kontrolle und Ernährung, Thrombose- und Ulkusprophylaxe, Umgang mit Blutprodukten, Sedationsprotokolle), sowie adjunktiven therapeutischen Verfahren. Folgende Bereiche wurden dabei als Schwerpunkte eingestuft:

I. Sepsisdefinition und - diagnose

II. Diagnose der Infektion

- Blutkulturen
- Ventilator-assoziierte Pneumonien
- Katheter- und Fremdkörper-induzierte Sepsis
- Chirurgische Infektionen und intraabdomineller Fokus
- Invasive Candida-Infektionen
- Akute bakterielle Meningitis

III. Prävention

- Programme zur Infektionsprävention (Ventilator-assoziierte Pneumonien, ZVK-assoziierte Bakteriämie, Harnwegkatheter-assoziierte Harnwegsinfektionen)
- Umgang mit „devices“
- Körperposition
- Ernährung
- Immunonutrition
- Insulintherapie
- Selektive Darmdekontamination
- Orale Antiseptika zur Mundpflege

- Präemptive antimykotische Behandlung
- Imprägnierte Gefäßkatheter
- Personalausstattung
- Impfungen

IV. Kausale Therapie

- Fokussanierung
- Antimikrobielle Therapie

V. Supportive Therapie

- Hämodynamische Stabilisierung
- Maßnahmen zur initialen hämodynamischen Stabilisierung
- Fortführende Maßnahmen zur hämodynamischen Stabilisierung
- Volumentherapie
- Therapie mit Inotropika und Vasopressoren
- Nierenersatzverfahren
- Airway-Management und Beatmung

VI. Adjunktive Therapie

- Rekombinantes aktiviertes Protein C (rhAPC)
- Antithrombin
- Immunglobuline
- Selen
- Andere Therapieansätze

VII. Andere supportive Therapien

- Thromboseprophylaxe
- Ernährung und metabolische Kontrolle
- Ernährung enteral vs. parenteral
- Parenterale Ernährung
- Immunonutrition
- Glutamin
- Ulkusprophylaxe
- Bikarbonat bei Laktatazidose
- Blutprodukte
- Erythropoetin
- Fresh Frozen Plasma (FFP)
- Sedation, Analgesie, Delir und neuromuskuläre Blockade

VIII. Nachsorge und Rehabilitation

6.4 Verantwortlichkeit

Die Verantwortlichkeit für diese Leitlinien liegt bei der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und vertreten durch ihren Vorstand bzw. den beteiligten Fachgesellschaften.

6.5 Weiterentwicklung der Leitlinien

Die vorliegenden Leitlinien stellen wissenschaftlich begründbare Empfehlungen zu den o.g. Themenschwerpunkten dar. Die Gültigkeit ist bis März 2012 begrenzt. Im Falle neuer relevanter wissenschaftlicher Erkenntnisse, die eine Überarbeitung der Empfehlungen erforderlich machen, erfolgt eine unmittelbare Mitteilung. Die vorliegende Version enthält schematisch dargestellte Handlungsanweisungen und Algorithmen. Eine für die praktische Umsetzung wichtige verknappende Darstellung wird in einer Kurzversion („Kitteltaschenformat“) publiziert. Darüber hinaus ist eine Publikation der Leitlinien in ausführlicher aber prägnanter Form in einem Buchformat vorgesehen (Erscheinungsdatum 2. Quartal 2010).

Auf Grund prinzipieller Unterschiede in Diagnose und Therapie gegenüber der Sepsis des Erwachsenen werden hierzu separate Leitlinien der DSG u.a. gemeinsam mit der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) sowie der Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) in Kürze erarbeitet werden.

6.6 Finanzierung der Leitlinien

Diese Leitlinien wurden von der DSG unabhängig von Interessensgruppen seitens der Industrie oder anderer finanziert. Die Finanzierung der vorliegenden Leitlinien erfolgte ausschließlich über Mitgliedsbeiträge und Spenden seitens der DSG. Alle Experten arbeiteten ehrenamtlich und haben keine Honorare bezogen. Die Reisekosten wurden entsprechend den Richtlinien der DSG erstattet.

6.7 Erstellungsprozess und Methodik

Bei der Entwicklung der vorliegenden Leitlinien wurde entsprechend den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin verfahren, wie sie von der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) und dem Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (AZQ) als Standard definiert wurden.

6.7.1 Erstellungsprozess

Im einzelnen wurde hierbei das Verfahren des nominalen Gruppenprozesses angewendet. Aufbauend auf das von der DSG im Jahre 2005 verabschiedete Leitliniendokument wurde

eine Draftversion durch das Steuergremium hergestellt und den insgesamt 13 Arbeitsgruppen (s. 6.7.4, Expertenauswahl) zur Verfügung gestellt. In insgesamt fünf ganztägigen Sitzungen wurden die Kapitel 1, 2, 3 und 7-9 diskutiert, beschlossen und konsentiert. Die Kapitel 4, 5, 6 und 10 wurden nach Zuarbeit der entsprechenden Arbeitsgruppenmitglieder in einer finalen Konsentierungsrunde via e-mail konsentiert.

