

**S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge**

**AWMF-Registernummer: 079 – 001**

**Langversion 3.1 – 2018**

**Deutsche Sepsis Gesellschaft e. V. (federführend)**



**Unter Mitwirkung von:**

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN)

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

Deutsche Sepsis Gesellschaft (DSG)

Deutsche Sepsis Hilfe e. V. (DSH)

Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ)

Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG)

**Methodische Beratung und Begleitung:**

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)

**Autoren:**

Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, Gerlach H, Salzberger B, Grabein B, Welte T, Werdan K, Kluge S, Bone HG, Putensen Ch, Rossaint R, Quintel M, Spies C, Weiß B, John S, Oppert M, Jörres A, Brenner T, Elke G, Gründling M, Mayer K, Weimann A, Felbinger TW, Axer H

**Kontakt:**

Deutsche Sepsis Gesellschaft e. V.

Universitätsklinikum Jena

Am Klinikum 1

07747 Jena

Tel. 03641 939 66 87

Email: [frank.brunkhorst@med.uni-jena.de](mailto:frank.brunkhorst@med.uni-jena.de)

Leitlinienkommission:

Prof. Dr. med. Frank Martin Brunkhorst (Vorsitz), Universitätsklinikum Jena

Prof. Dr. med. Markus Weigand (Stellvertretender Vorsitz), Universitätsklinikum Heidelberg

<b>Arbeitsgruppe</b>	<b>Autoren<sup>1</sup></b>
<b>Prävention</b>	<b>Prof. P. Gastmeier</b> , Prof. S. W. Lemmen
<b>Impfen</b>	<b>Prof. M. Pletz</b>
<b>A. Initiale hämodynamische Stabilisierung</b>	<b>Prof. A. Meier-Hellmann</b> , Prof. M. Ragaller, Prof. A. Weyland, Prof. G. Marx, Prof. M. Bucher
<b>B. Screening der Sepsis und Leistungsverbesserung</b>	<b>Prof. F.M. Brunkhorst</b> , Prof. H. Gerlach
<b>C. Diagnose</b>	<b>Prof. B. Salzberger</b> , Dr. B. Grabein
<b>D. Antimikrobielle Therapie</b>	<b>Prof. T. Welte</b> , Prof. M. Pletz, Prof. M. Weigand, Dr. B. Grabein
<b>E. Fokuskontrolle</b>	<b>Prof. T. Welte</b> , Prof. M. Pletz, Prof. M. Weigand, Dr. B. Grabein
<b>F. Flüssigkeitstherapie</b>	<b>Prof. A. Meier-Hellmann</b> , Prof. M. Ragaller, Prof. A. Weyland, Prof. G. Marx, Prof. M. Bucher
<b>G. Vasoaktive Medikation</b>	<b>Prof. A. Meier-Hellmann</b> , Prof. M. Ragaller, Prof. A. Weyland, Prof. G. Marx, Prof. M. Bucher
<b>H. Kortikosteroide</b>	<b>Prof. H. Gerlach</b> , Prof. K. Werdan, Prof. S. Kluge, Prof. M. Weigand
<b>I. Blutprodukte</b>	<b>Prof. H.-G. Bone</b>
<b>J. Immunglobuline</b>	<b>Prof. H. Gerlach</b> , Prof. K. Werdan, Prof. S. Kluge, Prof. M. Weigand
<b>K. Blutreinigung</b>	<b>Prof. H. Gerlach</b> , Prof. K. Werdan, Prof. S. Kluge, Prof. M. Weigand
<b>L. Antikoagulanzen</b>	<b>Prof. H. Gerlach</b> , Prof. K. Werdan, Prof. S. Kluge, Prof. M. Weigand
<b>M. Invasive Beatmung</b>	<b>Prof. Ch. Putensen</b> , Prof. R. Rossaint, Prof. M. Quintel, Prof. S. Kluge,

---

<sup>1</sup> Erstgenannt sind die Leiter der Autorengruppen.

<b>N. Sedierung und Analgesie</b>	<b>Prof. C. Spies</b> , Dr. B. Weiß
<b>O. Blutzuckerkontrolle</b>	<b>Prof. M. Weigand</b> , Prof. H. Gerlach
<b>P. Nierenersatztherapie</b>	<b>Prof. S. John</b> , PD Dr. M. Oppert, Prof. A. Jörres
<b>Q. Bicarbonattherapie</b>	<b>Prof. A. Meier-Hellmann</b> , Prof. M. Ragaller, Prof. A. Weyland, Prof. G. Marx, Prof. M. Bucher
<b>R. Prophylaxe venöse Thromboembolie</b>	<b>Prof. T. Brenner</b>
<b>S. Stressulkusprophylaxe</b>	<b>PD. G. Elke</b> , Dr. M. Gründling,
<b>T. Ernährung</b>	<b>Prof. K. Mayer</b> ; Prof. A. Weimann, PD. T.W. Felbinger, PD. G. Elke
<b>U. Setzen von Behandlungszielen</b>	<b>Prof. F.M. Brunkhorst</b> , Prof. H. Gerlach
<b>Spätfolgen</b>	<b>Prof. F.M. Brunkhorst</b> , Prof. H. Axer

Weitere Mitwirkende:

Methodik, Recherche und Evidenz: Cand. med. Nico Gagelmann

Prozessbegleitung: Dr. rer. medic. Susanne Blödt, Dr. med. Monika Nothacker (AWMF)

Leitliniensekretariat: Dr. rer. nat. Tabitha Heller, Dr. rer. medic. Wibke Wetzker

## Inhalt

Abkürzungen .....	7
1. Einleitung.....	9
2. Definition der Sepsis.....	9
3. Empfehlungen .....	11
Prävention der Sepsis.....	11
Impfungen .....	15
A. Initiale hämodynamische Stabilisierung .....	16
B. Leitlinienimplementierung.....	22
C. Diagnose.....	24
D. Antimikrobielle Therapie .....	27
E. Fokuskontrolle.....	40
F. Flüssigkeitstherapie .....	41
G. Vasoaktive Medikation .....	44
H. Corticosteroide .....	51
I. Blutprodukte.....	53
J. Immunglobuline .....	56
K. Blutreinigung .....	57
L. Antikoagulanzen .....	58
M. Invasive Beatmung.....	58
N. Sedierung und Analgesie.....	71
O. Blutzuckerkontrolle.....	73
P. Nierenersatztherapie.....	75
Q. Bicarbonattherapie .....	77
R. Prophylaxe einer venösen Thromboembolie .....	78
S. Stressulkusprophylaxe.....	84
T. Ernährung .....	86
U. Setzen von Behandlungszielen .....	99
Spätfolgen der Sepsis .....	100
4. Anhang.....	102
5. Literatur .....	103

## Abkürzungen

ABS	Antimicrobial Stewardship	Antimicrobial Stewardship
APRV	Airway Pressure Release Ventilation	Apparative Beatmung mit freier Spontanatmung kombiniert
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	Akutes Atemnotsyndrom
AWMF		Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CIM	Critical illness myopathy	
CIP	Critical illness polyneuropathy	
CFPA	Coupled plasma filtration adsorption	
DGEM		Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V.
DIC	Disseminated intravascular coagulation	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DSG		Deutsche Sepsis Gesellschaft e. V.
DSH		Deutsche Sepsis Hilfe e. V.
DSI	Daily Sedation Interruption	Tägliche Sedationsunterbrechung
DTP	Differential Time to Positivity	
EGDT	Early Goal-Directed Therapy	Frühzeitige Zielgerichtete Therapie
GFP		Gefrorenes Frischplasma
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation	
GRV		Gastrales Residualvolumen
H2Ras	H2 receptor antagonists	H2 Rezeptor Antagonisten
HFOV	High Frequency Oscillation Ventilation	Hochfrequenzbeatmung
HZV		Herzzeitvolumen
IVIg	Intravenous Immunoglobulin	Intravenöses Immunglobulin
IPK		Intermittierende Pneumatische Kompression
ITS		Intensivstation
LAE		Lungenarterienembolie

LOA	Limits of agreement	Limits of agreement
LOVt	Low Vt Ventilation	Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina
MAP	Mean Arterial Pressure	Mittlerer Arterieller Druck
MIC	Minimal Inhibition Concentration	Minimale Hemmstoffkonzentration (MHK)
MRSA		Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MTPS		Medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfe
NMH		Niedermolekulares Heparin
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure	Positiver Endexpiratorischer Druck
PEi	Pressure-electrical activity index	
PPV	Pulse Pressure Variation	Puls-Druck Variabilität
RAAS	Richmond Agitation-Sedation Scale	Richmond Agitation-Sedation Scale
PPI	Proton pump inhibitor	Protonenpumpeninhibitoren
PTSD	Posttraumatic stress disorder	Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)
RCT	Randomized Controlled Trial	Randomisierte kontrollierte Studie
RM	Recruitment maneuver	Recruitmentmanöver
RRT	Renal Replacement Therapy	Nierenersatztherapie
SIRS		Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment	
SSC	Surviving Sepsis Campaign	
TEE	Transesophageal echocardiography	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthoracal echocardiography	Transthorakale Echokardiographie
TVT		Tiefe Venenthrombose
UFH		Unfraktioniertes Heparin
Vt	Tidal Volume	Tidalvolumen
VTE	Venous Thromboembolism	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organisation	Weltgesundheitsorganisation

## 1. Einleitung

Bei einer Sepsis handelt es sich um eine lebensbedrohliche Organdysfunktion ausgelöst durch eine Infektion, welche mit einer Regulationsstörung beim Wirt einhergeht. Ähnlich wie bei einem Polytrauma, akutem Herzinfarkt oder Schlaganfall können das frühzeitige Erkennen einer Sepsis und deren Behandlung in den ersten Stunden nach ihrem Auftreten die schwerwiegenden Folgen einer Infektion verhindern oder abschwächen.

Die Leitlinie fasst angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren für Diagnostik, Therapie und Nachsorge zusammen und ergänzt diese um Maßnahmen der Sepsis-Prävention. Die Empfehlungen der Leitlinie sollen als unterstützende Informations- und Entscheidungsgrundlage für den Kliniker zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Sepsis oder septischem Schock dienen. Sie ersetzen nicht die Fähigkeiten des Arztes, eine angemessene Entscheidung bei der individuellen Behandlung eines Patienten nach Maßgabe der verfügbaren klinischen Parameter zu treffen.

Die vorliegende interdisziplinäre Leitlinie der Klassifikation S3 ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument zur Verbesserung und Qualitätssicherung von Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Sie richtet sich an alle damit betrauten Berufsgruppen, sowie an Betroffene, übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen und Einrichtungen der ärztlichen Selbstverwaltung) und die interessierte Fachöffentlichkeit.

## 2. Definition der Sepsis

Die dieser Leitlinie zugrundeliegende Definition der Sepsis basiert auf den von der Sepsis-3 taskforce und der Surviving Sepsis Campaign (SSC) veröffentlichten Definitionen.<sup>1,2</sup> Sie wird in der vorliegenden Leitlinie nicht als Empfehlung, sondern als Statement (Stellungnahme) beschrieben. Zudem wird mit Hilfe eines Algorithmus (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA-Score) die Möglichkeit der

Diagnostik einer Sepsis-assoziierten Organdysfunktion aufgezeigt. Der Begründungstext wurde von der DSG-Leitlinienkommission neu hinzugefügt.

Studien, die als Evidenz für die SSC-Leitlinie und die vorliegende Leitlinie herangezogen wurden, beziehen sich zu einem großen Teil auf Patientenpopulationen, die anhand überholter Definitionen der Sepsis, schweren Sepsis und des septischen Schocks identifiziert wurden.<sup>3</sup>

Definition 1	Statement	2018
Expertenkonsens	<b>Eine Sepsis ist eine akut lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion. Für die Diagnose einer Sepsis-assoziierten Organdysfunktion ist eine Veränderung des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score um <math>\geq 2</math> Punkte zu verwenden. (Abbildung 1, Anhang)</b>	
	<b>DSG-Leitlinienstellungnahme</b>	
		Konsensstärke: 100 %

**Begründung:** Die überholten Sepsis-Definitionen (Sepsis-1 von 1992 und Sepsis-2 von 2001) beruhten auf dem SIRS-Konzept (Systemisches-Inflammatorisches-Response-Syndrom).<sup>1,4,5</sup> Die SIRS-Kriterien, die eine Hypo- (< 36°C) oder Hyperthermie (> 38°C), Tachykardie (>90/min), Tachypnoe (> 20/min) sowie eine Leukozytose > 12.000/ $\mu$ l oder Leukopenie < 4.000/ $\mu$ l und/oder Linksverschiebung > 10% umfassen, sind weder spezifisch noch besonders sensitiv für Infektionen. So berichteten Churpek et al, dass 50 % der Krankenhauspatienten SIRS mindestens einmal während ihres



Krankenhausaufenthalt aufwies, auch wenn viele dieser Patienten keine Infektion hatten und keine antiinfektive Therapie benötigten.<sup>6</sup>

Kaukonen et al haben gezeigt, dass einer von acht Intensivpatienten mit Infektionsverdacht und neu aufgetretenem Organversagen weniger als zwei SIRS-Kriterien erfüllt.<sup>7</sup> Diese Patientengruppe wurde gleichwohl als „septisch“ eingestuft und entsprechend behandelt. Epidemiologische Analysen von Krankenhausdaten, welche bei der Erfüllung von nur zwei SIRS-Kriterien bereits eine Kodierung als Sepsis gestatteten, haben somit zu einer „Verwässerung“ der realen Häufigkeit von und der Sterblichkeit durch Sepsis geführt. So konnten Gaieski et al für die USA zeigen, dass die relative Krankenhaussterblichkeit in den Jahren 2004-2009 zwar zurückging, die absolute Sterblichkeit aber kontinuierlich stieg.<sup>8</sup>

Als Reaktion auf diese Inkonsistenzen erarbeitete die Sepsis-3-Task-Force, eine internationale Arbeitsgruppe der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM), im Februar 2016 die Neudefinition der Sepsis<sup>1 4 6 9 10.11</sup> Erstmals wurde die Sepsis im gesamten Krankenhaus, also auch auf Normalstationen und in Notaufnahmen, berücksichtigt. Sepsis wird demnach immer durch eine akut lebensbedrohliche weil dysregulierte Wirtsreaktion (Organdysfunktion) auf eine Infektion verursacht. Der Begriff der „schweren“ Sepsis entfällt, weil es eine „leichte“ Sepsis in dem neuen Konzept nicht gibt. Die Autoren schlugen vor, stattdessen folgerichtig von einer „Infektion“ zu sprechen. Basierend auf routinemäßig erhobenen klinischen Daten identifizierten die Autoren robuste Risikofaktoren, welche über das Risiko zur Baseline hinaus den Übergang von einer lokal begrenzten Infektion mit geringem Sterberisiko zu einer Sepsis mit hohem Sterberisiko anzeigen. Hierzu waren geeignete statistische Verfahren erforderlich, da es gegenwärtig keinen Goldstandard für die Diagnose einer Sepsis gibt. Nur wenn ein Goldstandard existiert, ist die Berechnung von Sensitivität und Spezifität auf Grundlage folgender Zuordnungen möglich: richtig positive (Fälle mit Sepsis),

richtig negative (Kontrollen ohne Sepsis) bzw. falsch positive und falsch negative. Stattdessen musste die Aussagekraft eines Tests unter verschiedenen Aspekten der Validität, Reliabilität und Nützlichkeit beurteilt werden. Aus den ermittelten Risikofaktoren wurde der qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) -Score abgeleitet, dessen Stärke vor allem in der prädiktiven Validität liegt. Wichtigster Outcome-Parameter ist die Krankenhaussterblichkeit, weil die Sepsis im Gegensatz zu einer lokal begrenzten Infektion ohne Organdysfunktion immer lebensbedrohlich ist. Da allerdings die Sterblichkeit nicht immer durch eine Sepsis verursacht sein muss, wurden neben der Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC) auch die Änderungen innerhalb jedes Dezils, am baseline Risiko zu versterben, erfasst.

Für die Feststellung der Sepsis-assoziierten Organdysfunktion wird eine Veränderung des SOFA-Scores um  $\geq 2$  Punkte vorgeschlagen. Ein SOFA-Score von  $\geq 2$  entspricht einem Letalitätsrisiko von über 10 % bei stationären Patienten außerhalb der Intensivstation (ITS), die eine Infektion haben. Der SOFA-Score, der sechs Organsysteme nach vier Schweregraden der Organdysfunktion einstuft und 0 bis 24 Punkte umfasst, ist jedoch aufwändig zu ermitteln und daher in der klinischen Routine außerhalb der ITS zum bettseitigen Screening ungeeignet. Daher hat die Sepsis-3-Arbeitsgruppe den qSOFA entwickelt, um Patienten mit hohem Sepsis-Risiko schneller zu identifizieren.

Definition 2	Statement	2018
Expertenkonsens	Ein septischer Schock ist definiert als eine trotz adäquater Volumentherapie persistierende arterielle Hypotension mit der Notwendigkeit einer Therapie mit Vasopressoren, um einen mittleren arteriellen Blutdruck von $\geq 65$ mmHg zu erreichen. Gleichzeitig muss der Laktatwert im Serum $> 2$ mmol/l betragen. (Abbildung 1, Anhang)	
	DSG-Leitlinienstellungnahme	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Ein systematisches Review, das die Operationalisierung von gegenwärtigen Definitionen des septischen Schocks untersuchte, zeigte eine erhebliche Heterogenität der berichteten Sterblichkeitsraten auf. Diese Heterogenität resultierte u.a. aus Unterschieden in den ausgewählten klinischen Variablen (unterschiedliche Cutoffs für den systolischen oder mittleren Blutdruck, unterschiedliche Level von Hyperlaktatämie und Vasopressor-Dosis). Unter Verwendung der o.g. Definition (mittlerer arterieller Blutdruck von  $\geq 65$  mmHg UND Laktatwert im Serum  $> 2$  mmol/l) wurden in grossen klinischen Kohorten, Notaufnahmen und Normalstationen Krankenhaussterblichkeitsraten von mehr als 40% festgestellt.

### 3. Empfehlungen

#### Prävention der Sepsis

Die Leitlinienkommission hat einvernehmlich entschieden, der Prävention nosokomialer Infektionen wegen ihrer großen Bedeutung ein eigenes Kapitel zu widmen. In den Empfehlungen der SSC werden Maßnahmen zur Prävention von nosokomialen Infektionen nicht separat aufgegriffen.

Zur Prävention von nosokomialen Infektionen, die zu einer Sepsis führen können, gibt es diverse spezifische Leitlinien und Empfehlungen. Für Deutschland sind hier insbesondere die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) zu erwähnen. Es wurde beschlossen, an dieser Stelle nur zu den wichtigsten Kernkomponenten der Infektionsprävention Stellung zu beziehen.

Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) veröffentlichte 2017 Leitlinien zu den Kernkomponenten der Infektionsprävention.<sup>12</sup> Diese Leitlinien wurden nach den Anforderungen des WHO-Handbuchs für die Leitlinienentwicklung erarbeitet<sup>13</sup> und waren eine Weiterentwicklung der evidenzbasierten Leitlinien der SIGHT-Gruppe, die Fachliteratur mit Publikationsdatum von 1996 bis 2012 berücksichtigte.<sup>14</sup> Durch die WHO-Arbeitsgruppe wurden entsprechende PICO-Fragen formuliert, und es wurde ein weiteres systematisches Review durchgeführt, das Studien bis 2015 hinzuzog.<sup>15</sup> Zur Bewertung der Studien wurden die für die Cochrane-EPOC-Reviews entwickelten Kriterien angewendet.<sup>16</sup>

Die deutsche Sepsis-Leitlinienkommission bewertete die WHO-Kernkomponenten erneut in Bezug auf deren Adaptation. Dabei wurden sechs der acht Komponenten als Expertenkonsens eingestuft. Für die übrigen zwei Empfehlungen wurde die entsprechende Literatur angeführt. Zusätzlich wurde unter Anwendung der Suchkriterien des WHO-Reviews eine Literatursuche und Bewertung für den Zeitraum 2016/2017 für diese beiden Empfehlungen durchgeführt. Danach sind

unserer Kenntnis nach keine neuen Studien zu diesem Thema erschienen, die zu einer Veränderung der Formulierung der beiden WHO-Kernkomponenten führen würden. Eine weitere Empfehlung zur Implementierung eines Antibiotic Stewardship (ABS)-Programms wurde in die Sepsis-Leitlinie integriert.

1.	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Wir empfehlen, dass ein Infektionspräventionsprogramm mit einem speziell dafür ausgebildeten Team in der Einrichtung implementiert ist.	
	WHO-Leitlinienadaptation; Abweichung des Empfehlungsgrades	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Ein Infektionspräventionsprogramm formuliert klare Präventionsziele auf der Basis der lokalen Epidemiologie, setzt Prioritäten entsprechend der lokalen Risikobeurteilung und ergreift Maßnahmen zur Prävention von nosokomialen Infektionen und zur Verhinderung der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen. In Deutschland wird die Existenz eines solchen Programmes und die Beschäftigung von speziellem Fachpersonal zu dessen Umsetzung durch das Infektionsschutzgesetz und die Landeshygieneverordnungen gefordert.

Die WHO leitet die Evidenz für die Effektivität dieser Forderung, die in Deutschland ohnehin gesetzlich vorgegeben ist, von zwei Studien von Haley et al. und Mermel et al. ab.<sup>17 18</sup>

2.	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Wir empfehlen die Implementierung eines Antibiotic Stewardship (ABS)-Programms zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus.	
	Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** In der aktuellen S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ wird ein ABS-Programm gefordert.<sup>19</sup> Auch wird dieses in den meisten Hygieneverordnungen der Bundesländer gesetzlich vorgegeben.

3.	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	Wir empfehlen, Fortbildungen auf dem Gebiet der Infektionsprävention für alle Mitarbeiter in allen Krankenhäusern zu etablieren. Diese Fortbildungen sollten Training am Krankenbett bzw. Simulationstraining einschließen.	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		WHO-Leitlinienadaptation
	Konsensstärke: 93 %	

**Begründung:** Die Ergebnisse der in den WHO-Leitlinie zitierten 15 Studien wurden für die Formulierung der Empfehlung berücksichtigt.<sup>12</sup> Demnach können Fortbildungen mit einem praxisorientierten „Hands-on“-Ansatz und unter Berücksichtigung der individuellen

Erfahrungen zu einer Reduktion von nosokomialen Infektionen und einer verbesserten Händehygiene-Compliance führen.

In Deutschland wird durch die Hygieneverordnungen der Länder gefordert, dass mindestens einmal pro Jahr eine Schulung zur Infektionsprävention durchzuführen ist.

4.	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	<b>Wir empfehlen, eine stations- bzw. einrichtungsbezogene Surveillance von nosokomialen Infektionen (einschließlich multiresistenten Erregern) mit zeitnahe Feedback der Ergebnisse und im Kontext von nationalen Surveillance-Netzwerken durchzuführen.</b>	
	<b>WHO-Leitlinienadaptation; Abweichung des Empfehlungsgrades</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Surveillance-Systeme können dabei helfen, Schwachstellen in Hygienekonzepten zu identifizieren und entsprechend zu intervenieren. Deshalb sind sie eine essentielle Komponente der Infektionskontrollprogramme.

Die in den WHO-Empfehlungen angeführten 13 Studien zur Infektions-Surveillance (elf nicht-kontrollierte „Before-after“-Studien, eine „Interrupted time series“ und eine qualitative Studie) haben gezeigt, dass ein krankenhausbasiertes Surveillance-System zu einer Reduktion der nosokomialen Infektionen beitragen kann, besonders wenn es mit einem

nationalen Surveillance-Netzwerk assoziiert ist.<sup>12</sup>

In Deutschland wird durch das Infektionsschutzgesetz die Surveillance von nosokomialen Infektionen entsprechend den Vorgaben des Robert Koch-Institutes gefordert.<sup>20</sup>

5.	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, multimodale Strategien zur Implementierung von Infektionspräventionsmaßnahmen einzusetzen.</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		<b>WHO-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Innerhalb von multimodalen Strategien werden verschiedene Interventionen (drei oder mehr) zu einem Gesamtkonzept verbunden, z.B. in Checklisten, die durch multidisziplinäre Teams entsprechend den lokalen Bedingungen entwickelt werden. Sie sind insbesondere bei der Verbesserung der Händehygiene-Compliance, der Reduktion von Zentraler Venenkatheter (ZVK)-assoziierten Blutstrominfektionen und Beatmungs-assoziierten Pneumonien relevant, aber auch bei der Senkung der Zahl von Infektionen mit Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA) und Clostridium-difficile (C. difficile). Die Evidenz wurde entsprechend der in den evidenzbasierten Empfehlungen der WHO angeführten 44 Studien evaluiert.<sup>12</sup>

Insgesamt wurde die Evidenz als niedrig beurteilt, da zitierte Studien und Studien-Designs ein mittleres bis hohes Bias-Risiko aufzeigten. Auf Basis dieser Evidenz sprach sich die Leitliniengruppe der WHO für eine starke Empfehlung aus, multimodale Strategien zur Infektionsprävention einzusetzen.

In Deutschland kann die Evidenz für verschiedene Einzelmaßnahmen der

multimodalen Strategien den jeweiligen KRINKO-Empfehlungen entnommen werden.

6.	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Wir empfehlen, regelmäßig die Einhaltung von Standards zur Infektionsprävention zu überprüfen und Feedback an alle beobachteten Einheiten zu geben.	
	WHO-Leitlinienadaptation; Abweichung des Empfehlungsgrades	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Die Evaluation der Evidenz aus sechs Studien durch die WHO zeigt, dass reguläres Monitoring inklusive Feedback effektiv ist, um die Compliance mit bestimmten Pflegemaßnahmen (z.B. Händehygiene) zu steigern und die nosokomialen Infektionsraten zu reduzieren.<sup>12</sup>

In Deutschland gehört es zum Aufgabenspektrum der Hygienefachkräfte solche Überprüfungen (Audits) vorzunehmen.

7.	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Wir empfehlen, dass die Bettenbelegung nicht die Standardkapazität der Einrichtung übersteigen sollte und die Personal-ausstattung adäquat entsprechend der mit den Patienten verbundenen Arbeitsbelastung festgelegt werden sollte.	
	WHO-Leitlinienadaptation; Abweichung des Empfehlungsgrades	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Es gibt hinreichend Studien, die eine Assoziation zwischen (niedrigem) Personalschlüssel und (hohen) nosokomialen Infektionsraten gezeigt haben. Für Deutschland wurde dies u.a. in der Studie von Schwab et al.<sup>21</sup> untersucht und dargelegt.

Es ist allerdings nicht möglich, auf Basis der Studien einen Schwellenwert für eine Mindest-Personalausstattung anzugeben. Hintergrund dafür sind die unterschiedliche Risikostruktur der Patienten in den verschiedenen Studien und die unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung der Personalausstattung. Dadurch sind die Daten der Studien nicht im Sinne einer Meta-Analyse verwendbar.

Die WHO-Leitlinie sprach anhand von 19 Studien eine starke Zustimmung bei sehr geringer Beweisqualität aus, dass eine über die Standardkapazität der Einrichtung hinausgehende Bettenbelegung sowie ein unzureichender Personalbestand im Gesundheitswesen mit dem erhöhten Risiko nosokomialer Infektion verbunden sind.

8.	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Wir empfehlen, die notwendigen Materialien für die Händehygiene unmittelbar am Behandlungsort zur Verfügung zu stellen.	
	WHO-Leitlinienadaptation; Abweichung des Empfehlungsgrades	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Händehygiene-Compliance signifikant gesteigert werden konnte, wenn die notwendigen Händedesinfektionsmittel-Spender in unmittelbarer Nähe zum Patientenbett zugänglich waren.<sup>22 23 24 25 26 27</sup> In Deutschland wird das auch durch die entsprechende KRINKO-Empfehlung gefordert.<sup>28</sup>

### Impfungen

In den Empfehlungen der SSC werden Impfungen nicht separat erwähnt. Da Impfungen jedoch eine wesentliche Präventionsmaßnahme zur Reduktion von Mortalität und Morbidität schwerer Infektionen und damit der Sepsis darstellen, ist aus Sicht der Leitlinienkommission ein Verweis erforderlich.

1.	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Wir empfehlen die Umsetzung der Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Insbesondere die Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken sowie die Impfungen gegen Meningokokken und Haemophilus influenzae B können dazu beitragen, die Inzidenz der Sepsis zu reduzieren. Auch die jährliche Impfung von medizinischem Personal gegen Influenza trägt dazu bei, Patienten vor nosokomialer Influenza zu schützen.	
	Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung	
	Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 90 %	

**Begründung:** Die Leitlinienkommission unterstützt die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Insbesondere die Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken sowie die Impfungen gegen Meningokokken und Haemophilus influenzae B können dazu beitragen, die Inzidenz der Sepsis zu reduzieren. Insbesondere wird auf die in diesen Empfehlungen genannte altersunabhängige Indikationsimpfungen bei Patienten mit erhöhter Gefährdung für die o.g. Erreger verwiesen, dies gilt insbesondere für Patienten mit funktioneller oder anatomischer Asplenie.

Um vulnerable Patienten vor nosokomialer Influenza, die mit einer relevanten Letalität assoziiert ist, zu schützen, sollte sich medizinisches Personal jährlich zu Beginn der Saison mit den jeweils empfohlenen Vakzinen impfen lassen.

Die ambulant erworbene und die nosokomial erworbene Pneumonie sind der häufigste Fokus für Sepsis und septischen Schock.<sup>29</sup> Der häufigste virale und der häufigste bakterielle Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie, Influenzavirus und Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken), sind impfpräventabel. Beide Erreger können gemeinsam als Mischinfektion bzw. Pneumokokken als bakterielle Superinfektion auftreten. Bei diesen Infektionen steigt die Letalität gegenüber der Monoinfektion deutlich an.<sup>30</sup> Beide Erreger verursachen auch einen wesentlichen Teil der nosokomialen Pneumonie. Die zunehmende Erkenntnis, dass nosokomiale Influenza ein relevantes Problem darstellt, findet sich auch in der aktuellen Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie.<sup>31</sup> Eine Erhebung an einem deutschen Universitätsklinikum in der Saison 2014/15 zeigte, dass 35 % aller Nachweise nosokomialen Ursprungs waren; die Letalität betrug 10 %.<sup>32</sup> Daher unterstützt die Leitlinienkommission nachdrücklich die Empfehlung zur jährlichen Impfung des medizinischen Personals.

#### A. Initiale hämodynamische Stabilisierung<sup>2</sup>

A.1	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	<b>Sepsis und septischer Schock sind medizinische Notfälle. Wir empfehlen, dass mit der Behandlung und der hämodynamischen Stabilisierung unverzüglich begonnen wird.</b>	

<sup>2</sup> Der Begriff *initial resuscitation* aus der SSC-Leitlinie wird im Kapitel A mit hämodynamischer Stabilisierung übersetzt.

	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %

**Begründung:** Eine frühzeitige wirksame Flüssigkeitstherapie ist von entscheidender Bedeutung für die Stabilisierung einer Sepsis-induzierten Gewebhypoperfusion oder eines septischen Schocks. Eine Sepsis-induzierte Hypoperfusion kann sich durch eine akute Organdysfunktion und/oder eine Verringerung des Blutdrucks sowie eine Erhöhung des Serumlaktats manifestieren. Frühere Varianten dieser Leitlinien enthielten die Empfehlung einer protokollbasierten quantitativen Flüssigkeitstherapie, die auch unter der Bezeichnung Frühzeitige zielgerichtete Therapie (Early Goal-Directed Therapy, EGDT) bekannt ist, basierend auf dem von Rivers publizierten Protokoll.<sup>33</sup> Diese Empfehlung beschrieb die Nutzung einer Reihe von „Zielen“, zu denen der zentralvenöse Druck (Central Venous Pressure, CVP) und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (Central Venous Oxygen Saturation, ScvO<sub>2</sub>) gehörten. Dieser Ansatz wurde nun hinterfragt, nachdem in drei aufeinanderfolgenden großen multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trials, RCTs) kein Nachweis einer Mortalitätsreduktion erfolgt ist.<sup>34 35 36</sup> Mit den Interventionsstrategien im Sinne einer EGDT war jedoch auch keine Schädigung verbunden. Somit kann die Nutzung der bisherigen Ziele immer noch als sicher beurteilt werden, sodass diese berücksichtigt werden können.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die aktuelleren Studien weniger schwer erkrankte Patienten einschlossen (geringere Baseline-Laktatwerte, ScvO<sub>2</sub> bei der Aufnahme entsprechend dem Zielwert oder höher als der Zielwert, geringere Mortalität in der Kontrollgruppe). Dieses Protokoll kann aufgrund der aktuellen Evidenzbasis nicht empfohlen werden. Trotzdem benötigen Krankenhausärzte eine



Orientierungshilfe für den Umgang mit oben genannter Patientengruppe, bei der eine signifikante Mortalität und Morbidität besteht. Wir empfehlen daher, dass diese Patienten als medizinischer Notfall angesehen werden, der eine sofortige Beurteilung und Behandlung erforderlich macht.

A.2a	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, dass zur hämodynamischen Stabilisierung bei Patienten mit Sepsis-induzierter Hypoperfusion eine intravenöse kristalloide Lösung innerhalb der ersten 3 Stunden verabreicht wird.</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %	

A.2b	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen vor, mindestens 30 ml/kg intravenöse kristalloide Lösung in den ersten 3 Stunden zu verabreichen.</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		<b>SSC-Leitlinienadaptation; Abweichung des Empfehlungsgrades</b>
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Als Teil dieser Notfallbehandlung empfehlen wir, bei der initialen Flüssigkeitstherapie mit 30 ml/kg kristalloider Lösung innerhalb der ersten 3 Stunden zu beginnen. Dieses festgelegte

Flüssigkeitsvolumen ermöglicht dem Kliniker, die Flüssigkeitstherapie zu initiieren, während er genauere Informationen über den Patienten einholt und auf präzisere Messergebnisse des hämodynamischen Status wartet. Obwohl es in der vorhandenen Literatur nur wenige kontrollierte Daten gibt, welche dieses Flüssigkeitsvolumen unterstützen, haben aktuelle interventionelle Studien dies als die übliche Praxis in den frühen Stadien der Flüssigkeitstherapie beschrieben. Die Evidenz aus Beobachtungsstudien unterstützt diese Praxis.<sup>37 38</sup> Das durchschnittliche Flüssigkeitsvolumen vor der Randomisierung, welches in der PROCESS- und der ARISE-Studie verabreicht wurde, betrug etwa 30 ml/kg, und in der PROMISE-Studie etwa 2 Liter.<sup>34 35 36</sup> Viele Patienten werden mehr Flüssigkeit benötigen und für diese Gruppe befürworten wir, dass mehr Flüssigkeit unter einem Monitoring funktionaler hämodynamischer Messungen verabreicht wird.

Abweichend von der SSC-Leitlinie wird aufgrund einer aktualisierten Beurteilung expertenbeigesteuerter Literatur mit neueren Untersuchungen hochwertiger Qualität in Bezug auf die Risk-of-Bias-Bewertung nur eine schwache Empfehlung für eine schematische Mindestinfusionsmenge ausgesprochen.<sup>39 40 41</sup> In prospektiven bzw. konsekutiven Beobachtungsstudien an Kohorten mit Sepsis und septischem Schock wurde ein positiver Effekt einer zeitnahen ( $\leq 30$  min vs. 31-120 min vs.  $> 120$  min) Initiierung einer kristalloiden Flüssigkeitstherapie auf die Krankenhaussterblichkeit entweder alleinig<sup>42</sup> oder in Zusammenhang mit einem Bündel von Maßnahmen berichtet.<sup>39</sup> In einer ebenfalls neueren retrospektiven Studie an 49.331 Patienten mit Sepsis und septischem Schock konnte kein Überlebensvorteil bei Komplettierung des 30 ml/kg kristalloiden Flüssigkeitsbolus innerhalb der ersten 12 Stunden nach Protokollinitiierung gezeigt werden.<sup>40</sup> Eine neuere prospektive Studie bei Patienten mit Sepsis und Hypotension in einem Entwicklungsland zeigte eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit (48,1 % vs. 33,0 %) nach protokollbasierter Infusion von 3,5 l vs. 2,0



l („Usual Care“/Standardtherapie) kristalloider Infusionslösung innerhalb von 6 Stunden.<sup>39</sup> In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Studien wurde dies so interpretiert, dass eine zeitnahe Initiierung der Flüssigkeitstherapie von Vorteil ist, jedoch nicht die schematische Verabreichung des vollständigen 30 ml/kg Flüssigkeitsbolus innerhalb der ersten 3 Stunden.

A.3	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	<p><b>Wir empfehlen, dass zusätzliche Flüssigkeitsgaben nach dem initialen Flüssigkeitsbolus im Rahmen der weiteren initialen Stabilisierung durch häufig wiederholte Kontrollen des hämodynamischen Status begleitet werden.</b></p> <p><b>Wir empfehlen ferner, eine fortgesetzte Flüssigkeitstherapie nur in Erwägung zu ziehen, wenn weiterhin Zeichen einer Hypoperfusion vorliegen.</b></p> <p><b>Bemerkungen:</b> Eine wiederholte Kontrolle sollte eine gründliche klinische Untersuchung und Bewertung der verfügbaren physiologischen Variablen (Herzfrequenz, Blutdruck, arterielle und zentralvenöse Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, Temperatur, Urinausscheidung und sonstige Variablen je nach Verfügbarkeit) beinhalten, sowie</p>	

	weitere nicht-invasive und invasive Überwachungsmaßnahmen, sofern derartige Maßnahmen zur Verfügung stehen.
	<b>SSC-Leitlinien-adaptation und SSC-Leitlinienmodifikation</b>
	Konsensstärke: 100 %

**Begründung:** Eines der wichtigsten Prinzipien, das in Bezug auf die komplexe Behandlungsplanung dieser Patienten berücksichtigt werden muss, ist die Notwendigkeit einer detaillierten initialen Beurteilung und kontinuierlich zu wiederholenden Kontrollen hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung. Diese Beurteilung sollte mit einer gründlichen klinischen Untersuchung und Evaluierung der verfügbaren physiologischen Variablen beginnen, die der Beschreibung des klinischen Zustands des Patienten dienen (Herzfrequenz, Blutdruck, arterielle Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, Temperatur, Urinausscheidung u.a. je nach Verfügbarkeit).

Ergänzend zu der SSC-Leitlinie wird neben der arteriellen auch die zentralvenöse Sauerstoffsättigung als physiologische Variable aufgeführt, da ein deutlich erniedrigter Wert ein wichtiges Zeichen eines gestörten Verhältnisses zwischen O<sub>2</sub>-Angebot und O<sub>2</sub>-Verbrauch darstellt und ein solcher Befund bei der Verlaufsbeurteilung berücksichtigt werden sollte. So wiesen Patienten, bei denen nach initial erniedrigter ScvO<sub>2</sub> (<70 %) innerhalb der ersten 6 Stunden ein Anstieg der ScvO<sub>2</sub> auf >70 % gemessen wurde, eine deutlich niedrigere Mortalität auf als Patienten, die initial und auch während der ersten 6 Stunden eine erniedrigte ScvO<sub>2</sub> aufwiesen.<sup>43</sup>

A.4	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Wir empfehlen eine zusätzliche hämodynamische Beurteilung (wie z.B. die echokardiographische Beurteilung der Herzfunktion) zur Ermittlung der Art des Schocks, falls die klinische Untersuchung nicht zu einer eindeutigen Diagnose führt.	
	SSC-Leitlinien-adaptation und SSC-Leitlinienmodifikation	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Ergänzend zur SSC-Leitlinie wird (in Übereinstimmung mit der S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie beim Erwachsenen<sup>44</sup>) die Echokardiographie als Methode zur Beurteilung der Herzfunktion explizit aufgeführt. In den letzten Jahren ist die Echokardiographie für viele Krankenhausärzte verfügbar geworden, welche eine genauere Analyse der Ursachen für die hämodynamischen Probleme ermöglicht.<sup>45</sup> Mittels der Echokardiographie kann beim Patienten mit unklarer hämodynamischer Instabilität eine Vielzahl von relevanten Differenzialdiagnosen (Perikarderguss und -tamponade, akute Rechtsherzbelastung als Hinweis für eine Lungenarterienembolie (LAE), eingeschränkte Pumpfunktion, Klappenvitium, etc.) ausgeschlossen werden. Insbesondere beim kardiogenen Schock sind transthorakale Echokardiographie (TTE) und transösophageale Echokardiographie (TEE) essentieller Bestandteil der Diagnostik. Die American Heart Association wertet den Einsatz der transthorakalen Echokardiographie bei Patienten mit Hypotension oder hämodynamischer Instabilität mit unklarer

Ursache als „appropriate“ mit höchstem Empfehlungsgrad.<sup>46</sup>

A.5	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach Evidenzgrad niedrig	Wir schlagen vor, dass bevorzugt dynamische gegenüber statischen Variablen verwendet werden, um das Ansprechen auf eine Flüssigkeitstherapie vorherzusagen, sofern diese zur Verfügung stehen.	
	SSC-Leitlinienadaptation	
	Konsensstärke: 79 %	

**Begründung:** Die ausschließliche Nutzung des zentralvenösen Drucks allein zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie kann nicht länger empfohlen werden<sup>45</sup> weil die Fähigkeit zur Prognose der Volumenreagibilität limitiert ist, wenn der zentrale Venendruck (ZVD) innerhalb eines relativ normalen Wertebereichs (8-12 mm Hg) liegt.<sup>47</sup> Das Gleiche gilt für andere statische Messungen des rechten oder linken Vorhofdrucks oder -volumens. Dynamische Messungen zur Beurteilung, ob ein Patient zusätzliche Flüssigkeit benötigt, wurden mit dem Ziel vorgeschlagen, das Flüssigkeitsmanagement zu verbessern. Diese haben eine bessere diagnostische Genauigkeit bei der Prädiktion von Patienten gezeigt, die wahrscheinlich auf eine Flüssigkeitsbolusgabe mit einem erhöhten Schlagvolumen ansprechen werden. Diese Techniken umfassen die passive Beinhochlagerung, die probatorische Zufuhr definierter Flüssigkeitsboli unter gleichzeitigen Schlagvolumenmessungen oder Variationen des systolischen Drucks, des Pulsdrucks oder des Schlagvolumens auf Änderungen des intrathorakalen Drucks unter invasiver Beatmung.<sup>48</sup> Ein Review von fünf Studien zur Nutzung einer Pulsdruckvariation (PPV) zur Prognose des Ansprechens auf eine

Flüssigkeitstherapie bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock ergab eine Sensitivität von 0,72 (95 % CI, 0,61– 0,81) und eine Spezifität von 0,91 (95 % CI, 0,83–0,95); die Evidenzqualität war niedrig, was auf Ungenauigkeiten und potentiellen bias zurückzuführen ist. <sup>48</sup> Eine aktuelle multizentrische Studie demonstrierte einen begrenzten Nutzen eines hämodynamischen Monitorings während der Flüssigkeitsverabreichung auf ITS. Obwohl es an Daten bezüglich der Nutzung dieser Monitore auf Notfallstationen mangelt, könnte die Verfügbarkeit dieser Geräte und eine universelle Anwendbarkeit der Parameter die routinemäßige Nutzung von dynamischen Indizes beeinflussen. <sup>45,49</sup>

Ergänzend zur SSC-Leitlinie schlagen wir mit Bezug auf die S3-Leitlinie intravasale Volumentherapie <sup>50</sup> dynamische Variablen vor. Diese umfasst z.B. die Pulse Pressure Variation (PPV), die Schlagvolumenvariation, die systolische Druckvariation, die Vena cava inferior-Variabilität, die passive Beinhochlagerung oder die probatorische Zufuhr definierter Flüssigkeitsboli unter gleichzeitigen Schlagvolumenmessungen. Voraussetzungen für die valide Anwendung der PPV zur Prädiktion der Volumenreagibilität:

- Maschinelle Beatmung
- Keine Spontanatmungsanteile
- Keine Arrhythmie
- Tidalvolumen  $\geq 8$  ml/kg Idealgewicht
- Herzfrequenz/Atemfrequenz  $> 3,6$
- Totale respiratorische Compliance  $> 30$  ml/cm H<sub>2</sub>O
- Ausreichende Rechtsherzfunktion (gemäß Echokardiographie)

A.6	Empfehlung	2018
<b>Expertenkonsens</b>	<b>Wir empfehlen, eine fortgesetzte Flüssigkeitstherapie nur in Erwägung zu ziehen, wenn Zeichen einer Hypoperfusion vorliegen.</b>	
	<b>Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Ergänzend wird ferner darauf hingewiesen, dass eine positive Vorhersage der Volumenreagibilität ohne weitere Zeichen der Hypoperfusion alleine keine Indikation zur Flüssigkeitstherapie begründet. In einer retrospektiven Kohortenstudie an 405 Patienten mit Sepsis und septischem Schock war eine Flüssigkeitsüberladung in den ersten Tagen mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit assoziiert.<sup>51</sup> In einem retrospektiven Review des VASST-Trials korrelierte eine positive Flüssigkeitsbilanz bei Patienten mit septischem Schock nach 12 Stunden bzw. 4 Tagen mit einer erhöhten 28-Tage-Sterblichkeit.<sup>52</sup> In einer prospektiven Studie an 173 konsekutiven Patienten mit Sepsis in den ersten 7 Tagen konnte eine positive Flüssigkeitsbilanz als unabhängiger prognostischer Faktor für eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit ermittelt werden.<sup>53</sup> Eine flüssigkeitsrestriktive Therapie nach dem initialen Flüssigkeitsbolus hatte in einer prospektiven Studie <sup>54</sup> und nachfolgender post-hoc-Analyse <sup>55</sup> von 151 Patienten keine negativen Auswirkungen auf den Laktatverlauf, den Noradrenalinbedarf, die Urinausscheidung in den ersten 24 Stunden bzw. oder die Verschlechterung einer akuten Nierenschädigung. Allerdings gab es keinen signifikanten Effekt auf die 90-Tage-Sterblichkeit oder auf ischämische Ereignisse während der Intensivtherapie.

A.7	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen bei Patienten mit septischem Schock, die Vasopressoren benötigen, für den mittleren arteriellen Druck (MAP) einen anfänglichen Zielwert in Höhe von 65 mm Hg vor.</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		
	<b>SSC-Leitlinien-adaptation; Abweichung des Empfehlungsgrades</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Mittlerer arterieller Druck (Mean Arterial Pressure, MAP) ist der Druck, der die Gewebepfusion steuert. Obwohl die Perfusion der wichtigsten Organe wie des Gehirns oder der Niere vor einer systemischen Hypotonie durch eine Autoregulation der regionalen Perfusion aufrechterhalten werden kann, wird die Gewebepfusion unterhalb eines MAP-Schwellenwerts linear von dem arteriellen Druck abhängig. In einer monozentrischen Studie <sup>56</sup> erhöhte die Norepinephrin-Dosistitration von einem MAP von 65 mm Hg auf 75 und 85 mm Hg den Herzindex (von  $4,7 \pm 0,5$  auf  $5,5 \pm 0,6$  l/min/m<sup>2</sup>), sie führte aber nicht zu einer Änderung des Harnflusses, der arteriellen Laktatwerte, der Sauerstoffversorgung und des Sauerstoffverbrauchs, des PCO<sub>2</sub> der Magenschleimhaut, der RBC-Geschwindigkeit oder der Kapillarströmung der Haut. Eine weitere monozentrische Studie <sup>57</sup> verglich eine Dosistitration beim mit Norepinephrin behandelten septischen Schock zur Aufrechterhaltung eines MAP von 65 mm Hg gegenüber dem Erreichen von 85 mm Hg. In dieser Studie erhöhte ein höheres MAP den Herzindex von 4,8 (3,8–6,0) auf 5,8 (4,3–6,9) l/min/m<sup>2</sup>, führte jedoch zu keiner Änderung der Nierenfunktion, der arteriellen Laktatwerte oder des Sauerstoffverbrauchs. Eine dritte monozentrische Studie <sup>58</sup> wies eine

Verbesserung der Mikrozirkulation nach, entsprechend der Beurteilung anhand der sublingualen Gefäßdicke und der Steigung der Sauerstoffsättigungskurve am Daumenballen nach einem Okklusionstest, indem eine Titration von Norepinephrin auf einen MAP von 85 mm Hg im Vergleich zu 65 mm Hg erfolgte. Nur eine multizentrische Studie, bei der die Norepinephrin-Dosistitration zum Erreichen eines MAP von 65 mm Hg versus 85 mm Hg verglichen wurde, führte die Mortalität als primäres Ergebnis auf. <sup>59</sup> Es lag kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität nach Ablauf von 28 Tagen (36,6 % in der Gruppe mit hohem Zielwert und 34,0 % in der Gruppe mit niedrigem Zielwert) oder 90 Tagen (43,8 % in der Gruppe mit hohem Zielwert und 42,3 % in der Gruppe mit niedrigem Zielwert) vor. Die Anvisierung eines MAP von 85 mm Hg führte zu einem signifikant erhöhten Risiko für Arrhythmien, wobei in einer Untergruppe von Patienten mit vorbestehender arterieller Hypertonie ein reduzierter Bedarf für eine Nierenersatztherapie (Renal Replacement Therapy, RRT) bei diesem höheren MAP bestand. Eine aktuelle Pilotstudie an 118 Patienten mit septischem Schock <sup>60</sup> wies darauf hin, dass bei der Untergruppe der Patienten, die älter als 75 Jahre waren, die Mortalität reduziert war, wenn ein MAP von 60–65 mm Hg im Vergleich zu 75–80 mm Hg anvisiert wurde. Die Evidenzqualität war moderat, was auf potentiellen Bias zurückzuführen ist (große Konfidenzintervalle). Daraus resultierte, dass die positiven Effekte eines Ziel-MAP von 65 mmHg (geringeres Risiko für Vorhofflimmern, geringere Vasopressor-Dosis und ähnliche Mortalität) zu einer starken Empfehlung führten, sodass ein initialer MAP-Zielwert von 65 mm Hg gegenüber höheren MAP-Zielwerten favorisiert wurde. Sobald mehr Erkenntnisse zum Zustand des jeweiligen Patienten gewonnen werden können, sollte dieser Zielwert an die betreffenden Umstände angepasst werden.

Aufgrund einer abweichenden Beurteilung der vorliegenden Literatur wird nur eine schwache Empfehlung für den MAP-Zielwert von 65 mmHg ausgesprochen. Die multizentrische Studie von Asfar et al. <sup>59</sup> zielte darauf ab,

Zielblutdruckwerte von 65-70 mmHg bzw. 80-85 mmHg zu vergleichen. Tatsächlich verglich die Studie Zielblutdruckwerte von 75 mmHg bzw. 85 mmHg. Die aktuelle Pilotstudie von Lamontagne et al. <sup>60</sup> verfehlte bei Einhaltung des oberen Zielbereichs von 75-80 mmHg den unteren Zielbereich von 60-65 mmHg und verglich 70 mmHg mit 79 mmHg. Somit liegen aktuell keine ausreichenden klinischen Daten vor, die den Zielwert von 65 mmHg für den MAP im Vergleich zu anderen Zielwerten vergleicht, so dass nur eine schwache Empfehlung ausgesprochen werden kann.

A.8	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen vor, bei Patienten, bei denen erhöhte Laktatwerte infolge einer Gewebhypoperfusion vorliegen, die hämodynamische Stabilisierung mit dem Ziel einer Normalisierung der Laktatwerte zu steuern.</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Das Serumlaktat ist kein direkter Maßstab für die Gewebepfusion. <sup>61</sup> Erhöhungen der Serumlaktatwerte können durch eine Gewebhypoxie, eine beschleunigte aerobe Glykolyse durch übermäßige betaadrenerge Stimulation oder andere Ursachen bedingt sein (z.B. Leberversagen). Unabhängig von der Ursache sind jedoch erhöhte Laktatwerte mit einem schlechteren Outcome verbunden. <sup>62</sup> Da es sich bei Laktat um einen Standardlabortest handelt, kann es als objektiveres Surrogat für die Gewebepfusion im Vergleich zur körperlichen Untersuchung oder der Urinausscheidung dienen. Fünf RCTs (647 Patienten) haben die laktatgesteuerte Flüssigkeitstherapie bei Patienten mit

septischem Schock evaluiert. <sup>63 64 65 66 67</sup> Eine signifikante Reduzierung der Mortalität wurde bei der laktatgesteuerten Flüssigkeitstherapie im Vergleich zur Flüssigkeitstherapie ohne Laktatüberwachung beobachtet (RR 0,67; 95 % CI, 0,53–0,84; niedrige Evidenz). Es wurden keine Nachweise in Bezug auf einen Unterschied bei der Aufenthaltsdauer auf der ITS (LOS) erbracht (Mittelwertdifferenz –1,51 Tage; 95 % CI, –3,65 bis 0,62; niedrige Evidenz). Zwei andere Meta-Analysen mit 647 Patienten, die in diese Studien einbezogen wurden, demonstrierten eine mittlere Evidenzqualität im Hinblick auf eine Reduzierung der Mortalität, wenn eine frühzeitige Laktat-Clearance-Strategie genutzt wurde, verglichen mit einer Standardtherapie (nicht spezifiziert) oder mit einer ScvO<sub>2</sub>-Normalisierungsstrategie. <sup>68 69</sup>

### B. Leitlinienimplementierung

B.1	Empfehlung	2018
<b>Expertenkonsens</b>	<b>Wir empfehlen Krankenhäusern Programme zur Implementierung der Leitlinie zu initiieren und umzusetzen, einschließlich eines Screenings für Risikopatienten.</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Strategien zur Qualitätssicherung können dabei helfen, das Outcome von Sepsis-Patienten günstig zu beeinflussen. <sup>70</sup> Sie fußen im Idealfall auf einer interdisziplinären Kooperation zwischen allen Fachgebieten. Erfolgreiche Programme zur Qualitätssicherung setzen eine sorgfältige Protokollentwicklung und -umsetzung voraus, einschließlich der zu evaluierenden Messwerte, der Datenerhebung und der Maßnahmen zur Gewährleistung kontinuierlicher Rückmeldung an die Teilnehmer. <sup>71 72</sup>



Strategien zur Qualitätssicherung können auf eine frühzeitige Erkennung einer Sepsis ausgerichtet sein. Dazu können geeignete Screening-Maßnahmen beitragen oder eine Optimierung des Patientenmanagements. Die frühzeitige Identifizierung von Patienten mit Sepsis ist von hoher Bedeutung, da eine unverzügliche Therapie die Überlebenschancen wesentlich verbessern und Folgeschäden reduzieren kann.<sup>73 74 37 75</sup>

Eine Meta-Analyse von 50 Observationsstudien hat gezeigt, dass Programme zur Qualitätssicherung in der Versorgung von Sepsis-Patienten mit einer signifikant verbesserten Compliance mit den Leitlinienempfehlungen der SSC und einer geringeren Krankenhausmortalität verbunden waren (OR 0,66; 95 % CI, 0,61–0,72).<sup>76</sup> Die bisher größte Studie, welche die Beziehung zwischen der Compliance mit den SSC-Leitlinien (basierend auf den SSC-Leitlinien aus dem Jahr 2004) und der Krankenhausmortalität untersuchte, beinhaltete 29.470 Patienten in 218 Krankenhäusern in den USA, Europa und Südamerika über einen Zeitraum von 7,5 Jahren.<sup>38</sup> Die Krankenhausmortalität verringerte sich um 0,7 % für alle 3 Monate, in denen ein Krankenhaus die SSC-Leitlinien umsetzte, was mit einem Rückgang der Aufenthaltsdauer auf ITS um 4 % für jede 10 %ige Verbesserung der Compliance in Bezug auf die Empfehlungen verbunden war. Dieser Nutzen wurde zudem in einem breiten geografischen Spektrum nachgewiesen. Eine Studie an 1.794 Patienten aus 62 Ländern mit schwerer Sepsis (die nunmehr als „Sepsis“ gemäß der Sepsis-3-Definition bezeichnet wird<sup>1)</sup> bzw. septischem Schock zeigte eine Reduzierung der Wahrscheinlichkeit im Krankenhaus zu versterben in Höhe von 36 % - 40 % im Falle einer Compliance mit den SSC-Leitlinien auf.<sup>77</sup> Die spezifischen einzelnen Maßnahmen, die zu dieser Verbesserung beitrugen, variierten allerdings signifikant zwischen den verschiedenen Studien; somit kann keine einzelne Maßnahme explizit empfohlen werden.

B.2	Empfehlung 2018
Expertenkonsens	<p><b>Wir empfehlen, bei Patienten außerhalb von ITS, bei denen der Verdacht auf eine Infektion besteht, den „quick Sequential Organ Failure Assessment“ (qSOFA)-Score regelmäßig zu bestimmen, um Risikopatienten mit vitaler Bedrohung frühzeitig zu erkennen. (Abbildung 1, Anhang)</b></p>
	<p><b>Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung</b></p>
	<p>Konsensstärke: 100 %</p>

**Begründung:** Die frühzeitige Identifizierung von Patienten mit Sepsis ist von hoher Bedeutung, da eine frühzeitige Therapie das Überleben wesentlich verbessern kann. Im Gegensatz zu anderen akut lebensbedrohlichen Erkrankungen (wie z.B. dem Herzinfarkt), stehen jedoch derzeit keine diagnostischen bettseitigen Kriterien zur Verfügung, um Patienten mit Sepsis bzw. solche mit hohem Risiko für die Entwicklung einer Sepsis zuverlässig zu identifizieren. Daher hat die Sepsis-3-Arbeitsgruppe eine einfache diagnostische Score (qSOFA, siehe auch Kapitel „Definitionen“) entwickelt, um Patienten mit hohem Risiko für eine Sepsis zu identifizieren. Dazu analysierte die Sepsis-3-Arbeitsgruppe mehrere, sehr große Krankenhausdatenbanken von insgesamt 850.000 Patienten unter Infektionsverdacht (definiert durch eine Kombination von Antibiotikagabe und mikrobiologischer Diagnostik innerhalb eines bestimmten Zeitfensters). Eine derartig große Kohorte wurde bei den bisher verwendeten Sepsis-Definitionen nie untersucht. Ein weiterer großer Unterschied: lediglich 10 % der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Einschlusses auf ITS.

Der quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)-Score nutzt zur Risikoabschätzung die Variablen: veränderter mentaler Status, systolischer Blutdruck < 100 mmHg oder eine Atemfrequenz  $\geq 22$ /min. Verglichen mit einem qSOFA Score von 0 oder 1 Punkt haben Patienten mit einem qSOFA Score von 2 bzw. 3 Punkten ein 3-fach bzw. 14-fach erhöhtes Risiko zu versterben. Die Sepsis-3 Task Force hat empfohlen, die Behandlung nicht zu verzögern, bis die Patienten 2 oder mehr qSOFA-Kriterien erfüllen.

Die Mehrzahl der seit Februar 2016 publizierten Validierungsstudien bestätigen die Ergebnisse der Sepsis-3 Task Force und belegen, dass der qSOFA Score ein geeigneter Parameter ist, um Patienten mit Infektionsverdacht außerhalb von ITS auf das Vorliegen einer Sepsis zu screenen. Weitere prospektive Studien müssen zeigen, ob eine längsschnittliche und wiederholte Anwendung des qSOFA im intraindividuellen Verlauf sinnvoll ist. Darüber hinaus wäre eine prospektive kontrollierte Studie, die den klinischen Nutzen des qSOFA im Vergleich zu einer Standardbehandlung hinsichtlich harter Outcome-Parameter untersucht, von Bedeutung.<sup>1</sup>

## C. Diagnose

C.1	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	<p><b>Wir empfehlen, dass regelhaft geeignete Materialien für die mikrobiologische Diagnostik (einschließlich Blutkulturen) entnommen werden, bevor die antimikrobielle Therapie bei Patienten mit Verdacht auf Sepsis oder septischen Schock begonnen wird. Dies darf zu keiner wesentlichen Verzögerung in Bezug auf den Beginn der antimikrobiellen Therapie führen.</b></p> <p><b>Bemerkungen:</b> Geeignete Materialien für die routinemäßige mikrobiologische Kulturen-Diagnostik umfassen immer mindestens zwei (sowohl aerobe als auch anaerobe) Blutkultur-Sets (bestehend aus mindestens aerober und anaerober Flasche).</p>	
	<p><b>SSC-Leitlinienadaptation</b></p>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Eine Inaktivierung von Mikroorganismen kann innerhalb von Minuten bis zu mehreren Stunden nach der ersten Dosis eines geeigneten antimikrobiellen Wirkstoffs erfolgen, so dass sie möglicherweise nicht mehr mittels mikrobiologischer Kulturverfahren nachweisbar sind.<sup>78 79</sup> Die Abnahme geeigneter

Probenmaterialien vor der Verabreichung von antimikrobiellen Substanzen führt zu einer Steigerung der Nachweisrate, sodass die Wahrscheinlichkeit der Identifizierung eines Pathogens höher ist. Die Isolierung eines oder mehrerer infizierender Mikroorganismen ermöglicht die Deeskalation der antimikrobiellen Therapie zunächst zum Zeitpunkt der Identifizierung. Eine weitere Anpassung der Therapie ist bei Vorliegen der Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung möglich. Die Deeskalation der antimikrobiellen Therapie ist ein Kernbereich von ABS-Programmen und mit weniger Resistenz-Selektionsdruck, weniger Nebenwirkungen und geringeren Kosten verbunden.<sup>80</sup> Verschiedene retrospektive Studien deuten darauf hin, dass eine Abnahme der Probenmaterialien vor der antimikrobiellen Therapie mit einem verbesserten Outcome verbunden ist.<sup>81 82</sup> Auch die Deeskalation war in mehreren Beobachtungsstudien mit einer Verbesserung der Überlebensrate assoziiert.<sup>83 84</sup> Das Bestreben, die Materialien für die mikrobiologische Diagnostik vor Beginn der antimikrobiellen Therapie zu entnehmen, muss gegen das Letalitätsrisiko bei einer Verzögerung des Beginns der kalkulierten antimikrobiellen Initialtherapie als wichtiger Therapiebaustein bei kritisch kranken Patienten mit dem Verdacht auf Sepsis oder septischen Schock abgewogen werden, bei denen ein signifikantes Sterberisiko besteht.<sup>8586</sup>

Wir empfehlen, dass die Blutkulturen vor Beginn der antimikrobiellen Therapie abgenommen werden, sofern dies ohne wesentliche Zeitverzögerung möglich ist. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis spricht jedoch für eine schnelle Verabreichung der antimikrobiellen Medikamente, falls es logistisch nicht möglich ist, die Probenmaterialien schnell abzunehmen. Daher sollten bei Patienten mit einem Verdacht auf Sepsis oder septischen Schock vor Beginn der antimikrobiellen Therapie geeignete Materialien für die mikrobiologische Diagnostik aus allen Lokalisationen abgenommen werden, die als potenzieller Fokus in Frage kommen, soweit dadurch keine wesentliche Verzögerung in Bezug auf den Beginn der antimikrobiellen Therapie resultiert. In diesem Sinne geeignete Probenmaterialien sind zum Beispiel Blutkulturen, Liquor, Urin, Wund- und

Atemwegssekrete und andere Körperflüssigkeiten. Probenmaterialien, deren Entnahme einen invasiven Eingriff erfordert wie z.B. eine Bronchoskopie oder einen offenen chirurgischen Eingriff, sind initial in der Regel wegen der damit verbundenen Zeitverzögerung bis zum Beginn der initialen antimikrobiellen Therapie nicht indiziert. Die Entscheidung, von welchen Lokalisationen Material abgenommen werden sollte, erfordert sorgfältige Überlegungen auf Seiten des Behandlungsteams. Von einer „Pan-Kultur“ aller möglichen Lokalisationen, von denen potenziell Proben entnommen werden können, wird abgeraten (es sei denn, der Sepsis-Herd ist klinisch nicht erkennbar), weil diese Praxis zu einem unangemessenen Einsatz von antimikrobiellen Substanzen führen kann<sup>87</sup>. Falls die Anamnese oder klinische Untersuchung eindeutig auf eine spezifische anatomische Lokalisation des Infektionsherdes hindeutet, sind Materialien von anderen Lokalisationen (mit Ausnahme der Blutkulturen) im Allgemeinen nicht sinnvoll und nicht notwendig. Wir schlagen einen Zeitraum von 45 Minuten für die Entnahme mikrobiologisch-diagnostischer Proben vor, der als keine wesentliche Verzögerung in Bezug auf den Beginn der antimikrobiellen Therapie betrachtet werden kann.

Zwei oder mehr Blutkultur-Sets (bestehend aus mindestens aerober und anaerober Flasche) werden vor Beginn jeder neuen antimikrobiellen Therapie bei allen Patienten mit Verdacht auf Sepsis empfohlen<sup>88</sup>. Alle erforderlichen Blutkulturen können zum gleichen Zeitpunkt entnommen werden. Es gibt keinen Nachweis dafür, dass die Nachweisrate von Blutkulturen bei sequenziellen Entnahmen oder bei Abnahme im Temperaturanstieg höher ist.<sup>89 90</sup> Detaillierte Angaben zu geeigneten Entnahme- und Transportmethoden für Blutkulturproben sind in anderen Leitlinien enthalten.<sup>90 91</sup>

Bei potenziell septischen Patienten mit einem intravaskulären Katheter (der mehr als 48 Stunden in situ ist), bei denen die Infektionslokalisierung nicht klinisch erkennbar ist oder bei denen ein Verdacht auf eine intravaskuläre, Katheter-assoziierte Infektion besteht, sollte mindestens ein Blutkultur-Set aus dem Katheter entnommen werden (neben den



gleichzeitig entnommenen peripheren Blutkulturen). Diese kann die Diagnose einer potenziell Katheter-assoziierten Blutstrom-Infektionen stützen. Die Daten bezüglich des Nutzens der als „Differential Time to Positivity“ (DTP) bekannten Untersuchungsmethode sind inkonsistent, was die Wahrscheinlichkeit betrifft, dass der vaskuläre Zugang den Infektionsherd darstellt.<sup>92 93 94</sup> Die Entnahme von Blutkulturen aus einem intravaskulären Katheter zur Diagnose einer Katheter-assoziierten Infektion soll nicht verhindern oder verzögern, dass der Katheter als potenzielle Infektionsquelle sofort nach der Probenahme entfernt wird (insbesondere bei nicht-getunnelten Kathetern).

Besteht beim Patienten kein Verdacht auf eine Katheter-assoziierte Infektion, wird jedoch ein anderer klinischer Infektionsherd vermutet, sollte mindestens eine Blutkultur (der zwei oder mehr Blutkulturen, die benötigt werden) peripher entnommen werden. Für die Entnahme der weiteren Blutkulturen kann keine Empfehlung gegeben werden, wo diese zu entnehmen sind. Die folgenden Optionen stehen zur Verfügung: a) alle Blutkulturen werden peripher über eine Venenpunktion entnommen, b) die Kulturen werden über jeden einzelnen intravaskulären Zugang, aber nicht über mehrere Lumina ein und desselben intravaskulären Katheters entnommen, oder c) die Kulturen werden über mehrere Lumina eines intravaskulären Zugangs entnommen.<sup>95 96 97 98 99</sup>

In der nahen Zukunft könnten molekular diagnostische Methoden die Möglichkeit bieten, Infektionen schneller und präziser zu diagnostizieren, als es mit den derzeit verfügbaren Methoden möglich ist. Obwohl unterschiedliche Technologien beschrieben worden sind, ist die klinische Erfahrung diesbezüglich bisher begrenzt und es werden zusätzliche Validierungen benötigt, bevor diese Methoden als Ergänzung oder Ersatz im Hinblick auf die Standard-Blutkulturtechniken empfohlen werden können.<sup>100 101 102</sup> Außerdem werden die Empfindlichkeitsprüfungen der Mikroorganismen gegenüber den Antiinfektiva zumindest in der näheren Zukunft weiterhin erfordern, dass der Erreger angezüchtet und

mittels phänotypischer Methoden direkt getestet wird.

C.2	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	<p><b>Hyper- oder Hypothermie gehören zu den Kardinalsymptomen für das Vorliegen einer Infektion. Wir empfehlen für den Nachweis einer Hyper- oder Hypothermie die Verwendung von kalibrierten Methoden, entweder über zentrale Messungen der Körperkerntemperatur (rektal, zentralvenös, Harnblase, Ösophagus) oder, falls nicht verfügbar, mittels Infrarotthermometer in Ohr oder Mund.</b></p>	
	<p><b>Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung</b></p>	
	<p>Konsensstärke 100 %</p>	

**Begründung:** Kalibrierte Trommelfellthermometer oder orale Thermometer, die auf Infrarotmethoden beruhen, sind hinreichend genau. Periphere Thermometer haben allerdings keine klinisch akzeptable Genauigkeit zur Messung der Kerntemperatur im Vergleich zu zentralen Thermometern. In einer jüngsten Meta-Analyse erfüllten nur kalibrierte Trommelfellthermometer oder Mundthermometer die Limits of Agreement (LOA), aber alle anderen Arten von peripheren Thermometern übertrafen die LOA im Vergleich zu zentralen Thermometern. Zum Nachweis von Fieber bei Erwachsenen und Kindern mit peripheren Thermometern betrug die gepoolte Sensitivität 64 % (95 % CI, 55 bis 72, I<sup>2</sup> = 96 %), Spezifität 96 % (CI 93 bis 97, I<sup>2</sup> = 96 %). Die

Likelihood Ratio (LR) für einen positiven Test betrug 14,5 (I2 = 94 %) und das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für einen negativen Test betrug 0,38 (I2 = 97 %).<sup>103</sup>

#### D. Antimikrobielle Therapie

D.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, dass die Verabreichung von intravenösen Antiinfektiva so schnell wie möglich, idealerweise innerhalb einer Stunde, nach der Diagnose einer Sepsis oder eines septischen Schocks erfolgt.</b>	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

Begründung: Bei Vorliegen einer Sepsis oder eines septischen Schocks ist jede Stunde Verzögerung in Bezug auf die Verabreichung geeigneter antimikrobieller Mittel mit einer messbaren Steigerung der Mortalität verbunden.<sup>86 104</sup> Außerdem haben diverse Studien die negativen Auswirkungen von zunehmenden Verzögerungen auf die sekundären Endpunkte nachgewiesen (z.B. auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bzw. auf ITS,<sup>105</sup> akute Nierenschädigungen,<sup>106</sup> akute Lungenschädigungen<sup>107</sup> und Organschädigungen entsprechend der Beurteilung gemäß dem Sequential Organ Failure Assessment-Score<sup>108</sup>). Trotz einer Meta-Analyse von Studien meist niedriger Qualität, die keinen Nutzen einer schnellen antimikrobiellen Therapie nachgewiesen haben, unterstützen die größten Studien und die Studien mit der höchsten Qualität die möglichst schnelle Verabreichung von geeigneten antimikrobiellen Mitteln bei Patienten mit Sepsis mit oder ohne

septischem Schock<sup>86 104 109 110 111</sup> Die Mehrheit der Studien im Rahmen der Meta-Analyse waren von niedriger Qualität, was auf eine Reihe von Mängeln zurückzuführen ist, einschließlich der geringen Fallzahlen, der Verwendung einer initialen Indexzeit mit einem willkürlichen Zeitpunkt wie der Ankunft in der Notaufnahme und der Indizierung des Ergebnisses in Bezug auf die zeitliche Verzögerung bis zum Ansetzen des ersten antimikrobiellen Mittels (ungeachtet der Wirksamkeit gegen das mutmaßliche Pathogen).<sup>112 113</sup> Andere negative Studien, die nicht in diese Meta-Analyse einbezogen wurden, sind durch das Gleichsetzen einer Bakteriämie mit einer Sepsis (die laut der aktuellen Definition ein Organversagen beinhalten muss) und einem septischen Schock von eingeschränkter Aussagekraft.<sup>114 115 116 117</sup> Viele dieser Studien werden auch durch die Indizierung der Verzögerung in Bezug auf leicht verfügbare, aber nicht-physiologische Variablen kompromittiert, wie z.B. dem Zeitpunkt der initialen Probenahme von Blutkulturen (ein Ereignis, das wahrscheinlich eine hohe Variabilität aufweist, was den zeitlichen Faktor betrifft).

Während die verfügbaren Daten nahelegen, dass die frühestmögliche intravenöse Verabreichung geeigneter antimikrobieller Mittel nach der Identifizierung einer Sepsis oder eines septischen Schocks zu optimalen Ergebnissen führt, wird eine Stunde als angemessenes Mindestziel empfohlen. Die Umsetzbarkeit bezüglich des konsistenten Erreichens dieses Ziels ist jedoch noch nicht ausreichend analysiert worden. Praktische Betrachtungen, wie z.B. die Herausforderungen in Bezug auf die frühzeitige Identifizierung der Patienten durch die Kliniker oder operative Probleme in der Verfügbarkeit von Antiinfektiva stellen wenig untersuchte Variablen dar, welche das Erreichen dieses Ziels beeinträchtigen könnten. Eine Reihe von patienten- und organisationsbezogenen Faktoren scheinen die Verzögerungen der Verabreichung von geeigneten antimikrobiellen Mitteln zu beeinflussen.<sup>118</sup>

Eine Optimierung der Compliance mit dieser Empfehlung setzt eine Analyse der Ursachen von

Verzögerungen auf institutioneller Seite voraus.<sup>119</sup> Eine inakzeptabel hohe Häufigkeit des Nichterkennens des potenziellen Vorliegens einer Sepsis oder eines septischen Schocks oder das Ansetzen einer nicht geeigneten empirischen antimikrobiellen Therapie (z.B. infolge einer Nichtbeachtung des Potenzials einer mikrobiellen Resistenz oder der kürzlichen Verwendung eines Antiinfektivums ) können als Hinweise auf Defizite gewertet werden.

Die Einrichtung eines vaskulären Zugangs und das Ansetzen einer aggressiven Flüssigkeitstherapie sind von hoher Bedeutung bei der Behandlung von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock. Eine unverzügliche intravenöse Infusion mit antimikrobiellen Mitteln hat ebenfalls höchste Priorität. Dazu könnten zusätzliche vaskuläre Zugänge erforderlich sein. Ein intraossärer Zugang, der schnell und verlässlich eingerichtet werden kann (auch bei Erwachsenen), kann verwendet werden, um die Initialdosen jedweder antimikrobieller Mittel zu verabreichen.<sup>120 121</sup> Außerdem sind einige intramuskuläre Präparate zugelassen und verfügbar, was diverse  $\beta$ -Laktame zur Erstlinientherapie betrifft, zu denen Imipenem/Cilastatin, Cefepim, Ceftriaxon und Ertapenem gehören. Einige weitere  $\beta$ -Laktame zur Erstlinientherapie können in Notfallsituationen ebenfalls wirksam intramuskulär verabreicht werden, falls kein vaskulärer oder intraossärer Zugang zur Verfügung steht, obwohl eine regulatorische Zulassung der intramuskulären Verabreichung dieser Medikamente nicht vorliegt.<sup>122 123 124</sup> Die intramuskuläre Absorption und Verteilung einiger dieser Wirkstoffe bei schweren Erkrankungen ist noch nicht erforscht, daher sollte die intramuskuläre Verabreichung nur in Betracht gezogen werden, wenn eine zeitgerechte Einrichtung eines vaskulären Zugangs nicht möglich ist.

D.2	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b> Evidenzgrad	<b>Wir empfehlen eine empirische Breitspektrumtherapie mit einem</b>	

<b>moderat</b>	<b>Antibiotikum oder mehreren Antibiotika bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock, um alle wesentlichen Bakterien zu erfassen.</b>
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke 100 %

D.3	Empfehlung	2018
<b>Expertenkonsens</b>	<b>Wir empfehlen die Indikation einer zusätzlichen kalkulierten antimykotischen oder antiviralen Therapie bei Risikopatienten entsprechend der fokusbezogenen Leitlinie zu überprüfen.</b>	
	<b>Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung</b>	
	Konsensstärke 100 %	

D.4	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	<p><b>Wir empfehlen, dass die kalkulierte antiinfektive Initialtherapie angepasst wird, sobald ein plausibler Erregernachweis geführt werden konnte und die Antiinfektiva-Empfindlichkeit bekannt ist. Wir empfehlen, dass bei klinischer Verbesserung des Patienten innerhalb der ersten 72 Stunden auch ohne Erregernachweis eine initiale Kombinationstherapie auf eine Monotherapie deeskaliert wird.</b></p>	
	<p><b>SSC-Leitlinienmodifikation</b></p>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Die Initiierung einer geeigneten antimikrobiellen Therapie (d.h. einer wirksamen Therapie gegen das bzw. die verursachende(n) Pathogen(e)) ist einer der wichtigsten Aspekte des effektiven Managements von lebensbedrohlichen Infektionen, die eine Sepsis und einen septischen Schock verursachen. Das Unterlassen einer geeigneten empirischen Therapie bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock ist mit einer beträchtlichen Zunahme der Morbidität und Mortalität verbunden.<sup>125 126 127 128</sup> Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit einer Progression von einer gram-negativen bakteriämischen Infektion zu einem septischen Schock erhöht.<sup>129</sup> Dementsprechend muss die initiale Auswahl einer antimikrobiellen Therapie breit genug angelegt sein, um alle wahrscheinlichen Pathogene abzudecken. Die Auswahl der

empirischen antimikrobiellen Therapie hängt von komplexen Fragen im Zusammenhang mit der medizinischen Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Zustand und lokalen epidemiologischen Faktoren ab. Zu den wichtigsten patientenbezogenen Faktoren gehören die Art des klinischen Syndroms/die Lokalisation der Infektion, die zugrundeliegenden Begleiterkrankungen, chronisches Organversagen, Medikamente, Dauerkatheter, das Vorliegen einer Immunsuppression oder einer anderen Beeinträchtigung des Immunsystems, eine kürzlich bekanntgewordene Infektion oder Kolonisierung mit spezifischen Pathogenen sowie eine Behandlung mit Antinfektiva innerhalb der letzten drei Monate. Außerdem müssen Faktoren wie der Aufenthaltsort des Patienten zum Zeitpunkt der Infektion (z.B. kommunaler Bereich, Versorgungseinrichtung für chronisch Kranke, Akutversorgungshospital), die lokale Pathogenprävalenz und die Suszeptibilitätsmuster dieser Pathogene sowohl auf kommunaler Ebene als auch im Krankenhaus in der Therapiewahl berücksichtigt werden. Auch Medikamentenunverträglichkeiten und Toxizitäten müssen berücksichtigt werden.

Die häufigsten Pathogene, die einen septischen Schock verursachen, sind gram-negative Bakterien sowie gram-positive Mikroorganismen. Bei ausgewählten Patienten sollten eine invasive Candidiasis, ein toxisches Schocksyndrom und auch selten auftretende Pathogene in Betracht gezogen werden. Bestimmte Sondersituationen setzen Patienten einem Risiko für atypische oder resistente Pathogene aus. Beispielsweise sind Neutropenie-Patienten einem Risiko in Bezug auf ein besonders breites Spektrum an potenziellen Pathogenen ausgesetzt, zu denen resistente gram-negative Bakterien und Candida-Spezies gehören. Patienten mit nosokomial erworbenen Infektionen sind anfällig für eine Sepsis mit dem Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) und mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE).

Die Auswahl einer optimalen empirischen antimikrobiellen Behandlung bei Sepsis und septischem Schock ist einer der zentralen Einflussfaktoren in Bezug auf das Outcome. Die Überlebensrate kann sich um das Fünffache verringern, wenn ein septischer Schock mit einer empirischen Therapie behandelt wird, die das ursächliche Pathogen nicht abdeckt.<sup>126</sup> Wegen der hohen Mortalität, die mit einer nicht adäquaten initialen Therapie verbunden ist, sollten empirische Therapien im Zweifelsfall ein breites Spektrum von Pathogenen berücksichtigen. Die Auswahl von empirischen antimikrobiellen Therapien bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock ist jedoch eine komplexe Aufgabe und kann nicht auf eine einfache Tabelle reduziert werden. Diverse Faktoren müssen berücksichtigt werden, um eine geeignete antimikrobielle Therapie zu finden, und zwar an jedem medizinischen Zentrum und für jeden einzelnen Patienten. Dazu gehören:

- a) die anatomische Lokalisation des Infektionsherds unter Beachtung des typischen Pathogen-Profiles und der Gewebegängigkeit der Antiinfektiva
- b) prävalente Pathogene auf kommunaler Ebene, im Krankenhaus und auf der jeweiligen Station des Krankenhauses
- c) die Resistenzmuster dieser prävalenten Pathogene
- d) das Vorliegen von spezifischen Immundefekten, wie z.B. Neutropenie, Z.n. Splenektomie, eine schlecht kontrollierte HIV-Infektion, erworbene oder angeborene Immunglobulin-Defekte, bzw. Störungen der Leukozytenfunktion
- e) das Alter und die Komorbiditäten des betreffenden Patienten einschließlich chronischer Erkrankungen (z.B. Diabetes) und chronischer Organdysfunktionen (z.B. Leber- oder Nierenversagen), das Vorliegen von Devices (z.B. zentralvenöse Zugänge oder Urinkatheter), welche die Abwehr gegenüber Infektionen kompromittieren

Angesichts der Bandbreite der Variablen, die analysiert werden müssen, ist die Empfehlung einer spezifischen Behandlung bei einer Sepsis und einem septischen Schock nicht möglich. Die Leser dieses Dokuments werden auf Leitlinien verwiesen, die Informationen zu Behandlungsmöglichkeiten basierend auf der anatomischen Lokalisation der Infektion oder spezifischen Immundefekten zur Verfügung stellen.<sup>130 131 132 133134 135 136 137 138 139 140 141</sup>

Eine Kombinationstherapie ist häufig erforderlich, um zu Beginn ein ausreichend breites Spektrum der empirischen Abdeckung sicherzustellen. Kliniker sollten sich des Risikos einer Resistenz gegenüber Breitspektrum- $\beta$ -Laktamen und Carbapenemen in Bezug auf gram-negative Bazillen in einigen kommunalen Bereichen und Einrichtungen des Gesundheitswesens bewusst sein. Die Ergänzung eines zusätzlichen gram-negativen Wirkstoffs zu der empirischen Behandlung wird bei kritisch erkrankten septischen Patienten empfohlen, die einem hohen Risiko einer Infektion mit derartigen multiresistenten Pathogenen ausgesetzt sind (z.B. Pseudomonas, Acinetobacter etc.). So soll die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, dass zumindest ein aktiver Wirkstoff verabreicht wird.<sup>142</sup> Ebenso ist in Situationen mit einem Risiko für andere resistente oder atypische Pathogene die Ergänzung eines pathogen-spezifischen Wirkstoffs zur Erweiterung des Spektrums gerechtfertigt. Vancomycin, Teicoplanin oder ein anderer Anti-MRSA-Wirkstoff können genutzt werden, wenn Risikofaktoren für MRSA vorhanden sind. Ein signifikantes Risiko einer Infektion mit Legionella-Spezies macht eine Kombinationstherapie mit einem Makrolid oder Fluorchinolon erforderlich.