6.7.2 Organisatorischer und methodischer Ablauf

S2k- Leitlinien – Revision 2010

19.12.2007	1. LLK Sitzung, Frankfurt a.M.
03.04.2008	2. LLK Sitzung, Frankfurt a.M.
27.05.2008	3. LLK Sitzung Frankfurt a.M.
01.07.2008	Anmeldung bei der AWMF, Register-Nr.: 079/001
23.06.2008	4. LLK Sitzung, Frankfurt a.M.
13.10.2008	5. LLK Sitzung, Frankfurt a.M.
22.08.2009	e-mail-Konsentierung
30.12.2009	Redaktionsschluss, Erstellung des Methodenreportes und Vorlage bei den Vorständen der DSG, der DIVI und den beteiligten Fachgesellschaften.
15.02.2010	Vorlage bei der AWMF

6.7.3 Methodik

Die Datenlage bzgl. klinischer Studien zu Diagnose und Therapie der schweren Sepsis oder des septischen Schocks wurden gemäß den Empfehlungen des Oxford Centre of Evidence Based Medicine in folgende Evidenzgrade eingeteilt:

Evidenz-Grad	Studien
Ia	Systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
Ib	Eine 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

Dabei erlaubt das „Alle-oder-Keiner“-Prinzip (Evidenzgrad Ic) die Graduierung von medizinischen Maßnahmen, die fester Bestandteil der ärztlichen Routineversorgung sind,

ohne dass entsprechende Studien vorliegen, da diese aus ethischen Gründen nicht möglich sind (z. B. Sauerstoffinsufflation bei Hypoxie). Trotz der zunehmenden Akzeptanz von systematischen Übersichtsarbeiten (Metaanalysen) müssen diese auch kritisch bewertet werden. So hatte eine kürzliche Metaanalyse einiger Studien mit kleiner Fallzahl einen protektiven Effekt einer Therapie ergeben²⁴, welcher in der Folge durch eine große prospektiv angelegte Studie widerlegt wurde. 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 werden¹³.

Empfehlungsgrad	Studienlage
A	Mind. 2 Studien mit Evidenzgrad I
B	Eine Studie mit Evidenzgrad I
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.

Bei der Literaturrecherche wurden die in den ISF und SSC Leitlinien zitierte Literatur berücksichtigt und zusätzliche Recherchen in einzelnen Punkten durchgeführt (Cochrane, PubMed/MEDLINE, Embase). Dieses erfolgte nur zur gezielten Suche einzelner Arbeiten.

Obwohl keine systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde, hat sich das Leitlinienkomitee entschlossen, die Evidenzgrade auf Basis der zur Verfügung stehenden Literatur als Hilfestellung anzugeben. Dieses erfolgte nicht i.S. einer S3 Leitlinie, also einer systematischen Literaturrecherche sondern einer S2k Leitlinie.

Berücksichtigung fanden Publikationen in englischer und deutscher Sprache mit vorrangig klinischem Schwerpunkt. Publikationen mit tierexperimenteller Fragestellung, pharmakologischen Modellen und pädiatrischem oder neonatologischem Schwerpunkt fanden keine Berücksichtigung. Eine Schwerpunktauswahl wurde dabei wie folgt getroffen:

- Systematische Reviews

- Metaanalysen
- Kontrollierte randomisierte (placebokontrollierte) Studien
- Klassische Übersichtsarbeiten, Fallserien, Fallberichte, Kongressberichte, Lehrbücher

6.7.4 Expertenauswahl

Der Vorstand der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) hat zur Revision der vorliegenden Leitlinie folgende anerkannte nationale Experten zu Arbeitsgruppen unter Einbeziehung von Experten der beteiligten Fachgesellschaften zusammengestellt:

- **Diagnose/Definitionen:** Prof. F. Stüber, Bern; Prof. F.M. Brunkhorst, Jena (für die DSG und DSH)
- **Diagnose der Infektion:** Prof. W. Kern, Freiburg (für die DGI); Prof. W. Krüger, Konstanz; PD Dr. J. Bardutzky (für die DGN); Prof. H. Seifert (für die DGIM)
- **Prävention:** Prof. P. Gastmeier, Berlin (für das NRZ), Prof. F.M. Brunkhorst, Jena (für die DSG und DSH)
- **Kausale Therapie:** Prof. T. Welte, Hannover (für die DGIIN, DSG und DGP), Prof. P. Kujath, Lübeck (für die DGCH), Prof. F.M. Brunkhorst, Jena (für die DSG und DSH)
- **Hämodynamische Therapie:** Prof. A. Meier-Hellmann, Erfurt, Prof. M. Ragaller, Dresden, Prof. K. Reinhart, Jena (für die DSG)
- **Airway/Beatmung:** Prof. R. Rossaint, Aachen; Prof. Ch. Putensen, Bonn; Prof. M. Quintel, Göttingen
- **Adjunktive Therapie:** Prof. H. Gerlach, Berlin (für die DSG); Prof. G. Kreymann, Hamburg (für die DIVI), Prof. K. Reinhart, Jena (für die DSG); Prof. K. Werdan, Halle (für die DGIM und die DGK)
- **Thromboseprophylaxe:** Prof. K.-E. Dempfle, Mannheim, Prof. F.M. Brunkhorst (für die DSG und DSH)
- **Ernährung/Metabolismus:** Prof. K. Mayer, Giessen, Prof. A. Weimann, Leipzig (für die DGEM)
- **Ulkusprophylaxe:** Prof. N. Weiler, Kiel; Dr. A. Gründling, Greifswald