Auch eine Candida – Infektion sollte in Erwägung gezogen werden. Zu den Risikofaktoren für invasive Candida-Infektionen gehören eine Beeinträchtigung des Immunsystems (Neutropenie, Chemotherapie, Transplantation, Diabetes mellitus, chronisches Leberversagen, chronisches Nierenversagen), eine längere Nutzung von invasiven vaskulären Zugängen (Hämodialyse-Katheter, zentralvenöse

Katheter), eine vollumfängliche parenterale Ernährung, eine nekrotisierende Pankreatitis, ein kurz zuvor erfolgter großer chirurgischer Eingriff (insbesondere im Abdominalbereich), eine längere Verabreichung von Breitspektrum-Antibiotika, ein längerer Krankenhausaufenthalt, eine kurz zurückliegende Pilzinfektion und eine Kolonisierung an mehreren Lokalisationen.<sup>143 144</sup> Falls ein Risiko für eine Candida-Sepsis besteht und eine empirische antimykotische Behandlung gerechtfertigt erscheint, sollte die Auswahl des spezifischen Wirkstoffs basierend auf dem Schweregrad der Erkrankung, dem lokalen Muster der prävalentesten Candida-Spezies und einer etwaigen kürzlichen Exposition gegenüber antimykotischen Medikamenten erfolgen. Die empirische Nutzung von Echinocandin (Anidulafungin, Micafungin oder Caspofungin) wird bei den meisten Patienten mit schwerer Erkrankung vorgezogen, insbesondere bei denjenigen Patienten mit septischem Schock, die vor kurzem mit anderen antimykotischen Wirkstoffen behandelt wurden, oder falls eine Infektion mit *Candida glabrata* oder *Candida krusei* aufgrund von früheren Kulturdaten vermutet wird.<sup>132 137</sup> Triazole sind bei hämodynamisch stabilen, weniger schwer erkrankten Patienten akzeptabel, bei denen keine vorherige Triazol-Exposition vorliegt, und die nicht bekanntermaßen mit Azol-resistenten Spezies kolonisiert sind. Liposomale Formulierungen von Amphotericin B sind eine angemessene Alternative zu Echinocandinen bei Patienten mit Echinocandin-Intoleranz oder Toxizität.<sup>132 137</sup> Erkenntnisse über die lokalen Resistenzmuster gegenüber antimykotischen Wirkstoffen sollten die Grundlage für die Medikamentenauswahl bilden, bis mykologische Suszeptibilitätsresultate vorliegen (falls verfügbar). Schnelle diagnostische Analysen unter Verwendung von  $\beta$ -D-Glucan oder Polymerase-Kettenreaktions-Assays können hilfreich in der Therapieentscheidung sein. Der negative prädiktive Wert derartiger Tests ist jedoch nicht ausreichend hoch, um eine primäre Therapieentscheidung davon abhängig zu machen.

Eine überlegene empirische Abdeckung kann durch die Nutzung von lokalen und

stationsspezifischen Resistenzmustern<sup>145 146</sup> oder die Konsultation von Infektiologen erreicht werden.<sup>147</sup> Eine frühzeitige Einbeziehung von Infektiologen kann unter gewissen Umständen (z.B. bei einer *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie) das Behandlungsergebnis verbessern.<sup>145 146 147</sup>

Bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock ist im Allgemeinen eine empirische Breitspektrumtherapie solange gerechtfertigt, bis der verursachende Organismus und dessen antimikrobielle Suszeptibilität bekannt ist. An diesem Punkt sollte das Therapiespektrum eingegrenzt werden, indem nicht erforderliche antimikrobielle Wirkstoffe abgesetzt und Breitspektrum-Wirkstoffe durch spezifischere Wirkstoffe ersetzt werden.<sup>148</sup> Falls die relevanten Kulturen negativ sein sollten, ist eine empirische Therapiebeschränkung basierend auf einem guten klinischen Ansprechen angemessen. Die Nutzung von ABS-Programmen wird in diesem Zusammenhang befürwortet.

Bei etwa einem Drittel der Patienten mit einer Sepsis kann kein verursachendes Pathogen identifiziert.<sup>126</sup> werden. Das ist überwiegend dann der Fall, wenn die Kulturen unter bereits laufender antimikrobieller Therapie abgenommen wurden. In einigen Fällen könnte dies darauf zurückzuführen sein, dass in einer Studie post-hoc festgestellt wurde, dass fast die Hälfte von Patienten mit initialem Verdacht auf Sepsis gar keine Infektion hatten, bzw. eine Infektion nur „möglich“ (aber nicht wahrscheinlich) erschien. Falls ein hinreichend nachgewiesen werden kann, dass keine Infektion vorliegt, sollte die antimikrobielle Therapie daher unverzüglich beendet werden.

D.5	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	<b>Wir empfehlen, dass von einer anhaltenden systemischen antimikrobiellen Prophylaxe bei Patienten mit schweren inflammatorischen Zuständen nicht-infektiösen Ursprungs abgesehen wird (z.B. schwere Pankreatitis, Brandverletzung).</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Eine systemische entzündliche Reaktion ohne Infektion rechtfertigt keine antimikrobielle Therapie. Dazu gehört z.B. eine schwere Pankreatitis und großflächige Brandwunden.

Obwohl die prophylaktische Verwendung systemischer Antibiotika bei einer schweren nekrotisierenden Pankreatitis in der Vergangenheit empfohlen wurde, sprechen sich aktuelle Leitlinien dagegen aus.<sup>149</sup> Dieses wird durch eine aktuelle Meta-Analyse bestätigt, die keinen klinischen Vorteil von prophylaktisch verabreichten Antibiotika nachwies, welche deren langfristige Nebenwirkungen aufwiegen würde.<sup>150</sup> In gleicher Weise wurde eine längere systemische antimikrobielle Prophylaxe für Patienten mit schweren Verbrennungen durchgeführt. Aktuelle Meta-Analysen weisen jedoch auf den fraglichen klinischen Nutzen dieses Ansatzes hin.<sup>151 152</sup> Die aktuellen Leitlinien für die Behandlung von Brandwunden unterstützen die Aufrechterhaltung einer antimikrobiellen Prophylaxe nicht.<sup>153</sup> Die vorhandene Evidenz ist jedoch gering, was auf die Diversität der Population zurückzuführen ist. Die Evidenzqualität war niedrig für die Mortalität bei Pankreatitis<sup>150</sup> und ebenfalls niedrig bei Verbrennungen; daher glauben wir,

dass diese Empfehlung besser als Expertenkonsens zu deklarieren ist, welcher besagt, dass die Alternative der Verabreichung von Antibiotika ohne Anzeichen einer Infektion nicht plausibel ist.<sup>150 151 152</sup> Trotz unserer Empfehlung, von einer längeren systemischen antimikrobiellen Prophylaxe im Allgemeinen abzusehen, könnte eine kurze antibiotische Prophylaxe für spezifische invasive Eingriffe angemessen sein. Außerdem gilt, dass ein starker Verdacht bezüglich des gleichzeitigen Vorliegens einer Sepsis oder eines septischen Schocks bei Patienten mit einem schweren inflammatorischen Zustand nicht-infektiösen Ursprungs eine antimikrobielle Therapie rechtfertigt.

D.6	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	<b>Wir empfehlen, dass die Dosierung der Antiinfektiva basierend auf anerkannten pharmakokinetischen /pharmakodynamischen Prinzipien und spezifischen Medikamenteneigenschaften bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock optimiert wird.</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Eine frühzeitige Optimierung der antimikrobiellen Pharmakokinetik kann das Outcome von Patienten mit einer schweren Infektion verbessern. Verschiedene Aspekte sollten bei der Dosisfindung berücksichtigt werden. Bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock liegt häufig eine hepatische oder renale Dysfunktion vor. Weiterhin bestehen immunologische Dysfunktionen und eine erhöhte Prädisposition in Bezug auf Infektionen



mit resistenten Organismen. Wahrscheinlich am wichtigsten in Bezug auf die initiale antimikrobielle Dosierung ist ein erhöhtes Distributionsvolumen für die meisten Antibiotika, was teilweise auf die schnelle Expansion des extrazellulären Volumens als Folge einer aggressiven Flüssigkeitstherapie zurückzuführen ist. Dies führt zu einer unerwartet hohen Häufigkeit von suboptimalen Medikamentenkonzentrationen bei einem großen Spektrum von Antibiotika.

Antibiotika haben unterschiedliche Plasma-Zielwerte, die anzustreben sind. Das Nicht-Erreichen von maximalen Plasma-Zielwerten bei der Initialdosis wurde mit einem Therapieversagen von Aminoglycosiden nachgewiesen.<sup>154</sup> Ebenso wird ein unzureichender früher Talspiegel von Vancomycin in Bezug auf den Spitzenplasmaspiegel (im Verhältnis zur Minimalen Hemmstoffkonzentration (MHK)/ Minimal Inhibition Concentration (MIC)) mit einem klinischen Versagen bei schweren MRSA-Infektionen in Zusammenhang gebracht<sup>155</sup> (einschließlich nosokomialer Pneumonie<sup>156</sup> und septischem Schock<sup>157</sup>). Die klinische Erfolgsrate bei der Behandlung schwerer Infektionen korreliert mit einem höheren Spitzenwert für die Blutkonzentration (im Verhältnis zur Pathogen-MIC) der Fluorchinolone (nosokomiale Pneumonie und andere schwere Infektionen)<sup>158</sup><sup>159</sup><sup>160</sup> und Aminoglycoside (gram-negative Bakteriämie, nosokomiale Pneumonie und andere schwere Infektionen).<sup>161</sup> Bei  $\beta$ -Laktamen scheinen überlegene klinische und mikrobiologische Erfolgsraten mit einer längeren Dauer in Bezug auf höhere Plasmaspiegel im Verhältnis zur Pathogen-MIC verbunden zu sein, was insbesondere kritisch erkrankte Patienten betrifft.<sup>162</sup><sup>163</sup><sup>164</sup><sup>165</sup>

Die optimale Dosierungsstrategie für Aminoglycoside und Fluorchinolone beinhaltet eine Optimierung der Plasma-Spitzenwerte. Bei Aminoglycosiden kann dies am einfachsten durch eine einmalige tägliche Dosierung (5-7 mg/kg tägliche Gentamicin-Äquivalentdosis) erreicht werden. Die einmal tägliche Dosierung führt zumindest zu einer vergleichbaren klinischen Wirksamkeit bei möglicherweise reduzierter

renaler Toxizität im Vergleich zur mehrmals täglichen Dosierung.<sup>166</sup><sup>167</sup> Die einmal tägliche Dosierung von Aminoglycosiden wird bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion genutzt. Patienten mit einer leichten chronischen Beeinträchtigung der Nierenfunktion sollten dennoch eine einmal tägliche Äquivalentdosis erhalten, wobei bei diesen Patienten üblicherweise ein größerer Zeitraum (von bis zu drei Tagen) ohne Dosierung vor der nächsten Dosis eingehalten wird. Dieses Dosierungsschema sollte nicht bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion genutzt werden, bei denen keine Ausscheidung der Aminoglycoside innerhalb von wenigen Tagen zu erwarten ist. Das therapeutische Drug Monitoring der Aminoglycoside in diesem Kontext soll hauptsächlich sicherstellen, dass die Talspiegel ausreichend gering sind, um das Potenzial für eine renale Toxizität zu minimieren. In Bezug auf die Fluorchinolone ist ein Ansatz, der die Dosis innerhalb eines nicht-toxischen Bereichs optimiert (z.B. Ciprofloxacin, 600 mg alle 12 Stunden oder Levofloxacin, 750 mg alle 24 Stunden, ausgehend von einer erhaltenen Nierenfunktion), mit einem verbesserten mikrobiologischen und klinischen Therapieerfolg verbunden.<sup>168</sup><sup>169</sup><sup>170</sup>

Vancomycin ist ein weiteres Antibiotikum, dessen Wirksamkeit zumindest teilweise konzentrationsabhängig ist. Die Dosierung mit einem Talspiegel von 15-20 mg/l wird von Experten empfohlen, um die Wahrscheinlichkeit des Erreichens angemessener pharmakodynamischer Ziele zu maximieren, die Gewebepenetration zu verbessern und die klinischen Ergebnisse zu optimieren.<sup>171</sup><sup>172</sup><sup>173</sup> Ein Monitoring der Talspiegel vor der nächsten Dosierung wird empfohlen. Bei Sepsis und septischem Schock wird eine intravenöse Sättigungsdosis von 25-30 mg/kg (basierend auf dem tatsächlichen Körpergewicht) vorgeschlagen, um schnell die avisierten Talspiegel zu erreichen. Eine Aufsättigungsdosis (loading dose) von 1 Gramm Vancomycin wird die frühzeitigen therapeutischen Konzentrationen bei einer signifikanten Untergruppe der Patienten nicht erreichen können. Tatsächlich sind Aufsättigungsdosen von Antibiotika mit niedrigem



Distributionsvolumen (Teicoplanin, Vancomycin, Colistin) bei kritisch kranken Patienten gerechtfertigt, um schneller therapeutische Medikamentenkonzentrationen zu erreichen, was auf deren erweitertes extrazelluläres Volumen im Zusammenhang mit der Volumenexpansion nach der Flüssigkeitstherapie zurückzuführen ist.<sup>174 175 176 177 178</sup> Aufsättigungsdosen werden auch für  $\beta$ -Laktame empfohlen, die als kontinuierliche oder langsam („extended“) verabreichte Infusionen verabreicht werden, um die Akkumulation des Medikaments in Bezug auf therapeutische Konzentrationen zu beschleunigen.<sup>179</sup> Zu beachten ist, dass die erforderliche Aufsättigungsdosis von antimikrobiellen Medikamenten nicht durch Änderungen der Nierenfunktion beeinträchtigt wird, obwohl dadurch die Verabreichungshäufigkeit und/oder die tägliche Gesamtdosis beeinflusst werden könnten.

Bei  $\beta$ -Laktamen korreliert der wichtigste pharmakodynamische Parameter mit der mikrobiologischen und klinischen Reaktion. Dabei handelt es sich um die Zeit, in der die Plasmakonzentration des Medikaments die Pathogen-MIC im Verhältnis zum Dosisintervall übersteigt ( $T > MIC$ ). Ein Mindest-Unterschied in Bezug auf  $T > MIC$  in Höhe von 60 % ist im Allgemeinen ausreichend, um ein gutes klinisches Ansprechen bei einer leichten bis mittelschweren Erkrankung zu ermöglichen. Ein optimales Ansprechen bei schweren Infektionen einschließlich Sepsis kann jedoch mit einem Unterschied in Bezug auf  $T > MIC$  in Höhe von 100 % erreicht werden.<sup>180</sup> Der einfachste Weg, um einen höheren Unterschied in Bezug auf  $T > MIC$  zu erreichen, besteht in einer erhöhten Dosisfrequenz (bei einer identischen täglichen Dosis). Beispielsweise kann Piperacillin/Tazobactam entweder in Höhe von 4,5 g alle 8 Stunden oder 3,375 g alle 6 Stunden bei schweren Infektionen dosiert werden. Wenn alle sonstigen Umstände übereinstimmen, würde durch die letztgenannte Dosis ein höherer Unterschied in Bezug auf  $T > MIC$  erreicht werden.

Wir haben zuvor vorgeschlagen, dass initiale Dosen an  $\beta$ -Laktamen als Bolus oder Kurzinfusion verabreicht werden, um schnell eine therapeutische Blutkonzentration zu

erreichen. Nach der initialen Dosis sollte jedoch bevorzugt eine verlängerte Infusion des Medikaments über mehrere Stunden (zur Erhöhung des Unterschieds in Bezug auf  $T > MIC$ ) verabreicht werden, anstelle der dem Standard entsprechenden 30-minütigen Infusion, die von einigen Autoren empfohlen wird.<sup>181 182</sup> Außerdem deuten manche Meta-Analysen darauf hin, dass eine verlängerte/kontinuierliche Infusion von  $\beta$ -Laktamen effektiver sein könnte als eine intermittierende Kurzinfusion, insbesondere bei relativ resistenten Organismen und Patienten mit Sepsis.<sup>165 183 184 185</sup> Eine aktuelle individuelle Patientendaten-Meta-Analyse von randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich von kontinuierlichen und intermittierenden Infusionen von  $\beta$ -Laktam-Antibiotika bei Patienten mit schwerer Sepsis ergab einen unabhängigen schützenden Effekt einer kontinuierlichen Therapie nach Adjustierung um andere korrelierte Ergebnisdaten.<sup>165</sup>

Während die vorliegende Evidenz pharmakokinetisch optimierte antimikrobielle Dosisstrategien bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock unterstützt, ist dies in der Praxis schwer umsetzbar, ohne dass schnelle Verfahren für ein therapeutisches drug monitoring verfügbar sind (d.h. Vancomycin, Teicoplanin und Aminoglycoside). Septische Patienten zeigen eine Vielfalt von physiologischen Störungen auf, die Pharmakokinetik von Antiinfektiva beeinflussen. Dazu gehören eine instabile Hämodynamik, ein erhöhtes Herzzeitvolumen, ein erhöhtes extrazelluläres Volumen, eine variable Nieren- und Leberperfusion (welche die Medikamenten-Clearance beeinträchtigen) und eine geänderte Medikamentenbindung aufgrund des reduzierten Serumalbumins.<sup>165</sup> Darüber hinaus könnte eine erhöhte renale Clearance zu einer verringerten antimikrobiellen Serumkonzentrationen in der frühen Phase der Sepsis führen. Basierend auf Studien mit therapeutischem drug monitoring ist eine Unterdosierung (insbesondere in der frühen Behandlungsphase) bei septischen Patienten häufig, wobei jedoch auch

Medikamententoxizitäten wie z.B. eine Irritation des zentralen Nervensystems beim Einsatz von  $\beta$ -Laktamen und Nierenschäden bei der Verwendung von Colistin zu berücksichtigen sind.<sup>186 187 188 189</sup> Dieses unterstreicht die Bedeutung eines erweiterten therapeutischen drug monitorings bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock. .

D. 7	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b> Evidenzgrad <b>niedrig</b>	<p><b>Wir schlagen vor, dass eine kalkulierte Kombinationstherapie NICHT routinemäßig zur Behandlung der Sepsis eingesetzt wird.</b></p> <p><b>Bemerkungen:</b> Davon ausgenommen sind Situationen, bei denen für die auslösende Infektion in den entsprechenden Leitlinien eine Kombinationstherapie empfohlen wird (z. B. Endokarditis, ambulant erworbene Pneumonie, Toxic Schock Syndrom, ZNS-Infektionen, hohes Risiko für multiresistente Erreger).</p>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation und SSC-Leitlinien-modifikation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

D. 8	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b> Evidenzgrad <b>moderat</b>	<p><b>Wir empfehlen, dass von einer Kombinationstherapie zur routinemäßigen Behandlung von neutropenischer Sepsis/ Bakteriämie abgesehen wird.</b></p>	

	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %

#### **Begründung:**

Die Bezeichnung „Kombinationstherapie“ im Kontext dieser Leitlinie bezieht sich auf die Verwendung von zwei verschiedenen Antibiotikaklassen (üblicherweise ein  $\beta$ -Laktam mit einem Fluorchinolon, Aminoglycosid oder Macrolid) für ein einzelnes Pathogen, von dem erwartet wird, dass dieses eine hohe Empfindlichkeit auf beide Wirkstoffe aufweist, und durch die Kombination die Clearance des Pathogens beschleunigt wird. Der Begriff wird nicht in Fällen verwendet, in denen der Zweck einer Kombinationstherapie ausdrücklich darin besteht, das Spektrum der antimikrobiellen Aktivität zu erweitern (z.B. Vancomycin in Ergänzung zu Ceftazidim, Metronidazol in Ergänzung zu einem Aminoglycosid oder ein Echinocandin in Ergänzung zu einem  $\beta$ -Laktam).

Eine Studie hat mittels Propensity-Matching-Verfahren bzw. Meta-Analyse/Meta-Regressionsanalyse Hinweise darauf gegeben, dass eine Kombinationstherapie mit einer höheren Überlebensrate bei schwer erkrankten Patienten mit einem hohen Sterberisiko assoziiert ist, insbesondere bei Patienten mit septischem Schock.<sup>190 191</sup> Die Meta-Regressionsstudie <sup>190</sup> wies auf den Nutzen einer Kombinationstherapie bei Patienten mit einem Mortalitätsrisiko von mehr als 25 % hin. Ebenso haben diverse Beobachtungsstudien einen Überlebensvorteil mit hohem Sterberisiko aufgezeigt.<sup>192 193 194 195</sup> Die zuvor erwähnte Meta-Regressionsanalyse hat jedoch auch auf die Möglichkeit eines erhöhten Sterberisikos bei Verwendung einer Kombinationstherapie bei Niedrigrisikopatienten (Mortalitätsrisiko < 15 %) ohne septischen Schock hingewiesen.<sup>190</sup> Eine kontrollierte Studie zeigte, dass bei der Verwendung eines Carbapenems als empirische Therapie bei einer Population mit einem niedrigen Infektionsrisiko in Bezug auf resistente Mikroorganismen die Kombination mit einem Fluorchinolon nicht zu

einer Verbesserung des Outcomes führt.<sup>196</sup> Trotz der insgesamt vorteilhaften Evidenz für eine Kombinationstherapie bei septischem Schock steht keine direkte Evidenz aus RCTs mit angemessener Aussagekraft zur Verfügung. Möglicherweise ist bei septischem Schock eine vorübergehende Kombinationstherapie nützlich.<sup>178 190 191</sup> Dagegen gibt es auch keine Hinweise für ein besseres klinisches Outcome bei Patienten mit Bakteriämie und Sepsis ohne Schock.

Eine Reihe von weiteren Beobachtungsstudien und einige kleine prospektive Studien unterstützen eine initiale Kombinationstherapie für ausgewählte Patienten mit spezifischen Pathogenen (z.B. schwere Pneumokokken-Infektion, multiresistente gram-negative Pathogene).<sup>197 198 199 200 201 202 203 195</sup> Leider ist das verursachende Pathogen in den meisten Fällen nicht bekannt. Daher ist eine Kombinationstherapie in Bezug auf spezifische identifizierte Pathogene nur sinnvoll, wenn eine längere, gezielte Kombinationstherapie in Betracht gezogen wird. Bei Vorliegen von multiresistenten Pathogenen hat eine Kombinationstherapie keine eindeutigen Vorteile. Außerdem führen sowohl individuelle Studien als auch Meta-Analysen im Hinblick auf multiresistente Pathogene zu variablen Ergebnissen in Abhängigkeit vom Pathogen und dem klinischen Szenario.<sup>204 205 200 202 203</sup> Eine Konsultation durch einen Infektiologen kann ratsam sein, wenn ein Verdacht auf multiresistente Pathogene besteht. Breiter Konsens in Bezug auf die Nutzung einer spezifischen Form einer Kombinationstherapie besteht beim toxischen Streptokokken-Schocksyndrom.<sup>206 207 208</sup>

Obwohl die Datenlage den Nutzen einer initialen Kombinationstherapie bei septischem Schock unterstützt, wurde die Wirksamkeit einer weiterführenden anhaltenden Behandlung schwerer Infektionen (einschließlich Bakteriämie und Sepsis ohne septischen Schock) bisher nicht nachgewiesen.<sup>209</sup> Der Begriff „anhaltende Behandlung“ beinhaltet eine erweiterte empirische Therapie bei kulturnegativen Infektionen und eine erweiterte definitive/gezielte Therapie in Fällen, in denen

ein Pathogen identifiziert wurde. Im Fall einer Neutropenie unter Abwesenheit eines septischen Schocks deuten Studien unter Verwendung moderner Breitspektrumantibiotika durchgängig darauf hin, dass eine Kombinationstherapie zur Erweiterung der Pathogenabdeckung (z.B. unter Einbeziehung von Candida-Spezies) zwar hilfreich sein kann, eine Kombinationstherapie unter Verwendung eines  $\beta$ -Laktams und eines Aminoglycosids aber nicht vorteilhaft für weniger schwer erkrankte „Niedrigrisiko“-Patienten ist.<sup>210</sup> Eine Kombinationstherapie dieser Art wird sogar für „Hochrisiko“-Patienten mit Neutropenie (einschließlich einer hämodynamischen Instabilität und Organversagen), bei denen eine Sepsis vorliegt, von verschiedenen internationalen Expertengruppen nicht durchgängig unterstützt.<sup>211</sup>

Daten hoher Qualität bezüglich der klinisch gesteuerten Deeskalation der antimikrobiellen Therapie bei schweren Infektionen stehen nur begrenzt zur Verfügung.<sup>212</sup> Eine frühzeitige Deeskalation der antimikrobiellen Therapie im Kontext einer Kombinationstherapie ist bisher noch nicht untersucht worden. Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass eine frühzeitige Deeskalation einer Kombinationstherapie mit äquivalenten oder überlegenen Ergebnissen bei Sepsis und septischem Schock verbunden ist<sup>83 213 214</sup>, wobei mindestens eine Studie auf eine erhöhte Häufigkeit einer Superinfektion und längere Aufenthalte auf der ITS hinwies.<sup>215</sup> Eine frühzeitige Deeskalation kann zu Vorteilen für den einzelnen Patienten führen.<sup>216 217 218</sup> Obwohl die Daten nicht vollumfänglich konsistent sind, spricht vieles für eine frühzeitige Deeskalation bei der Nutzung einer Kombinationstherapie.

Während wesentliche Übereinstimmung dahingehend besteht, dass ein Bedarf für eine frühzeitige Deeskalation einer Kombinationstherapie vorhanden ist, mangelt es an einer Übereinkunft bezüglich präziser Kriterien für eine Deeskalation. Ansätze, die genutzt werden können sind, u.a. a) klinische Besserung (Abklingen des Schocks, Rückgang des Vasopressor-Bedarfs etc.), b) Rückgang von

Infektionszeichen (insbesondere Procalcitonin) und c) eine festgelegte Dauer der Kombinationstherapie.

D. 9	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b> Evidenzgrad <b>niedrig</b>	<b>Wir schlagen eine antimikrobielle Behandlungsdauer von 7 bis 10 Tagen für die meisten Infektionen, die mit Sepsis oder septischem Schock assoziiert sind, vor.</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 92 %	

D. 10	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b> Evidenzgrad <b>moderat</b>	<b>Wir empfehlen eine längere Behandlungsdauer (mind. 14 Tage) für Patienten mit Staphylococcus aureus-Bakteriämie.</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation; Abweichung des Empfehlungsgrades</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

D. 11	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b> Evidenzgrad <b>niedrig</b>	<b>Wir schlagen eine längere Behandlungsdauer für Patienten mit verzögertem Therapieansprechen, mit persistierenden Infektionsherden, mit bestimmten Pilz- und</b>	

	<b>Virusinfektionen oder mit Immundefizienz einschließlich Neutropenie vor.</b>
	<b>SSC-Leitlinienadaptation und SSC-Leitlinienmodifikation</b>
	Konsensstärke: 100 %

D.12	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b> Evidenzgrad <b>niedrig</b>	<b>Wir schlagen eine kürzere Behandlungsdauer bei Patienten mit schnellem Therapieansprechen, nach einer effektiven Fokuskontrolle bei intraabdominaler oder urogenitaler Sepsis und bei anatomisch unkomplizierter Pyelonephritis vor.</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

D.13	Empfehlung	2018
<b>Expertenkonsens</b>	<b>Wir empfehlen eine tägliche Beurteilung hinsichtlich der Deeskalation der antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock.</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	

	Konsensstärke: 100 %
--	----------------------

**Begründung:** Die unnötige therapeutische Nutzung von antimikrobiellen Substanzen trägt zur Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen bei.<sup>219</sup> Beim einzelnen Patienten kann sie Erkrankungen wie z.B. eine C. difficile-Colitis auslösen<sup>218</sup> und ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert, für das es noch keine hinreichenden wissenschaftlichen Erklärungen gibt.<sup>83</sup>

Obwohl Patientenfaktoren die Länge der Antibiotikatherapie beeinflussen, ist eine Behandlungsdauer von 7 bis 10 Tagen im Allgemeinen für die schwersten Infektionen angemessen.<sup>220 221 222 223</sup> Die aktuellen Richtlinien empfehlen eine 7-tägige Behandlungsdauer bei nosokomialer Pneumonie (sowohl bei einer im Krankenhaus erworbenen als auch bei einer beatmungsassoziierten Pneumonie (VAP)).<sup>224</sup> Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass einige schwere Infektionen sogar noch kürzer behandelt werden können, insbesondere, wenn eine Fokussanierung erfolgreich umgesetzt werden konnte.<sup>225 226</sup> Bei abdominaler Sepsis zeigte eine Subgruppenanalyse schwerstkranker Patienten (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE) II-Score größer als 15 oder 20) keine Nachteile einer Kurzzeitbehandlung mit Antibiotika.<sup>225 227</sup> Eine Behandlungsdauer von 3 bis 5 Tagen oder eine noch kürzere Behandlungsdauer waren ebenso wirksam wie eine Behandlungsdauer von bis zu 10 Tagen. Des Weiteren haben Studien gezeigt, dass eine Behandlungsdauer von < 7 Tagen ebenso wirksam ist wie eine längere Behandlungsdauer, was das Management einer akuten Pyelonephritis mit oder ohne Bakteriämie<sup>226</sup>, einer unkomplizierten Zellulitis<sup>228</sup> und einer spontanen bakteriellen Peritonitis betrifft.<sup>229</sup> Bei manchen Erkrankungen ist eine längere antimikrobielle Therapie erforderlich. Dazu gehören ein langsames klinisches Ansprechen, nicht drainierbare Infektionsherde, eine Bakteriämie mit Staph. aureus (einschliesslich MRSA)<sup>230 136</sup>, eine Candidämie bzw. eine invasive Candidiasis<sup>137</sup> und andere Pilzinfektionen, einige

Virusinfektionen (z.B. Herpes, Cytomegalovirus) und Immundefizite einschliesslich Neutropenie.<sup>231</sup>

Die Art des infizierenden Pathogens spielt ebenfalls eine Rolle. Eine unkomplizierte Staph. aureus-Bakteriämie erfordert eine mindestens 14-tägige Therapie, während die Behandlungsdauer für eine komplizierte Bakteriämie als endovaskuläre Infektion bei 6 Wochen liegt. Eine unkomplizierte Bakteriämie ist folgendermaßen definiert: 1) Ausschluss einer Endokarditis, 2) keine implantierten Prothesen, 3) negative Kontroll- Blutkulturen, die 2 bis 4 Tage nach dem initialen Blutkultur-Set entnommen wurden, 4) Entfieberung innerhalb von 72 Stunden nach dem Ansetzen einer effektiven Antibiotika-Therapie und 5) kein Nachweis einer metastasierenden Infektion.<sup>136</sup> Patienten mit Candidämie (entweder katheterassoziiert oder nicht) und tiefen Candida-Infektionen, die entweder mit einer Sepsis einhergeht oder nicht, benötigen eine längere Therapie.<sup>137 232</sup> Hochresistente gram-negative Pathogene mit einer marginalen Sensitivität gegenüber den verwendeten Antimikrobiotika werden nur langsam eliminiert. Die Art und die Lokalisation der Infektion kann ebenfalls die Therapiedauer beeinflussen. Größere Abszesse und Osteomyelitis verfügen über eine begrenzte Medikamentenpenetration und erfordern eine längere Therapie. Obwohl allgemein bekannt ist, dass eine Endokarditis eine längere antimikrobielle Therapie erfordert, zeigt sich eine schwere Erkrankung typischerweise eher als Herzinsuffizienz/kardiogener Schock und Embolie als in Form einer Sepsis oder eines septischen Schocks.<sup>233</sup> Eine Vielzahl an anderen Faktoren können die optimale Therapiedauer beeinflussen. Im Zweifelsfall sollte eine infektiologisches Konsil veranlasst werden.

Nur wenige Studien wurden dezidiert bei Patienten mit septischem Schock und Sepsis durchgeführt. Die Standardempfehlungen zur Therapiedauer beruhen in der Regel auf Studien mit weniger schwer kranken Kohorten.

Es gibt viele Gründe für eine unnötig lange antimikrobielle Therapie. Bei komplizierten, kritisch erkrankten Patienten, die mit schweren Infektionen aufgenommen werden, können eine

nicht-infektiöse gleichzeitige Erkrankung und medizinische Eingriffe Anzeichen und Symptome hervorrufen, die im Einklang mit einer aktiven Infektion stehen (auch nach der Kontrolle der Infektion). Beispielsweise können Lungeninfiltrate und Kurzatmigkeit durch Lungenödeme verursacht werden, die neben einer Pneumonie bestehen, eine erhöhte Anzahl an weißen Blutkörperchen kann infolge der Verabreichung von Corticosteroiden oder nach physiologischem Stress auftreten, und Fieber kann mit bestimmten Medikamenten im Zusammenhang stehen, zu denen  $\beta$ -Laktame und Phenytoin gehören. Wie jedoch bereits dargestellt wurde, stellen Antimikrobiotika keine harmlose Therapieform dar. Bei Niedrigrisikopatienten können die Nebenwirkungen einen etwaigen Nutzen überwiegen. Angesichts des potenziellen Schadens, der mit unnötig langen antimikrobiellen Therapien verbunden sein kann, wird eine tägliche Beurteilung hinsichtlich einer Deeskalation der antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock empfohlen. Studien haben gezeigt, dass ein tägliches Aufwerfen der Frage in Bezug auf eine antimikrobielle Deeskalation effektiv ist und mit einer Verbesserung der Mortalitätsraten verbunden sein kann.<sup>84</sup> Studien haben gezeigt, dass eine tägliche Erwägung einer antimikrobiellen Deeskalation effektiv ist und mit einer Verbesserung der Mortalitätsraten verbunden sein kann.<sup>234</sup>

D.14	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b> Evidenzgrad <b>moderat</b>	<b>Wir empfehlen, Messungen des Procalcitonin-Werts vorzunehmen, um die Dauer der antimikrobiellen Therapie bei Sepsis-Patienten zu verkürzen. Ausgenommen davon sind Patienten mit Infektionen, die eine längere Therapie erfordern (D.7).</b>	

	<b>SSC-Leitlinien-modifikation; Abweichung des Empfehlungsgrades</b>
	Konsensstärke: 100 %

**Begründung:** Die Nutzung von Galactomannan und  $\beta$ -D-Glucan ist bei der Beurteilung von invasivem Aspergillus (und einem breiten Spektrum von Pilzpathogenen) etabliert.<sup>235 236</sup> Ebenso werden Messungen des Serum-Procalcitonins in vielen Teilen der Welt ergänzend genutzt, um eine akute Infektion zu diagnostizieren und die Dauer der antimikrobiellen Therapie festzulegen. Diverse Procalcitonin-basierte Algorithmen werden verwendet, um die Deeskalation der antimikrobiellen Therapie bei schweren Infektionen und Sepsis zu steuern.<sup>237 238 239 240 241 242</sup> Es ist jedoch nicht erkennbar, dass ein bestimmter Algorithmus einen klinischen Vorteil gegenüber einem anderen Algorithmus besitzt. Ein großer Teil der Literatur legt nahe, dass die Nutzung derartiger Algorithmen die sichere antimikrobielle Deeskalation im Vergleich zu klinischen Standardansätzen ohne negative Auswirkungen auf die Mortalität beschleunigen kann. Vor kurzem hat eine große randomisierte Studie zur Procalcitonin-Nutzung bei kritisch kranken Patienten mit vermuteter bakterieller Infektion eine Reduzierung der Behandlungsdauer mit Antibiotika nachgewiesen.<sup>243</sup> In Anbetracht des Studiendesigns könnte die Reduzierung jedoch auch im Zusammenhang mit einem „soufflierten“ Effekt stehen, der bereits bei anderen Studien beobachtet wurde.<sup>84 244</sup> Des Weiteren zeigte die Procalcitonin-Gruppe eine signifikante Reduzierung der Mortalität. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Studien, die einen Zusammenhang zwischen einer frühzeitigen antimikrobiellen Deeskalation und der Überlebensrate im Rahmen von Beobachtungsstudien zu Sepsis und septischem Schock demonstrieren haben.<sup>83 84</sup> Dieser Vorteil ist jedoch als ungesichert zu betrachten, da eine andere Meta-Analyse von RCTs zur Deeskalation keinen ähnlichen Vorteil in Bezug auf die Überlebensrate nachweisen konnte.<sup>245</sup>

Es gilt nicht als erwiesen, dass die Nutzung von Procalcitonin das Risiko von Antibiotika-verbundener Diarrhoe durch *C. difficile* reduziert. Es ist jedoch bekannt, dass das Auftreten einer *C. difficile*-Colitis im Zusammenhang mit der kumulativen Antibiotika-Exposition bei individuellen Patienten steht <sup>218</sup>, sodass ein derartiger Vorteil wahrscheinlich ist. Obwohl bisher nicht nachgewiesen wurde, dass die Prävalenz einer antimikrobiellen Resistenz durch die Nutzung von Procalcitonin reduziert wird, ist bekannt, dass die Entwicklung einer antimikrobiellen Resistenz im Zusammenhang mit dem Gesamtverbrauch von Antiinfektiva steht.<sup>246</sup>

Es ist wichtig zu beachten, dass Procalcitonin und alle anderen Biomarker nur unterstützende und ergänzende Daten zur klinischen Beurteilung zur Verfügung stellen können. Entscheidungen bezüglich des Ansetzens, der Änderung oder des Absetzens einer antimikrobiellen Therapie sollten niemals ausschließlich auf Grundlage von Veränderungen von Biomarkern (einschließlich Procalcitonin) getroffen werden.

### E. Fokuskontrolle

E. 1	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	<p><b>Wir empfehlen, dass nach einem sanierbaren Fokus, einschließlich Fremdmaterialien, schnell und gezielt gesucht wird und ggf. eine operative/ interventionelle Fokussanierung so schnell wie medizinisch und logistisch möglich erfolgen soll.</b></p>	
	<p><b>SSC-Leitlinienadaptation</b></p>	

	Konsensstärke: 100 %
--	----------------------

**Begründung:** Fundamentale Prinzipien der Fokuskontrolle beinhalten die schnelle Identifikation des Infektionsherdes und dessen potentielle chirurgische oder interventionelle Sanierung (insbesondere Abszessdrainage, Débridement von infiziertem nekrotischen Gewebe, Entfernung von potenziell infizierten Devices). <sup>247</sup> Zu den Infektionsherden, die gut auf Fokuskontrollmaßnahmen ansprechen, gehören intraabdominale Abszesse, gastrointestinale Perforationen, Darmischämie oder Volvulus, Cholangitis, Cholecystitis, mit einer Obstruktion oder einem Abszess verbundene Pyelonephritis, eine nekrotisierende Weichteilinfektion, andere tiefe Infektionen (z.B. Empyem oder septische Arthritis) sowie Infektionen von Implantaten.

Potentielle Infektionsherde sollten so schnell wie möglich nach einer initialen Volumentherapie saniert werden. <sup>248 249</sup> Ein Zeitfenster von nicht mehr als 6 bis 12 Stunden nach der Diagnose scheint in den meisten Fällen auszureichend zu sein.

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass sich auch bei schwerstkranken Patienten eine Stabilisierung nur durch eine angemessene Fokuskontrolle erreichen lässt und nicht durch eine Erweiterung von supportiven oder antimikrobiellen Massnahmen allein. <sup>250</sup>

Bei der Auswahl von geeigneten Massnahmen zur Fokuskontrolle müssen die Vorteile und Risiken einer spezifischen Intervention, das mit der Intervention verbundene Transportrisiko und die Erfolgswahrscheinlichkeit der betreffenden Maßnahme abgewogen werden. Die Interventionen können weitere Komplikationen verursachen, wie z.B. Blutungen, Fisteln oder versehentliche Organverletzungen. Im Allgemeinen sollte die am wenigsten invasive Option angestrebt werden. Ein offener chirurgischer Eingriff sollte in Betracht gezogen werden, wenn andere Interventionsansätze nicht geeignet sind oder nicht zeitgerecht zur Verfügung stehen. Eine chirurgische Exploration kann auch indiziert

sein, wenn der Infektionsherd trotz erfolgter Bildgebung nicht gesichert werden kann.

E.2	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Wir empfehlen das unverzügliche Entfernen intravaskulärer Zugänge, die einen möglichen Ausgangspunkt für die Sepsis oder den septischen Schock darstellen.	
	SSC-Leitlinienadaptation	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Intravasale Zugänge wie zentrale Venenkatheter können Ausgangspunkt einer Sepsis oder eines septischen Schocks sein. Ein intravasaler Zugang sollte im Allgemeinen unverzüglich entfernt werden, nachdem ein anderer intravasaler Zugang gelegt wurde. Patienten mit implantierten, getunnelten Kathetern können mit einer längeren antimikrobiellen Therapie behandelt werden, falls kein septischer Schock oder eine Fungämie vorliegt und eine Entfernung des Katheters nicht praktikabel ist. Eine Entfernung des Katheters ist primär jedoch immer anzustreben.

#### F. Flüssigkeitstherapie

F.1	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Wir empfehlen, dass eine Flüssigkeitstherapie nach dem „Fluid-Challenge“-Prinzip angewendet wird, bei der die Flüssigkeitsgabe fortgesetzt wird, solange Zeichen einer	

	Hypoperfusion vorliegen.
	SSC-Leitlinienmodifikation
	Konsensstärke: 100 %

**Begründung:** Die intravenöse Volumentherapie ist ein Eckpfeiler der modernen Therapie. Dennoch ist nur wenig Evidenz aus RCTs verfügbar, welche diese Praxis unterstützen würde. Eine Studie an (meist an Malaria erkrankten) Kindern in Afrika, in einer Umgebung, in der andere supportive Massnahmen nur sehr begrenzt verfügbar sind, stellte diese Praxis in Frage.<sup>251</sup> Wir glauben jedoch, dass eine Extrapolation dieser Daten in Bezug auf Patienten in Regionen mit besserer medizinischer Versorgung nicht gerechtfertigt ist, und empfehlen daher, eine Euvolämie mit intravenösen Flüssigkeiten wiederherzustellen. Dieses sollte initial rasch erfolgen und dann zurückhaltend, sobald sich der Patient stabilisiert. Eine anhaltend positive Flüssigkeitsbilanz auf der Intensivstation ist mit einem schlechteren Outcome verbunden<sup>252 253 254 255 256</sup>. Daher sollte über die initiale Volumentherapie nur weiter Volumen verabreicht werden, wenn davon auszugehen ist, dass der Patient davon profitieren wird.

Abweichend von der SSC-Leitlinie wird als Ziel der weiterführenden Volumentherapie nicht die fortgesetzte Optimierung der hämodynamischen Faktoren, sondern die Vermeidung einer Hypoperfusion in den Vordergrund gestellt.



F.2	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen Kristalloide als initiale Flüssigkeitstherapie erster Wahl und eine anschließende intravaskuläre Volumenersatztherapie bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock.</b>	
Evidenzqualität <b>moderat</b>		<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Bei Fehlen von eindeutigen Vorteilen einer Verabreichung von kolloidalen Volumenersatzlösungen im Vergleich zu kristalloiden Lösungen und in Anbetracht hoher Kosten für Albuminlösungen wird eine starke Empfehlung für eine Verwendung von kristalloiden Volumenersatzlösungen in der initialen Flüssigkeitstherapie von Patienten mit Sepsis und septischem Schock ausgesprochen.

F.3	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen die Verwendung von balancierten Kristalloiden für die Flüssigkeitstherapie von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock vor. 0,9%ige Kochsalzlösung sollte NICHT verwendet werden.</b>	
Evidenzqualität <b>moderat</b>		<b>SSC-Leitlinienmodifikation; Abweichung des Empfehlungsgrades</b>
	Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 %	

**Begründung:** Zur Fragestellung, welche kristalloide Lösung zur Flüssigkeitstherapie bei Patienten mit Sepsis oder septischen Schock besser geeignet ist, sind bislang nur wenig Daten aus klinischen Studien vorhanden. Yunos et al. untersuchten in zwei prospektiven Observationsstudien in einem Prä-/Post-Design die Auswirkungen eines Chlorid-basierten Infusionsregimes mit einem Chlorid-restriktiven Infusionsregime bei kritisch kranken Intensivpatienten.<sup>257 258</sup> In diesen Studien wurden 1.567 bzw. 2.994 Intensivpatienten eingeschlossen. Die Verwendung eines Chlorid-restriktiven Regimes konnte in beiden Studien das Auftreten einer Acute Kidney Injury (AKI) des Stadiums 2 und 3, sowie die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie signifikant vermindern, während sich bezüglich der Krankenhaussterblichkeit oder der Liegedauer auf der ITS keine Unterschiede zeigten. Eine aktuelle RCT zum Vergleich von balancierten Lösungen (Ringer Lösung oder Plasma-Lyte A Lösung) und 0,9 % NaCl an insgesamt 15.802 kritisch kranken Patienten zeigte bezüglich einem kombinierten Endpunkt (Sterblichkeit, neue Nierenersatztherapie und anhaltende Nierenfunktionsstörung) signifikante Vorteile. Insbesondere in der Subgruppe mit Sepsis oder septischem Schock (ca.15 % aller Patienten) zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis für die balancierten Lösungen (OR 0.8 ; CI 0.67-0.94, p= 0.01).<sup>259</sup> Demgegenüber steht eine Meta-Analyse von allerdings minderer Qualität von Rochweg et al., die keinen Unterschied zwischen balancierten kristalloiden Lösungen und 0,9 % NaCl-Lösung bezüglich Sterblichkeit und Indikation zur Nierenersatztherapie aufzeigt.<sup>260</sup> In einer weiteren Studie (SPLIT-Trial) mit 2.278 Intensivpatienten konnten keine positiven Effekte einer balancierten Lösung im Vergleich zu einer 0,9 % NaCl-Lösung gefunden werden. Diese Studie ist bezüglich der Aussagefähigkeit bei Sepsis jedoch stark eingeschränkt, da lediglich 3,7 % (n=84) Patienten eine Sepsis aufwiesen.<sup>261</sup> Inkludiert man die aktuelle Studie von Semler et al. in die Evidenztabelle so ergibt sich bezüglich der Sterblichkeit kein Unterschied zwischen den beiden Lösungen (OR 0.89; CI 0.74-1.04)

bezüglich des Auftretens einer schweren Nierenschädigung. Insgesamt besteht ein Vorteil für die balancierten Lösungen (OR 0.85; CI 0.74-0.98) auf moderatem Evidenzniveau.<sup>262</sup>

Der Empfehlungsgrad „starke Empfehlung“ für balancierte Lösungen trägt dem Umstand Rechnung, dass zwar im Hinblick auf den isolierten Endpunkt Sterblichkeit für Patienten mit Sepsis und septischem Schock kein positiver Effekt gezeigt werden konnte, aber bei kombinierten Studienendpunkten und bezüglich der Vermeidung oder Verminderung von Organdysfunktion (Niere) die erwiesenen positiven Effekte der balancierten kristalloiden Lösungen überzeugen.

F.4	Empfehlung	2018
<p>Empfehlungsgrad <b>schwach</b></p> <p>Evidenzqualität <b>niedrig</b></p>	<p><b>Wir schlagen vor, dass von einer Verwendung von Albumin oder Gelatine bei der Behandlung von Patienten mit septischem Schock abgesehen wird, sofern eine adäquate Flüssigkeitstherapie mit Kristalloiden in der Lage ist, die hämodynamische Stabilität zu erreichen. Für den Fall, dass dies nicht möglich sein sollte, schlagen wir den ergänzenden Einsatz von Albumin oder Gelatine vor.</b></p>	
	<p><b>SSC-Leitlinienmodifikation</b></p>	
	<p>Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 %</p>	

**Begründung:** Zu der Fragestellung, ob kolloidale Lösungen in Kombination mit einer kristallinen Lösung als Flüssigkeitstherapie bei

Patienten mit Sepsis oder septischem Schock vorteilhaft sind, liegen nur wenige Daten aus klinischen Studien vor. Die Ergebnisse einer RCT<sup>263</sup> zeigen einen Vorteil von Kolloiden inklusive von HES in der 90-Tage-Sterblichkeit auf. Da jedoch als primäres Studienziel der CRISTAL-Studie ein Unterschied in der 28-Tage-Sterblichkeit definiert worden war, handelt es sich um ein methodisch negatives Ergebnis. Meta-Analysen konnten zeigen, dass auch der Einsatz von Gelatine im Vergleich zu Kristalloiden/HES/Albumin nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko oder einem erhöhten Risiko für eine Nierendysfunktion assoziiert ist. In einer RCT war die Gabe von Gelatine im Vergleich zu 6 % HES 200/0,62 bei septischen Patienten mit weniger renaler Dysfunktion assoziiert. 4 % Albumin war bei septischen Patienten in einer australischen Studie nicht-signifikant (p=0,09) besser als 0,9 % NaCl.

Es ist also kaum Evidenz für den Einsatz von Albumin oder Gelatine vorhanden. Hierzu sind die Ergebnisse von laufenden großen RCTs mit Albumin und Gelatine bei septischen Patienten abzuwarten (z.B. GENIUS-Studie, NCT02715466).

Angesichts der schwachen Beweislage für oder gegen den Einsatz von Albumin und/oder Gelatine ermöglicht die Änderung der Empfehlung F.4 Intensivmedizinern die Entscheidung für den zusätzlichen kolloidalen Volumenersatz mit Gelatine oder Albumin bei kritisch kranken und septischen Patienten. Diese Empfehlung mit dem Empfehlungsgrad „schwache Empfehlung“ für Albumin und/oder Gelatine trägt dem Umstand Rechnung, dass zwar im Hinblick auf den isolierten Endpunkt Sterblichkeit für die Gruppe der Patienten mit Sepsis und septischem Schock keine positiven Effekte gezeigt werden konnten, aber in der CRISTAL-Studie bei der Verwendung von Kolloiden in dieser Phase ein signifikanter Outcome-Vorteil nach 90 Tagen aufgezeigt werden konnte. Dieses vor dem Hintergrund, dass in der Intensivmedizin die schnelle Stabilisierung der Hämodynamik kritisch kranker Patienten mit Schock

innerhalb der ersten 6 Stunden Outcome-relevant ist.<sup>263</sup>

F.5	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, dass von der Verwendung von Hydroxyethylstärke zur intravasculären Volumenersatztherapie bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock abgesehen wird.</b>	
Evidenzqualität <b>hoch</b>		
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 %	

**Begründung:** HES-Lösungen sind Kolloide, bei denen Sicherheitsbedenken bei Patienten mit Sepsis bestehen. Eine Meta-Analyse von neun Studien (3.456 Patienten), in denen 6-prozentiges HES 130/0,38–0,45-Lösungen mit Kristalloiden oder Albumin bei Patienten mit Sepsis verglichen wurden, ergab keinen Unterschied in Bezug auf die Mortalität aller Ursachen (RR, 1,04; 95 % CI, 0,89–1,22).<sup>264</sup> Wurden jedoch diese Studien mit geringem Verzerrungspotenzial separat analysiert, führte die Nutzung von HES zu einem höheren Sterberisiko im Vergleich zu anderen Flüssigkeiten (RR, 1,11; 95 % CI, 1,01–1,22; hohe Evidenzqualität). Dies entspricht 34 zusätzlichen Todesfällen pro 1.000 Patienten. Des Weiteren führte die HES-Nutzung zu einem höheren Risiko für eine Behandlung mit Nierenersatztherapien (RR, 1,36; 95 % CI, 1,08–1,72; hohe Evidenzqualität).

Eine anschließende Meta-Analyse konzentrierte sich auf die akute Flüssigkeitstherapie bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock und ergab, dass HES zu einem höheren Sterberisiko (10 RCTs; OR, 1,13; CrI, 0,99–1,30; hohe Evidenzqualität) und Bedarf einer Nierenersatztherapie (7 RCTs; OR, 1,39; CrI, 1,17–

1,66; hohe Evidenzqualität) im Vergleich zu Kristalloiden führte. Beim Vergleich von Albumin mit HES führte Albumin zu einem geringeren Sterberisiko (OR, 0,73; CrI, 0,56–0,93; mittlere Evidenzqualität) und zu einer Tendenz in Richtung eines geringeren Bedarfs an Nierenersatztherapien (OR, 0,74; CrI, 0,53–1,04; geringe Evidenzqualität).<sup>260</sup> Die unerwünschten Folgen der Verwendung von HES (erhöhtes Sterberisiko und Bedarf für eine Nierenersatztherapie) und die mittlere bis hohe Qualität der entsprechenden Evidenz begründen die starke Empfehlung gegen die Nutzung von HES in der Flüssigkeitstherapie von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock.

### G. Vasoaktive Medikation

Neben der Flüssigkeitstherapie stellt die Anwendung von vasoaktiven Substanzen eine wichtige Strategie in der raschen hämodynamischen Stabilisierung bei Sepsis und septischen Schock dar. Die physiologischen Effekte von Vasopressoren und einer kombinierten Auswahl von inotropen Medikamenten und Vasopressoren bei septischem Schock wurden in einer großen Anzahl von Literatur-Reviews beschrieben.

G. 1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen Noradrenalin als Vasopressor erster Wahl.</b>	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Die physiologischen Effekte von Vasopressoren und einer Kombination von inotropen Medikamenten und Vasopressoren bei septischem Schock wurden in mehreren Reviews beschrieben.<sup>265 266 267 268 269 270 271 272 273 274</sup>

Norepinephrin erhöht den MAP aufgrund seiner vasokonstriktiven Wirkungen, bei geringen

Veränderungen der Herzfrequenz und einer geringeren Zunahme des Schlagvolumens im Vergleich zu Dopamin. Dopamin erhöht den MAP und das Herzzeitvolumen (HZV), was hauptsächlich auf eine Erhöhung des Schlagvolumens und der Herzfrequenz zurückzuführen ist. Norepinephrin ist potenter als Dopamin und kann bei der Behandlung von Hypotonie bei Patienten mit septischem Schock wirksam sein. Bei Patienten mit beeinträchtigter systolischer Funktion kann Dopamin besonders hilfreich sein, wobei es jedoch mehr Tachykardien verursacht und arrhythmogener zu sein scheint als Norepinephrin.<sup>275</sup> Es kann zudem die endokrine Reaktion über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse beeinflussen und immunsuppressive Effekte haben.<sup>276</sup> Ein aktueller systematischer Review und eine Meta-Analyse, die 11 randomisierte Studien umfassten (n = 1.710) und einen Vergleich von Norepinephrin mit Dopamin beinhalteten, befürworteten die Verwendung von Dopamin bei der Behandlung von septischem Schock nicht.<sup>277</sup> Tatsächlich führte die Nutzung von Norepinephrin zu einer verringerten Mortalität (RR, 0,89; 95 % CI, 0,81–0,98, hohe Evidenzqualität) und einem geringeren Risiko für Arrhythmien (RR, 0,48; 95 % CI, 0,40–0,58; hohe Evidenzqualität) im Vergleich zu Dopamin.

Studien deuten darauf hin, dass eine Epinephrin-Infusion schädliche Auswirkungen auf die Durchblutung des Splanchnicus haben und eine Hyperlaktatämie verursachen könnte. Klinische Studien haben jedoch keine Verschlechterung der klinischen Ergebnisse nachgewiesen. Eine RCT, in der Norepinephrin mit Epinephrin verglichen wurde, ergab keinen Unterschied in der Mortalität, wies aber eine Zunahme der medikamentenbezogenen Nebenwirkungen bei der Nutzung von Epinephrin nach.<sup>278</sup> Auch eine Meta-Analyse von vier randomisierten Studien (n = 540), in denen Norepinephrin mit Epinephrin verglichen wurde, wies keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Mortalität nach (RR, 0,96; CI, 0,77–1,21; niedrige Evidenzqualität).<sup>277</sup> Epinephrin kann die aerobe Laktatproduktion erhöhen, indem es die adrenergen Skelettmuskel-Beta-2-Rezeptoren stimuliert, und könnte auf diese Weise die

Nutzung der Laktat-Clearance ausschließen, was die Steuerung der Flüssigkeitstherapie betrifft.

G.2	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen vor, dass entweder Vasopressin oder Epinephrin zu Norepinephrin ergänzt wird, wenn mit Noradrenalin alleine kein ausreichender Blutdruck erzielt werden kann.</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		<b>SSC-Leitlinienmodifikation</b>
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Die Vasopressin-Serumkonzentrationen bei Patienten mit septischem Schock sind unangemessen erniedrigt.

Niedrige Dosen Vasopressin können bei Patienten, welche einen refraktären Schock unter anderen Vasopressoren aufweisen, den Blutdruck steigern und weisen zusätzliche physiologische Vorteile auf.<sup>279 280 281 282 283</sup> Terlipressin hat eine ähnliche Wirkung, ist aber langanhaltend wirksam.<sup>284</sup> Studien zeigten, dass die Vasopressin-Plasmakonzentrationen im frühen septischen Schock erhöht sind, aber bei der Mehrheit der Patienten nach 24 bis 48 Stunden in den normalen Wertebereich zurückgehen, während der Schockzustand andauert.<sup>285</sup> Dieses Ergebnis wird als relative Vasopressin-Defizienz bezeichnet, da zu erwarten wäre, dass die Vasopressin-Konzentration bei Vorliegen einer Hypotonie erhöht sein würde. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unzureichend untersucht.

Die VASST-Studie, eine RCT, in der Norepinephrin als Monosubstanz mit Norepinephrin plus Vasopressin in einer Dosierung von 0,03 U/min verglichen wurde, ergab keinen Unterschied in Bezug auf das Ergebnis in der Intent-to-treat-Population.<sup>286</sup>

Eine geplante A-priori-Subgruppenanalyse zeigte eine Verbesserung der Überlebensrate bei jenen Patienten, die bei Randomisierung mit Norepinephrin in einer Dosierung von <15 µg/min zusätzlich zu Vasopressin erhielten. Die Rationale für diese Stratifizierung bei Studienplanung war jedoch auf einen potenziellen Nutzen bei den Patienten angelegt, die ≥ 15 µg/min Norepinephrin benötigten. Höhere Dosen von Vasopressin sind mit kardialer und Splanchnikus-Ischämie verbunden und sollten Situationen vorbehalten bleiben, in denen alternative Vasopressoren versagt haben.<sup>280</sup>

In der VANISH-Studie wurden 409 Patienten mit septischem Schock im Rahmen eines faktoriellen (2 × 2) Designs randomisiert der Behandlung mit Vasopressin in Kombination mit Placebo oder Hydrocortison, oder Norepinephrin mit Placebo oder Hydrocortison zugewiesen. Es wurde kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Tage ohne Nierenversagen oder Tod festgestellt. Allerdings wurde in der Vasopressin-Gruppe seltener eine Nierenersatztherapie durchgeführt.<sup>287</sup> Wir haben eine aktualisierte Meta-Analyse durchgeführt, in der die Ergebnisse der VANISH-Studie einbezogen wurden. Daten aus neun Studien (n = 1.324 Patienten mit septischem Schock), in denen Norepinephrin mit Vasopressin (oder Terlipressin) verglichen wurde, demonstrierten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Mortalität (RR, 0,89; 95 % CI, 0,79–1,00; mittlere Evidenzqualität)<sup>280 288 289 290 291 292</sup> Die Ergebnisse fielen ähnlich aus, nachdem Studien ausgeschlossen wurden, die eine Kombination aus Norepinephrin und Vasopressin im Interventionsarm verwendet hatten (RR, 0,89; 95 % CI, 0,77–1,02).

Es mangelt an großen Studien, in denen Vasopressin mit anderen Vasopressoren bei septischem Schock verglichen wurde. Die zu Vasopressin publizierten Daten unterstützen mehrheitlich einen Einspareffekt in Bezug auf die Norepinephrin-Dosis. Im Hinblick auf den Effekt von Vasopressin auf die Mortalität besteht Unsicherheit. Norepinephrin bleibt daher der

Vasopressor erster Wahl in der Behandlung von Patienten mit septischem Schock. Wir empfehlen nicht die Nutzung von Vasopressin als Erstlinien-Vasopressor für die Unterstützung des MAP und würden zur Vorsicht raten, wenn es bei Patienten genutzt wird, die nicht eurolämisch sind oder höhere Dosen als 0,03 U/min erhalten.

Phenylephrin ist ein reiner alpha-adrenerger Agonist. Klinische Studiendaten zur Verwendung bei Sepsis stehen nur begrenzt zur Verfügung. Phenylephrin verfügt über das Potenzial, eine Splanchnicus-Vasokonstriktion zu verursachen.<sup>293</sup> Eine Netzwerk-Meta-Analyse ergab inkonsistente Ergebnisse (breite Konfidenzintervalle), wenn Phenylephrin mit anderen Vasopressoren verglichen wurde.<sup>294</sup> Daher ist die Auswirkung auf die klinischen Ergebnisse ungewiss, und die Nutzung von Phenylephrin sollte eingeschränkt werden, bis mehr Forschungsergebnisse zur Verfügung stehen.

Abweichend von der SSC-Leitlinie wurde die Evidenz dieser Empfehlung als niedrig beurteilt.

G.3	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, auf die Verwendung von Dopamin zu verzichten.</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>	<b>Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Abweichend von der SSC-Leitlinie interpretieren wir die vorliegenden Studien dahingehend, dass Dopamin im Vergleich mit Noradrenalin keine Vorteile hat. Es besteht ein erhöhtes Risiko von Rhythmusstörungen. Eine Empfehlung, den Einsatz auf Patienten mit einem geringen Risiko von Rhythmusstörungen zu beschränken, erscheint nicht sinnvoll. Konsequenterweise sollte auf den Einsatz von Dopamin komplett verzichtet werden.



G.4	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, dass von einer Verwendung von Niedrigdosis-Dopamin zum Nierenschutz abgesehen wird.</b>	
Evidenzgrad <b>hoch</b>		<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Eine große randomisierte Studie und eine Meta-Analyse, welche Niedrigdosis-Dopamin mit einem Placebo verglichen hat, ergab keinen Unterschied in Bezug auf Arrhythmien, den Bedarf für eine Nierenersatztherapie, die Urinausscheidung, die Überlebensrate, die Dauer bis zur Erholung der Nierenfunktion und die Aufenthaltsdauer auf ITS und im Krankenhaus.<sup>295</sup> Somit unterstützen die verfügbaren Daten nicht die Verabreichung von niedrigen Dosen von Dopamin zum alleinigen Zweck der Aufrechterhaltung der Nierenfunktion.

G.5	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen die Verwendung von Dobutamin bei Patienten vor, bei denen Nachweise für eine persistierende Hypoperfusion trotz angemessener Flüssigkeitszufuhr und dem Einsatz von Vasopressoren vorliegen.</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		<b>Bemerkungen:</b> Sofern der Wirkstoff angesetzt wird, sollte die Dosis des Vasopressors auf einen Endpunkt titriert werden, der eine Perfusion widerspiegelt, und der

	Wirkstoff sollte reduziert oder abgesetzt werden, sofern eine Aggravierung der Hypotonie oder Arrhythmien auftreten.
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %

**Begründung:** Eine myokardiale Dysfunktion infolge einer Infektion kann bei einigen Patienten mit septischem Schock auftreten, aber das HZV wird üblicherweise durch eine ventrikuläre Dilatation, Tachykardie und einen reduzierten vaskulären Widerstand aufrechterhalten.<sup>296</sup> Ein gewisser Anteil dieser Patienten kann über eine verringerte kardiale Reserve verfügen und daher nicht in der Lage sein, ein HZV zu erreichen, um ein angemessenes Sauerstoffangebot sicherzustellen. Die Erkennung einer derart reduzierten kardialen Reserve kann eine Herausforderung darstellen; bildgebende Verfahren, die eine verringerte Ejektionsfraktion zeigen, müssen nicht notwendigerweise auch ein unzureichendes HZV bedeuten. Begleitende Messungen des HZV in Kombination mit dem quantitativen Nachweis einer angemessenen Perfusion sind zu bevorzugen.

Eine routinemäßige Erhöhung des Herzschlagvolumens auf im Vorfeld festgelegte „supranormale“ Werte bei allen Patienten führt eindeutig nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse, wie in zwei großen prospektiven klinischen Studien an kritisch kranken ITS-Patienten mit Sepsis unter Behandlung mit Dobutamin gezeigt wurde.<sup>297 298 299</sup>

Einige Patienten könnten jedoch von einer verbesserten Gewebepfusion infolge einer inotropen Therapie, die auf eine Erhöhung des Sauerstoffangebots ausgerichtet ist, profitieren. In dieser Situation stellt Dobutamin für Patienten mit einem gemessenen oder vermuteten niedrigen HZV, bei denen ein angemessener linksventrikulärer Füllungsdruck (oder die klinische Beurteilung einer angemessenen Flüssigkeitstherapie) sowie ein angemessener MAP vorliegt, die inotrope Therapie erster Wahl dar. Die beste Möglichkeit, diese Art von Therapie zu steuern, besteht darin, die Reaktion von Perfusionsindizes auf den (gemessenen) Anstieg des HZV zu überwachen.<sup>299</sup>

Die Daten, welche die Nutzung von Dobutamin unterstützen, sind hauptsächlich physiologischer Art und zeigen eine verbesserte Hämodynamik und einige Verbesserungen bei den Perfusionsindizes, welche eine klinische Verbesserung, abnehmende Laktatspiegel und eine ScvO<sub>2</sub>-Verbesserung umfassen können. RCTs, die die Effekte von Dobutamin gegenüber einem Placebo im Hinblick auf die klinischen Ergebnisse verglichen haben, sind nicht bekannt. Die Mortalität bei Patienten, die randomisiert einer Therapie mit Dobutamin zusätzlich zu Norepinephrin zugewiesen worden waren, wies keinen Unterschied im Vergleich zu einer Therapie mit Epinephrin auf<sup>299</sup> wobei die Studie auf Grund einer unzureichenden Patientenzahl nicht über genügend Aussagekraft verfügt. Dobutamin wurde ferner als inotrope Erstlinien-Therapie im Rahmen der Standardbehandlung in klinischen EGDt-Studien verwendet<sup>300 36 301 302</sup>, und negative Auswirkungen auf die Mortalität wurden bei dessen Verwendung nicht festgestellt.

G.6	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	<b>Wir empfehlen, dass alle Patienten, die Vasopressoren benötigen, einen arteriellen Katheter erhalten, sobald dies praktisch realisierbar ist und sofern Ressourcen verfügbar sind.</b>	
	<b>SSC-Leitlinien-adaptation, Abweichung des Empfehlungsgrades</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** In Schockzuständen kann die Schätzung des Blutdrucks unter Verwendung einer Manschette insbesondere bei automatisierten Messsystemen ungenau ausfallen. Die Nutzung eines arteriellen Zugangs ermöglicht eine genauere und besser reproduzierbare Messung des arteriellen Drucks<sup>299 303</sup> und eine Schlag-zu-Schlag-Analyse, sodass Entscheidungen bezüglich der Therapie auf Grundlage von sofort verfügbaren und reproduzierbaren Blutdruckinformationen getroffen werden können<sup>304</sup>. Die Einführung von radial-arteriellen Kathetern ist im Allgemeinen sicher. Eine systematische Überprüfung von Beobachtungsstudien ergab, dass die Inzidenz von Ischämien der Gliedmaßen und Blutungen bei weniger als 1 % liegt, wobei es sich bei der häufigsten Komplikation um lokalisierte Hämatomate handelt (14 %).<sup>305</sup> Die Komplikationsraten könnten geringer ausfallen, wenn eine ultraschallgesteuerte Technik genutzt wird.<sup>306</sup> Ein systematisches Review zeigte im Vergleich zu radial-arteriellen Kathetern ein höheres Infektionsrisiko, wenn femoral-arterielle Katheter genutzt wurden, (RR, 1,93; 95 % CI, 1,32–2,84), und die gepoolte Gesamtinzidenz von Blutkreislaufinfektionen betrug 3,4 pro 1.000 Katheter.<sup>307</sup> Es besteht ein Mangel an großen randomisierten Studien, in

denen die arterielle Blutdrucküberwachung mit nicht-invasiven Methoden verglichen wird.

In Anbetracht der geringen Komplikationsrate und der wahrscheinlich besseren Schätzung des Blutdrucks, aber auch unter Berücksichtigung der potenziell begrenzten Ressourcen in einigen Ländern und dem Mangel an Studien hoher Qualität überwiegen wahrscheinlich die Vorteile von arteriellen Kathetern die Risiken. Daher sprechen die Mitglieder der SSC-Leitlinie eine schwache Empfehlung zugunsten der Positionierung von arteriellen Kathetern aus. Die arteriellen Katheter sollten entfernt werden, sobald keine hämodynamische Überwachung mehr benötigt wird, um das Komplikationsrisiko zu minimieren.

Abweichend von der SSC-Leitlinie wurde diese Empfehlung als Expertenkonsens beurteilt.

#### Andere vasoaktive Medikamente

Auch alternative inotrope Wirkstoffe können verwendet werden, um das HZV in spezifischen Situationen zu erhöhen. Phosphodiesterase-Inhibitoren führen zu einer Erhöhung des intrazellulären zyklischen AMP und haben somit inotrope Effekte, die unabhängig von den adrenergen Beta-Rezeptoren sind. Der Phosphodiesterase-Inhibitor Milrinon hat nachweislich das HZV in einer kleinen randomisierten Studie an 12 pädiatrischen Patienten erhöht, wobei die Studie in Bezug auf die Ergebnisanalyse nicht über genügend Aussagekraft verfügt.<sup>308</sup> Levosimendan erhöht die Kalzium-Responsivität der kardialen Myozyten und öffnet außerdem die ATP-abhängigen Kalium-Kanäle, was dem Medikament sowohl inotrope als auch vasodilatatorische Eigenschaften verleiht. In Anbetracht der potenziellen Störung der myokardialen Kalzium-Sensitivität bei sepsisinduzierter Kardiomyopathie ist die Verwendung von Levosimendan auch bei septischem Schock vorgeschlagen worden.

G. 7	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, Levosimendan zur hämodynamischen Stabilisierung bei septischen Patienten NICHT anzuwenden</b>	
Evidenzgrad <b>hoch</b>		<b>Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung</b>
	Konsensstärke: 100 %;	

**Begründung:** In einer Studie an 35 Patienten mit septischem Schock und akutem Atemnotsyndrom (ARDS), die randomisiert der Behandlung mit Levosimendan oder einem Placebo zugeordnet wurden, verbesserte Levosimendan die rechtsventrikuläre Leistung und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung im Vergleich zum Placebo.<sup>309</sup> Es sind nur wenige Studien zum Vergleich von Levosimendan mit Dobutamin vorhanden, die allerdings keinen eindeutigen Vorteil in Bezug auf Levosimendan demonstrieren.<sup>310</sup> Levosimendan ist teurer als Dobutamin und in vielen Teilen der Welt nicht verfügbar. Sechs kleine RCTs (mit insgesamt 116 Patienten) verglichen Levosimendan mit Dobutamin. Wobei die gepoolten Schätzungen keinen signifikanten Effekt auf die Mortalität zeigten (RR, 0,83; 95 % CI, 0,66–1,05; niedrige Evidenzqualität). Angesichts der verfügbaren Evidenz niedriger Qualität und der höheren Kosten, die mit Levosimendan verbunden sind, bleibt Dobutamin das bevorzugte Medikament für diese Population. In einer RCT, in der 516 Patienten mit septischem Schock randomisiert entweder der Behandlung mit Levosimendan oder einem Placebo zugeordnet wurden, zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf die Mortalität. Levosimendan führte jedoch zu einem signifikant erhöhten Risiko einer supraventrikulären Tachyarrhythmie im Vergleich zum Placebo (absoluter Unterschied, 2,7 %; 95 % CI, 0,1 %–5,3 %).<sup>311</sup> Die Ergebnisse dieser Studie stellen die systematische Verwendung dieses Wirkstoffs bei Patienten mit



septischem Schock in Frage. Zu beachten ist, dass die Herzfunktion in dieser Studie nicht beurteilt wurde, und dass Patienten mit einem infolge einer Beeinträchtigung der Herzfunktion erniedrigtem HZV von der inotropen Stimulation profitieren könnten.

G. 8	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Bezüglich der Behandlung von tachykarden Rhythmusstörungen können $\beta$ -1 Selektive Betablocker erwogen werden.	
	Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Sepsis und septischer Schock sind unter anderem durch eine exzessive adrenerge Stimulation charakterisiert, die zu Tachykardie, Rhythmusstörungen sowie zu systolischen und diastolischen Funktionsstörungen des Myokards führen können, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind.<sup>312 313</sup> Eine Applikation von  $\beta$ -Blockern könnte theoretisch der adrenergen Stimulation entgegenwirken und die Herzfunktion optimieren (Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs, Reduktion der Tachykardie, verbesserte diastolische Füllung / Relaxation, Antiarrhythmizität). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass  $\beta$ -Blocker als Modulatoren des Immunsystems eine wichtige Rolle spielen könnten.<sup>314</sup>

$\beta$ -Blocker werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit zur Verbesserung der myokardialen Funktion und zur Senkung des Reinfarkttrisikos erfolgreich eingesetzt. Darüber hinaus können  $\beta$ -Blocker über eine Senkung der Herzfrequenz den myokardialen Sauerstoffbedarf senken. Aus diesen Überlegungen heraus kann der Einsatz von  $\beta$ -1 selektiven Betablockern bei tachykarden Rhythmusstörungen auch in der Sepsis von Vorteil sein. Die Anwendung sollte

unter entsprechendem hämodynamischem Monitoring titriert erfolgen.<sup>315 316 317</sup>

G. 9	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Der routinemäßige Einsatz von <math>\beta</math>-Blockern zur hämodynamischen Stabilisierung bei septischen Patienten wird NICHT empfohlen.</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Für die routinemäßige Anwendung des  $\beta$ 1-selektiven Betablockers Esmolol zeigte eine systematische Übersicht aus 10 qualitativ minderwertigen Studien (eine Meta-Analyse war nicht durchführbar), dass Esmolol die Herzfrequenz senken kann. Weitere Effekte, insbesondere auf die Morbidität oder Mortalität, waren nicht erkennbar.<sup>318</sup>

Im Gegensatz dazu zeigte eine prospektiv offene Studie von Morelli et al. eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit in der  $\beta$ 1-Blocker-Gruppe.<sup>319</sup> Diese Studie ist jedoch mit erheblichen Einschränkungen zu bewerten, so dass sie lediglich ein "Proof-of-Principle" der sicheren Herzfrequenzreduktion durch Esmolol darstellt. Trotzdem lassen die Ergebnisse dieser Studie einen Versuch der hämodynamischen Stabilisierung durch Frequenzsenkung unter bestimmten Bedingungen als gerechtfertigt erscheinen. Die aktuell vorhandene Literatur zu dieser Thematik ist widersprüchlich und die Evidenz für eine belastbare Aussage ist sehr gering, so dass zum jetzigen Zeitpunkt keine generelle Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz von  $\beta$ -Blockern bei Sepsis oder septischen Schock gegeben werden kann. Die oben genannte "Proof-of-Principle"-Studie (Morelli et al.) bedarf der Bestätigung in einer weiteren Studie.

## H. Corticosteroide

H.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<p><b>Wir schlagen vor, dass von einer Verwendung von intravenösem Hydrocortison bei der Behandlung von Patienten mit septischem Schock abgesehen wird, sofern eine adäquate Flüssigkeitstherapie und hoch dosierte Vasopressor-Therapie in der Lage sind, die hämodynamische Stabilität wiederherzustellen.</b></p> <p><b>Für den Fall, dass dies nicht erreichbar sein sollte, schlagen wir den Einsatz von intravenösem Hydrocortison bei einer Dosis von 200 mg pro Tag vor.</b></p>	
Evidenzqualität <b>niedrig</b>		
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Die Reaktion von Patienten mit septischem Schock auf die Flüssigkeits- und Vasopressor-Therapie scheint ein wichtiger Faktor bei der Auswahl von Patienten für eine optionale Hydrocortison-Therapie zu sein. Eine französische multizentrische RCT an Patienten mit septischem Schock, die nicht auf eine Vasopressor-Therapie ansprachen (systolischer Blutdruck < 90 mm Hg trotz Flüssigkeits- und Vasopressor-Therapie über einen Zeitraum von mehr als einer Stunde), zeigte einen signifikanten Schockrückgang und eine Reduzierung der Mortalitätsrate bei Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz (definiert als ein maximaler Anstieg des post-adrenocorticotropen Hormons (ACTH) Cortisol  $\leq 9 \mu\text{g/dl}$ ).<sup>320</sup> Zwei

kleinere RCTs zeigten ebenfalls signifikante Effekte in Bezug auf einen Schockrückgang mit einer Steroidtherapie.<sup>321 322</sup> Im Gegensatz dazu wies eine große europäische multizentrische Studie (CORTICUS), in die Patienten mit einem systolischen Blutdruck von < 90 mm Hg trotz einer angemessenen Flüssigkeitsersatztherapie oder einem Bedarf für Vasopressoren einbezogen wurden, ein geringeres Sterberisiko auf als die französische Studie und erbrachte keinen Nachweis für einen Mortalitätsvorteil bei Anwendung einer Hydrocortison-Therapie.<sup>323</sup> Es lag kein Unterschied in Bezug auf die Mortalität in den Gruppen vor, die entsprechend der ACTH-Reaktion stratifiziert wurden.

Diverse systematische Reviews haben die Nutzung von Niedrigdosis-Hydrocortison bei septischem Schock mit widersprüchlichen Ergebnissen untersucht. Annane et al.<sup>320</sup> analysierten die Ergebnisse von 12 Studien und errechneten eine signifikante Reduzierung der 28-tägigen Mortalität bei einer längeren Niedrigdosis-Behandlung bei erwachsenen Patienten mit septischem Schock (RR, 0,84; 95 % CI, 0,72–0,97; p = 0,02). Parallel dazu nutzten Sligl et al.<sup>324</sup> eine ähnliche Technik, identifizierten allerdings nur acht Studien für ihre Meta-Analyse, von denen sechs Studien über ein High-Level-RCT-Design mit einem geringen Verzerrungspotenzial verfügten. Im Gegensatz zu dem zuvor erwähnten Review ergab diese Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Mortalität (RR, 1,00; 95 % CI, 0,84–1,18). Beide Reviews bestätigten jedoch eine Verbesserung in Bezug auf den Schockrückgang bei der Verwendung von Niedrigdosis-Hydrocortison.

In jüngerer Zeit bezogen Annane et al 33 geeignete Studien (n = 4.268) in ein neues systematische Review ein.<sup>320</sup> Von diesen 33 Studien wiesen 23 Studien ein geringes Auswahlverzerrungspotenzial auf; 22 Studien verfügten über ein geringes Performance- und Detektionsverzerrungspotenzial; 27 Studien hatten ein geringes Attritionsverzerrungspotenzial und 14 Studien verfügten über ein geringes Risiko hinsichtlich einer selektiven Berichterstattung.

Corticosteroide reduzierten die 28-Tage-Mortalität (27 Studien; n = 3.176; RR, 0,87; 95 % CI, 0,76–1,00). Eine lange Behandlungseinheit mit Niedrigdosis-Corticosteroiden reduzierte die 28-Tage-Mortalität signifikant (22 Studien; RR, 0,87; 95 % CI, 0,78–0,97). Corticosteroide reduzierten auch die ITS-Mortalität (13 Studien; RR, 0,82; 95 % CI, 0,68– 1,00) und die Krankenhaus-Mortalität (17 Studien; RR, 0,85; 95 % CI, 0,73–0,98). Corticosteroide erhöhten den Anteil der Schockrückgänge zum Tag 7 (12 Studien; RR, 1,31; 95 % CI, 1,14–1,51) und zum Tag 28 (sieben Studien; n = 1.013; RR, 1,11; 95 % CI, 1,02– 1,21). Und schließlich wurde eine zusätzliche systematische Review von Volbeda et al veröffentlicht, in die insgesamt 35 Studien mit 4.682 randomisierten Patienten einbezogen wurden (mit Ausnahme von zwei Studien bestand bei allen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial).<sup>325</sup> Konträr wurde in dieser Review kein statistisch signifikanter Effekt auf die Mortalität bei allen untersuchten Steroid-Dosen im Vergleich zum Placebo festgestellt und auch bei keiner Intervention nach der maximalen Anzahl der Nachuntersuchungen. Die beiden Studien mit einem geringen Verzerrungspotenzial wiesen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied nach (Zufallseffektmodell RR, 0,38; 95 % CI, 0,06–2,42). Ähnliche Ergebnisse wurden in Untergruppen von Studien festgestellt, die entsprechend der Nutzung von Hydrocortison (oder eines äquivalenten Medikaments) bei hoher Dosis (> 500 mg) oder niedriger Dosis ( $\leq$  500 mg) stratifiziert worden waren (RR, 0,87; Studien-Sequenzanalyse [TSA]-angepasstes CI, 0,38–1,99 bzw. RR, 0,90; TSA-angepasstes CI, 0,49–1,67). Keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf die schwerwiegenden Nebenwirkungen (mit Ausnahme der Mortalität) wurden berichtet (RR, 1,02; TSA-angepasstes CI, 0,7–1,48). In Abwesenheit eines überzeugenden Nachweises für einen Nutzen sprechen wir eine schwache Empfehlung gegen die Nutzung von Corticosteroiden zur Behandlung von Patienten mit septischem Schock aus, sofern eine angemessene Flüssigkeits- und Vasopressor-Therapie in der Lage ist, die hämodynamische Stabilität wiederherzustellen.