- **Nierenersatzverfahren:** Prof. S. John, Erlangen; Dr. M. Oppert, Berlin (für die DGfN)
- **Blutprodukte:** Prof. H.-G. Bone, Recklinghausen; Prof. H. Forst, Augsburg
- **Sedation, Analgesie:** Prof. J. Martin, Göppingen; Prof. C. Spies, Berlin (für die DGAI)
- **Nachsorge:** Prof. F.M. Brunkhorst, Jena (für die DSG und DSH)

6.7.5 Beteiligte medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften, Referenzzentren und Selbsthilfegruppen

- Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (federführend),
- Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH),
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI),
- Deutsche Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (DGHTG),
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN),
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM),
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN),
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK),
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM),
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI),
- Deutsche Gesellschaft für Pulmologie und – Beatmungsmedizin (DGP),
- Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ),
- Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. (DSH),
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN),
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGIM),
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL),
- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC),
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

6.7.6 Schriftführung

Prof. Dr. med. F.M. Brunkhorst, Generalsekretär der DSG; Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Erlanger Allee 101, 07747 Jena, Tel.: 03641 / 9-323383, Fax: 03641 / 9-34795, Email: frank.brunkhorst@med.uni-jena.de;

6.7.7 Erklärung über mögliche Interessenskonflikte

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus auch eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten und sonstiger Interessenskonflikte, die Leitlinieninhalte beeinflussen oder gar systematisch verzerren könnten. Die Erklärung der Autoren und Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre

allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend. Im Falle der hier vorliegenden Leitlinien wurden Erklärungen der Unabhängigkeit betreffend finanzieller und kommerzieller Tatbestände sowie Interessen der Experten selbst dem Leitlinienkoordinator in schriftlicher Form übergeben und sind dort einzusehen. Eine systematische Verzerrung der S2 Leitlinien durch Interessenskonflikte konnte hierbei nicht festgestellt werden.

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
- Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziell orientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen
- Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
- Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie (Angaben sind nur bei Beträgen > 50.000 € pro Einzeltitel erforderlich)
- Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln im Auftrag pharmazeutischer biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren.

6.7.8 Abstimmungsergebnisse zu den einzelnen Empfehlungen

Expertenabstimmung: Verhältnis der Anzahl der Experten mit zustimmendem Votum zur Anzahl aller abstimmenden Experten; *kursiv und fett*: neu aufgenommene Empfehlungen; ~~durchgestrichen~~: gestrichene Empfehlungen bzw. Formulierungen

Lfd. Nr.	Art und Inhalt der einzelnen Verfahren	Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden	Grad der Empfehlung bzw. Erwägung das betr. Verfahren anzuwenden	Expertenabstimmung bzgl. Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden
	I. Sepsisdefinition und -diagnose			
1	ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz-Kriterien verwenden	JA	E	15/15
2	Procalcitonin zur Diagnose verwenden	JA	C	17/18
3	<i>Procalcitonin zur Antibiotikasteuerung verwenden</i>	<i>JA (Erwägung)</i>	<i>C</i>	<i>17/18</i>
	II. Diagnose der Infektion			
4	Blutkultur – Abnahme	JA	C	21/21
5	Blutkultur – frühe Abnahme <u>vor</u> antimikrobieller Therapie	JA	B	21/21
6	Blutkultur – anderes Vorgehen b. Antibiotika-Vorthherapie	JA	E	21/21
7	VAP – CPIS Score zur Diagnose verwenden	JA	C	21/21
8	VAP – Materialgewinnung zur Diagnose verwenden	JA	E	20/21
9	VAP – quantitative Techniken	JA	B	19/21
10	VAP – Serologie zur Diagnose verwenden	NEIN	E	21/21
11	ZVK – Entfernung bei V.a. ZVK-Infektion	JA	E	21/21
12	ZVK – Blutkultur-Abnahme bei V.a. ZVK-Infektion	JA	C	20/21
13	ZVK – Abstriche bei V.a. ZVK-Infektion	JA	D	21/21
14	ZVK – Wechsel über Draht bei V.a. ZVK-Infektion	NEIN	C	20/21
15	ZVK – Routinewechsel	NEIN	C	21/21
16	Chirurg. Infektionen/intraabdomineller Fokus – Blutkultur – und Nativmaterial -Abnahme	JA	D	21/21
	Chirurg. Infektionen/intraabdomineller Fokus – Sekretgewinnung aus Drainagen	NEIN	-	9/15