In einer Studie war die Beobachtung einer potenziellen Interaktion zwischen der Steroidnutzung und einem ACTH-Test nicht statistisch signifikant.<sup>326</sup> Des Weiteren wurde kein Nachweis für diese Differenzierung zwischen auf die Therapie ansprechenden und nicht darauf ansprechenden Patienten in einer aktuellen multizentrischen Studie erbracht.<sup>323</sup> Stichprobenartige Überprüfungen des Cortisol-Spiegels könnten dennoch bei absoluter Nebenniereninsuffizienz hilfreich sein, es gibt jedoch keine Belege dafür, dass stichprobenartige Überprüfungen des Cortisolspiegels bei Patienten mit septischem Schock, bei denen eine relative Nebenniereninsuffizienz vorliegt (keine angemessene Stressreaktion), hilfreich sind. Cortisol-Immunoassays könnten den tatsächlichen Cortisol-Spiegel über- oder unterschätzen, was die Zuordnung der Patienten zu den auf die Therapie ansprechenden und nicht darauf ansprechenden Patienten beeinträchtigt.<sup>327</sup> Obwohl die klinische Signifikanz nicht eindeutig geklärt ist, wird inzwischen anerkannt, dass Etomidate die Hypothalamus-Nebennieren-Achse hemmt.<sup>328 329</sup> Des Weiteren hat eine Unteranalyse der CORTICUS-Studie ergeben, dass die Nutzung von Etomidate vor der Anwendung von Niedrigdosis-Steroiden mit einer Erhöhung der 28-Tage-Mortalitätsrate verbunden war.<sup>323</sup>

Es ist keine vergleichende Studie zwischen einem Behandlungsschema mit festgelegter Dauer und einem klinisch gesteuerten Behandlungsschema oder zwischen dem Ausschleichen und dem abrupten Absetzen von Steroiden vorhanden. Drei RCTs nutzten ein Behandlungsschema mit festgelegter Dauer<sup>321 323 326</sup> und in zwei RCTs wurde die Dosis verringert, nachdem der Schock abgeklungen war<sup>322 330</sup>. In vier Studien wurden die Steroide über einen Zeitraum von mehreren Tagen ausgeschlichen<sup>321 322 323 330</sup> und in zwei RCTs wurden die Steroide abrupt abgesetzt<sup>326 331</sup>. Eine Crossover-Studie zeigte hämodynamische und immunologische Rebound-Effekte nach der abrupten Absetzung der Corticosteroide.<sup>332</sup> Eine Studie wies keinen Unterschied in Bezug auf das Ergebnis bei Patienten mit septischem Schock

nach, wenn Niedrigdosis-Hydrocortison für 3 bis 7 Tage genutzt wurde. Daher empfehlen wir das Ausschleichen der Steroide, wenn Vasopressoren nicht mehr benötigt werden.<sup>333</sup>

Die Nutzung von Steroiden kann indiziert sein, wenn in der medizinischen Vorgeschichte eine Steroidtherapie oder eine Nebennierendysfunktion vorliegt. Ob jedoch Niedrigdosis-Steroide eine präventive Wirkung in Bezug auf die Reduzierung der Inzidenz von Sepsis und septischem Schock bei kritisch erkrankten Patienten haben, kann nicht beantwortet werden. Eine aktuelle große multizentrische Studie wies keine Reduzierung der Entwicklung von septischem Schock bei septischen Patienten nach, die Hydrocortison im Vergleich zu einem Placebo erhielten<sup>334</sup>. Daher sollten Steroide nicht bei septischen Patienten genutzt werden, um einem septischen Schock vorzubeugen. Derzeit laufen zusätzliche Studien, die möglicherweise zusätzliche Informationen liefern, welche künftig in der klinischen Praxis genutzt werden können.

Diverse randomisierte Studien zur Nutzung von Niedrigdosis-Hydrocortison bei Patienten mit septischem Schock meldeten einen signifikanten Anstieg von Hyperglykämien und Hypernatriämien<sup>326</sup> als Nebenwirkungen. Eine kleine prospektive Studie ergab, dass wiederholte Bolus-Anwendungen von Hydrocortison zu einem signifikanten Anstieg des Blutzuckers führten. Dieser Spitzenwert-Effekt war während einer kontinuierlichen Infusion nicht feststellbar gewesen. Des Weiteren wurde eine beträchtliche inter-individuelle Variabilität in Bezug auf diesen Blutzucker-Spitzenwert nach der Hydrocortison-Bolus-Therapie festgestellt.<sup>335</sup> Obwohl kein Zusammenhang zwischen einer Hyperglykämie und Hypernatriämie und den gemessenen Ergebnissen beim Patienten nachgewiesen werden konnte, beinhaltet eine gute Praxis Strategien zur Vermeidung und/oder Detektion dieser Nebenwirkungen.

## I. Blutprodukte

I.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, dass Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten bei septischen Patienten nur dann durchgeführt werden, wenn die Hämoglobin-Konzentration bei Erwachsenen auf einen Wert von &lt; 7,0 g/dl sinkt und keine Hinweise auf eine anämische Hypoxie wie z.B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktazidose, eingeschränkte Kompensationsmöglichkeiten wie z.B. koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, oder eine cerebrovaskuläre Insuffizienz oder eine akute Hamorrhagie vorliegen.</b>	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		
	<b>SSC-Leitlinien-adaptation; Abweichung des Evidenzgrades</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Nur eine große randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie evaluierte unterschiedliche Transfusionstrigger bei septischen Patienten. Diese TRISS-Studie (Transfusion Requirements In Septic Shock Trial) untersuchte eine Transfusionsschwelle von 7 g/dl gegenüber 9 g/dl bei Patienten mit septischem Schock nach der Aufnahme auf der ITS.<sup>336</sup> Die Ergebnisse zeigten eine ähnliche 90-Tage-Mortalität, ischämische Ereignisse und Nutzung von lebenserhaltenden Maßnahmen in beiden Behandlungsgruppen bei einer geringeren Anzahl von Transfusionen in der

Gruppe mit der niedrigeren Transfusionsschwelle. Bei Nachuntersuchungen ein Jahr nach Intensivaufenthalt fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bzgl. Mortalität und Lebensqualität.<sup>337</sup> In einer Post-hoc-Analyse der Patienten des TRISS-Trials zeigte sich auch bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen wie z.B. schwerer Lungenerkrankung oder malignen Erkrankungen kein Outcome-Unterschied zwischen beiden Transfusionstriggern. In der Post-hoc-Analyse fanden sich auch keine Outcome-Unterschiede bei Patienten mit elektiver vs. Notfall-Operationen und bei Patienten, die auch nach den neuen Sepsis 3-Definitionen einen septischen Schock aufwiesen.

In einer Meta-Analyse, die neben der TRISS-Studie noch zwölf Kohorten-Studien in die Auswertung einschloss, fanden sich auch keine Outcome-Unterschiede zwischen einer restriktiven und einer liberalen Transfusionsstrategie bei septischen Patienten.<sup>338</sup>

Eine einzelne Observationsstudie mit insgesamt 6.016 septischen Patienten fand sogar bei fehlender Mortalitätsreduktion eine vermehrte Häufung von nosokomialen Infektionen und schweren Hypoxämien bei einer liberaleren Transfusionsstrategie während der Intensivtherapie.<sup>339</sup>

In drei großen RCTs, die die Effektivität einer Early-Goal-Therapie bei septischen Patienten untersuchten, waren Erythrozytentransfusionen mit unterschiedlichen Hämatokritwerten ein Bestandteil einer umfassenderen Sepsis-Managementstrategie.<sup>340</sup> Weder in den einzelnen Studien noch in einer Meta-Analyse fand sich ein Hinweis auf eine Mortalitätsreduktion durch das Maßnahmenbündel, bei dem u.a. Erythrozytentransfusion mit enthalten waren, um eine Hämatokritkonzentration von über 30 % zu erreichen.

Die Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten haben eine besondere rechtliche Stellung, da in den

Richtlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Hämotherapie) nach § 18 TFG auf die vorliegenden Querschnitts-Leitlinien verwiesen wird.<sup>341</sup> Auch bei septischen Patienten sollten die Empfehlungen der deutschen Querschnitts-Leitlinie beachtet werden.

I.2	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, dass von der Verwendung von Erythropoetin zur Behandlung einer Anämie bei septischen Patienten abgesehen wird.</b>	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
		Konsensstärke: 100%;

**Begründung:** Es gibt bislang keine klinische Studie zur Nutzung von Erythropoietin speziell bei septischen Patienten. Die klinischen Studien zur Erythropoietin-Verabreichung an dem größeren Kollektiv an kritisch erkrankten Patienten zeigten einen kleinen Rückgang des Bedarfs für Erythrozyten-Transfusionen, ohne dass dies Auswirkung auf die Mortalität hatte.<sup>342</sup> <sup>343</sup> Der Effekt von Erythropoietin bei Sepsis und septischem Schock wird mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht vorteilhafter sein als bei anderen kritischen Erkrankungen. Die Verabreichung von Erythropoietin könnte aber mit einer erhöhten Inzidenz von thrombotischen Ereignissen bei kritisch erkrankten Patienten verbunden sein. Unabhängig von einer vorliegenden Sepsis oder einem septischen Schock können aber ggf. Grunderkrankungen des septischen Patienten vorliegen, bei denen eine Indikation zur Verwendung von Erythropoietin vorliegt.

I.3	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen vor, dass Plasma-präparate zur Korrektur von Gerinnungs-anomalien bei septischen Patienten NICHT genutzt werden, es sei denn es liegen aktive Blutungen vor oder es sind invasive Eingriffe geplant.</b>	
Evidenzgrad <b>sehr niedrig</b>		
	<b>SSC-Leitlinienmodifikation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** In Deutschland stehen vier verschiedene Plasmapräparationen zur klinischen Anwendung zur Verfügung (gefrorene Frischplasma (GFP), das Solvent-Detergent (SD)-behandelte Plasma (SDP), das Methylenblau-Licht-behandelte Plasma (MLP) sowie das lyophilisierte Humanplasma (LHP). Es finden sich in der medizinischen Literatur keine randomisierten klinischen Studien, die unterschiedliche Plasmasubstitutionsregime bzw. die Anwendung der unterschiedlichen Plasmapräparationen bei kritisch kranken Patienten untersucht haben. Aktuelle Empfehlungen basieren hauptsächlich auf Expertenmeinungen, die besagen, dass Plasmapräparationen gegeben werden können, wenn eine dokumentierte Störung der plasmatischen Gerinnung vorhanden ist (Koagulopathie mit Quickwerten < 50% oder APTT > 45 s und/oder Fibrinogenspiegel < 1 g/l) und eine aktive Blutung vorliegt bzw. wenn invasive Prozeduren oder Operationen geplant werden. Plasma sollte bei Vorliegen dieser Voraussetzungen in einer Dosierung von 15-20 ml/kg Körpergewicht rasch transfundiert werden.<sup>341</sup>

I.4	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen eine prophylaktische Thrombozyten-transfusion bei fehlenden weiteren Blutungsrisiken erst bei Thrombozyten-zahlen &lt; 10.000/µl vor. In Abhängigkeit von geplanten Operationen oder anderen invasiven Maßnahmen, dem Vorliegen einer aktiven Blutung oder der Einnahme von Medikamenten, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen, kann eine Thrombozyten-transfusion aber auch schon bei Thrombozyten-zahlen von 20.000/µl bis zu 100.000/µl erforderlich sein.</b>	
Evidenzgrad <b>sehr niedrig</b>		
	<b>SSC-Leitlinienmodifikation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Es sind keine RCTs zu prophylaktischen Thrombozytentransfusionen bei septischen oder kritisch erkrankten Patienten bekannt. Spezifische Empfehlungen zur prophylaktischen oder therapeutischen Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei septischen Patienten können deswegen nicht ausgesprochen werden. Wir empfehlen auf der Basis der Querschnitts-Leitlinien der BÄK zur Therapie mit Blutkomponenten eine prophylaktische bzw. therapeutische Thrombozytentransfusion bei septischen Patienten durchzuführen.<sup>341</sup>



## J. Immunglobuline

J.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen vor, dass von der Verwendung von intravenösen Immunglobulinen bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock abgesehen wird.</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 % Enthaltungen: 3	

**Begründung:** Eine große multizentrische RCT (n= 624)<sup>344</sup> bei erwachsenen Patienten erbrachte keinen Mortalitäts-senkenden Effekt einer IVIgG-Gabe. Die aktuelle Cochrane-Meta-Analyse<sup>345</sup> differenziert zwischen Standard-Immunglobulinen (polyklonales IVIgG) und IgM-angereichertem polyklonalem Ig (IVIgGMA). In zehn Studien mit IVIgG (1.430 Patienten) betrug die 28-Tage- bis 130-Tage-Sterblichkeit in der IVIgG-Gruppe 29,6 % und in der Placebo-Gruppe 36,5 % (RR 0,81; 95%KI 0,70-0,93). Für die sieben Studien mit IVIgGMA (528 Patienten) lag die 28-Tage- bis 60-Tage-Sterblichkeit in der IVIgGMA-Gruppe bei 24,7 % und in der Placebo-Gruppe bei 37,5 % (RR 0,66; 95 %KI 0,51-0,85). Die Aussagekraft wurde für die IVIgG-Studien als niedrig eingestuft, basierend auf dem Bias-Risiko und der vorhandenen Heterogenität. Für die IVIgGMA-Studien wurde die Aussagekraft als mittelgradig eingestuft, basierend auf dem Bias-Risiko. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich auch in anderen Meta-Analysen.

Diese Ergebnisse sind im Einklang mit denjenigen älterer Meta-Analysen<sup>346 347</sup> anderer Cochrane-Autoren. Eine dieser systematischen Reviews<sup>347</sup> hatte 21 Studien eingeschlossen und eine Mortalitätssenkung durch die IgGabe gezeigt (RR 0,77; 95 %KI 0,68-0,88). Allerdings

war diese Mortalitätssenkung bei der Auswertung nur der hochwertigen Studien (insgesamt 763 Patienten) nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich (RR 1,02; 95 %KI 0,84-1,24). In ähnlicher Weise fanden Laupland et al<sup>346</sup> eine signifikante Letalitätssenkung durch IVIg (OR 0,66; 95 %KI 0,53-0,83; p<0,005), diese war aber bei Berücksichtigung nur der qualitativ hochwertigen Studien nicht mehr signifikant (OR 0,96; 95 %KI 0,71-1,3; p=0,78). Zwei ebenfalls ältere Meta-Analysen<sup>348 349</sup> mit weniger strengen oder fehlenden Qualitätskriterien zur Bias-Erkennung fanden eine signifikante Mortalitätssenkung. Weiterhin muss festgestellt werden, dass es bei Sepsis-Patienten keinen IgG-Plasmaspiegel-Grenzwert gibt, unterhalb dessen eine Substitution mit IVIgG die Prognose verbessert.<sup>350</sup>

Die meisten IVIg-Studien sind klein, und einige haben ein hohes Bias-Risiko. Die einzige große Studie – durchgeführt mit IVIgG – zeigte keinen Effekt.<sup>344</sup> Die getrennte Betrachtung der Studien mit IVIgGMA und IVIgG weist eine signifikante Heterogenität auf. Indirektheit und Publikations-Bias wurden zwar in Betracht gezogen, aber nicht zur Bewertung dieser Empfehlung herangezogen. Der geringe Evidenzgrad führte zur Klassifizierung als „schwache Empfehlung“. Die statistische Information der Studien mit hoher Qualität unterstützt nicht die Annahme eines günstigen Effekts des polyklonalen IVIg. Die Leitlinienexperten regen die Durchführung großer multizentrischer Studien zur Evaluierung der Wirksamkeit weiterer polyklonaler IV-Immunglobulin-Präparate bei Patienten mit Sepsis an.

Einen Schritt in diese empfohlene Richtung ging die Phase II-CIGMA-Studie<sup>351</sup> mit der Gabe eines neuen, doppelt so hoch angereicherten IgM (23 %)-Immunglobulinpräparates (Trimodulin; Fa. Biotest) bei 160 Patienten mit beatmungspflichtiger ambulant erworbener Pneumonie (sCAP). Zwar war der primäre Endpunkt – Anzahl der Ventilator-freien Tage innerhalb der ersten 28 Tage – nicht signifikant unterschiedlich; ermutigende Ergebnisse der Post-hoc-Analysen in Subgruppen führten

immerhin zur Planung einer entsprechenden Phase III Studie.

### K. Blutreinigung

K.1	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	<b>Wir empfehlen, dass von Blutreinigungstechniken außerhalb von klinischen Studien abgesehen wird.</b>	
	<b>SSC-Leitlinienmodifikation</b>	
	Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 %	

**Begründung:** Bei der Blutreinigung kommen diverse Techniken zum Einsatz, wie z.B. die Hochvolumen-Hämofiltration und Hämoadsorption (oder Hämo-perfusion), wo Sorbenzien, die entweder Endotoxin oder Zytokine entfernen, in Kontakt mit dem Blut gebracht werden. Weitere Verfahren sind: der Plasma-Austausch oder die Plasma-Filtration, über die Plasma vom Vollblut getrennt, entfernt und durch herkömmliche Kochsalzlösung, Albumin oder gefrorenes Frischplasma ersetzt wird sowie das Hybridsystem: die kombinierte Plasma-Filtration-Adsorption (Coupled plasma filtration adsorption, CPFA), bei der die Plasma-Filtration und -Adsorption über eine Harzkartusche kombiniert wird, die Zytokine entfernt.

Sofern diese Modalitäten der Blutreinigung im Vergleich zur konventionellen Behandlung untersucht wurden, waren die dazu durchgeführten Studien klein und nicht verblindet und verfügten über ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Patientenauswahl war uneindeutig und unterschied sich in Abhängigkeit von den verschiedenen Techniken. Bei der Hämoadsorption handelt es sich um die am genauesten untersuchte Technik, insbesondere mit Polymyxin B-immobilisierten,

auf Polystyren basierten Fasern zur Entfernung von Endotoxin aus dem Blut. Eine vor kurzem durchgeführte Meta-Analyse zeigte einen vorteilhaften Effekt auf die Gesamtmortalität bei Verwendung dieser Technik.<sup>352</sup> Dieser Effekt beruht jedoch auf einer Reihe von Studien, die in einem einzigen Land (Japan) durchgeführt wurden, und zwar hauptsächlich von einer einzigen Forschungsgruppe. Eine aktuelle große RCT, welches an Patienten mit Peritonitis im Zusammenhang mit einer Organperforation innerhalb von zwölf Stunden nach einer Not-OP durchgeführt wurde, wies keinen Vorteil einer Polymyxin B-Hämo-perfusion in Bezug auf die Mortalität und das Organversagen im Vergleich zur Standardbehandlung nach.<sup>353</sup> Der Schweregrad der Erkrankung der Studienpatienten war jedoch insgesamt gering, wodurch die Ergebnisse limitiert sind. Aktuell beendet wurde ein multizentrische RCT, welche eine stärkere Evidenz im Hinblick auf diese Technik zur Verfügung stellen könnte.<sup>354</sup> Die Auswertung der 449 eingeschlossenen Patienten, die alle einen nachgewiesenen, erhöhten Endotoxin-Spiegel im Blut hatten, ergab keinerlei Vorteil der Behandlung bezüglich der Sterblichkeit, auch nicht in einer vordefinierten Untergruppe mit besonders schwerem Organversagen.<sup>355</sup>

Wenige RCTs evaluierten die Plasma-Filtration als Monotherapie oder in Kombination mit einer Adsorption zur Zytokin-Entfernung (CPFA). Eine aktuelle RCT, in der die CPFA mit der Standardbehandlung verglichen wurde, ist wegen mangelnder Machbarkeit abgebrochen worden.<sup>356</sup> Etwa die Hälfte der Patienten, die randomisiert der CPFA zugeordnet wurden, waren nicht wirksam behandelt, hauptsächlich wegen eines clottings im extrakorporalen Kreislauf, was an der CPFA-Umsetzbarkeit zweifeln lässt.

Schließlich bleiben noch aktuelle Studien zu Zytokin-Adsorbentien (Hersteller: CytoSorbents) zu erwähnen. Hier gab es 2018 und Anfang 2019 die ersten beiden kleinen RCTs; vorher bestand die spezifische klinische Literatur ausschließlich aus Einzelfallberichten oder Fallserien. Beide Studien waren nicht gepowert, um einen Outcome-



Vorteil darzustellen. In der deutschen Studie von 2018 war zudem das Ziel einer besseren IL-6-Elimination nicht nachweisbar.<sup>357</sup> In der ungarischen Studie von 2019 gibt es Hinweise auf einen rascheren Abfall des Procalcitonin-Werts in der behandelten Gruppe.<sup>358</sup>

In Anbetracht all dieser Einschränkungen ist die Evidenz sehr gering, was die Entscheidung gegen oder für Blutreinigungstechniken betrifft. Es werden weitere Studien benötigt, um den klinischen Nutzen von Blutreinigungstechniken zu klären.

### L. Antikoagulanzen

L.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, dass von der Verwendung von Antithrombin zur Behandlung von Patienten mit Sepsis und septischem Schock abgesehen wird.</b>	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Antithrombin ist das häufigste gerinnungshemmende Mittel, das im Plasma zirkuliert. Der Rückgang der diesbezüglichen Plasmaaktivität zu Beginn der Sepsis korreliert mit einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) und einer schlechten Prognose. Eine Phase-III-Studie zu Hochdosis-Antithrombin bei Erwachsenen mit Sepsis und septischem Schock sowie systematische Reviews von Antithrombin bei kritisch erkrankten Patienten wiesen keinen vorteilhaften Effekt in Bezug auf die Gesamtmortalität nach. Antithrombin wurde mit einem erhöhten Blutungsrisiko in Zusammenhang gebracht.<sup>359 360</sup> Obwohl Post-hoc-Untergruppenanalysen von Patienten mit Sepsis im Zusammenhang mit DIC eine bessere Überlebensrate bei Patienten nachwies, die Antithrombin erhielten, kann dieser Wirkstoff

nicht empfohlen werden, bis nicht weitere klinische Studien durchgeführt wurden.

L.2	Statement	2018
	<b>Wir sprechen keine Empfehlung hinsichtlich der Verwendung von Thrombomodulin oder Heparin zur Behandlung von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock aus.</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Die meisten RCTs zu rekombinantem löslichem Thrombomodulin waren auf Sepsis im Zusammenhang mit DIC ausgerichtet und ein systematischer Review deutete auf einen vorteilhaften Effekt auf die Überlebensrate ohne eine Erhöhung des Blutungsrisikos hin.<sup>361 362</sup> Eine Phase-III-RCT wird momentan bei sepsis-assoziiertem DIC durchgeführt. Zwei systematische Reviews deuteten auf einen potenziellen Überlebensvorteil bei der Nutzung von Heparin bei Patienten mit Sepsis hin, ohne dass eine Zunahme von großen Blutungen vorlag.<sup>363</sup> Die Gesamtauswirkung bleibt jedoch ungewiss, und Heparin kann nicht empfohlen werden, bevor nicht weitere RCTs durchgeführt worden sind.

### M. Invasive Beatmung

Im folgenden Kapitel fassen wir knapp die S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ zusammen. Die in der S3-Leitlinie abgegebenen Empfehlungen zu Patienten mit ARDS umfassen in der Mehrheit Patienten mit Sepsis, septischem Schock und/oder einer Pneumonie und erfüllen somit die Kriterien der Sepsis-3. Allerdings ist in diesem Kontext keine Studie bekannt, die sich spezifisch mit septischen Patienten befasst hat.

Im Folgenden werden die aus Sicht der Leitlinienkommission der S3-Leitlinie „Sepsis“ wesentlichen Empfehlungen der S3-Leitlinie „Beatmung“ für Patienten mit Sepsis und septischem Schock mit der entsprechenden Evidenz beschrieben und um einige Empfehlungen der SSC-Leitlinie ergänzt. Der Aufbau des vorliegenden Textes ist der SSC-Leitlinie angepasst. Für weitergehende Informationen und insbesondere für die detaillierte Bewertung der zu Grunde liegenden Evidenz verweisen wir auf die Langfassung der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“

M.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b> Evidenzgrad <b>moderat</b>	<b>Wir empfehlen die Beatmung von Patienten mit ARDS mit einem <math>V_T \leq 6</math> ml/kg Standard-Körpergewicht (KG). (Tabelle 1, Anhang)</b>	
	<b>Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung</b>	
	Konsensstärke: 100%	

**Begründung:** Mehrere Meta-Analysen<sup>364 365</sup> von RCTs, die eine Beatmung mit kleinem  $V_T$  oder niedrigem endinspiratorischen Atemwegsdrucks ( $PEI < 30$  cm H<sub>2</sub>O (die in einem  $V_T < 7$  ml/kg KG resultierten) gegen eine Beatmung mit  $V_T$  10 bis 15 ml/kg KG mit und ohne Änderung des positiven endexpiratorischen Drucks (Positive End-Expiratory Pressure, PEEP) verglichen haben, zeigen eine Reduktion der Sterblichkeit bei adulten (> 16 Jahre) invasiv beatmeten Patienten mit ARDS.<sup>366 367 368</sup>

Die aktuelle internationale Leitlinie der SSC empfiehlt zur Beatmung bei Patienten mit ARDS, die eine schwerere Sepsis bzw. einen septischen Schock aufweisen, ein  $V_T \leq 6$  ml/kg Standard-KG (starke Empfehlung, hohe Qualität der Evidenz), um einen  $PEI < 30$  cm H<sub>2</sub>O anzustreben (starke Empfehlung, moderate Qualität der Evidenz).

Aufgrund dieser nachgewiesenen Reduktion der Sterblichkeit von Patienten mit ARDS durch eine Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina bei fehlendem Nachweis von relevantem Schaden vergibt die Leitlinienkommission eine starke Empfehlung für die Beatmung von invasiv beatmeten Patienten mit ARDS mit einem Tidalvolumen  $V_T \leq 6$  ml/kg Standard-KG. Die Anwendung von  $V_T \leq 6$  ml/kg Standard-KG, um einen  $PEI < 30$  cm H<sub>2</sub>O zu erreichen, kann in unterschiedlichem Ausmaß zur Hyperkapnie und respiratorischer Azidose führen. Die resultierende Hyperkapnie und respiratorischer Azidose wurden in den RCTs in unterschiedlichem Ausmaß toleriert und therapiert.<sup>364</sup> Hyperkapnie und respiratorische Azidose können bei kritisch kranken Patienten den intrakraniellen Druck erhöhen, eine pulmonale Hypertension und eine myokardiale Depression verstärken sowie den renalen Blutfluss reduzieren.<sup>369</sup> Bei Patienten, bei denen aufgrund der Grunderkrankung eine Hyperkapnie und respiratorische Azidose vermieden werden sollen, ist daher Nutzen und Risiko der Reduktion des  $V_T$  individuell zu bewerten.<sup>370</sup>

M.2	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b> Evidenzgrad <b>moderat</b>	<b>Wir empfehlen die invasive Beatmung von Patienten ohne ARDS mit einem <math>V_T</math> von 6 - 8 ml/kg Standard-KG.</b>	
	<b>Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Mehrere Meta-Analysen belegen eine Reduktion der Beatmungsdauer bzw. der postoperativen pulmonalen Komplikationen (PPC) durch die Anwendung von kleinen  $V_T$  (6 bis 8 ml/kg Standard-KG) bei adulten (> 16 Jahre) Patienten ohne ARDS, die entweder intraoperativ oder auf der ITS invasiv beatmet wurden.<sup>371 372 373</sup> Zudem zeigte eine Meta-Analyse eine Dosis-Wirkungs-Beziehung

zwischen dem Auftreten von PPC und der Größe des VT ( $R_2 = 0,39$ ).<sup>373</sup> Aufgrund des nachgewiesenen Nutzens für den Patienten und fehlender Hinweise auf relevante Risiken erteilt die Leitlinienkommission eine starke Empfehlung für die invasive Beatmung von Patienten ohne ARDS mit einem VT von 6 - 8 ml/kg Standard-KG. Die Anwendung von VT von 6 bis 8 ml/kg Standard-KG kann auch bei Patienten ohne ARDS in unterschiedlichem Ausmaß zur Hyperkapnie und respiratorischer Azidose führen.<sup>372</sup> Hyperkapnie und respiratorische Azidose können bei kritisch kranken Patienten den intrakraniellen Druck erhöhen, eine pulmonale Hypertension und myokardiale Depression verstärken sowie den renalen Blutfluss reduzieren.<sup>374</sup> Bei Patienten, bei denen aufgrund der Grunderkrankung eine Hyperkapnie und respiratorische Azidose vermieden werden sollen, sind daher Nutzen und Risiko der Reduktion des VT individuell zu bewerten.<sup>375</sup>

M.3	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, bei der invasiven Beatmung von Patienten mit ARDS den endinspiratorischen Atemwegsdruck (<math>P_{EI}</math>) <math>\leq</math> 30 cm H<sub>2</sub>O zu halten.</b>	<b>Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung</b>
Evidenzgrad <b>moderat</b>		
	Konsensstärke: 100 %	

M.4	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen vor, bei der invasiven Beatmung von Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz einen endinspiratorischen</b>	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		

	<b>Atemwegsdruck (<math>P_{EI}</math>) <math>\leq</math> 30 cm H<sub>2</sub>O zu halten.</b>
	<b>Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung</b>
	Konsensstärke: 100 %

M.5	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen vor, bei der invasiven Beatmung eine inspiratorische Druckdifferenz (Driving Pressure) von <math>\leq</math> 15 cm H<sub>2</sub>O anzustreben</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		
	<b>Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung; Abweichung des Evidenzgrades</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** In einer qualitativ hochwertigen Cochrane-Meta-Analyse<sup>376</sup> wurde der Effekt einer lungenprotektiven Beatmung bei Patienten mit ARDS analysiert. Insgesamt wurden sechs RCTs in die Meta-Analyse einbezogen, nur bei drei Studien war in der Kontrollgruppe ein erhöhter endinspiratorischer Druck bei der Beatmung der Patienten notwendig.<sup>367 368 377 378 379</sup> Bei insgesamt 1.009 Patienten aus diesen 3 Studien zeigte sich in der Interventionsgruppe (511 Patienten) mit der Reduktion des  $P_{EI}$  auf  $\leq$  30 cm H<sub>2</sub>O ein relatives Risiko von 0,74 [0,63; 0,87] bezüglich der Sterblichkeit<sup>367 379</sup>. Die absolute Reduktion der Sterblichkeit betrug 10,7 %. Für die analysierten sekundären Outcome-Parameter Beatmungsdauer, Verweildauer auf ITS und Inzidenz eines Multiorganversagens,

aber auch für Lebensqualität und kognitives Outcome ist die Datenlage ungenügend.

Trotz der aktuell noch offenen Frage, ob der inspiratorische Beatmungsdruck Hauptdeterminante oder nur ein Resultat anderer Parameter – wie beispielsweise PEEP, Tidalvolumen und Compliance bei der lungenprotektiven Beatmung sowie der Schwere der Erkrankung – ist, spricht die Leitlinienkommission in Abwägung von Nutzen und Schaden eine starke Empfehlung zur Limitierung des endinspiratorischen Beatmungsdrucks  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O bei Patienten mit ARDS und eine schwache Empfehlung bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz aus, da ein Nutzen für die Mehrzahl der Patienten angenommen werden kann.

Das Konzept des „driving pressure“ (inspiratorische Druckdifferenz) und dessen Limitierung auf  $\leq 15$  cmH<sub>2</sub>O – bisher nur auf retrospektiven Daten<sup>380</sup> bzw. einer großen prospektiven Beobachtungsstudie<sup>381</sup> beruhend – hat die Leitlinienkommission in der Abwägung von Nutzen und Schaden zu einer diesbezüglichen (schwachen) Empfehlung veranlasst. Bei adipösen Patienten oder Patienten mit einem erhöhten intraabdominellen Druck kann gegebenenfalls ein höherer endinspiratorischer Druck bis zu 35 cm H<sub>2</sub>O notwendig werden. Während pathophysiologische Überlegungen dies zu rechtfertigen scheinen, da der transpulmonale Druck unter diesen Umständen reduziert sein kann<sup>382</sup>, existieren keine prospektiv randomisierten Studien, welche die Unbedenklichkeit eines solchen Vorgehens belegen.

Für die Beatmung von Patienten unter Extrakorporalverfahren wird aufgrund theoretischer Annahmen eine weitere Reduktion des Plateaudrucks<sup>383</sup> und des „driving pressure“<sup>384</sup> angestrebt. Prospektiv randomisierte Studien, die hierfür Grenzen untersucht haben, fehlen jedoch bisher.

M.6	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, invasiv beatmete Patienten mit einem PEEP NICHT unter 5 cm H<sub>2</sub>O zu beatmen.</b>	
Evidenzgrad <b>sehr niedrig</b>		
	<b>Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

M.7	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, Patienten mit ARDS mit einem höheren PEEP zu beatmen.</b>	
Evidenzgrad <b>hoch</b>		
	<b>Adaptation S3-Leitlinie Beatmung</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

M.8	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen vor, für die orientierende Einstellung des PEEP eine der im einleitenden Abschnitt dieses Kapitels in der S3-Leitlinie „Beatmung“ vorgeschlagenen bettseitigen Methoden anzuwenden. Unter Berücksichtigung der einfachen Anwendbarkeit schlagen wir orientierend die Einstellung nach der ARDS-Network Tabelle vor. (Tabelle 1, Anhang)</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		

	<b>Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung</b>
	Konsensstärke: 77 %

### **Begründung:**

#### *Patienten ohne ARDS*

Pathophysiologische Überlegungen legen nahe, Patienten nicht mit einem PEEP von weniger als 5 cmH<sub>2</sub>O invasiv zu beatmen. Entsprechend lautende Empfehlungen werden in mehreren Leitlinien im Sinne einer Expertenmeinung ausgesprochen<sup>385 386 387 388</sup> und wurden beispielsweise in den Kontrollgruppen der oben erwähnten RCTs zur Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina auch ausnahmslos angewendet. Die aktualisierte Version der SSC-Leitlinie enthält keine allgemeine Empfehlung zur Anwendung von PEEP.<sup>2</sup> Eine wirklich fundierte Evidenz für diese Empfehlung bestand bisher nicht.

Trotz der bisher fehlenden Nachweise positiver Effekte einer Beatmung mit mindestens 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP beim Patienten ohne ARDS auf kritische Outcome-Parameter wie Überleben und ITS-Verweildauer vergibt die Leitlinienkommission aufgrund der nachgewiesenen positiven Effekte auf Oxygenierung und Lungen-Compliance und wegen fehlender Hinweise auf relevante Risiken eine starke Empfehlung für die Anwendung von mindestens 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP bei invasiv beatmeten Patienten ohne respiratorisches Versagen auf der ITS.

#### *Patienten mit ARDS*

Die aktualisierte Version der SSC-Leitlinie 2016 vergibt eine schwache Empfehlung zur Anwendung höherer statt niedriger PEEP-Level in adulten Patienten mit schwerem ARDS (schwache Empfehlung, moderate Qualität der Evidenz).<sup>2</sup>

Der Effekt einer invasiven Beatmung mit höherem PEEP (typischerweise 12-15 cmH<sub>2</sub>O und höher) im Vergleich zu einer konventionellen PEEP-Einstellung (typischerweise 5-10 cmH<sub>2</sub>O) bei Patienten mit

einem ARDS wurde anhand von qualitativ hochstehenden systematischen Übersichtsarbeiten/Meta-Analysen (SR/MA) untersucht<sup>389 390 391 392 393 394</sup>, die auf RCTs basieren<sup>395 396 397 398 392 399 400</sup>.

Die Erkenntnisse aus diesen Studien bzw. Meta-Analysen lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die Kombination aus hohem PEEP und niedrigem V<sub>T</sub> (um 6 ml/kg KG) ist gegenüber einer Beatmung mit niedrigem PEEP (und hohem oder niedrigem V<sub>T</sub>) mehrheitlich mit einer signifikant besseren ITS-, Krankenhaus- und (teilweise) Tag-28 Überlebensrate verbunden.<sup>401 402 398 394 390</sup>

Eine invasive Beatmung mit einem höheren PEEP verbessert die Oxygenierung (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Ratio) signifikant an Tag 1 und 3<sup>390 397 403</sup> und ist nicht mit einer höheren Rate an Barotraumata verbunden<sup>394 404 392 405 390</sup> bzw. geht in Kombination mit einem niedrigen Tidalvolumen sogar mit einer geringeren Rate an Barotraumata einher.<sup>406 398</sup> Allerdings vermag eine invasive Beatmung mit höherem PEEP weder die Aufenthaltsdauer auf der ist noch die Beatmungsdauer signifikant zu verkürzen bzw. die Anzahl an beatmungsfreien Tagen zu erhöhen.<sup>390 394</sup>

Ob bei invasiver Beatmung die Wahl eines höheren PEEP per se zu pulmonalen Langzeitschäden führt, kann aufgrund der derzeitigen Studienlage nicht beantwortet werden. Ebenfalls sind keine Studien bekannt, welche den Einfluss einer Beatmung mit höherem PEEP (per se) auf das Langzeitüberleben und die Lebensqualität untersucht haben.

#### *Patienten mit erhöhten ICP*

Es sind derzeit keine kontrollierten Studien bekannt, welche bei Patienten mit ARDS und erhöhtem ICP den Effekt eines unterschiedlich hohen PEEPs auf Überleben, neurologischen Outcome, usw. untersucht haben. Die in Reviews<sup>407</sup> zum Ausdruck gebrachten Expertenmeinungen sprechen sich in solchen Situationen für die Wahl eines höheren PEEPs unter kontinuierlicher Kontrolle von ICP und zerebralem Perfusionsdruck (CPP) aus.

Von den verschiedenen Möglichkeiten der Einstellung eines für den individuellen Patienten adäquaten PEEP-Niveaus ist aus Sicht der LL-Gruppe die Anwendung der ARDS-Network-Tabelle die am häufigsten verwendete und zugleich einfachste Methode; sie lässt aber individuelle atemmechanische Begebenheiten unberücksichtigt. Gleichzeitig ist die Qualität der zugrundeliegenden Evidenz für die Einstellung eines individuell adäquaten PEEP sowie für konkret für die Auswahl der Methode als gering einzuschätzen.

Daher gibt die Leitlinienkommission hier eine schwache Empfehlung für diese Methode als orientierende Hilfe zur Einstellung eines adäquaten PEEP-Niveaus.

Aufgrund der erwähnten Nebenwirkungen sind bei Patienten mit instabiler Herzkreislauffunktion Nutzen und Risiko eines höheren PEEP individuell zu bewerten. Ebenso sind bei Patienten mit regional unterschiedlicher Ausprägung des ARDS der Nutzen (Rekrutierung atelektatischer Lungenareale, Verminderung von Scherstress) und das Risiko (Überdehnung weniger betroffener Lungenareale mit konsekutiver Totraumventilation) bei der Applikation eines höheren PEEP zu berücksichtigen.

M.9	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patienten mit ARDS keine Rekrutierungsmanöver (RM) durchzuführen.</b>	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		
	<b>Zusätzliche DSG-Leitlinien-Empfehlung</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

M.10	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen bei invasiv beatmeten Patienten mit ARDS keine Durchführung von Rekrutierungsmanövern mit endinspiratorischen Drücken über 50 cm H<sub>2</sub>O.</b>	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		
	<b>Zusätzliche DSG-Leitlinien-Empfehlung</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** In der aktualisierten Version der SSC-Leitlinie 2016 wird eine schwache Empfehlung für die Anwendung von Rekrutierungsmanövern (RM) in adulten Patienten mit Sepsis-induziertem schwerem ARDS gegeben (schwache Empfehlung, moderate Qualität der Evidenz). Die Autoren beziehen sich auf eine ältere Meta-Analyse aus dem Jahr 2008, geben im Hintergrundtext jedoch später einschränkend an, dass ausgewählte Patienten mit schwerer Hypoxämie von Rekrutierungsmanövern im Verbindung mit hohem PEEP profitieren könnten und bezeichnen die Evidenz für einen routinemäßigen Einsatz als gering.<sup>2</sup> Die hier verabschiedete Empfehlung beruht auf der Bewertung einer aktuellen Meta-Analyse von 10 prospektiv randomisierten Studien, die den Einfluss von RM auf die Krankenhaussterblichkeit zusammenfasst.<sup>408</sup> Bei den insgesamt 1.594 Patienten mit ARDS führten RM im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikant geringeren Krankenhaussterblichkeit von 36 % in der RM Gruppe gegen 42 % in der Kontrollgruppe (RR 0,84; 95 % CI 0,74-0,95; I<sup>2</sup>=0 %). Die Durchführung von RM war dabei nicht mit einer höheren Inzidenz von Barotraumen assoziiert, senkte aber nicht die Notwendigkeit der Durchführung von Rescue-Therapien wie ECMO oder NO-Inhalation. Die meisten eingeschlossenen Studien fanden keine Unterschiede in der Beatmungsdauer sowie in



der Dauer des ITS- oder Krankenhausaufenthaltes; diese Variablen ließen sich wegen uneinheitlicher Erfassung jedoch nicht systematisch auswerten.