Lfd. Nr.	Art und Inhalt der einzelnen Verfahren	Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden	Grad der Empfehlung bzw. Erwägung das betr. Verfahren anzuwenden	Expertenabstimmung bzgl. Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden
17	Chirurg. Infektionen/intraabdomineller Fokus – Sonographie, CT, Laparaskopie	JA	B	21/21
18	Chirurg. Infektionen/intraabdomineller Fokus – Punktat	JA	D	20/21
	Akalkulöse Cholezystitis – Ausschluss	JA	D	14/15
19	V.a. invasive Candida-Infektionen – Blutkultur-Abnahme	JA	E	20/21
20	V.a. invasive Candida-Infektionen – Routinescreening (Urin, Abstriche etc.)	NEIN	E	21/21
21	<i>Bakterielle Meningitis mit Hirndruck – CCT, Blutkultur-Abnahme, Antibiotikagabe</i>	JA	B	18/18
22	<i>Bakterielle Meningitis ohne Hirndruck – Blutkultur-Abnahme</i>	JA	B	18/18
23	<i>Bakterielle Meningitis ohne Hirndruck – Antibiotikagabe</i>	JA	B	18/18
24	<i>Bakterielle Meningitis – Gramfärbung im Liquor</i>	JA	B	18/18
25	<i>Bakterielle Meningitis – Dexamethason verwenden</i>	JA	A	12/12
	III. Prävention			
26	Programme zur Infektionsprävention	JA	B	17/18
27	Infektions-Surveillance-Programme	JA	B	18/18
28	<i>Hygienische Händedesinfektion vor Patientenkontakt</i>	JA	A	18/18
29	<i>Venenkatheter – aseptische Technik</i>	JA	A	18/18
30	<i>Venen- und Blasenkateter - Entfernung</i>	JA	A	18/18
31	<i>Venen- und Blasenkateter – routinemässiger Wechsel</i>	NEIN	B	18/0/0
32	<i>Endotrachealtuben mit subglottischer Absaugung</i>	JA (Erwägung)	C	17/21
33	Halbaufrechte Körperposition bei beatmeten Patienten (45°)	JA	B	19/21
34	Ernährung – früh primär enteral	JA	B	18/18

Lfd. Nr.	Art und Inhalt der einzelnen Verfahren	Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden	Grad der Empfehlung bzw. Erwägung das betr. Verfahren anzuwenden	Expertenabstimmung bzgl. Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden
35	Enterale Immunnutrition bei Patienten mit GI-Tumoren oder Polytrauma	JA	A	18/18
	<i>Intensivierte Insulintherapie (4,4 – 6,1 mmol/L (80-110 mg/dl) – postoperative Intensivpatienten</i>	JA	B	15/15
36	<i>Intensivierte Insulintherapie (4,4 - 6,1 mmol/L (80-110 mg/dl)</i>	NEIN	A	18/18
	<i>Intensivierte Insulintherapie (4,4 – 6,1 mmol/L (80-110 mg/dl) – andere Intensivpatienten</i>	JA	-	13/15
37	<i>Moderate Insulintherapie bei Werten >150 mg/dl (8,3 mmol/l)</i>	JA (Erwägung)	E	18/18
38	Selektive Darm-Dekontamination (SDD) bei Pat. >48 Std. mechanischer Beatmungsdauer	JA	A	12/12
39	<i>Orale Antiseptika zur Mundpflege</i>	JA	A	12/12
40	Präemptive antimykotische Therapie	NEIN	E	12/12
41	<i>Imprägnierte Gefässkatheter</i>	JA	E	12/12
42	<i>Ausreichende Personalausstattung auf Intensivstationen</i>	JA	C	17/17
43	<i>Impfung mit Pneumokokken-Vakzine bei asplenen Patienten</i>	JA	B	13/13
44	<i>Impfung mit Haemophilus- und Meningokokken-Vakzine bei asplenen Patienten</i>	JA	E	13/13
45	<i>Impfung mit Pneumokokken-Vakzine bei Patienten >60 Jahre</i>	JA	C	13/13
	IV. Kausale Therapie			
46	Fokussanierung – chirurgisch und/oder interventionell	JA	A	17/17
47	Antimikrobielle Therapie – frühestmöglicher Beginn	JA	B	21/21

Lfd. Nr.	Art und Inhalt der einzelnen Verfahren	Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden	Grad der Empfehlung bzw. Erwägung das betr. Verfahren anzuwenden	Expertenabstimmung bzgl. Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden
48	Antimikrobielle Therapie – Dauer begrenzen	JA	E	21/21
49	<i>Antimikrobielle Therapie – Absetzen bei nicht bestätigter Infektion</i>	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>21/0/0</i>
50	Antimikrobielle Therapie – initiales Breitspektrum verwenden	JA	E	20/21
51	Antimikrobielle Therapie – Substanzen b. MRSA-Infektion	JA	E	20/21
52	Antimikrobielle Therapie – Glycopeptide bei pulmonaler MRSA-Infektion	NEIN	C	21/21
53	Antimikrobielle Therapie – Linezolid bei pulmonaler und Haut/Weichteilinfektion mit MRSA	JA	C	19/21
	Antibiotikatherapie – Verbrennungspatienten mit MRSA	JA	D	13/14
54	Antimikrobielle Therapie – CAP: Beta-Laktam + Makrolid	JA	B	21/21
55	Antimykotikatherapie - Candidämie	JA	C	21/21
56	Antimykotikatherapie – in der kalkulierte Therapie bei nicht immun-kompromittierten Patienten	NEIN	E	21/21
	Antibiotikatherapie – Fluconazol besser als nicht liposomales Amphotericin-B	JA	A	14/14
	V. Supportive Therapie			
57	Hämodynamische Stabilisierung – frühes invasives Monitoring	JA	E	17/17
58	Hämodynamische Stabilisierung – frühe und ausreichende Volumensubstitution	JA	A	16/16
59	Hämodynamische Stabilisierung – frühe Zielparameter und Therapie	JA	B	16/16
60	Hämodynamische Stabilisierung – Bündel von Zielparametern	JA	C	16/16