Die RM waren in der Mehrzahl der berücksichtigten Studien der Meta-Analyse Teil eines studienspezifischen Maßnahmenbündels zur Optimierung der Beatmung (u.a. wurden die folgenden Maßnahmen mit der Durchführung von RM gepaart: intermittierende Bauchlage, inhalative Gabe von NO, kontinuierliche Muskelrelaxation). Somit ist der Effekt auf die Krankenhaussterblichkeit nur indirekt auf RM zurückzuführen. Zudem wurden in den verschiedenen Studien unterschiedliche Formen von Rekrutierungsmanövern durchgeführt, wodurch die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist. Die eingeschlossenen Studien zeigten zum überwiegenden Teil ein hohes Bias-Risiko, da z.B. Informationen über Randomisierung in 5 Studien fehlten. Die Sub-Meta-Analyse der 3 Studien, welche ein niedriges Bias-Risiko trugen, konnte für die Anwendung von RM keinen Überlebensvorteil zeigen.<sup>408</sup>

Im Oktober 2017 verglich eine randomisierte multizentrische Untersuchung bei 1.010 Patienten mit moderatem und schwerem ARDS die Anwendung eines Rekrutierungsmanövers mit anschließender PEEP Einstellung nach der besten Compliance des respiratorischen Systems (Rekrutierungsmanöver + hohe PEEP Gruppe) gegenüber einer maschinellen Beatmung ohne Anwendung eines Rekrutierungsmanövers und der PEEP-Einstellung nach der niedrigen FiO<sub>2</sub>/PEEP-Tabelle des ARDS-Network (Kontroll-Gruppe)<sup>409</sup>. PEEP Einstellung nach der besten Compliance des respiratorischen Systems resultierte in einem höheren PEEP-Niveau. Im Rahmen des Rekrutierungsmanövers wurde ein PAW > 50 cm H<sub>2</sub>O angewandt. In der Rekrutierungsmanöver + hohe PEEP Gruppe verstarben 277 der 501 Patienten (55,3 %) und in der Kontroll-Gruppe 251 der 509 Patienten (49,3 %) bis zum Tag 28 (HR, 1,20; 95 % CI, 1,01-1,42; P = 0,041). Verglichen mit der Kontroll-Gruppe, zeigte Rekrutierungsmanöver + hohe PEEP Gruppe eine erhöhte Sterblichkeit nach 6-Monaten (65,3 % vs 59,9 %; HR, 1,18; 95

% CI, 1,01-1,38; P = 0,04), geringere Anzahl beatmungsfreier Tage (5,3 vs 6,4; Differenz, -1,1; 95 % CI, -2,1 bis -0,1; P = 0,03), und ein erhöhtes Risiko für ein Barotrauma (5,6 % vs 1,6 %; Differenz, 4,0 %; 95 % CI, 1,5 % -6,5 %; P=0,001). Die ITS- und Krankenhausverweildauer unterschieden sich nicht. Damit ergab sich für die Anwendung eines Rekrutierungsmanövers mit einem PAW > 50 cm H<sub>2</sub>O und anschließender PEEP Einstellung nach der besten Compliance des respiratorischen Systems bei Patienten mit ARDS eine Übersterblichkeit

M.11	Statement	2018
	<b>In der S3-Leitlinienkommission „Beatmung“ besteht erklärter Dissens darüber, ob bei erwachsenen Patienten nach akutem Abfall des Atemwegsdrucks (z.B. durch Diskonnektion, Bronchoskopie) und konsekutiver akuter Hypoxämie ein RM vorzuschlagen ist.</b>	
	<b>Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Die Evidenz beschränkt sich auf 2 kleine Studien mit Untersuchungen physiologischer Surrogatparameter im „Cross-over“-Design. Eine Erhöhung des inspiratorischen Drucks während Absaugmanövern konnte einen Abfall des Lungenvolumens weitgehend verhindern.<sup>410</sup> RM nach offenem Absaugen verhinderte einen längerfristigen Abfall der arteriellen Oxygenierung und des Lungenvolumens.<sup>411</sup>

Aufgrund der sehr geringen Qualität der Evidenz war es das Ziel der Diskussion in der Leitlinienkommission einen Expertenkonsens zu formulieren. Aufgrund der Heterogenität der Expertenmeinungen innerhalb der Leitlinienkommission erklären die Mitglieder

zur Frage der Anwendung von RM nach akutem Atemwegsdruckabfall den einen expliziten Dissens. Es bleibt damit dem klinischen Anwender vorbehalten, eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung zu dieser Frage durchzuführen.

M.12	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, dass die Bauchlage bei Patienten mit ARDS und Einschränkung der arteriellen Oxygenierung (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> &lt; 150) durchgeführt werden soll.</b>	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		
	<b>SSC-Leitlinienadaptation sowie Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung unter Anlehnung an die S2e-Leitlinie Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen 2015<sup>412</sup></b>	
	Konsensstärke: 92 %	

M.13	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen vor, dass ein Bauchlagerungsintervall von mindestens 16 Stunden angestrebt werden soll. Die Bauchlagerung sollte frühzeitig erwogen und nach Indikationsstellung</b>	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		

	<b>unverzüglich umgesetzt werden.</b>
	<b>Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung unter Anlehnung an die S2e-Leitlinie Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen 2015<sup>412</sup></b>
	Konsensstärke: 92 %

**Begründung:** Die Empfehlungen M.12 und M.13 stellen eine Adaptation der S2e-Leitlinie zur Lagerungstherapie dar. Die Behandlung des Themas folgt grundsätzlich der S2e-Leitlinie: „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen - Revision 2015“<sup>413</sup>, allerdings wurden eine Cochrane-Analyse<sup>414</sup> und eine systematische Übersicht<sup>415</sup>, die nach Redaktionsschluss der Quelleitlinie erschienen, hier mit aufgenommen. Die Cochrane-Analyse von Bloomfield et al.<sup>414</sup> sieht einen möglichen Überlebensvorteil durch Anwendung der Bauchlage für diejenigen Patientengruppen, welche entweder frühzeitig nach Auftreten des Lungenversagens in die Bauchlage gebracht wurden oder einer prolongierten Bauchlagerung unterzogen wurden oder zu Beginn der Maßnahme eine schwere Hypoxämie aufwiesen. Zu einem vergleichbaren Fazit kommen Park et al. in ihrer Meta-Analyse bisher durchgeführter randomisierter Studien.

In einer im Jahr 2013 publizierten multizentrischen Studie im prospektiv-randomisierten Design<sup>416</sup> wurden 237 Patienten mit moderatem oder schwerem ARDS frühzeitig (< 48 h) nach Auftreten der Erkrankung in die Bauchlage gebracht (16 h oder mehr täglich für ca. 7 Tage), während die Patienten der Kontrollgruppe in Rückenlage behandelt



wurden. Alle Patienten wurden lungenprotektiv beatmet und in der Frühphase des ARDS wurde eine Muskelrelaxation mit cis-Atracurium vorgenommen. Die 90-Tage-Sterblichkeit betrug 23,6 % in der Bauchlagerungsgruppe und 41 % in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ,  $OR = 0,44$ ). Die Inzidenz an Komplikationen war nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen, aber Patienten der Kontrollgruppe wiesen eine signifikant höhere Inzidenz an kardialen Arrhythmien auf. (Qualität der Evidenz 1a). In mehreren Meta-Analysen<sup>417 77</sup> und einer aktuellen Cochrane-Analyse<sup>414</sup> wurde gezeigt, dass bei Patienten mit ARDS ( $PaO_2/FiO_2 < 150$ ) und lungenprotektiver Beatmungsstrategie die frühe Anwendung prolongierter Bauchlagerung zu einer signifikanten Senkung der Sterblichkeit im Vergleich zur Rückenlagerung führt (Qualität der Evidenz 2b). Bei Patienten mit ARDS und einem  $PaO_2/FiO_2$ -Verhältnis  $< 150$  wies die Nutzung der Bauchlage im Vergleich zur Rückenlage innerhalb der ersten 36 Stunden nach Intubation, wenn diese über einen Zeitraum von  $> 16$  Stunden pro Tag aufrechterhalten wurde, eine verbesserte Überlebensrate auf<sup>418 419</sup>.

Folgende Komplikationen wurden während der Bauchlagerung beschrieben: Gesichtssödeme (20 – 30 %), Druckulzera in den Bereichen Gesicht/Hornhaut, Becken, Knie (ca. 20 %), „Nicht-Toleranz“ während Bauchlagerung (= Husten, Pressen, Beatmungsprobleme ca. 20 %), Herzrhythmusstörungen (ca. 5 %), Mamillennekrosen, Druckulzera der Tibiavorderkante (Einzelberichte), Tubus- oder Katheterdislokationen (ca. 1-2 %) und Nervenschäden. Die retrospektive Analyse der multizentrischen randomisierten Studie von Guerin et al. wies eine höhere Inzidenz von Druckstellen und Hautulzera in der Bauchlagerungsgruppe (14,3/1000 Beatmungstage) im Vergleich zur Rückenlage auf (7,7/1000 Beatmungstage,  $p = 0,002$ ).<sup>277</sup>

Die frühzeitig nach Entwicklung/Diagnose eines schweren ARDS begonnene und ausreichend lange durchgeführte Bauchlagerung ist mit einem hohen zu erwartenden Patientennutzen verknüpft. Das in den Studien und Meta-

Analysen beschriebene Risikoprofil ist vertretbar und beherrschbar. Voraussetzung hierfür ist die interdisziplinär-routinierte Anwendung mit Kenntnis der Ein- und Ausschlusskriterien, der sicheren praktischen Durchführung sowie der frühzeitigen Identifikation besonderer Risikopatienten und -konstellationen.

Für Patienten mit akuten abdominalen Erkrankungen kann derzeit aufgrund mangelnder Untersuchungen keine Empfehlung bezüglich Art und Dauer einer Bauchlagerung abgegeben werden. Patienten mit abdominaler Adipositas (CT-Definition: sagittaler abdominaler Durchmesser  $\geq 26$  cm) entwickelten während länger dauernder Bauchlagerung (im Mittel 40 h) im Vergleich zu Patienten ohne ähnliche Konfiguration signifikant häufiger ein Nierenversagen (83 % vs. 35 %,  $p < 0,01$ ) und signifikant häufiger eine hypoxämische Hepatitis (22 % vs. 2 %,  $p = 0,015$ ).<sup>420</sup>

Bauchlagerung kann bei akuten traumatischen oder nicht-traumatischen zerebralen Läsionen einen Anstieg des intrakraniellen Drucks und (bei unveränderter Hämodynamik) eine Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes bewirken. Allerdings kann die durch die Bauchlagerung induzierte Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches die zerebrale Oxygenierung steigern.

M.14	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen NICHT die Hochfrequenz-beatmung bei erwachsenen Patienten mit ARDS.</b>	
Evidenzgrad <b>hoch</b>		<b>Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung</b>
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Zwei Meta-Analysen zeigen keine Reduktion der Krankenhaus- bzw. 30 Tage-Sterblichkeit und z.T. eine längere Beatmungs-

sowie Intensivbehandlungsdauer durch die Anwendung von High Frequency Oscillation Ventilation (HFOV) bei vornehmlich adulten (> 18 Jahre) Patienten mit moderatem und schwerem ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ ).<sup>421 422</sup> Ein aktuelles RCT<sup>423</sup> zeigt keine Änderung der 30 Tage-Letalität, während ein anderes aktuelles RCT<sup>424</sup> eine Zunahme der Krankenhaus-Letalität mit HFOV beobachtete. Vor diesem Hintergrund wird die Anwendung der HFOV bei Patienten mit ARDS nicht empfohlen (Empfehlungsgrad stark).

M.15	Statement	2018
	<b>Wir können derzeit keine Empfehlung für oder gegen die Ermöglichung der Spontanatmung bei Patienten in der Frühphase (<math>\leq 48\text{h}</math>) eines schweren ARDS abgeben.</b>	
	<b>Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Obwohl ein RCT<sup>425</sup> eine Reduktion der Hazard Ratio (HR) für die 90-Tage-Letalität, der 28-Tage-Letalität, der Inzidenz eines Pneumothorax und eine Zunahme der Anzahl an beatmungsfreien und organversagensfreien Tage durch die Gabe von hochdosiertem Cisatracurium in den ersten 48 h zeigte, kann die Blockade von Spontanatmung durch die Gabe von Muskelrelaxantien in der Frühphase des schweren ARDS nicht generell empfohlen werden. Dies ist begründet durch die methodologischen Mängel, die insbesondere die Teststärke (Power) aber auch Einschlusskriterien, eine nicht leitliniengerechte tiefe Analgosedierung in beiden Behandlungsgruppen, eine hochdosierte fixe Muskelrelaxation mit Cisatracurium ohne Train-of-Four-Überwachung und die Gabe von Cisatracurium in der Hälfte der Patienten in der Placebogruppe sowie eine nicht nachvollziehbare überhöhte Inzidenz eines Pneumothorax in der Placebogruppe betreffen.<sup>426 427</sup> Kritisch muss auch der Hinweis der S3-

Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin<sup>426</sup> gewertet werden, dass die deutliche Übersedierung die Letalität in beiden Behandlungsgruppen negativ beeinflusst haben könnte.<sup>428 429</sup> Zentral ist zu betonen, dass im vorliegenden RCT in beiden Untersuchungsgruppen kein relevanter Spontanatmungsanteil bei den Patienten vorlag und somit das RCT neutral zu der gestellten Frage ist. Im Gegensatz zur vorliegenden RCT<sup>425</sup> weist eine andere Studie nach kompletter Zwerchfellinaktivität von 18 bis 69 h eine ausgeprägte Zwerchfellatrophie mit nachfolgender Zwerchfelldysfunktion und erschwerten Entwöhnung von der Beatmung nach.<sup>430</sup> Andererseits erlauben Studien zur Spontanatmung mit APRV/BIPAP an Patienten mit leichtem und moderatem ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \geq 100$ )<sup>431</sup> oder retrospektive Beobachtungsstudien keine Aussage, dass eine erhaltene Spontanatmung hinsichtlich des VALI unbedenklich bei schwerem ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100$ ) ist. Ein neueres RCT an 138 Patienten mit moderatem und schwerem ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  mm Hg  $122 \pm 47$ ) zeigte eine kürzere Beatmungs- und ITS-Verweildauer mit erhaltener Spontanatmung<sup>432</sup>. Zudem war die Sterblichkeitsrate auf der ITS mit früher Spontanatmung zwar nicht signifikant geringer (19,7 % versus 34,3 %;  $P = 0.053$ ) aber assoziiert mit einer Verbesserung der arteriellen Oxygenierung, der respiratorischen Compliance und einem niedrigeren PEI sowie einem geringeren Bedarf an Analgosedierung ( $P < 0.05$ ).

Daher ist derzeit aus Sicht der LL-Gruppe unklar, ob die Ermöglichung von Spontanatmung oder eine hochdosierte Gabe von Muskelrelaxantien in den initialen 48 h für Patienten mit schwerem ARDS mehr Nutzen oder mehr Risiko bzw. Schaden bedeutet. Somit kann zu dieser Frage aktuell keine Empfehlung abgegeben werden. Bei Patienten, bei denen aufgrund der Grunderkrankung eine Spontanatmung vermieden werden soll (z.B. erhöhter intrakranieller Druck, Rechtsherzversagen, etc.) ist daher Nutzen und Risiko der Blockade von Spontanatmung durch Einsatz einer

Muskelrelaxation individuell zu bewerten. Die S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin <sup>426</sup> empfiehlt die Muskelrelaxation zurückhaltend zu indizieren, auf den kürzest möglichen Zeitraum zu beschränken und mit einem adäquaten Monitoring der Relaxierungstiefe als auch des Sedierungs- und Analgesiegrades zu begleiten. Dazu wird nochmals im Unterkapitel 5.1 Stellung genommen.

M.16	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>moderat</b>	<b>Wir schlagen vor, frühzeitig (innerhalb der ersten 48 Stunden nach Intubation) eine unterstützende Beatmung zur Ermöglichung von Spontanatmung mit Ausnahme des schweren ARDS einzusetzen.</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		
	<b>Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** In RCTs mit Patienten mit mildem und moderatem ARDS <sup>428 433</sup> als auch bei Patienten mit akutem respiratorischen Versagen <sup>434</sup> wurde mit assistierter Spontanatmung im Vergleich zu einer kontrollierten Beatmung eine Reduktion des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts, eine Verbesserung der arteriellen Oxygenierung und des HZVs, eine Reduktion der Analgosedierung oder eine Reduktion der Beatmungsdrücke bei vergleichbarer Oxygenierung bzw. einer verbesserten CO<sub>2</sub>-Elimination beobachtet. Diese kleineren RCTs und eine internationale Kohortenstudie mit Propensity Score basiertem Matchingalgorithmus <sup>435</sup> weisen bei Patienten mit mildem und moderatem ARDS oder akuter respiratorischer Insuffizienz auf keine höhere Rate von beatmungsassoziierten Komplikationen oder höhere ITS- oder

Krankenhausletalität infolge einer erhaltenen Spontanatmung hin. Ein neueres RCT an 138 Patienten mit moderatem und schweren ARDS (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> mm Hg 122±47) wurde eine initial erhaltene Spontanatmung unter APRV/BIPAP mit einer volumenkontrollierten Beatmung mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg standardisiertem KG (Low VT Ventilation; LOVT) verglichen.<sup>432</sup> APRV wurde mit einem hohen Beatmungsdruck (Phigh) von < 30 cmH<sub>2</sub>O und einem niedrigen Beatmungsdruck (Plow) von 5 cmH<sub>2</sub>O durchgeführt. Verglichen mit der LTV Gruppe, war in der APRV Gruppe die Anzahl der beatmungsfreien Tage höher [19 (interquartile range; IQR) 8–22 vs. 2 (IQR 0–15); P < 0,001] und die Verweildauer auf ITS kürzer (P = 0.003). Die Sterblichkeitsrate auf der ITS betrug in der APRV Gruppe 19,7 % versus 34,3 % in der LTV Gruppe (P = 0.053) und war assoziiert mit einer Verbesserung der arteriellen Oxygenierung, der respiratorischen Compliance und einem niedrigeren end-inspiratorischen Druck sowie einem geringeren Bedarf an Analgosedierung (P < 0.05).

Dennoch liegen keine multizentrischen RCTs mit adäquater Patientenzahl vor, die den primären Endpunkt Letalität bzw. die Inzidenz von VALI untersuchten und damit den Vorteil einer frühzeitigen assistierten Beatmung belegen.

Allerdings empfiehlt auch die S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin <sup>426</sup> ein protokollbasiertes Sedierungsregime, das spontan atmende, möglichst wache und kooperative Patienten, die die intensivmedizinisch erforderlichen Maßnahmen gut tolerieren (RASS 0/-1), anstrebt. Dies ist nur durch eine frühzeitige unterstützende Beatmung möglich. Eine zu tiefe Analgosedierung kann zu einer erhöhten Sterblichkeit beitragen und soll daher vermieden werden.

Aufgrund der aktuellen Datenlage, welche Nachweise für eine Verbesserung wichtiger, aber nicht kritischer Endpunkte (Verbesserung Oxygenierung, Reduktion der Beatmungsdrücke und verminderter Sedierungsbedarf) bei gleichzeitig fehlenden relevanten Risiken liefert und unter Berücksichtigung der Empfehlungen

der S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement schlägt die Leitlinienkommission daher frühzeitig eine unterstützende Beatmung zur Ermöglichung von Spontanatmung bei respiratorischer Insuffizienz mit Ausnahme des schweren ARDS vor (Empfehlungsgrad: schwach). Bei Patienten, bei denen aufgrund der Grunderkrankung eine Spontanatmungsaktivität vermieden werden soll (z.B. erhöhter intrakranieller Druck, Rechtsherzversagen, etc.) ist Nutzen und Risiko einer assistierten Beatmung individuell kritisch zu bewerten.

M.17	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>  Evidenzgrad <b>moderat</b>	<b>Wir empfehlen keine intravenöse und inhalative Gabe von Beta-2-Mimetika zur Prophylaxe oder zur adjunktiven Therapie bei Patienten mit ARDS.</b>	
	<b>Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Eine Meta-Analyse über drei prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte Studien mit intravenösem oder inhalativen beta-2-Mimetika Salbutamol / Albuterol konnte keinen Vorteil für beta-2-Mimetika als adjuvante Therapie beim ARDS zeigen (28 Tage Sterblichkeit RR 1.04 (0.5-2.16 95 % CI), I<sup>2</sup> 83 %, p 0.92). Darüber hinaus treten in den mit beta-2-Mimetika behandelten Patienten signifikant mehr unerwünschte Ereignisse (Tachykardien und Arrhythmien) auf.<sup>436</sup> Die Qualität der in die Meta-Analyse eingegangen Studien wurde aufgrund niedrigem Bias-Risiko und in Bezug auf die beatmungsfreien Tage und organversagensfreie Tage als hoch eingeschätzt.

Die aktualisierte Version der SSC 2016 enthält eine starke Empfehlung gegen die Anwendung von Beta-2-Mimetika bei Patienten mit ARDS

ohne Bronchospasmus (starke Empfehlung, moderate Qualität der Evidenz).<sup>437</sup> Aufgrund des fehlenden Nutzens bei gleichzeitigen deutlichen Hinweisen für einen möglichen Schaden durch die Gabe von Beta-2-Mimetika bei Patienten mit ARDS und zudem hoher Qualität der zugrundeliegenden Evidenz vergibt die Leitlinienkommission eine starke Empfehlung gegen diese Therapie.

Die Empfehlung bezieht sich nicht auf invasiv beatmete Patienten mit einer akuten durch einen Bronchospasmus verursachten Atemwegsobstruktion. Im Falle einer solchen akuten oder akut auf chronischen obstruktiven Störung (Bronchospasmus) bei invasiv beatmeten Patienten besteht die Indikation zur inhalativen Applikationen von Beta-2 Mimetika (z.B. über Vernebler). Hierzu verweisen wir auf die entsprechenden Behandlungsleitlinien für Patienten mit COPD (chronic obstructive pulmonary disease) bzw. Asthma bronchiale <sup>438</sup>, welche sich zurzeit in Überarbeitung befinden.

M.18	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>  Evidenzgrad <b>moderat</b>	<b>Wir empfehlen bei adulten Patienten, die länger als 24 Stunden invasiv beatmet wurden, ein Protokoll zur Entwöhnung von der invasiven Beatmung (Weaning-Protokoll) anzuwenden, um standardisiert die Bewertung der Entwöhnungsbereitschaft (Readiness to Wean) zu evaluieren, die Spontanatmungsversuche (Spontaneous Breathing Trial) durchzuführen und die Kriterien zur Beendigung der invasiven Beatmung bzw. Extubation/ Dekanülierung zu überprüfen.</b>	

	<b>Adaptation der S3-Leitline Beatmung</b>
	Konsensstärke: 100 %

**Begründung:** Mehrere Meta-Analysen zeigen eine Reduktion der Beatmungs-, der Weaning- und der Intensivbehandlungsdauer durch die Anwendung von standardisierten Weaning-Protokollen bei adulten (> 18 Jahre) maschinell beatmeten Patienten im Rahmen der Intensivbehandlung.<sup>439 440</sup>

Alle Meta-Analysen belegen, dass die Anwendung von standardisierten Weaning-Protokollen nicht mit einer Zunahme von Komplikationen oder nachteiligen Auswirkungen wie z.B. erhöhte Rate an Weaningversagen, Re-Intubation, Tracheotomie assoziiert ist.<sup>439</sup>

Mehrere Meta-Analysen zeigen bei neurologischen bzw. neurochirurgischen Patienten keine Reduktion der Beatmungs-, der Weaning- und der Intensivbehandlungsdauer durch die Anwendung von standardisierten Weaning-Protokollen.<sup>439 441 440</sup> Für den Einsatz von Weaning-Protokollen bei dieser Patientengruppe kann somit aktuell kein Vorteil, aber auch kein Nachteil gesehen werden.

Für Patienten im prolongierten Weaning (Erfolgreiches Weaning nach >3 SBT bzw. >7 Tage Beatmungsdauer) findet sich eine unzureichende Studienlage, weshalb keine Empfehlung für den Einsatz von Weaning-Protokollen abgegeben werden kann.<sup>442</sup>

M.19	Statement	2018
	<b>Wir sprechen keine Empfehlung hinsichtlich der Verwendung einer nicht-invasiven Beatmung bei Patienten mit Sepsis-induziertem ARDS aus.</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Die NIV könnte Vorteile bei sepsisinduziertem Lungenversagen haben, wie z.B. bessere Kommunikationsfähigkeit, reduzierter Sedierungsbedarf und die Vermeidung einer Intubation. Eine NIV könnte jedoch die Nutzung eines niedrigen Atemzugvolumens oder das Erreichen von angemessenen PEEP-Werten ausschließen, beides Beatmungsstrategien handelt, für die ein Nutzen sogar bei leichtem bis schwerem ARDS nachgewiesen wurde.<sup>443 444</sup> im Gegensatz zu Indikationen wie dem kardiogenen Lungenödem oder einer Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), wo die NIV-Nutzung nur kurzzeitig erfolgt, dauert es bei ARDS oft Tage oder Wochen, bis eine Besserung eintritt, und eine länger andauernde NIV-Nutzung kann zu Komplikationen führen, wie z.B. eine Schädigung der Gesichtshaut, einer ungenügenden Nahrungszufuhr und einer mangelhaften Erholung der Atemmuskulatur.

Einige kleine RCTs haben einen Vorteil bei der NIV-Nutzung bei leichtem ARDS oder ARDS im Frühstadium oder hypoxischem De-novo-Lungenversagen nachgewiesen; diese Studien wurden jedoch an stark selektierten Patienten-Populationen durchgeführt.<sup>445 446</sup> In jüngerer Zeit verglich ein größeres RCT an Patienten mit hypoxämischem Lungenversagen die NIV mit der traditionellen Sauerstofftherapie oder der High-Flow-Nasenkanüle.<sup>447</sup> Diese Studie wies eine verbesserte 90-Tage-Überlebensrate mit High-Flow-Sauerstoff im Vergleich zur Standardtherapie oder NIV auf; die NIV-Technik war jedoch nicht standardisiert und die Erfahrung der Studienzentren variierte. Obwohl High-Flow-Sauerstoff hier nicht adressiert wird, ist es möglich, dass diese Technik künftig eine größere Rolle bei der Behandlung von hypoxischem Lungenversagen und ARDS spielen wird.

Angesichts der Ungewissheit, ob die Kliniker ARDS-Patienten identifizieren können, bei denen sich eine NIV vorteilhaft auswirken könnte, haben wir keine Empfehlung für oder gegen diese Maßnahme ausgesprochen. Falls die NIV-Methode bei Patienten mit ARDS genutzt wird, empfehlen wir eine engmaschige Überwachung des Atemzugvolumens.



M.20	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen die Anwendung von protokollbasierten Spontanatmungsversuchen bei mechanisch beatmeten Patienten mit Sepsis.</b>	
Evidenzgrad <b>hoch</b>		
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Tägliche spontane Atmungsversuche bei sorgfältig ausgewählten Patienten reduzieren die Dauer der mechanischen Beatmung und die Entwöhnungsdauer sowohl in individuellen Studien als auch in der gepoolten Analyse der individuellen Studien.<sup>448 449 439</sup> Diese Atmungsversuche sollten in Verbindung mit einem spontanen Aufwachversuch durchgeführt werden.<sup>450</sup> Die erfolgreiche Absolvierung von spontanen Atmungsversuchen führt zu einer hohen Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen frühzeitigen Absetzens der mechanischen Beatmung bei nachweislich minimaler Schädlichkeit.

## N. Sedierung und Analgesie

N.1	Empfehlung	2018
<b>Expertenkonsens</b>	<b>Wir empfehlen die Minimierung einer kontinuierlichen oder diskontinuierlichen Sedierung bei beatmeten Sepsis-Patienten bis zu festgelegten Titrationsendpunkten. Der Zielwert auf der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) für alle intensivmedizinisch behandelten Patienten ist außerhalb von speziellen Indikationen 0/-1.</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation; Zusätzliche DSG-Ergänzung</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Die Eingrenzung der Nutzung einer Sedierung bei kritisch erkrankten beatmeten Patienten reduziert die Dauer der mechanischen Beatmung und die Aufenthaltsdauer auf der ITS und im Krankenhaus und ermöglicht eine frühere Mobilisierung.<sup>451 452</sup> Während diese Daten aus Studien stammen, die an einem großen Spektrum an kritisch erkrankten Patienten durchgeführt wurden, besteht wenig Grund zur Annahme, dass bei septischen Patienten nicht die gleichen Vorteile nachweisbar sind.

Diverse Strategien haben nachweislich die Nutzung von Sedativa und damit die Dauer der mechanischen Beatmung reduzieren können. Durch das Pflegepersonal gesteuerte Protokolle, die eine Sedierungsskala beinhalten, führen mit großer Wahrscheinlichkeit zu besseren

Ergebnissen; allerdings hängt der Nutzen von der vorhandenen lokalen Gewohnheiten und der Praxis ab.<sup>453 454</sup> Eine andere Option für die systematische Begrenzung des Einsatzes von Sedierungsmaßnahmen ist die bevorzugte Verabreichung von intermittierend anstelle von kontinuierlich verabreichten Sedativa.<sup>455 456</sup> Eine tägliche Sedationsunterbrechung (Daily Sedation Interruption, DSI) war mit verbesserten Ergebnissen in einer monozentrischen randomisierten Studie im Vergleich zur Standardbehandlung verbunden.<sup>449</sup> Allerdings wurde in einer multizentrischen RCT kein Vorteil im Zusammenhang mit einer DSI festgestellt, wenn die Patienten unter Nutzung eines Sedierungsprotokolls behandelt wurden. Zudem war dieses mit erhöhtem Aufwand für das Pflegepersonal verbunden.<sup>457</sup> Eine vor kurzem durchgeführte Cochrane-Meta-Analyse ergab keine starke Evidenz dafür, dass eine DSI die Dauer der mechanischen Beatmung, die Mortalität, die Aufenthaltsdauer auf der ITS oder im Krankenhaus sowie die Nebenwirkungsraten oder den Medikamentenverbrauch von kritisch erkrankten Patienten reduziert. Allerdings ist die Interpretation dieser Ergebnisse durch eine hohe klinische Heterogenität limitiert.<sup>458</sup>

Eine andere Strategie besteht in der primären, alleinigen Nutzung von Opioiden und der Vermeidung von Sedativa, wobei in einer monozentrischen Studie nachgewiesen wurde, dass diese Strategie bei der Mehrheit der beatmeten Patienten realisierbar und mit einer schnelleren Entwöhnung von der mechanischen Beatmung verbunden war.<sup>459</sup> Weiterhin kann die Nutzung von schnell wirkenden Medikamenten, wie z.B. Propofol und Dexmedetomidin, zu besseren Ergebnissen führen als die Verwendung von Benzodiazepinen.<sup>460 461 462</sup> Die aktuellen Leitlinien zu Schmerzen, Unruhe und Delirium enthalten weitere Angaben zur Umsetzung des Sedierungs-Managements, einschließlich nicht-pharmakologischer Ansätze für das Management von Schmerzen, Unruhe und Delirium.<sup>463</sup>

Unabhängig von der Herangehensweise steht ein großer Umfang an Evidenz zur Verfügung,

welche den Vorteil einer Begrenzung der Sedierung bei Patienten demonstriert, die eine mechanische Beatmung benötigen und bei denen keine Kontraindikationen vorliegen. Dementsprechend sollte dies die Best Practice für alle kritisch erkrankten Patienten sein, einschließlich der Patienten mit Sepsis.

Im Vergleich zur SSC-Leitlinie, die als Einzelempfehlung vorschlägt, eine „kontinuierliche oder diskontinuierliche Sedierung zu minimieren und Sedierungsprotokolle mit spezifischen Sedierungszielen anzustreben“, empfiehlt die deutsche Leitlinie bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit höchstem Empfehlungsgrad außerhalb spezifischer Indikationen (z.B. therapeutische Sedierung im Rahmen eines erhöhten intrakraniellen Drucks, Bauchlagerungstherapie im Rahmen des ARDS) ein Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)-Zielwert von 0/-1 .

Hinsichtlich der angewandten Methodologie zur Festlegung von Evidenzstärken unterscheidet sich die DAS-Leitlinie von der der SSC. In der deutschen Leitlinie kam das „Oxford Level of Evidence (Oxford LoE)“ zum Einsatz. In der SSC-Leitlinie handelt es sich um ein unegradetes Best-Practice-Statement.

Zur Diagnostik und Behandlung von Agitation, Schmerzen und Delir sowie zum Einsatz von Sedativa wurde im Jahre 2015 die aktualisierte S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ (AWMF-Nr. 001/012, gültig bis 30.08.2020) veröffentlicht.<sup>464</sup> Sie ist unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), sowie unter Beteiligung weiterer 15 medizinischer Fachgesellschaften entwickelt und verabschiedet worden. Die Empfehlungen dieser nationalen Leitlinie gelten für Deutschland.

## O. Blutzuckerkontrolle

O.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b> Evidenzqualität <b>hoch</b>	<p><b>Wir empfehlen einen protokollierten Ansatz für das Blutzuckermanagement bei ITS-Patienten mit Sepsis, bei denen die Insulindosisgabe beginnt, wenn zwei aufeinanderfolgende Messungen einen Blutzuckerspiegel von &gt;180mg/dl ergeben. Bei diesem Ansatz sollte bevorzugt ein oberer Blutzuckerspiegel von ≤180mg/dl statt eines oberen Zielblutzuckerspiegels von ≤110mg/dl angestrebt werden.</b></p>	
	<p><b>SSC-Leitlinienadaptation</b></p>	
	<p>Konsensstärke: 100 % Enthaltung: 1</p>	

O.2	Empfehlung	2018
<b>Expertenkonsens</b>	<p><b>Wir empfehlen, dass die Blutzuckerwerte alle 1 bis 2 Stunden kontrolliert werden, bis die Blutzuckerwerte und die Insulininfusionsraten stabil sind. Danach sollte alle 4 Stunden eine Kontrolle bei Patienten erfolgen, die Insulininfusionen erhalten.</b></p>	

	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %

**Begründung:** Eine große monozentrische RCT aus dem Jahr 2001 demonstrierte eine Reduzierung der ITS-Mortalität bei einer intensivierten intravenösen Insulin-Behandlung (Leuven-Protokoll) mit einem Blutzucker-Zielwert von 80–110 mg/dl.<sup>465</sup> Eine zweite randomisierte Studie zu einer intensivierten Insulin-Therapie unter Verwendung des Leuven-Protokolls umfasste internistischen ITS-Patienten auf drei internistischen ITS mit einer erwarteten Aufenthaltsdauer auf der ITS von mehr als drei Tagen. In dieser Studie lag keine Reduzierung der Gesamtmortalität vor.<sup>466</sup> Seit diese zwei Studien veröffentlicht wurden, sind diverse RCTs<sup>467 468 469 470 471 472 473 474</sup> und Meta-Analysen<sup>475 476 477 478 479 480 481</sup> zur intensivierten Insulin-Therapie durchgeführt worden. Die RCTs untersuchten gemischte Populationen von chirurgischen und internistischen ITS-Patienten und wiesen nach, dass eine intensivierte Insulin-Therapie zu keinem signifikanten Rückgang der Mortalität führte, die NICE-SUGAR-Studie erbrachte sogar einen Nachweis für einen Anstieg der Sterblichkeit<sup>482</sup>. Alle Studien zeigten eine viel höhere Inzidenz einer schweren Hypoglykämie (Glucose ≤ 40 mg/dl) (6 %–29 %) bei der Durchführung einer intensivierten Insulin-Therapie auf. Diverse Meta-Analysen bestätigten, dass eine intensivierte Insulin-Therapie bei chirurgischen, medizinischen oder gemischten ITS-Patientenpopulationen nicht mit einem Mortalitätsvorteil verbunden ist. Die Meta-Analyse von Song et al<sup>481</sup> evaluierte ausschließlich septische Patienten und ergab, dass eine intensivierte Insulin-Therapie nicht zu einer Veränderung der 28-Tage- oder 90-Tage-Letalität führt und mit einer höheren Inzidenz von Hypoglykämien verbunden ist. Schwellenwert für die Initiierung eines Insulin-Protokolls sind in der NICE-SUGAR Studie Blutzuckerwerte > 180 mg/dl mit einem oberen Blutzucker-Zielwert von < 180 mg/dl. Die NICE-SUGAR-Studie ist die größte und bisher überzeugendste Studie zur Blutzuckerkontrolle



bei Intensivpatienten, da in diese zahlreiche ITS und Krankenhäuser sowie eine sehr heterogene Patientenpopulation einbezogen wurden. Diverse medizinische Organisationen, einschließlich der American Association of Clinical Endocrinologists, der American Diabetes Association, der American Heart Association, dem American College of Physicians und der Society of Critical Care Medicine haben Konsenserklärungen zur glykämischen Kontrolle von Krankenhauspatienten veröffentlicht<sup>483 484</sup>. Diese Erklärungen beinhalten im Allgemeinen avisierte Blutzucker-Zielwerte zwischen 140 und 180 mg/dl. Da keine Evidenz vorliegt, die belegen würde, dass sich Zielwerte zwischen 140 und 180 mg/dl von Zielwerten zwischen 110 bis 140 mg/dl unterscheiden, wird in den vorliegenden Empfehlungen ein oberer Blutzucker-Zielwert von  $\leq 180$  mg/dl genutzt, ohne einen unteren Zielwert festzulegen, mit Ausnahme der Hypoglykämie. Engere Wertebereiche, wie z.B. 110–140 mg/dl können bei ausgewählten Patienten angemessen sein, wenn diese Zielwerte ohne signifikante Hypoglykämie erreicht werden können<sup>483 485</sup>. Bei der Behandlung sollten Hyperglykämien ( $> 180$  mg/dl), Hypoglykämien und große Schwankungen der Blutzuckerwerte vermieden werden, da dieses mit einer höheren Mortalität in Zusammenhang gebracht wurde<sup>486 487 488 489 490 491</sup>. Die Fortsetzung von Insulin-Infusionen, insbesondere beim Absetzen der Ernährungsmaßnahmen, wurde als Risikofaktor für eine Hypoglykämie identifiziert<sup>492</sup>. Eine ausgewogene Ernährung könnte mit einem reduzierten Risiko für eine Hypoglykämie verbunden sein<sup>493</sup>. Eine Hyperglykämie und Glukose-Variabilität scheint nicht im Zusammenhang mit erhöhten Mortalitätsraten bei Diabetes-Patienten im Vergleich zu Nicht-Diabetes-Patienten zu stehen<sup>494 495 496</sup>. Patienten mit Diabetes und chronischer Hyperglykämie, Niereninsuffizienz im Endstadium könnten höhere Blutzucker-Wertebereiche benötigen<sup>497 498</sup>.

O.3	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen die bevorzugte Verwendung von arteriellem Blut gegenüber kapillärem Blut für die patientennahen Testverfahren unter Verwendung von Blutzuckermessgeräten vor, falls die Patienten über arterielle Katheter verfügen sollten.</b>	
Evidenzqualität <b>niedrig</b>		
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 90 %	

Diverse Faktoren können die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Point-of-Care-Testverfahren des kapillären Blutzuckers beeinflussen, zu denen der Typ und das Modell des verwendeten Geräts, die Nutzererfahrung und Patientenfaktoren gehören, einschließlich Hämatokrit (falsche Erhöhung bei Anämie), Pao<sub>2</sub> und Medikamenten<sup>499</sup>. Die Plasma-Blutzuckerwerte, die durch kapilläre Blutzucker-Testverfahren ermittelt wurden, waren nachweislich potenziell ungenau, mit häufigen fehlerhaft gemessenen Erhöhungen<sup>500 501 502</sup> über alle Blutzuckerwerte hinweg, insbesondere jedoch in den hypoglykämischen und hyperglykämischen Wertebereichen<sup>503</sup> und bei Schockpatienten (die Vasopressoren erhalten)<sup>499</sup>. Ein Review von Studien ergab, dass die Genauigkeit von Blutzucker-Messungen mittels Blutgasanalysegeräten und Blutzucker-Messgeräten, die arterielles Blut nutzen, signifikant höher ist als bei Blutzucker-Messgeräten, die kapilläres Blut nutzen<sup>501</sup>. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat erklärt, dass „kritisch erkrankte Patienten nicht mit einem Blutzucker-point-of-care Messgerät getestet werden sollten, weil die Ergebnisse ungenau sein könnten“, und die Zentren für Medicare- und Medicaid-

Leistungen verfügen über Pläne zur Durchsetzung eines Verbots der Off-Label-Verwendung von point-of-care Blutzucker-Testgeräten bei kritisch kranken Patienten.<sup>504</sup> Diverse medizinische Experten haben den Bedarf für ein Moratorium zu diesem Plan gefordert.

Ein Review von 12 veröffentlichten Insulin-Infusionsprotokollen für kritisch erkrankte Patienten demonstrierte eine große Variabilität in Bezug auf die Dosis-Empfehlungen und eine hohe Variabilität der Blutzuckerkontrolle<sup>505</sup>. Dieser Mangel an Konsens in Bezug auf die optimale Dosierung von intravenösem Insulin könnte die Variabilität bei Patientenfaktoren reflektieren (Schweregrad der Erkrankung, chirurgische vs. internistische Patienten), oder die Praxismuster (z.B. Ansätze in Bezug auf die Ernährung, intravenöse Dextrose) in dem jeweiligen setting, in dem diese Protokolle entwickelt und getestet wurden. Diverse Studien haben darauf hingewiesen, dass computerbasierte Algorithmen zu einer enghmaschigeren glykämischen Kontrolle bei gleichzeitiger Reduzierung des Risikos einer Hypoglykämie führen<sup>506</sup> <sup>507</sup>. Computergestützte Systeme zur Unterstützung der Entscheidungsfindung und vollautomatische Closed-Loop-Systeme zur Blutzuckerkontrolle sind realisierbar, aber noch nicht Bestandteil der Standardbehandlung. Es besteht ein Bedarf an Studien zu validierten, sicheren und wirksamen Protokollen und Closed-Loop-Systemen zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels unter Berücksichtigung der Variabilität innerhalb der Sepsis-Population.