Lfd. Nr.	Art und Inhalt der einzelnen Verfahren	Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden	Grad der Empfehlung bzw. Erwägung das betr. Verfahren anzuwenden	Expertenabstimmung bzgl. Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden
61	Hämodynamische Stabilisierung – fortführende Massnahmen	JA	E	16/16
	<i>Hämodynamische Stabilisierung – gleiche Wirksamkeit Kristalloide vs Kolloide bei äquivalenter Dosis</i>	JA	⊖	14/14
62	Hämodynamische Stabilisierung – HAES 200/0,5 und 200/0,62	NEIN	A	13/13
63	Hämodynamische Stabilisierung – niedermolekulare und andere synthetische kolloidale Lösungen ¹	NEIN	E	13/13
	<i>Hämodynamische Stabilisierung – Humanalbumin-Einsatz</i>	NEIN	⊖	13/14
64	Hämodynamische Stabilisierung – Humanalbumin-Einsatz	JA (Erwägung)	E	11/14
65	Hämodynamische Stabilisierung – kristalloide Lösungen	JA	B	16/16
66	Hämodynamische Stabilisierung – Dobutamin-Einsatz	JA	E	14/14
67	Hämodynamische Stabilisierung – Adrenalin, PDE-Hemmer, Levosimendan in Dobutamin-refraktärer Situation	JA	E	14/14
68	Hämodynamische Stabilisierung – supramaximale Sauerstoffversorgung	NEIN	C	14/14
69	Hämodynamische Stabilisierung – vasopressorische Katecholamine	JA	B	14/14
70	Hämodynamische Stabilisierung – Noradrenalin-Einsatz	JA	E	14/14
	<i>Hämodynamische Stabilisierung – Adrenalin-Einsatz</i>	NEIN	⊖	14/14
71	Hämodynamische Stabilisierung – low-dose Dopamin	NEIN	A	14/14

¹ Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) sieht keine Berechtigung für die Empfehlung: „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.“ und lehnt diese ab.

72	Hämodynamische Stabilisierung – Dopexamin-Einsatz	NEIN	E	14/14
73	Hämodynamische Stabilisierung – Vasopressin-Einsatz	NEIN	E	14/14
Lfd. Nr.	Art und Inhalt der einzelnen Verfahren	Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden	Grad der Empfehlung bzw. Erwägung das betr. Verfahren anzuwenden	Expertenabstimmung bzgl. Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden
	<i>Hämodynamische Stabilisierung – PDE-Hemmer-Einsatz</i>	<i>NEIN</i>	<i>E</i>	<i>14/14</i>
74	<i>Diuretika – Einsatz als Test bei ANV</i>	<i>JA (Erwägung)</i>	<i>E</i>	<i>13/13</i>
75	<i>Diuretika – Einsatz bei ANV</i>	<i>NEIN</i>	<i>E</i>	<i>13/13</i>
76	<i>Nierenersatzverfahren – kontinuierlich vs. intermittierend gleichwertig</i>	<i>JA</i>	<i>B</i>	<i>10/10</i>
77	<i>Nierenersatzverfahren – CVHH bei hämodynamischer Instabilität</i>	<i>JA</i>	<i>C</i>	<i>10/10</i>
78	<i>Nierenersatzverfahren – Modifikation einer IHD</i>	<i>JA</i>	<i>B</i>	<i>10/10</i>
79	<i>Nierenersatzverfahren – frühzeitige Indikation</i>	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>10/10</i>
80	<i>Nierenersatzverfahren – ausreichende Dosis</i>	<i>JA</i>	<i>B</i>	<i>10/10</i>
81	Sauerstoffsättigung > 90% anstreben	JA	B	13/13
82	Frühe Intubationsentscheidung	JA	E	13/13
83	Lungenprotektive Beatmung verwenden	JA	A	14/14
84	PEEP verwenden	JA	B	14/14
85	Permissive Hyperkapnie bei Hyperkapnie verwenden	JA	D	14/14
86	Permissive Hyperkapnie bei erhöhtem ICB verwenden	JA	E	14/14
87	Bauchlagerung verwenden	JA	C	14/14
88	Stickstoffmonoxid-Einsatz	NEIN	A	14/14
89	Spontanatmungsversuch	JA	A	14/14
	VI. Adjunktive Therapie			
90	Hochdosierte Glukokortikosteroide	NEIN	A	14/14

	Low-dose Hydrocortison – Indikation bei septischem Schock	JA	€	14/14
91	Low-dose Hydrocortison – Indikation bei septischem Schock routinemässig	NEIN	A	14/14
Lfd. Nr.	Art und Inhalt der einzelnen Verfahren	Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden	Grad der Empfehlung bzw. Erwägung das betr. Verfahren anzuwenden	Expertenabstimmung bzgl. Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden
92	Low-dose Hydrocortison – Indikation bei septischem Schock ultima ratio	JA (Erwägung)	E	9/9
	Low-dose Hydrocortison – Cortisoltest (ACTH)	NEIN	€	14/14
	Low-dose Hydrocortison – Verabreichungsform als Infusion	JA	€	13/14
	Low-dose Hydrocortison – Ausschleichende Beendigung (tapering)	JA	€	14/14
	Low-dose Hydrocortison – Indikation bei schwerer Sepsis	NEIN	€	14/14
93	Intensivierte Insulintherapie (4,4 - 6,1 mmol/L (80-110 mg/dl)	NEIN	B	14/14
94	Moderate Insulintherapie bei Werten >150 mg/dl (8,3 mmol/l)	JA	E	14/14
	rhAPC – Indikation bei ≥ 2 Organversagen	JA	B	14/14
95	rhAPC bei hohem Sterberisiko	JA	C	11/11
96	rhAPC bei niedrigem Sterberisiko	NEIN	A	11/11
97	rhAPC und Aussetzen einer Thromboseprophylaxe mit Heparin	NEIN	B	12/12
98	Antithrombin-Einsatz	NEIN	B	14/14
99	Immunglobuline – ivIgG-Einsatz	NEIN	B	14/14
	Immunglobuline – ivIgGMA-Einsatz	NEIN	€	9/14
100	Immunglobuline – ivIgGMA-Einsatz	JA (Erwägung)	C	7/14
	Selen-Einsatz	NEIN	€	10/14
101	Selen-Einsatz	JA (Erwägung)	C	9/13

VII. Andere adjunktive Therapieansätze				
	Ibuprofen-Einsatz	<i>NEIN</i>	<i>B</i>	<i>12/12</i>
Lfd. Nr.	Art und Inhalt der einzelnen Verfahren	Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden	Grad der Empfehlung bzw. Erwägung das betr. Verfahren anzuwenden	Expertenabstimmung bzgl. Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden
	Wachstumshormon-Einsatz	<i>NEIN</i>	<i>B</i>	<i>12/12</i>
	Andere (Prostaglandine, Pentoxifyllin, hoch-dosiertes N-Acetylcystein, Granulozyten-colony-stimulating factor, Plasmapherese, i.e.)	<i>NEIN</i>	<i>E</i>	<i>12/12</i>
102	Ibuprofen, Wachstumshormone, Pentoxifyllin, ACC, GCSF, Protein C	<i>NEIN</i>	<i>E</i>	<i>11/11</i>
VIII. Andere supportive Therapieansätze				
103	Thromboseprophylaxe durchführen	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>11/11</i>
104	Ernährung – enteral gegenüber parenteral bevorzugt verwenden	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>9/9</i>
105	<i>Ernährung – Höhe der Energiezufuhr nach Substrattoleranz</i>	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>9/9</i>
106	<i>Ernährung – keine parenterale Ernährung, wenn enterale möglich</i>	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>9/9</i>
107	<i>Ernährung – immer parenteral, wenn innerhalb 5-7 Tagen nicht anderweitig möglich</i>	<i>JA</i>	<i>B</i>	<i>9/9</i>
108	<i>Ernährung – kombiniert bei eingeschränkter Substrattoleranz</i>	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>9/9</i>
109	<i>Ernährung – parenteral, wenn enteral möglich</i>	<i>NEIN</i>	<i>E</i>	<i>9/9</i>
110	<i>Ernährung – Fettverabreichung 30-50% der Non-Protein-Kalorien</i>	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>9/9</i>
111	<i>Ernährung – Lipidemulsionen ausschliesslich mit LCT</i>	<i>NEIN</i>	<i>E</i>	<i>9/9</i>
	Ernährung – parenteral zusätzlich bei Mangelernährung verwenden	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>12/12</i>