#### P. Nierenersatztherapie

P.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b> Evidenzgrad <b>moderat</b>	<b>Wir schlagen vor, dass bei Patienten mit Sepsis und akutem Nierenversagen entweder kontinuierliche oder intermittierende</b>	

	<b>Nierenersatztherapien angewendet werden.</b>
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %

**Begründung:** Zahlreiche nicht-randomisierte Studien zeigen eine nicht-signifikante Tendenz in Richtung einer Verbesserung der Überlebensrate unter Nutzung kontinuierlicher Methoden auf.<sup>508</sup> <sup>509</sup> <sup>510</sup> <sup>511</sup> <sup>512</sup> <sup>513</sup> <sup>514</sup> Hingegen konnten zwei Meta-Analysen<sup>515</sup> <sup>516</sup> in Bezug auf die Krankenhaus-Mortalität keine signifikante Differenz zwischen dem Outcome unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie und intermittierender Nierenersatztherapie zeigen. Diese Abwesenheit eines offensichtlichen Vorteils einer Methode gegenüber der anderen ist auch festzustellen, wenn die Analyse auf RCTs begrenzt wird.<sup>516</sup> Vier von fünf prospektiven RCTs<sup>517</sup> <sup>518</sup> <sup>519</sup> <sup>520</sup> <sup>521</sup> stellten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Mortalität fest.<sup>517</sup> <sup>518</sup> <sup>520</sup> <sup>521</sup> Eine RCT zeigte eine signifikant höhere Mortalität in der Patientengruppe mit der kontinuierlichen Behandlung<sup>519</sup>. In dieser Gruppe hatte allerdings eine unausgeglichene Randomisierung zur Folge, dass ein höherer Schweregrad der Erkrankung zur Baseline vorlag. Bei Anwendung eines multivariablen Modells zur Anpassung in Bezug auf den Schweregrad der Erkrankung konnte keine offensichtliche Differenz im Hinblick auf die Mortalität zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die meisten Studien, in denen die Nierenersatztherapie-Modi bei kritisch erkrankten Patienten verglichen wurden, umfassten eine kleine Patientenzahl und verfügten über ein hohes Verzerrungspotenzial (z.B. Randomisierungsversagen, Modifikationen des therapeutischen Protokolls während des Studienzeitraums, Kombination von verschiedenen kontinuierlichen Nierenersatztherapie-Typen, heterogene Patientengruppen). Die aktuellste und größte RCT

<sup>521</sup> umfasste 360 Patienten und wies keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Überlebensrate zwischen der kontinuierlichen und intermittierenden Gruppe nach..

P.2	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>  Evidenzgrad <b>sehr niedrig</b>	<b>Wir schlagen vor, dass kontinuierliche Therapien zum besseren Management des Flüssigkeitshaushalts bei hämodynamisch instabilen septischen Patienten verwendet werden.</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Die Evidenz Für diese Empfehlung ist weiterhin niedrig. Zwei prospektive Studien <sup>517</sup> haben über eine bessere hämodynamische Toleranz bei einer kontinuierlichen Behandlung berichtet, ohne eine Verbesserung der regionalen Perfusion <sup>522</sup> und ohne einen Überlebensvorteil. <sup>517</sup> Vier andere Studien wiesen keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den MAP oder einen Abfall des systolischen Drucks zwischen den beiden Methoden nach <sup>518 520 521 523</sup>. Zwei Studien fanden eine signifikante Verbesserung in Bezug auf das Erreichen der Zielwerte mit kontinuierlichen Methoden <sup>517 518 519</sup> hinsichtlich des Flüssigkeitsmanagements.

Zwei weitere RCTs zur Wirksamkeit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie wurden kürzlich publiziert. Beide Studien beinhalteten Patienten mit Sepsis und akutem Nierenversagen und zeigten keinen Unterschied in Bezug auf die Mortalität im Zusammenhang mit einer höheren Nierenersatztherapie-Dosis auf. Zwei große, multizentrische, randomisierte Studien zum Vergleich der Dosis einer Nierenersatztherapie (Acute Renal Failure Trial Network in den USA und die RENAL-Studie in Australien und

Neuseeland) konnten ebenfalls keinen Vorteil einer aggressiveren Dosierung der Nierenersatztherapie nachweisen<sup>524 525</sup>. Eine Meta-Analyse der Sepsis-Patienten, die in alle relevanten RCTs einbezogen wurden (n = 1.505), demonstrierte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dosis und der Mortalität, wobei jedoch die Punktschätzung vorteilhafter für kontinuierlichen Nierenersatztherapie-Dosen >30ml/kg/Stunde ausfiel. Wegen des Verzerrungspotenzials, der Inkonsistenz und der Ungenauigkeit ist das Vertrauen in die Schätzung sehr gering. Daher sollten weitere Studien zu diesem Aspekt durchgeführt werden. Eine typische Dosis für eine kontinuierliche Nierenersatztherapie wäre 20-25 ml/kg/Stunde.

P.3	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>  Evidenzgrad <b>niedrig</b>	<b>Wir schlagen vor, dass von einer Verwendung von Nierenersatzverfahren bei Patienten mit Sepsis und akutem Nierenversagen wegen einer Erhöhung des Kreatinins oder einer Oligurie abgesehen wird, ohne dass Indikationen für ein Nierenersatzverfahren vorliegen (z. B. therapierefraktäre Überwässerung, Azidose, Hyperkaliämie oder Urämie-symptome).</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

Eine kleine Studie aus dem Jahr 2002 <sup>526</sup> Fehler! Textmarke nicht definiert-evaluierte das frühzeitige im Vergleich zum „späten“ oder „verzögerten“ Ansetzen der Nierenersatztherapie, wobei diese Studie nur vier Patienten mit Sepsis umfasste und

keinerlei Vorteile einer frühzeitigen kontinuierliche Nierenersatztherapie nachweisen konnte.

2016 sind zwei relevante RCTs veröffentlicht worden: Die Ergebnisse suggerieren entweder die Möglichkeit eines Vorteils<sup>527</sup> oder die eines Nachteils<sup>528</sup> im Zusammenhang mit der Mortalität und deuten auf einen erhöhten Einsatz von Dialyse sowie von Katheter-Infektionen bei einer frühzeitigen Nierenersatztherapie hin. Die Indikationskriterien und der Zeitpunkt des Beginns der Nierenersatztherapie unterschieden sich bei den beiden Studien. Die Ergebnisse wurden als Ergebnisse niedriger Evidenzsicherheit beurteilt basierend auf der Indirektheit (viele nicht-septische Patienten) und der Ungenauigkeit im Hinblick auf die Mortalität. Die Möglichkeit einer Schädigung (z.B. Katheter-Infektionen) verschiebt die Abwägung des Risikos und des Nutzens in Richtung eines späteren Beginns einer Nierenersatztherapie. Gleichzeitig scheinen die unerwünschten Effekte und Kosten die erwünschten Folgen aufzuwiegen. Daher schlagen wir vor, dass von einer Verwendung einer Nierenersatztherapie bei Patienten mit Sepsis und akuten Nierenschäden nur wegen einer Erhöhung des Kreatinins oder einer Oligurie abgesehen wird, ohne dass sonstige definitive Indikationen für eine Dialyse vorliegen.

#### Q. Bicarbonattherapie

Q.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen vor, dass von einer Verwendung einer Natriumbicarbonattherapie zum Zwecke einer Verbesserung der Hämodynamik oder zur Verringerung des Vasopressorbedarfs bei Patienten mit hypoperfusionsinduzierter Laktatazidose und einem pH-Wert von <math>\geq 7,15</math> abgesehen wird</b>	
Evidenzqualität <b>moderat</b>		

	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %

**Begründung:** Obwohl eine Natriumbicarbonattherapie hilfreich bei der Begrenzung des Atemzugvolumens bei ARDS bei permissiver Hyperkapnie sein kann, steht keine Evidenz zur Verfügung, welche die Nutzung einer Natriumbicarbonattherapie zur Behandlung einer hypoperfusionsinduzierten Laktatazidämie bei Sepsis rechtfertigen würde. Zwei verblindete Crossover-RCTs, welche äquimolares Kochsalz mit Natriumbicarbonat bei Patienten mit Laktatazidose verglichen, wiesen keine Unterschiede in Bezug auf die hämodynamischen Variablen oder den Vasopressorbedarf nach<sup>529</sup><sup>530</sup>. Die Anzahl der Patienten mit einem pH-Wert von  $< 7,15$  in diesen Studien war allerdings gering. Außerdem lag bei den Patienten nicht nur ein septischer Schock vor, sondern sie hatten auch andere Erkrankungen wie z.B. eine Mesenterialischämie. Die Bicarbonat-Verabreichung war mit einem Natrium- und Volumenanstieg und einem Anstieg des Laktats und PaCO<sub>2</sub> sowie einem Rückgang des ionisierten Serum-Kalziums verbunden. Die Auswirkung der Verabreichung von Natriumbicarbonat auf die Hämodynamik und den Vasopressorbedarf bei einem niedrigeren pH-Wert ist nicht bekannt, das gilt auch für die Auswirkung bei anderen pH-Werten.

## R. Prophylaxe einer venösen Thromboembolie

R. 1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen eine pharmakologische Prophylaxe einer venösen Thromboembolie (VTE) mittels unfraktioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularem Heparin (NMH), sofern keine Kontraindikationen in Bezug auf die Verwendung dieser Wirkstoffe vorliegen.</b>	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Intensivpflichtige Patienten weisen ein erhöhtes Risiko sowohl für die Entwicklung einer tiefen Venenthrombose (TVT), als auch einer Lungenarterienembolie (LAE) auf. Die Inzidenz einer auf der ITS erworbenen TVT beträgt bis zu 10 %<sup>531</sup>, während die Inzidenz einer LAE in einem Bereich von 2-4 % liegt.<sup>532 533</sup> Gerade Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer venösen Thromboembolie (VTE) auf, da z.B. die Notwendigkeit zur Applikation von Vasopressoren einen unabhängigen Risikofaktor für eine auf der ITS erworbene TVT darstellt. Im Rahmen einer Meta-Analyse konnte dementsprechend gezeigt werden, dass eine pharmakologische VTE-Prophylaxe mittels unfraktioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularem Heparin (NMH) bei kritisch erkrankten Patienten zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für die Entwicklung einer TVT sowie einer LAE führt, ohne dass es zu einer signifikanten Zunahme von Blutungskomplikationen kommt. Die Mortalität bei Patienten, welche eine medikamentöse VTE-

Prophylaxe mittels UFH oder NMH erhielten, war zwar geringer, vermochte allerdings keine statistische Signifikanz zu erreichen.<sup>533</sup> Alle Studien, die in diese Meta-Analyse mit einbezogen worden sind, wurden bereits in den SSC-Leitlinien aus dem Jahr 2012 berücksichtigt, im Rahmen derer eine Empfehlung zur Nutzung einer pharmakologischen Prophylaxe ausgesprochen wurde. In der Zwischenzeit wurden keine weiteren prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien zu dem Themenkomplex der VTE-Prophylaxe bei intensivpflichtigen Patienten publiziert, so dass diese Studien auch die Datenbasis für die im Jahr 2018 publizierten europäischen Leitlinien der European Society of Anaesthesiology (ESA) zur perioperativen VTE-Prophylaxe bei intensivpflichtigen Patienten darstellen.<sup>534</sup> In Bezug auf intensivpflichtige Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock muss allerdings berücksichtigt werden, dass für dieses spezielle Subkollektiv fast ausschließlich indirekte Daten für eine pharmakologische VTE-Prophylaxe vorliegen, da nahezu alle Studien an einer undifferenzierten Population kritisch erkrankter Patienten durchgeführt wurden. Dementsprechend liegt nur ein einziges großes, prospektives RCT zur VTE-Prophylaxe (mittels UFH oder NMH versus Placebo) bei septischen Patienten vor, im Rahmen derer allerdings alle Patienten gleichzeitig noch mit Drotrecogin alfa behandelt wurden.<sup>535</sup>

Insgesamt haben wir uns in der hier vorliegenden Leitlinie der SSC-Empfehlung aus dem Jahr 2016 angeschlossen (=SSC-Leitlinienadaptation) und eine starke Empfehlung für eine pharmakologische VTE-Prophylaxe auch bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis oder septischem Schock ausgesprochen, da die generelle Effektivität dieser Maßnahme unzweifelhaft ist. Nichtsdestotrotz kann die zugrundeliegende Evidenz für das Subkollektiv intensivpflichtiger Patienten mit Sepsis oder septischem Schock nur als mittelgradig eingestuft werden, da sich die verfügbare Datenbasis durch eine ausgeprägte Indirektheit auszeichnet.



R. 2	Statement	2018
	<b>Wir geben keine Empfehlung für die Bevorzugung von NMH gegenüber UFH zur VTE-Prophylaxe ab.</b>	
	<b>DSG-Leitlinienstellungnahme</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Obwohl die generelle Wirksamkeit einer medikamentösen VTE-Prophylaxe unstrittig ist, bleibt dennoch die Frage nach dem zu verwendenden Antikoagulans (NMH, UFH, etc.) kontrovers.

Eine Reihe von Studien hat die Nutzung von NMH im Vergleich zu UFH zur VTE-Prophylaxe bei kritisch erkrankten Patienten verglichen. In die Meta-Analyse von Alhazzani et al. aus dem Jahr 2013 wurden insgesamt vier Studien einbezogen<sup>533</sup> die diesen direkten Vergleich von UFH zu NMH zum Ziel hatten. Im Rahmen dieser Meta-Analyse wurde deutlich, dass die Verwendung von NMH zur VTE-Prophylaxe mit einem signifikant geringeren Risiko für die Entwicklung einer LAE bzw. einer symptomatischen LAE assoziiert ist, wenngleich das Risiko für die Entstehung einer TVT, einer symptomatischen TVT, von relevanten Blutungskomplikationen oder des Versterbens nicht signifikant beeinflusst wurde. Eine weitere Meta-Analyse zu dem Thema NMH versus UFH zur VTE-Prophylaxe bei intensivpflichtigen Patienten aus dem Jahr 2015 konnte unter Einschluss von insgesamt acht RCTs zeigen, dass eine VTE-Prophylaxe mittels NMH mit einem signifikant geringeren Risiko für die Entwicklung einer TVT assoziiert ist und in einem klinischen Netto-Benefit im Vergleich zur UFH-Applikation resultierte. Allerdings zeigte sich im Rahmen dieser Meta-Analyse kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Entwicklung einer LAE, einer Blutung oder des Versterbens.<sup>536</sup>

In Analogie zur Datenlage bei der pharmakologischen VTE-Prophylaxe bei

intensivpflichtigen Patienten im Allgemeinen liegt zur Beantwortung der Effektivitäts- bzw. Sicherheitsfrage von NMH vs. UFH vs. Placebo bei dem Subkollektiv intensivpflichtiger Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock lediglich eine große, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie<sup>535</sup> vor. Wie bei R.1 bereits beschrieben, wurden im Rahmen dieser Studie allerdings alle Patienten gleichzeitig noch mit Drotrecogin alfa behandelt. Im Vergleich der mit UFH vs. NMH behandelten Subgruppen mit mindestens schwerer Sepsis ergab sich ein minimaler und nicht signifikanter Überlebensvorteil in Höhe von 2 % für die mit NMH behandelte Subgruppe septischer Patienten. In Bezug auf die Anwendung von NMH bei rein septischen Patientenkollektiven liegt zudem noch eine Meta-Analyse randomisiert kontrollierter Studien ausschließlich aus China vor (11 Studien mit insg. 594 Patienten), im Rahmen derer die Effektivität und Sicherheit des Einsatzes von NMH zusätzlich zur Routinebehandlung bei Patienten mit Sepsis im Vergleich zur alleinigen Routinebehandlung evaluiert wurde. Durch die NMH-Applikation ließ sich zwar sowohl die Krankheitsschwere (Surrogatparameter: APACHE-II Score) als auch die 28-Tage-Mortalität reduzieren, allerdings kam es zu einer signifikanten Zunahme von relevanten Blutungskomplikationen.

Um die Frage nach dem optimalen Präparat für die VTE-Prophylaxe bei Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock abschließend beantworten zu können, müssen darüber hinaus nun noch folgende weitere Aspekte berücksichtigt werden:

**Entwicklung einer Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT)-II:** Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2012 vermochte einen signifikanten Rückgang der Inzidenz von Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT)-II bei postoperativen Patienten zu verzeichnen, wenn diese NMH anstatt UFH erhielten.<sup>537</sup> Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass in dieses Cochrane-Review nur zwei Studien mit insgesamt 923 Patienten eingeschlossen werden konnten und sich beide Studien keineswegs

spezifisch auf intensivpflichtige oder gar septische Patienten fokussierten.

**Dosierung & Monitoring:** Die Applikation von UFH kann in einer Dosierung von 5.000IE alle 8 bzw. 12 Stunden oder mit 7.500IE alle 12 Stunden erfolgen. Bei den direkt vergleichenden Studien zu NMH vs. UFH bei intensivpflichtigen Patienten erfolgte in allen Untersuchungen eine nur zweimal tägliche UFH-Applikation. Qualitativ hochwertige Studien unter Einschluss von intensivpflichtigen Patienten mit einem direkten Vergleich von dreimal täglich verabreichtem UFH vs. NMH sind gegenwärtig nicht verfügbar. Eine indirekt vergleichende Meta-Analyse aus dem Jahr 2011 konnte jedenfalls keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Wirksamkeit (Endpunkte: TVT, LAE, relevante Blutung, Versterben) zwischen zweimal und dreimal täglich verabreichtem UFH bei den in die Analyse eingeschlossenen Patienten nachweisen<sup>517538</sup>. Im Gegensatz hierzu suggerierte ein anderes Review mit Meta-Analyse, der ebenso eine indirekte Vergleichsmethodik zugrunde lag, eine höhere Wirksamkeit von dreimal täglich verabreichtem UFH bei aber gleichzeitig erhöhtem Blutungsrisiko.<sup>539</sup>

**Applikationsweise (intravenöse vs. subkutane VTE-Prophylaxe):** Aufgrund vielfältiger Einflussfaktoren (z.B. Schockzustand mit Katecholaminpflichtigkeit, positive Flüssigkeitsbilanz mit ausgeprägter Ödembildung, schwerwiegende Organdysfunktionen) besteht im Rahmen einer Sepsis bzw. eines septischen Schocks das Risiko für eine nicht vorhersehbare bzw. gestörte Resorption von subkutan appliziertem UFH bzw. NMH. Gerade bei der subkutanen Applikation von geringen oder moderaten UFH-Dosen (5.000-15.000IE/24h), so wie es vor allem im Rahmen der klassischen VTE-Prophylaxe erfolgt, muss mit einer reduzierten Bioverfügbarkeit gerechnet werden. In Analogie hierzu konnte in einer randomisierten doppelblinden Studie an insgesamt 115 Patienten mit akuter proximaler TVT gezeigt werden, dass eine kontinuierliche intravenöse Dauerapplikation im Vergleich zu einer intermittierenden subkutanen Bolusapplikation von UFH (jeweils

30.000IE/24h) signifikant häufiger zu einer initialen therapeutischen Antikoagulation führt (i.v.: 70,7 % vs. s.c. 36,8 %). Das insuffiziente therapeutische Ansprechen auf die s.c.-Applikation war wiederum mit einer signifikant höheren Rethromboserate assoziiert (i.v. 3/58 Patienten vs. s.c. 11/57 Patienten;  $p=0,024$ ).<sup>540</sup> Somit scheint also im Fall von UFH die i.v.-Applikation die sicherste Applikationsweise für Intensivpatienten darzustellen. Ebenso kritisch muss aber auch die subkutane Bioverfügbarkeit von NMH bei intensivpflichtigen Patienten gesehen werden. So konnte im Rahmen einer klinisch prospektiven Studie unter Einschluss von 89 intensivpflichtigen Patienten gezeigt werden, dass die s.c.-Applikation von Enoxaparin 40mg zu den Zeitpunkten 4h, 12h sowie 24h nach Applikation nur in 56,5 %, 39,3 % sowie 12,6 % der Fälle zu dem angestrebten Anti-Xa-Spiegel von 0,1-0,3IE/ml führte.<sup>541</sup> Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch in einer prospektiven Observationsstudie unter Einschluss von 55 intensivpflichtigen Patienten. Ein suffizienter Anti-Xa-Spiegel in Höhe von 0,1-0,3IE/ml wurde hier nur bei 87,3 %, 32,7 % sowie 0 % der Patienten zu den Zeitpunkten 4, 12 und 24h nach Applikation von Enoxaparin 40mg erreicht.<sup>542</sup> Als Risikofaktoren für ein unzureichendes Ansprechen auf die s.c.-Applikation wurden ein hohes Körpergewicht, eine hohe Erkrankungsschwere bzw. die Existenz eines Multiorganversagens identifiziert. Vergleichbare Ergebnisse sind auch für andere NMH wie z.B. Certoparin oder Dalteparin beschrieben.<sup>543</sup> Durch die höherdosierte Applikation von NMH (z.B. Enoxaparin 1x 1mg/kgKG per die oder 2x 40mg per die) ist es jedoch möglich, auch bei intensivpflichtigen Patienten Anti-Xa-Spiegel im angestrebten Zielbereich zu erreichen.<sup>544</sup>

**Renale Dysfunktion:** Bei Patienten mit renaler Dysfunktion muss im Falle einer Nutzung von NMH eine mögliche Bioakkumulation mit nachfolgend erhöhtem Blutungsrisiko bedacht werden. Dies trifft in besonderem Maße für intensivpflichtige Patienten zu, da nahezu ein Drittel der Patienten bereits bei Aufnahme auf ITS eine Kreatinin-Clearance von weniger als 30ml/min aufweist.<sup>545</sup> Eine erste Meta-Analyse



aus dem Jahr 2006 konnte bei intensivpflichtigen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min zeigen, dass die Applikation des NMH Enoxaparin in therapeutischer Standarddosierung ohne Anpassung an die Nierenfunktion zu einer relevanten Bioakkumulation mit signifikant erhöhtem Blutungsrisiko führt. Aufgrund einer insuffizienten Datenlage war diese Meta-Analyse allerdings nicht in der Lage, eine relevante Bioakkumulation von Enoxaparin in rein prophylaktischer Dosierung nachzuweisen.<sup>546</sup> In Bezug auf das potentielle Risiko für eine Bioakkumulation von NMH im Rahmen einer derartigen rein prophylaktischen Dosierung liegen vor allem für das NMH Dalteparin (1x 5.000IE s.c. per die) weiterführende Studien vor. Im Rahmen einer observierenden Kohortenstudie von Rabbat et al. unter Einschluss von insgesamt 19 intensivpflichtigen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 30 ml/min bei Aufnahme auf die ITS kam es jedenfalls zu keiner relevanten Bioakkumulation von Dalteparin.<sup>547</sup> Ebenso wurde in der sog. DIRECT-Studie<sup>548</sup> keine Bioakkumulation von Dalteparin bei Patienten (n=138) mit einer kalkulierten Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min nachgewiesen, so dass diese Patientengruppe anschließend auch in die sog. PROTECT-Studie mit einbezogen wurde.<sup>549</sup> Im Rahmen der PROTECT-Studie wurden schließlich 118 Patienten mit akutem Nierenversagen analysiert, von denen 60 Patienten einer Behandlung mit Dalteparin und 58 Patienten einer Behandlung mit UFH zugeordnet wurden. In dieser speziellen Subgruppe intensivpflichtiger Patienten ergab sich kein Anhalt für ein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse bei Patienten, die mit Dalteparin im Vergleich zu UFH behandelt wurden. Umgekehrt erwies sich in dieser kleinen Subgruppe die Behandlung mit Dalteparin jedoch auch nicht als effektiver im Vergleich zur VTE-Prophylaxe mittels UFH. Inwiefern andere NMH-Präparationen genauso sicher wie Dalteparin bei Patienten mit akutem Nierenversagen zur VTE-Prophylaxe eingesetzt werden können, bleibt jedoch ungewiss, da keine anderen qualitativ hochwertigen Daten zu dieser Fragestellung

verfügbar sind. Nebenbefundlich suggerierte eine im Jahr 2014 publizierte Kosten-Nutzen-Analyse von Fowler et al., welche die Datenbasis der PROTECT-Studie nutzte<sup>549</sup>, dass die Verwendung von NMH zum Zweck der VTE-Prophylaxe trotz einer Zunahme der unmittelbaren Kosten für das eingesetzte Antikoagulans zu einem allgemeinen Rückgang der Gesamtbehandlungskosten führt.<sup>550</sup>

Vordergründig scheint also die Nutzung von NMH zur VTE-Prophylaxe bei kritisch erkrankten Patienten grundsätzlich einfach, effektiv und zugleich auch kostengünstig zu sein, so dass die SSC-Leitlinie 2016 eine starke Empfehlung für die Nutzung von NMH anstelle von UFH aussprach, wann immer dies praktisch möglich ist. Der zugehörige Evidenzgrad wurde jedoch nur als mittelgradig eingestuft, da die zugrundeliegende Datenbasis durch eine ausgeprägte Indirektheit gekennzeichnet ist (wie z.B. (1.) keine rein septischen Patientenkollektive, sondern gemischte Kollektive intensivpflichtiger Patienten, (2.) systematische Vergleiche zwischen NMH und UFH zur VTE-Prophylaxe jeweils mit nur zweimal täglich verabreichtem UFH anstatt mit dreimal täglicher UFH-Verabreichung). Neben der SSC-Leitlinie 2016 wird aber auch durch die aktuell gültige S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ (AWMF-Leitlinien Register-Nr. 003/001) und die aktuellen europäischen Leitlinien zur perioperativen VTE-Prophylaxe bei intensivpflichtigen Patienten der European Society of Anaesthesiology (ESA)<sup>551</sup> der Einsatz von NMH auf ITS gegenüber UFH bevorzugt. Demgegenüber wird durch die hiesige Leitlinienkommission gerade der Aspekt der nicht vorhersehbaren subkutanen Resorption bei septischem Schock sowie die nicht auszuschließende Bioakkumulation bei Niereninsuffizienz als kritisch erachtet, so dass in der hier vorliegenden S3-Leitlinie keine klare Empfehlung für die Bevorzugung von (subkutan appliziertem) NMH gegenüber UFH zur VTE-Prophylaxe ausgesprochen wird (=keine SSC-Leitlinienadaptation, DSG-Leitlinienstellungnahme). Dies ist analog zu einer weiteren Empfehlung innerhalb der S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“<sup>552</sup>, die bei Blutungsneigung, Niereninsuffizienz

oder unsicherer Resorption alternativ auch die intravenöse Verabreichung von UFH in niedriger Dosierung („low dose“) legitimiert, wenngleich dies bisher nicht im Rahmen von Studien validiert wurde. Diesbezüglich wird die i.v.-Applikation von UFH in einer Dosierung von 10.000-15.000IE/24h als angemessen erachtet.

R. 3	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen eine Kombination aus einer pharmakologischen VTE-Prophylaxe und einer mechanischen Prophylaxe vor, wann immer dies möglich ist.</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Die Kombination aus pharmakologischer VTE-Prophylaxe und mechanischer VTE-Prophylaxe mittels intermittierender pneumatischer Kompression (IPK) und/oder medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen (MTPS) ist eine Option bei kritisch erkrankten Patienten mit Sepsis oder septischem Schock. Ein Cochrane-Review<sup>553</sup> aus dem Jahr 2008 konnte unter Einschluss von insgesamt 11 Studien an chirurgischen Hochrisikopatienten (n=7.431) zeigen, dass eine kombiniert mechanisch (IPK)-medikamentöse VTE-Prophylaxe im Vergleich zu einer rein pharmakologischen VTE-Prophylaxe die Inzidenz einer TVT signifikant zu reduzieren vermag. Die eingeschlossenen Studien wiesen allerdings keine ausreichende Power auf, um eine Aussage in Bezug auf die Risikoreduktion für die Entwicklung einer LAE durch eine kombiniert mechanisch (IPK)-medikamentöse VTE-Prophylaxe im Vergleich zu einer rein pharmakologischen VTE-Prophylaxe tätigen zu können. Ein im Jahr 2016 publiziertes Update dieses Cochrane-Reviews unter Einschluss von insgesamt 22 Studien konnte zwar durch eine

derart kombiniert mechanisch (IPK)-medikamentöse VTE-Prophylaxe im Vergleich zu einer rein pharmakologischen VTE-Prophylaxe eine signifikante Reduktion der LAE-Inzidenz nachweisen, allerdings wurde hier nun ein signifikanter Effekt auf die TVT-Inzidenz knapp verfehlt.<sup>554</sup> Die Qualität der Evidenz muss jedoch als gering eingestuft werden, da sich die Daten aus den untersuchten chirurgischen Patientenkollektiven nur indirekt auf intensivpflichtige Patienten im Allgemeinen bzw. septische Patienten im Speziellen übertragen lassen. Dementsprechend enthalten die vom American College of Chest Physicians (ACCP) veröffentlichten Leitlinien keine Empfehlung zur Nutzung einer Kombinationstherapie im Rahmen der VTE-Prophylaxe bei kritisch erkrankten Patienten, schlagen jedoch die Nutzung einer derartigen Kombinationstherapie bei chirurgischen Hochrisiko-Patienten vor.<sup>555 556</sup> Die aktuell gültige S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ (AWMF-Leitlinien Register-Nr. 003/001) empfiehlt für ITS den Einsatz von physikalischen Maßnahmen (bevorzugt IPK) vor allem dann, wenn Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Prophylaxe bestehen. Eine generelle Empfehlung zur kombinierten mechanisch (IPK)-medikamentösen VTE-Prophylaxe für ITS ist allerdings nicht beinhaltet. Im Gegensatz hierzu wurde von Seiten der SSC im Jahr 2016 eine schwache Empfehlung für eine Kombinationstherapie zur VTE-Prophylaxe bei kritisch erkrankten Patienten mit Sepsis oder septischem Schock ausgesprochen. Dieser Empfehlung schließt sich die Leitlinienkommission der hier vorliegenden S3-Leitlinie auf Basis der zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz im November 2018 publizierten Literatur an (=SSC-Leitlinienadaptation). Die Datenlage hat sich seither nun insofern verändert, als dass im Februar 2019 der sog. PREVENT-Trial publiziert wurde, im Rahmen dessen die Effektivität einer kombiniert mechanisch (IPK)-medikamentösen VTE-Prophylaxe (IPK-Gruppe: n=991) im Vergleich zu einer rein pharmakologischen VTE-Prophylaxe (Kontrollgruppe: n=1012) bei einem gemischten intensivmedizinischen Patientenkollektiv evaluiert wurde.<sup>557 558</sup> Dieses

Patientenkollektiv bestand größtenteils aus internistischen Intensivpatienten (IPK-Gruppe: 79,4 % vs. Kontrollgruppe: 77,0 %), während chirurgische Patienten in deutlich geringerem Maße vertreten waren (IPK-Gruppe: 13,6 % vs. Kontrollgruppe: 14,5 %). Eine Beatmungspflichtigkeit bestand bei knapp zwei Drittel der eingeschlossenen Patienten (IPK-Gruppe: 66,7 % vs. Kontrollgruppe: 65,9 %), während eine Katecholaminpflichtigkeit nur bei etwa einem Drittel der Patienten vorlag (IPK-Gruppe: 35,5 % vs. Kontrollgruppe: 36,0 %). Die IPK wurde von den behandelten Patienten jeweils gut vertragen, da sich die Anzahl der Patienten mit Hautläsionen oder Ischämien im Bereich der unteren Extremität zwischen der IPK- sowie der Kontrollgruppe nicht signifikant voneinander unterschied. Darüber hinaus wurden keine schwerwiegenden, IPK-assoziierten unerwünschten Ereignisse beobachtet. Vordergründig konnte bei diesem gemischten intensivmedizinischen Patientenkollektiv durch die adjunktive IPK-Nutzung nun allerdings keine Reduktion der Inzidenz einer proximalen TVT im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen VTE-Prophylaxe erzielt werden. Darüber hinaus ließ sich auch die VTE-Inzidenz sowie die Gesamtsterblichkeit nicht durch die adjunktive IPK-Nutzung reduzieren. Als wichtigste Limitation dieser Studie muss allerdings berücksichtigt werden, dass der primäre Endpunkt (=neu aufgetretene proximale TVT im Bereich der unteren Extremität) bei nur 4,2 % der Patienten in der Kontrollgruppe beobachtet werden konnte, was deutlich seltener als erwartet war. Dies bedingt eine kritische Reduktion der Studienpower, so dass ein klinisch relevanter Effekt der adjunktiven IPK-Nutzung trotz des negativen Studienergebnisses nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Außerdem können die Studienergebnisse wiederum nur sehr indirekt auf Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock übertragen werden, da es sich um ein gemischtes intensivmedizinisches Patientenkollektiv handelte und keine Subgruppenanalysen von Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock berichtet wurden. Somit muss der Evidenzgrad für dieses Patientenkollektiv weiterhin als niedrig eingestuft werden und es darf angenommen

werden, dass auch eine Berücksichtigung des PREVENT-Trials im Rahmen der Evidenzbewertung für die hier vorliegende S3-Leitlinie zu keiner anderslautenden Empfehlung geführt hätte.

R. 4	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen eine mechanische VTE-Prophylaxe vor, wenn eine pharmakologische VTE-Prophylaxe kontraindiziert ist.</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Ein Teil der an Sepsis oder septischem Schock erkrankten Patienten dürfte relative Kontraindikationen für die Durchführung einer pharmakologischen VTE-Prophylaxe aufweisen. Speziell bei diesen Patienten drängt sich die Durchführung einer mechanischen VTE-Prophylaxe mittels IPK und/oder MTPS geradezu auf, wenngleich die wissenschaftliche Evidenz für deren Nutzung bei intensivpflichtigen Patienten durchaus begrenzt ist. Bisher sind zwei Meta-Analysen veröffentlicht worden, in denen Patientengruppen verglichen wurden, die entweder eine mechanische VTE-Prophylaxe oder keinerlei VTE-Prophylaxe erhielten. Hierbei handelte es sich größtenteils um Patienten, die sich einer orthopädischen Operation zu unterziehen hatten.<sup>559 560</sup> Während sich der Cochrane-Review von Sachdeva et al. auf die Nutzung von MTPS konzentrierte, lag der Schwerpunkt der Arbeit von Pavon et al. auf der Nutzung von IPK. In den Analysen wurde deutlich, dass sowohl die Nutzung von MTPS als auch die Anwendung der IPK wirksamer als der Verzicht auf eine derartige mechanische Prophylaxe zu sein scheint. Bei der

Interpretation der erhobenen Daten muss allerdings berücksichtigt werden, dass eine jeweils unterschiedliche Anzahl von Patienten in den vergleichenden Studienarmen eine zusätzliche pharmakologische Prophylaxe erhielt. Die Evidenz muss dementsprechend als indirekt eingestuft werden. Eine weitere Kohortenstudie unter Einschluss von insgesamt 798 intensivpflichtigen Patienten konnte mittels Propensity-Score-Analysen zeigen, dass die IPK (im Vergleich zu den MTPS) die einzig wirklich effektive Maßnahme zur mechanischen VTE-Prophylaxe bei kritisch erkrankten Patienten darstellt.<sup>561</sup>

Basierend auf diesen Daten wurde von Seiten der SSC eine schwache Empfehlung für die Nutzung einer mechanischen Prophylaxe bei kritisch erkrankten septischen Patienten mit Kontraindikationen für die Verwendung einer pharmakologischen Prophylaxe ausgesprochen, der sich die hier vorliegende S3-Leitlinie anschließt (=SSC-Leitlinienadaptation). Darüber hinaus gibt es zunehmende Hinweise dafür, dass die IPK wirksamer als die alleinige Nutzung von MTPS bei kritisch erkrankten Patienten zu sein scheint, so dass diese Methode die bevorzugte Modalität zur mechanischen Prophylaxe darstellt. In Analogie hierzu empfiehlt die S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ (AWMF-Leitlinien Register-Nr. 003/001) für ITS die Durchführung von physikalischen Maßnahmen (v.a. IPK) vor allem dann, wenn Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe bestehen.

### S. Stressulkusprophylaxe

S.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>  Evidenzgrad <b>niedrig</b>	<b>Wir empfehlen, dass Patienten mit Sepsis oder septischem Schock, bei denen Risikofaktoren für gastrointestinale (GI) Blutungen vorliegen, eine Stressulkusprophylaxe erhalten.</b>	

	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %

S.2	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>  Evidenzgrad <b>niedrig</b>	<b>Wir schlagen vor, dass entweder Protonenpumpenhemmer oder Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten verwendet werden, wenn eine Indikation für eine Stressulkusprophylaxe vorliegt.</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

S.3	Empfehlung	2018
<b>Expertenkonsens</b>	<b>Wir empfehlen, dass Patienten ohne Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen keine Stressulkusprophylaxe erhalten.</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Ein Stressulkus entwickelt sich im Magen-Darm-Trakt von kritisch erkrankten Patienten und kann mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden sein.<sup>562</sup> Der exakte Mechanismus ist nicht vollumfänglich geklärt, man geht jedoch von einer Beeinträchtigung der protektiven Mechanismen gegen die Magensäure, einer

Hypoperfusion der Magenschleimhaut, einer erhöhten Säureproduktion und oxidativen Schädigungen des Verdauungstrakts aus.<sup>563</sup> Die stärksten klinischen Prädiktoren des gastrointestinalen Blutungsrisikos bei kritisch kranken Patienten sind eine mechanische Beatmung über einen Zeitraum von > 48 Stunden und eine Koagulopathie.<sup>564</sup> Eine aktuelle internationale Kohortenstudie ergab, dass eine vorbestehende Lebererkrankung, die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und ein höherer Schweregrad eines Organversagens unabhängige Prädiktoren eines gastrointestinalen Blutungsrisikos sind.<sup>565</sup> Eine multizentrische prospektive Kohortenstudie ergab, dass die Inzidenz von klinisch bedeutsamen gastrointestinalen Blutungen bei 2,6 % (95 % CI, 1,6 %–3,6 %) bei kritisch kranken Patienten lag. Andere Beobachtungsstudien wiesen jedoch niedrigere Raten von gastrointestinalen Blutungen nach<sup>566</sup>  
567 568 569.

Ein systematisches Review und eine Meta-Analyse von 20 RCTs untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der Stressulcusprophylaxe.<sup>570</sup> Die Prophylaxe mit Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten (H2Ras) oder Protonenpumpenhemmern (PPIs) reduziert das Risiko von gastrointestinalen Blutungen im Vergleich zu keiner Prophylaxe (RR, 0,44; 95 % CI, 0,28–0,68; niedrige Evidenzqualität), führt jedoch zu einem nicht-signifikanten Anstieg des Pneumonie-Risikos (RR, 1,23; 95 % CI, 0,86–1,78). Eine große retrospektive Kohortenstudie untersuchte den Effekt einer Stressulcusprophylaxe bei Patienten mit Sepsis und ergab, dass kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Risiko einer *C. difficile*-Infektion im Vergleich zu keiner Prophylaxe besteht (<sup>571</sup>). Bei Indikation für eine Stressulcusprophylaxe sollte die Auswahl der eingesetzten Medikamentengruppe in Abhängigkeit von den Patientencharakteristika und der lokalen Inzidenz von *C. difficile*-Infektionen und Pneumonien erfolgen.

Obwohl die veröffentlichten RCTs nicht ausschließlich septische Patienten beinhalteten, sind Risikofaktoren für gastrointestinale

Blutungen häufig bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock vorhanden.<sup>564</sup> Daher ist die Nutzung dieser Datenbasis als Informationsgrundlage für unsere Empfehlungen gerechtfertigt. Basierend auf der verfügbaren Evidenz überwiegt der erwünschte Nutzen einer Stressulcusprophylaxe das unerwünschte Risiko. Daher haben wir eine starke Empfehlung für die Nutzung einer Stressulcusprophylaxe bei Patienten mit den o.g. Risikofaktoren ausgesprochen. Patienten ohne Risikofaktoren weisen keine große Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung klinisch bedeutsamer gastrointestinaler Blutungen während ihres Aufenthalts auf der ITS auf. Daher ist eine Stressulcusprophylaxe nur indiziert, wenn Risikofaktoren vorliegen, und die Patienten sollten in regelmäßigen Abständen dahingehend überprüft werden, ob weiterhin ein Bedarf im Hinblick auf die Nutzen-Risiko-Relation für die Prophylaxe besteht.