112	<i>Ernährung - Immunonutrition</i>	<i>NEIN</i>	<i>B</i>	<i>11/11</i>
Lfd. Nr.	Art und Inhalt der einzelnen Verfahren	Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden	Grad der Empfehlung bzw. Erwägung das betr. Verfahren anzuwenden	Expertenabstimmung bzgl. Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden
113	<i>Ernährung – enteral mit Omega-Fettsäuren und Antioxidantien</i>	<i>JA</i>	<i>C</i>	<i>12/12</i>
114	<i>Ernährung – Glutamin bei ausschliesslich parenteraler Ernährung</i>	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>11/11</i>
115	<i>Ernährung – Glutamin enteral</i>	<i>NEIN</i>	<i>E</i>	<i>11/11</i>
	<i>Ernährung – enterale Immunnutrition (n-3 Fettsäuren und Antioxidantien) bei ARDS verwenden</i>	<i>JA</i>	<i>C</i>	<i>9/11</i>
	<i>Ernährung – enterale Immunnutrition (L-Arginin-angereichert) verwenden</i>	<i>NEIN</i>	<i>B</i>	<i>12/12</i>
	<i>Ernährung – parenteral zugeführtes Lipid/Glukose-Verhältnis 30-50 bzw. 70/50% verwenden</i>	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>8/8</i>
	<i>Ernährung – Glutamin bei langfristiger parenteraler Ernährung verwenden</i>	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>7/7</i>
	<i>Ernährung – intensivierete Insulintherapie (Glukose <150 mg/dl; <8,3 mmol/l) durchführen</i>	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>7/7</i>
	<i>Ernährung – trotz intensivierter Insulintherapie Glukose >150 mg/dl ><8,3 mmol/l® Reduktion der Glukosezufuhr durchführen</i>	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>11/11</i>
116	Ulkusprophylaxe verwenden	JA	B	11/11
117	Histamin-2-Blocker verwenden	NEIN	B	11/11
118	Rezidivprophylaxe mit PPIs verwenden	JA	A	12/12
119	Enterale Ernährung als unterstützende Massnahme zur Ulkusprophylaxe	JA	E	12/12
120	Bikarbonat-Therapie zum Ausgleich einer hypoperfusions-induzierten Laktatazidose verwenden	NEIN	D	11/11
	<i>Nierenersatzverfahren – kontinuierlich gegenüber</i>	<i>JA</i>	<i>C</i>	<i>7/7</i>

	<i>intermittierend bevorzugen</i>			
Lfd. Nr.	Art und Inhalt der einzelnen Verfahren	Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden	Grad der Empfehlung bzw. Erwägung das betr. Verfahren anzuwenden	Expertenabstimmung bzgl. Empfehlung bzw. Erwägung, das betr. Verfahren anzuwenden
121	Blutprodukte – Erythrozytenkonzentrate - ausserhalb akuter Blutung - nur bei Hb <7,0 g/dl (4,4 mmol/l) verwenden	JA	E	13/13
122	Blutprodukte – Erythropoetin-Einsatz	NEIN	E	13/13
123	Blutprodukte – FFP - ausserhalb akuter Blutung verwenden	NEIN	E	13/13
124	Sedierungsprotokolle verwenden	JA	A	14/14
125	<i>Sedierung und Analgesie 8 stdl. überprüfen</i>	<i>JA</i>	<i>E</i>	<i>14/14</i>
126	<i>Sedierung, Analgesie und Delir: Scoringsysteme verwenden</i>	<i>JA</i>	<i>B</i>	<i>14/14</i>
127	<i>Adäquate Sedation und Analgesie</i>	<i>JA</i>	<i>A</i>	<i>14/14</i>
128	<i>Tiefe Sedierung</i>	<i>NEIN</i>	<i>A</i>	<i>13/13</i>
129	<i>Ethomidate</i>	<i>NEIN</i>	<i>E</i>	<i>12/12</i>
130	Muskelrelaxantien-Einsatz	NEIN	E	12/12
	IX. Nachsorge und Rehabilitation			
131	Potentielle Sepsisfolgen erfassen und berichten	JA	E	21/21

6.8 Implementierung der Leitlinien

Nach Verabschiedung der Leitlinien durch den Vorstand der DSG und der beteiligten Fachgesellschaften werden diese auf der Homepage der AWMF publiziert, parallel erfolgt eine elektronische und schriftliche Publikation in den Publikationsorganen der beteiligten Fachgesellschaften. Die DSG erstellt eine Power-Point-Präsentation, die den Referenten der Weiterbildungsinitiative für zertifizierte Weiterbildungsveranstaltungen sowie allen interessierten Krankenhäusern zur Verfügung gestellt wird. Eine Kurzversion der Leitlinien im Kitteltaschenformat wird auf den nationalen Kongressen der Fachgesellschaften verbreitet.

Darüber hinaus ist eine Publikation der Leitlinien in ausführlicher aber prägnanter Form in einem Buchformat vorgesehen (Erscheinungsdatum 2. Quartal 2010).

6.8.1 Das Leid mit den Leitlinien – Lost in translation

Leitlinien setzen sich jedoch nicht ohne weiteres Zutun in die klinische Praxis um.^{25,26} Manifeste Schwierigkeiten entstehen bei dem Versuch, Ergebnisse klinischer Studien in die klinische Praxis zu übersetzen. Diese Bemühungen treffen auf mannigfaltige Barrieren auf Ärzte- und Patientenseite und im Medizinsystem als solchem. Zusätzliche Strategien sind notwendig, um die Ärzte, das Pflegepersonal und die Krankenhausverwaltung zur Akzeptanz und tatsächlichen Umsetzung der Leitlinien zu ermutigen.²⁷

Die meisten Studien zeigen, dass die konventionelle medizinische Aus- und Weiterbildung darin scheitert, Veränderungen in der klinischen Praxis herbei zu führen. Vier umfangreiche systematische Reviews haben evaluiert, welche Techniken sich als am effektivsten erweisen. Erfolgreiche Interventionen berücksichtigen verschiedene Facetten und kombinieren zeitnahes Feed-back, Schulung, Marketing/Werbung, „academic detailing“ (individuelle Unterweisung), und Erinnerung mit Hilfe von Hinweisreizen.^{28,29,30,31} Der Einsatz von „academic detailing“ (ein Begriff für persönliches, individuelles Training) erhöhte die Umsetzung von evidenzbasierten Empfehlungen zur Bluttransfusion in einer randomisierten, kontrollierten Studie von 60 auf 76 Prozent.³² Als die Leitlinien der ACC und AHA zur Versorgung von kardiologischen Patienten eingeführt wurden, zeigten diese „GAP“ (*Guidelines Applied in Practice*) im Ergebnis eine signifikante Verbesserung in diversen Indikatoren zur Versorgung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt.³³

6.9 Weiterentwicklung der Leitlinien

Die Deutsche Sepsis-Gesellschaft (DSG) wird für die Weiterentwicklung und Überarbeitung der Leitlinien in spätestens 2 Jahren ein Projektteam und eine Projektleitung benennen.

7. Literatur

¹ Members of the American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit. Care Med. 1992; 20: 864–874

² Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001; 29(7): 1303-1310

-
- ³ Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004; 30(4): 580-588
- ⁴ Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier J-C, Offenstadt G, Røgnier B, for the French ICU Group for Severe Sepsis. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in Intensive Care Units. *JAMA* 1995; 274: 968–974
- ⁵ 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): 1546-1554
- ⁶ Brunkhorst F.M, Engel C, Reinhart K, Bone H.-G, Brunkhorst R, Burchardi H, Eckhardt K.-U, Forst H, Gerlach H, Grond S, Gründling M, Huhle G, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seeger W, Stüber F, Weiler N, Welte T, and Loeffler M. for the German Competence Network Sepsis (SepNet). Epidemiology of severe sepsis and septic shock in Germany - results from the German "Prevalence" Study *Critical Care* 2005; 9(Suppl 1): S83
- ⁷ Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, 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.* Aug 23-30 1995;274(8):639-644
- ⁸ Reinhart K, Brunkhorst FM, Bloos F. Fortschritte in der Therapie der Sepsis. *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 100. Heft 31–32.4. August 2003, 2080-2086
- ⁹ Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10;358(2):125-39
- ¹⁰ Sackett DL. Industry-initiated drug trials are far less credible to Canadian internists than investigator-initiated trials. *Can J Gen Intern Med* 2008;3(1):29-32
- ¹¹ Brunkhorst FM, Engel C, Ragaller M, Welte T, Rossaint R, Gerlach H, Mayer K, John S, Stuber F, Weiler N, Oppert M, Moerer O, Bogatsch H, Reinhart K, Loeffler M, Hartog C; German Sepsis Competence Network (SepNet). Practice and perception--a nationwide survey of therapy habits in sepsis. *Crit Care Med.* 2008 Oct;36(10):2719-25
- ¹² Sprung CL, Bernard GR, Dellinger RP: Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1
- ¹³ Sackett DL: Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989; 95:2S–4S
- ¹⁴ Dellinger, RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30:536–555; Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858–873
- ¹⁵ *Crit Care Med* 2004 Vol. 32, No. 11 (Suppl.)
- ¹⁶ Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine* (2008) 34:17-60

-
- ¹⁷ Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie: Seifert H et al. MiQ 3a: Blutkulturdiagnostik Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil I. *Urban & Fischer*, 2007
- ¹⁸ Diener H, editor. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005 bzw. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/089
- ¹⁹ NRZ; <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/surveillance.htm>
- ²⁰ http://www.rki.de/nrnn_199596/DE/Content/Infekt/Impfen/impfen.html
- ²¹ AWMF-Leitlinien-Register Nr.073-018 und 073/003-073/016
- ²² AWMF-Leitlinien-Register Nr. 001/012
- ²³ AWMF-Leitlinien-Register Nr. 003/001
- ²⁴ 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
- ²⁵ Grol R. Implementing guidelines in general practice care. *Quality Health Care* 1992;1:184-191
- ²⁶ Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice : a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993;342:1317-1322
- ²⁷ Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458-65
- ²⁸ Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1997;157:408–416
- ²⁹ Weingarten S, Riedinger M, Conner L, et al. A practice guideline to reduce hospital costs for patients with chest pain. *Ann Intern Med* 1994;120:257–63
- ³⁰ Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, et al. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *Br Med J* 1998;317:465–468
- ³¹ Smith WR: Evidence for the effectiveness of techniques to change physician behavior. *Chest* 2000;118(2 Suppl):8S–17S
- ³² Soumerai SB, Salem-Schatz S, Avorn J, et al. A controlled trial of educational outreach to improve blood transfusion practice. *JAMA* 1993; 270:961–966
- ³³ Metha RH, Montoye CK, Gallogly M, et al. Improving quality of care for acute myocardial infarction: the guidelines applied in practice (GAP) initiative. *JAMA* 2002;287:1269-1276