Während es Unterschiede in der weltweiten Praxis gibt, haben diverse Umfragen ergeben, dass PPIs die am häufigsten genutzten Wirkstoffe in Nordamerika, Australien und Europa sind, gefolgt von H2Ras.<sup>572 565 573 574 575</sup> Eine vor kurzem durchgeführte Meta-Analyse von 19 RCTs (n = 2.177) ergab, dass PPIs zwar wirksamer als H2RAs bei der Prävention von klinisch bedeutsamen gastrointestinalen Blutungen waren (RR, 0,39; 95 % CI, 0,21–0,71; p = 0,002; mittlere Evidenzqualität), aber zu einer nicht-signifikanten Zunahme des Risikos von Pneumonien führten (RR, 1,17; 95 % CI, 0,88–1,56; p = 0,28; niedrige Evidenzqualität).<sup>575</sup> Frühere Meta-Analysen<sup>576 577</sup> und eine aktuelle methodologisch hochwertige sog. Netzwerk-Meta-Analyse von 57 RCTs (N= 7.293 Patienten)<sup>578</sup> waren zu einer ähnlichen Schlussfolgerung gelangt.

Keine der RCTs berichteten über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer *C. difficile*-Infektion; wobei eine große retrospektive Kohortenstudie einen kleinen Anstieg des Risikos für eine *C. difficile*-Infektion mit PPIs im Vergleich zu H2RAs feststellte (2,2 % vs. 3,8 %; p < 0,001; sehr niedrige Evidenzqualität). Im Wesentlichen mangelt es bislang an

prospektiven Studien, die einen kausalen Zusammenhang zwischen einer medikamentösen Prophylaxe sowohl für PPIs als auch H2Ras und dem Auftreten einer C. difficile Infektion zeigen. Außerdem kamen Kosten-Nutzen-Analysen zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen.<sup>579 580</sup>

Dementsprechend muss der Nutzen einer Prävention von gastrointestinalen Blutungen (mittlere Evidenzqualität) gegen eine potenzielle Zunahme der infektiösen Komplikationen (sehr niedrige bis niedrige Evidenzqualität) abgewogen werden. Die Auswahl des prophylaktischen Wirkstoffs wird weitgehend von den individuellen Charakteristika des betreffenden Patienten abhängen sowie von der lokalen Prävalenz der gastrointestinalen Blutungen, Pneumonien und C. difficile-Infektionen. Aufgrund der Unsicherheiten sprechen wir keine bevorzugte Empfehlung für einen Wirkstoff gegenüber dem anderen Wirkstoff aus.

Eine multizentrische Pilotstudie und Meta-Analyse (5 RCTs, N=604 Patienten) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen einer SUP mit Pantoprazol vs. keine SUP in den Endpunkten klinische bedeutsame Blutung, Pneumonie und C. difficile Infektionen.<sup>581</sup> Auch die Pilotstudie von Selvanderan et al. an 241 kritisch kranken beatmeten und enteral ernährten Patienten kam zu übereinstimmenden Ergebnissen.<sup>582</sup>

Die methodisch hochwertig konzipierte multizentrische sog. SUPICU-RCT zeigte keinen signifikanten Unterschied im primären Endpunkt 90-Tage-Mortalität zwischen einer SUP mit Pantoprazol und Placebo in einem heterogenen Kollektiv von 3.298 Intensivpatienten, auch wenn die Patienten in der Pantoprazol-Gruppe signifikant weniger klinisch bedeutsame gastrointestinale Blutungen hatten (2,5 % vs. 4,2 %; Relatives Risiko 0,58; (0,40–0,86).<sup>583</sup> Auch in der Subgruppe der Patienten mit Schock zeigte sich kein Unterschied im primären Endpunkt, allerdings bleibt der Anteil von Patienten mit septischem Schock unklar. Derzeit laufende weitere

multizentrische Studien zum Effekt einer SUP stehen zum jetzigen Zeitpunkt noch aus (clinicaltrials.gov Registrierungsnummer NCT02467621; NCT02718261 und ANZICS CTG Studiennummer: 1415-01).

## T. Ernährung

Zu Grunde gelegt wurden die Empfehlungen der SSC-Leitlinie 2016, welche anhand der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. „Besonderheiten der Überwachung bei künstlicher Ernährung“<sup>584</sup> und unter Berücksichtigung der S2k-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“ der Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)<sup>585</sup>, der ESICM Leitlinie "Frühe Enterale Ernährung"<sup>586</sup> und der ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)-Leitlinie "Clinical Nutrition in the intensive care unit"<sup>587</sup> aktualisiert und ggf. modifiziert wurden. Da nur wenige Daten insbesondere aus randomisierten Studien bei ausschließlich septischen Patienten vorliegen, stellen die meisten Empfehlungen einen Expertenkonsens anhand der Daten aus Studien mit nicht-septischen Patienten dar.

T.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, bei kritisch erkrankten Patienten mit Sepsis oder septischem Schock, die enteral ernährt werden können, bevorzugt den frühzeitigen Beginn einer enteralen Ernährung.</b>	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 %	

**Begründung:** Die Bereitstellung einer totalen oder supplementierenden parenteralen Ernährung kann sehr rasch auch bei eingeschränkter gastrointestinaler Toleranz das Erreichen eines angestrebten Kalorien- und Proteinziels gewährleisten. Dies stellt theoretisch einen Vorteil gegenüber der reinen enteralen Ernährung dar, insbesondere für die Patienten, die aufgrund einer eingeschränkten gastrointestinalen Toleranz nicht "voll" enteral ernährt werden können, was in den ersten Tagen der Behandlung auf der ITS relevant sein kann. Die Bereitstellung einer parenteralen Ernährung ist jedoch invasiver und bedeutet zugangsbedingt potenzielle Komplikationen, einschließlich eines erhöhten Infektionsrisikos. Es besteht allgemeiner Konsens, auch aufgrund anzunehmender physiologischer Vorteile, der enteralen Zufuhr beim kritisch kranken Patienten den Vorzug zu geben.<sup>588 586 585 587</sup>

Um die Frage der Überlegenheit einer parenteralen Ernährung bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock anzugehen, wurde die Evidenz für Patienten evaluiert, die frühzeitig enteral ernährt werden konnten, im Vergleich zu Patienten, bei denen eine frühzeitige enterale Ernährung nicht realisierbar war. Der erste systematische SSC Review untersuchte die Auswirkung einer frühzeitigen parenteralen Ernährung allein oder in Kombination mit einer enteralen Ernährung im Vergleich zu einer ausschließlich enteralen Zufuhr auf die Mortalität bei enteral ernährbaren Patienten. Identifiziert wurden insgesamt 10 Studien mit 2.888 Intensivpatienten mit verschiedenen Krankheitsbildern, postoperativ, nach Polytrauma einschließlich Schädel-Hirn-Trauma sowie mit akuter Pankreatitis.<sup>589 590 591 592 593 594 595 596 597 598</sup> Hierbei zeigte sich, dass eine frühzeitige parenterale Ernährung weder die Mortalität (RR 0,97; 95 % CI, 0,87–1,08; n = 2.745) noch das Infektionsrisiko reduzieren würde (RR, 1,52; 95 % CI, 0,88–2,62; n = 2.526), allerdings war die Aufenthaltsdauer auf der ITS erhöht (RR, 0,90; 95 % CI, 0,38–1,42; n = 46).<sup>599</sup> Die Evidenzqualität wurde als mittel bis sehr niedrig eingestuft. In der größten randomisierten Studie, die sich mit dieser Frage befasste (CALORIES, n = 2.400), traten weniger Episoden

einer Hypoglykämie oder Erbrechen in der Gruppe mit einer frühzeitigen parenteralen Ernährung auf. Es wurden jedoch keine Unterschiede in Bezug auf die Mortalität zwischen den Studiengruppen festgestellt.<sup>600</sup>

Seit der systematischen SSC-Übersicht sind zur Frage enteral versus parenteral vier aktuelle Meta-Analysen erschienen. In einer ersten Meta-Analyse zum Vergleich einer enteralen mit einer parenteralen Ernährung bei Intensivpatienten wurden 18 RCTs mit 3.347 Patienten eingeschlossen. Ein Einfluss der enteralen Ernährung auf die Letalität konnte nicht aufgezeigt werden.<sup>601</sup> Es fand sich jedoch eine niedrigere Rate an infektiösen Komplikationen (RR 0.64, 95 % CI 0.48. 0.87. p=0.004). Dieser Effekt war ausgeprägter in einer Subgruppe, in der die parenteral ernährten Patienten mehr Kalorien erhalten hatten (RR 0.55, 95 % CI 0.37, 0.82, p=0.003). Der Effekt fehlte, wenn die Kalorienzufuhr in beiden Gruppen gleich gewesen war. Auch wurde ein signifikant kürzerer Intensivaufenthalt beobachtet. (-0.8, 95 % CI – 1.23-0.37. p=0.0003). Insgesamt wurden die Vorteile der enteralen Ernährung vor allem durch die niedrigere Kalorienzufuhr und weniger durch den Zufuhrweg selbst erklärt.

In einer weiteren von der Arbeitsgruppe als qualitativ gut bewerteten Meta-Analyse wurden 16 randomisierte Studien mit 3.325 Intensivpatienten eingeschlossen. Hier wurde eine frühe (innerhalb von 24 h) begonnene enterale Standardernährung mit allen anderen Formen einer Ernährung verglichen. Eine allgemeine Senkung der Mortalität konnte bei früher enteraler Ernährung nicht festgestellt werden und fand sich auch nicht im Vergleich mit einer parenteralen Ernährung. In vorher definierten Subgruppen zeigte sich im Vergleich mit einem verzögerten Ernährungsbeginn (>24h) eine signifikant niedrigere Mortalität (OR 0.45; 95%CI 0.21-0.95. p=0.038, I=0%). Insgesamt entwickelten Patienten mit früher enteraler Ernährung weniger Pneumonien (OR 0.75; 95 %CI, 0.60-0.94; p=0.012; I=48 %).<sup>602</sup>

In einer aktuellen Cochrane-Meta-Analyse wurden 25 Studien mit 8.816 Patienten eingeschlossen.



23 Studien waren randomisiert, zwei quasi-randomisiert. Als Ergebnis zur Frage enterale versus parenterale versus kombinierte enteral-parenterale Ernährung war die Evidenz bezüglich der Krankenhausmortalität, 10- und 90-Tage-Mortalität, der Zahl an beatmungsfreien Tagen und unerwünschten Ereignissen unzureichend. Jedoch war die 30-Tage-Mortalität niedriger bei kombiniert enteral-parenteraler Ernährung. Bei enteraler Ernährung kam es seltener zu einer Sepsis als bei parenteraler Ernährung. In die vierte Meta-Analyse, deren Qualität von der Arbeitsgruppe als gut bewertet wurde, wurden 23 Studien mit 6.478 Patienten eingeschlossen. Im Ergebnis zeigte sich kein Unterschied in der Mortalität und dem Auftreten einer Organdysfunktion. Im Vergleich kam es bei enteraler Ernährung zu weniger Bakteriämien (OR 0.59, 95 %CI 0.43 – 0.82, p=0.001, I2=27 %). Dies galt vor allem für chirurgische Intensivpatienten (OR 0.36 CI 0.22-0.59, p<0.0001, I2=0 %). Bei enteraler Ernährung war die Krankenhausverweildauer tendenziell kürzer (MD -0.90, 95 % CI -1.63 - -0.17, p=0.21, I2=0 %), wobei gastrointestinale Probleme signifikant häufiger auftraten (OR 2.00, 95 %CI 1.76-2.27, p=0.00001, I2=0 %).<sup>603</sup>

Nicht berücksichtigt war ferner ein RCT, das bei 2.410 Intensivpatienten mit Schock keinen Vorteil einer frühen isokalorischen enteralen (n=1.202) gegenüber einer parenteralen (n=1.208) Ernährung bezüglich einer Senkung der Mortalität oder anderer sekundärer Komplikationen gezeigt hat (NUTRIREA-2).<sup>604</sup> Am Tag 28 waren 443 (37 %) der 1202 Patienten in der enteralen Gruppe und 422 (35 %) der 1.208 Patienten in der parenteralen Gruppe verstorben (absoluter Unterschied [95 % CI -1.9-5.8; p=0.33]. Die kumulative Inzidenz von auf der ITS erworbenen Infektionen war nicht unterschiedlich (enteral: 173 [14 %], parenteral: 194 [16 %]; HR 0.89 [95 % CI 0.72-1.09]; p=0.25). Verglichen mit der parenteralen Gruppe zeigte sich bei den enteral ernährten Patienten jedoch eine höhere Inzidenz an Erbrechen (406 [34 %] vs 246 [20 %]; HR 1.89 [1.62-2.20]; p<0.0001), Diarrhoe (432 [36 %] vs 393 [33 %]; 1.20 [1.05-1.37]; p=0.009), Darmischämien (19 [2 %] vs fünf [<1 %]; 3.84 [1.43-10.3]; p=0.007),

und dem Auftreten einer akuten Kolon-Pseudoobstruktion (11 [1 %] vs drei [<1 %]; 3.7 [1.03-13.2; p=0.04).

Als Kontraindikationen zur frühzeitigen enteralen Ernährung werden in den neuen ESICM-Leitlinien (2017) genannt: unkontrollierter Schock, metabolische Entgleisung mit unkontrollierter Hypoxämie und Azidose, unkontrollierte obere Gastrointestinalblutung, Magenresidualvolumen >500ml/6 h, mesenteriale Ischämie, Darmobstruktion, Kompartment-Syndrom, High-Output-Fistel ohne distalen Zugang zur Ernährung.<sup>586</sup> Eine gastrale Ernährung kann kontinuierlich oder als Bolusgabe erfolgen, die jejunale Zufuhr bedarf der kontinuierlichen Applikation.<sup>585</sup>

Zusammenfassend wird bei ungenügender Evidenz für die Zielpopulation dieser Leitlinie und in Bezug auf einen Mortalitätsvorteil sowie mögliche zusätzliche Kosten einer parenteralen Ernährung in Abwesenheit eines klinischen Nutzens bevorzugt auch bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock (nach hämodynamischer Stabilisierung) der frühzeitige Beginn einer enteralen Ernährung empfohlen, sofern nicht die oben genannten Kontraindikationen vorliegen.<sup>605</sup>

T.2	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	<p><b>Wir empfehlen eine frühzeitige minimale „trophische“ enterale Ernährung möglichst innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Sepsis. Wir empfehlen, die enterale Ernährung innerhalb der ersten 7 Tage entsprechend der metabolischen und gastrointestinalen Toleranz zu steigern.</b></p>	

	<b>SSC- Leitlinienmodifikation</b>
	Konsensstärke: 100 %

**Begründung:** Die frühzeitige enterale Substratzufuhr bietet auch bei Patienten mit Sepsis potenzielle physiologische Vorteile für den Erhalt von Darmintegrität und intestinaler Barriere. All dies kann eine verminderte intestinale Permeabilität, Abschwächung der Entzündungsreaktion und Modulation der Stressreaktion mit reduzierter Insulinresistenz nach sich ziehen.<sup>606</sup> Um die Evidenz für diese Ernährungsstrategie zu beurteilen, ging die SSC-Arbeitsgruppe der Frage nach, ob eine frühzeitige kalorienbedarfsdeckende Ernährung, mit der innerhalb der ersten 48 Stunden begonnen wird, und bei der die Ernährungsziele innerhalb von 72 Stunden nach der Aufnahme auf der ITS oder dem Trauma erreicht werden sollen, im Vergleich zu einem verzögerten Beginn der enteralen Zufuhr um mindestens 48 Stunden das Ergebnis bei kritisch kranken Patienten verbessern würde.

In dem systematischen SSC-Review wurden insgesamt elf Studien mit heterogenen, kritisch erkrankten Patientenpopulationen (n = 412 Patienten) eingeschlossen.<sup>607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617</sup> Nur eine Studie wurde spezifisch an Patienten mit Sepsis durchgeführt (n = 43 Patienten).<sup>618</sup> Das Sterberisiko unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (RR, 0,75; 95 % CI, 0,43–1,31; n = 188 Patienten). Auch die Infektionsrate war nicht signifikant reduziert (RR, 0,60; 95 % CI, 0,34–12,07; n = 122 Patienten). Die anderen systematischen Reviews fokussierten sich auf Traumapatienten (drei Studien, 126 Patienten) bzw. heterogen zusammengesetzte Populationen von Intensivpatienten (6 Studien, n = 234 Patienten). Hier war eine frühzeitige enterale Ernährung mit einer geringeren Mortalität und Pneumonierate assoziiert.<sup>619 620</sup>

Im Gegensatz zu dem ersten systematischen Review beinhalteten die letztgenannten Reviews keine Studien, in denen die enterale Ernährung im Interventionsarm sowohl frühzeitig als auch kalorienbedarfsdeckend erfolgte, und bei denen

die Ernährung im Kontrollarm mindestens um 48 Stunden verzögert wurde.

Außerdem wurde von der SSC-Arbeitsgruppe untersucht, ob ein frühzeitig hypokalorisches Ernährungsprotokoll (Beginn der enteralen Ernährung innerhalb der ersten 48 Stunden und bis zu 70 % der kalorischen Zielwerte über mindestens 48 Stunden) einer verzögerten enteralen Ernährungsstrategie überlegen war. In den beiden Studien, die diese Kriterien erfüllten, lagen keine statistischen Unterschiede in Bezug auf die Mortalität (RR, 0,67; 95 % CI, 0,35–1,29; n = 229; niedrige Evidenzqualität) oder Infektionsrate (RR, 0,92; 95 % CI, 0,61–1,37; n = 229; sehr niedrige Evidenzqualität) zwischen den Gruppen vor.<sup>621 622</sup> Da es derzeit keine Evidenz für Nachteile einer frühzeitigen enteralen Ernährung im Vergleich zu einem verzögerten Beginn gibt, wird aufgrund der pathophysiologischen Konzepte zum Erhalt der intestinalen Barriere eine schwache Empfehlung für einen frühzeitigen Beginn der Ernährung bei Patienten mit Sepsis ausgesprochen. Nach hämodynamischer Stabilisierung des Patienten im septischen Schock (z.B. stabile Katecholamingabe, Laktatnormalisierung) können ebenso minimale Zufuhraten (5-10ml/h) einer enteralen Ernährung unter engmaschigen Monitoring der gastrointestinalen und metabolischen Toleranz verabreicht werden (Kontraindikationen s.o.).

Biologische Grundlage für eine trophische oder hypokalorische Ernährung ist die aus der reduzierten Kalorienzufuhr potentiell resultierende Stimulation der Autophagie, die als Verteidigungs- und Reparaturmechanismus auch zu einer Reduzierung des Infektionsrisikos führen könnte. Die SSC-Arbeitsgruppe hat als trophische/hypokalorische Ernährung ein Kalorienziel von 70 % oder weniger mindestens für einen Zeitraum von 48 Stunden definiert, bevor eine weitere Steigerung erfolgt. Der systematische Review identifizierte sieben randomisierte Studien mit 2.665 untersuchten Patienten.<sup>623 624 625 626 627 628 629 630</sup> Die Patientenpopulationen umfassten heterogene Gruppen kritisch kranker Patienten. Unterernährte Patienten wurden von vier der Studien ausgeschlossen und der durchschnittliche

Body-Mass-Index in den verbleibenden drei Studien lag zwischen 28 und 30. Die Ziele für die trophische-/hypokalorische Ernährung lagen im Bereich von 10 bis 20 kcal pro Stunde bis zu 70 % des anvisierten Ziels. Die Studienintervention umfasste eine Zeitdauer von 6 bis 14 Tagen (oder den Zeitraum bis zur Entlassung von der ITS). In drei der Studien wurde zur Deckung des Proteinbedarfs 0,8–1,5 g/kg/d verabreicht. Insgesamt bestanden zwischen den Studiengruppen keine Unterschiede in Bezug auf die Letalität (RR, 0,95; 95 % CI, 0,82–1,10; n = 2.665; hohe Evidenzqualität), die Infektionsrate (RR, 0,96; 95 % CI, 0,83– 1,12; n = 2.667; mittlere Evidenzqualität) oder die Aufenthaltsdauer auf der ITS (MD, –0,27 Tage; 95 % CI, –1,40 bis 0,86, n = 2.567; mittlere Evidenzqualität). Eine randomisierte Studie zur hypokalorischen Ernährung (anvisiertes Ernährungsziel 40 % – 60 % über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen), enthielt eine Untergruppe von 292 Sepsis-Patienten; hier wurden ebenfalls keine Unterschiede in Bezug auf den Tod nach Ablauf von 90 Tagen zwischen den Studiengruppen festgestellt (RR, 0,95; 95 % CI, 0,71–1,27; p = 0,82 für Interaktion). Eine weitere systematische Übersicht zur normo- vs. hypokalorischen Ernährung ergab ebenfalls zwischen den Studiengruppen keine Unterschiede in Bezug auf Krankenhausletalität, Infektionen, Intensivaufenthaltsdauer und beatmungsfreie Tage.<sup>624</sup>

Eine Studie zur trophischen/hypokalorischen Ernährung an 525 Patienten, bei der lediglich 20 % des Kalorienziels in einem Zeitraum von bis zu 6 Tagen verabreicht wurden, ergab keinen Unterschied in Bezug auf die Muskelstärke, die Muskelmasse und einen 6-Minuten Gehstest nach Ablauf von 6 Monaten oder einem Jahr. Bei den Patienten in der trophischen/hypokalorischen Ernährungsgruppe war jedoch die Wahrscheinlichkeit erhöht, innerhalb der ersten 12 Monate der Nachuntersuchungsphase eine Rehabilitationsbehandlung zu benötigen.<sup>631</sup>

Tian et al führten eine Meta-Analyse von 8 kontrollierten Studien mit 1.895 Intensivpatienten zur Frage der Höhe der enteralen Kalorienzufuhr durch.<sup>632</sup> Keine

Unterschiede fanden sich zwischen einer niedrigen und hohen Energiezufuhr für die Parameter Mortalität, Infektionsrate und gastrointestinale Intoleranz. In einer Subgruppe von Patienten mit niedriger Energiezufuhr von 33,3 bis 66,6 % des Energieziels zeigte sich im Vergleich zur höheren Energiezufuhr >66,6 % eine niedrigere Mortalität (RR 0.68; 95 %CI, 0.51-0.82; p=0.01) und gastrointestinale Intoleranz (RR 0.65; 95 % CI; 0.43-0.99; p=0.05). Hieraus wurde geschlossen, dass die hohe enterale Energiezufuhr bei Intensivpatienten ohne Mangelernährung keine Vorteile bietet und das Risiko für gastrointestinale Komplikationen erhöht. Zur Frage der nahe am Kalorienziel orientierten Energiezufuhr ergab eine Meta-Analyse von zehn randomisierten Studien mit 3155 Teilnehmern keine Vorteile (RR 1.02. 95 %CI 0.81, 1.27, p=0.89).<sup>633</sup>

Zusammenfassend spricht die aktuelle Evidenz mehr für eine trophisch beginnende, hypokalorische enterale Ernährung als ein frühzeitiges „Erzwingen“ einer kalorienbedarfsdeckenden Ernährung.<sup>634-586</sup> Die enterale Kalorienzufuhr sollte insbesondere in der Akutphase der Sepsis nach individueller intestinaler und metabolischer Toleranz gesteigert werden.

T. 3a	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	<b>Wir empfehlen eine kombiniert enteral/parenterale Ernährung innerhalb der ersten 7 Tage, sofern eine zielorientierte und an die individuelle Toleranz adaptierte Steigerung der enteralen Ernährung nicht möglich ist.</b>	
	<b>Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung</b>	

	Konsensstärke: 100 %
--	----------------------

T. 3b	Empfehlung	2018
<b>Expertenkonsens</b>	<b>Bei Kontraindikationen für eine enterale Ernährung empfehlen wir den frühzeitigen Einsatz einer an die individuelle metabolische Toleranz adaptierten rein parenteralen Ernährung.</b>	
	<b>Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Bei einigen Patienten mit Sepsis oder septischem Schock kann eine frühzeitige enterale Ernährung nur eingeschränkt realisierbar sein, was auf eine Dysfunktion des Gastrointestinaltrakts z.B. im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen oder eine gastrointestinale Intoleranz zurückzuführen ist. Bei dieser Untergruppe muss diskutiert werden, ob die parenterale Ernährung frühzeitig mit oder ohne enterale Ernährung zugeführt werden sollte, um das Kalorienziel zu erreichen, ob ausschließlich eine trophische/hypokalorische enterale Ernährung erfolgen sollte oder ob überhaupt keine Nahrung verabreicht werden sollte mit Ausnahme von intravenöser Glukose zur Kalorienbereitstellung.

Um dieser Frage nachzugehen, wurde ein systematischer SSC-Review durchgeführt, in den insgesamt vier Studien mit 6.087 Patienten einbezogen wurden.<sup>635 636 637 638</sup> Zwei der einbezogenen Studien beinhalteten 98,5 % der Patienten im Rahmen des Review, und bei diesen Studien handelte es sich bei mehr als 65 % der Patienten um chirurgische, kritisch erkrankte Patienten.<sup>636 639</sup> Nur 20 % der Patienten waren

als septisch zu betrachten. Unterernährte Patienten wurden entweder ausgeschlossen oder repräsentierten einen sehr kleinen Anteil (n = 46, 3,3 %). In drei der Studien wurde eine parenterale Ernährung angesetzt, wenn die enterale Ernährung nach den ersten 7 Behandlungstagen nicht vertragen wurde.<sup>636 637</sup> <sup>639</sup> Der SSC Review ergab, dass eine frühzeitige parenterale Ernährung mit oder ohne Supplementierung durch eine enterale Ernährung nicht mit einer reduzierten Mortalität verbunden war (RR, 0,96; 95 % CI, 0,79–1,16; n = 6.087; mittlere Evidenzqualität), sondern mit einem erhöhten Infektionsrisiko (RR, 1,12; 95 % CI, 1,02–1,24; 3 Studien; n = 6.054; mittlere Evidenzqualität). Die Ergebnisse in Bezug auf die Beatmungsdauer wurden divergierend in den zwei großen Studien berichtet, wobei eine Studie einen Anstieg suggerierte<sup>639</sup> und die andere einen Rückgang der Beatmungszeit im Zusammenhang mit einer frühzeitigen parenteralen Ernährung berichtete.<sup>636</sup> Eine Studie berichtete auch bei Anwendung des Subjective Global Assessment Score über eine geringere Rate an Muskelatrophie und Fettverlust in der Gruppe mit frühzeitiger parenteraler Ernährung.<sup>636</sup> Die Erhöhung der Energiedichte einer standardenteralen Ernährung von 1 auf 1,5kcal/ml hat in einer großen randomisierten Studie bei mechanisch beatmeten Intensivpatienten keine Vorteile bezüglich des Outcome ergeben.<sup>640</sup>

Eine durch indirekte Kalorimetrie und Messung der Harnstoffausscheidung im Urin individuell gestaltete ("goal-directed") Kalorienzufuhr hat in einer randomisierten Studie (EAT-ICU Trial) von 199 beatmeten Intensivpatienten mit einem Aufenthalt von mehr als 3 Tagen im Vergleich mit einer Standardernährung von 25kcal/kg/Tag keine Vorteile bezüglich der Outcome-Parameter sowie der Lebensqualität nach 6 Monaten (PCS Score, SF-36) erbracht<sup>641</sup>.

Die SSC Arbeitsgruppe hatte insgesamt festgestellt, dass aktuell keine klare Evidenz für den allgemeinen Beginn einer frühzeitigen parenteralen Ernährung (innerhalb der ersten 7 Behandlungstage) bei Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeit für

die enterale Ernährung vorliegt. Fehlendem klinischen Vorteil bezüglich der Letalität stehen ein eher erhöhtes Infektionsrisiko und zusätzliche Kosten der parenteralen Ernährung gegenüber. Diese Überlegungen führten die SSC-Arbeitsgruppe zu folgender Empfehlung. „Wir empfehlen, von der Verabreichung einer rein parenteralen Ernährung oder einer parenteralen Ernährung in Kombination mit enteraler Ernährung in den ersten 7 Tagen bei kritisch erkrankten Patienten mit Sepsis oder septischem Schock abzusehen. Sofern eine frühzeitige minimale und trophische enterale Ernährung nicht möglich ist, empfehlen wir bevorzugt die intravenöse Verabreichung von Glukose.“

Weitere klinische Studien zur Charakterisierung geeigneter Untergruppen für eine frühzeitige parenterale Ernährung wurden für notwendig erachtet. Hierbei sollte der Fokus auf bereits bei Aufnahme auf die ITS unterernährte Patienten gelegt werden, die bisher in den meisten klinischen Studien ausgeschlossen wurden.

Drei seit der Veröffentlichung der SSC Leitlinie publizierte Meta-Analysen<sup>634 642 643</sup> zeigen, dass <33 % Zielkalorien (im Vergleich zu >33 %) in der Akutphase mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind. Dieser Effekt war in der Meta-Analyse von Choi et al. auch unabhängig vom BMI. Weitere aktuelle Daten bestätigen die negativen Auswirkungen eines kumulativen Kaloriendefizits beim kritisch Kranken<sup>644 645 646 647 648</sup> und haben die DSG-Arbeitsgruppe im Expertenkonsens und Einklang mit den aktuellen DGEM- und ESPEN-Leitlinien zur Modifikation der Empfehlung veranlasst. Hierbei wird der Patient mit Sepsis oder septischem Schock primär als ein metabolischer Hochrisikopatient angesehen.<sup>585 649</sup>

So schlagen wir unter Berücksichtigung der methodischen Schwächen der in der SSC-Leitlinie angeführten RCTs und zuvor genannter aktuellen Meta-Analysen eine kombiniert enteral/parenterale Ernährung innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn der Sepsis vor, sofern eine zielorientierte und an die individuelle Toleranz adaptierte Steigerung der enteralen Ernährung nicht ausreichend möglich ist.

Die aktuelle ASPEN-Leitlinie<sup>649</sup> empfiehlt den frühzeitigen Beginn einer rein parenteralen Ernährung primär bei mangelernährten Patienten und solchen mit metabolischem Risiko (NRS>5 oder NUTRIC Score>5). Die aktualisierte ESPEN-Leitlinie<sup>587</sup> empfiehlt im Fall einer Kontraindikation zur oralen/enteralen Ernährung den Beginn einer parenteralen Ernährung innerhalb von 3-7 Tagen. Die aktuelle DGEM Leitlinie empfiehlt bei Vorliegen von Kontraindikationen für eine enterale Ernährung eine parenterale Ernährung durchzuführen, um die an die Phase der Erkrankung und an die individuelle metabolische Toleranz angepasste Kalorien- bzw. Proteinzufuhr zu erreichen. Auch kann insbesondere bei vorbestehender Mangelernährung in der Akutphase frühzeitig eine (ggfs. supplementare) parenterale Ernährung zum Erreichen des Kalorien- und Proteinziels entsprechend der individuellen metabolischen Toleranz durchgeführt werden.<sup>585</sup>

T.4a	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b>	<b>Wir schlagen vor, von der routinemäßigen Überwachung des gastrischen Restvolumens bei kritisch erkrankten Patienten mit Sepsis oder septischem Schock abzusehen.</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>

T.4b	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b> Evidenzgrad <b>niedrig</b>	<p><b>Wir schlagen jedoch Messungen des gastrischen Restvolumens bei Patienten mit gastral-er Intoleranz und hohem Reflux sowie bei Patienten mit hohem Aspirationsrisiko vor.</b></p> <p><b>Bemerkungen:</b> Dieser Vorschlag bezieht sich auf nicht-chirurgische, kritisch erkrankte Patienten mit Sepsis oder septischem Schock.</p> <p><b>SSC-Leitlinienadaptation</b></p>	
	Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 %	

**Begründung:** Kritisch kranke Patienten haben ein signifikantes Risiko für eine gastrointestinale Dysmotilität, was wiederum eine Prädisposition für Regurgitation oder Erbrechen, Aspiration und die Entwicklung einer Aspirations-Pneumonie darstellt. Der Zweck der Durchführung von Messungen des gastralen Residualvolumens (GRV) besteht in der Reduzierung des Risikos einer Aspirations-Pneumonie durch Anpassung der enteralen Zufuhr rate. Die Diskussion bezieht sich darauf, dass Beobachtungs- und Interventionsstudien nicht durchgängig eine Beziehung zwischen den GRV-Messungen (mit einer Schwelle von 200 ml bis hin zur Nichtüberwachung des GRV) und den Refluxereignissen von Erbrechen, Aspiration oder Pneumonie nachgewiesen haben.<sup>650 651 652 653 654</sup> In dem systematischen SSC Review wurde eine multizentrische Nicht-Unterlegenheitsstudie an 452 kritisch erkrankten Patienten identifiziert, die Patienten entweder in eine Gruppe ohne GRV-Messung oder in eine Gruppe mit GRV-Messung in 6-

Stunden-Intervallen randomisierte.<sup>655</sup> Eine Ernährungsintoleranz wurde als Erbrechen in der Interventionsgruppe (ohne GRV-Messung) bzw. als GRV > 250 ml bzw. Erbrechen oder beidem in der Kontrollgruppe (mit GRV-Messung) definiert. Obwohl Erbrechen häufiger (39,6 % versus 27 %; mediane Differenz, 12,6; 95 % CI, 5,4–19,9) in der Gruppe auftrat, in der keine GRV-Messung erfolgte, war diese Strategie gegenüber der 6-stündlichen Messung des GRV nicht unterlegen, da kein Unterschied in der Häufigkeit der VAP (primärer Endpunkt) bestand (16,7 % versus 15,8 %; Differenz, 0,9 %; 95 % CI, –4,8 % bis 6,7 %). Ebenfalls kein Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte sich bzgl. Mortalität nach 28 und 90 Tagen. Patienten, bei denen innerhalb 4 Wochen vor Studienbeginn ein chirurgischer Eingriff vorgenommen worden war, wurden in diese Studie nicht eingeschlossen. Daher können diese Ergebnisse nicht zwangsläufig auf chirurgische Patienten angewendet werden. Die Ergebnisse dieser Studie stellen jedoch den Bedarf für routinemäßige GRV-Messungen als Methode zur Reduzierung von Aspirations-Pneumonien in Frage. Dies gilt vor allem für Patienten mit niedrigem Aspirationsrisiko. Aufgrund dieser Daten und der möglichen Einsparung der zur Messung erforderlichen Pflegeressourcen sprechen wir eine Empfehlung gegen die routinemäßige GRV-Überwachung bei allen Sepsis-Patienten aus, sofern keine manifeste Ernährungsintoleranz vorliegt (z.B. Erbrechen, Reflux von Nahrung in die Mundhöhle) oder es sich um Patienten mit bekannt hohem Aspirationsrisiko (z.B. Z.n. chirurgischem Eingriff, hämodynamische Instabilität) handelt. Wir verweisen zusätzlich auf die S3-Leitlinie der DGEM „Besonderheiten der Überwachung bei künstlicher Ernährung“.<sup>656</sup>

T.5	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b> Evidenzgrad	<p><b>Wir schlagen den Einsatz von Prokinetika bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis oder septischem Schock</b></p>	



<b>niedrig</b>	<b>und gastrointestinaler Intoleranz vor.</b>
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
	Konsensstärke: 100 %

**Begründung:** Prokinetika, zu denen Metoclopramid, Domperidon und Erythromycin gehören, werden häufig auf der ITS eingesetzt. Jeder dieser Wirkstoffe verfügt über unterschiedliche pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften, allerdings können all diese Wirkstoffe mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikulären Arrhythmien verbunden sein. Eine große Fallkontrollstudie an Patienten, die sich nicht auf der ITS befanden, demonstrierte eine dreifache Zunahme des Risikos eines plötzlichen Herztodes bei der Nutzung von Domperidon in einer Dosis von > 30 mg/Tag.<sup>657</sup> Eine andere retrospektive Kohortenstudie ergab, dass die Nutzung von Erythromycin durch ambulante Patienten mit einer zweifachen Zunahme des Risikos eines plötzlichen Herztods verbunden war, insbesondere wenn das Medikament gleichzeitig mit anderen CYP3A-Inhibitoren verwendet wurde.<sup>658</sup> Der Einfluss auf ventrikuläre Arrhythmien bei kritisch kranken Patienten ist weniger klar.

Eine aktuelle systematische Übersicht und Meta-Analyse von 13 RCTs, in die 1.341 kritisch kranke Patienten einbezogen wurden, ergab, dass die Nutzung von Prokinetika mit einem geringeren Risiko für eine enterale Ernährungsintoleranz assoziiert war (RR, 0,73; 95 % CI, 0,55–0,97; mittlere Evidenzqualität). Dies entsprach einer absoluten Risikoreduktion von 17 %. Die Nutzung von Prokinetika führte zu keiner signifikanten Erhöhung der Mortalität (RR, 0,97; 95 % CI, 0,81–1,1; niedrige Evidenzqualität); nicht in allen Studien wurde die Inzidenz von tödlichen und nicht-tödlichen

Herzrhythmusstörungen beobachtet. Es war kein signifikanter Effekt auf das Risiko für Pneumonie und Erbrechen festzustellen. Die Mehrheit der in dieser Meta-Analyse inkludierten Studien untersuchte den Effekt von Metoclopramid oder Erythromycin; eine Subgruppenanalyse nach Medikamentenklasse war nicht aussagekräftig genug, um potentielle Unterschiede festzustellen.<sup>659</sup> Die Überwachung des QT-Intervalls ist erforderlich, wenn diese Wirkstoffe auf der ITS eingesetzt werden, insbesondere, wenn sie gleichzeitig mit anderen, das QT-Intervall verlängernden Medikamenten verwendet werden.<sup>660</sup> Der Einsatz von Prokinetika sollte täglich im Hinblick auf Nutzen-Risiko-Relation und Indikation überprüft werden.

Zur Vermeidung von unerwünschten neurologischen Reaktionen wie Dyskinesien und Krämpfen wird seit Dezember 2013 von der regulierenden Behörde der European Medicines Agency (EMA) ein eingeschränkter Einsatz von Metoclopramid empfohlen: maximal 5 Tage mit Dosisreduktion bei Erwachsenen bis 30mg/d oder 0,5 mg/kg Körpergewicht und Tag unabhängig von der Applikationsart; keine längerfristige Anwendung bei Patienten mit chronischer Gastroparese. Die Effektivität von Metoclopramid zur Verstärkung der Magenmotilität und zur Verbesserung der enteralen Toleranz wird auch in den aktuellen DGEM- und ASPEN-Leitlinien betont. In der aktualisierten ESPEN-Leitlinie wird bei gastral Intoleranz zunächst Erythromycin, dann entweder Metoclopramid oder eine Kombination beider Prokinetika empfohlen.<sup>587</sup>

Unter Berücksichtigung der erwünschten Konsequenzen (geringeres Risiko einer Ernährungsintoleranz) und der niedrigen Evidenz-Qualität bei fehlendem Unterschied in Bezug auf die Mortalität oder Pneumonie wird eine schwache Empfehlung für die Verwendung der Prokinetika Metoclopramid oder Erythromycin zur Behandlung einer Ernährungsintoleranz bei Patienten mit Sepsis ausgesprochen. Weitere große vergleichende Studien werden benötigt, um die relative Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener



Prokinetika zu beurteilen und zu vergleichen. Wir verweisen zusätzlich auf die S3-Leitlinie „Besonderheiten der Überwachung bei künstlicher Ernährung“.<sup>656</sup>

T.6	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>schwach</b> Evidenzgrad <b>niedrig</b>	<b>Wir schlagen die Platzierung von postpylorischen Ernährungs sonden bei kritisch erkrankten Patienten mit Sepsis oder septischem Schock mit gastral er Intoleranz sowie bei Patienten mit hohem Aspirationsrisiko vor.</b>	
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 %	

**Begründung:** Eine Ernährungsintoleranz wird als Erbrechen, abdominelle Distension oder hohes GRV definiert, die eine Unterbrechung der enteralen Ernährung nach sich ziehen. Kritisch kranke Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale Motilitätsstörung. So bestehen bei etwa 50 % der kritisch erkrankten Patienten Zeichen einer verzögerten Magenentleerung, bei septischen Patienten sogar bis zu 80%.<sup>661</sup> Eine Ernährungsintoleranz ist durch Erbrechen, die Aspiration von Mageninhalt oder sogar eine Pneumonie gekennzeichnet und kann eine Unterbrechung der enteralen Ernährung erfordern.<sup>662</sup> Die Pathophysiologie ist nicht vollständig geklärt und mit großer Wahrscheinlichkeit multifaktoriell. Die Gastroparese kann durch häufig in der Intensivmedizin verwendete Pharmaka begünstigt werden (z.B. Sedativa, Opioide oder NMBA) oder auch die Folge einer schockbedingten Minderperfusion im Gastrointestinaltrakt, einer Hyperglykämie oder der Gabe von Katecholaminen sein.<sup>663</sup>

Bei einer Gastroparese bietet die postpylorische Sondenplatzierung theoretische Vorteile zur Verbesserung der Ernährungsintoleranz, da die Applikation der Nahrung unter Umgehung des Magens direkt in den Dünndarm ermöglicht wird. Postpylorische Ernährungs sonden sind sicher, sind jedoch nicht immer verfügbar und erfordern besonderen technischen Aufwand und Expertise zur erfolgreichen Positionierung. Eine gastrische Luftinsufflation und Prokinetika sind jeweils effektive Hilfsmittel für die Platzierung<sup>664</sup>. Ferner kann die Positionierung endoskopisch erfolgen oder ein externes Magnetsystem zur Führung der Sonde verwendet werden. Eine systematische Übersichtsarbeit und eine Meta-Analyse von randomisierten Studien untersuchten die Auswirkungen der postpylorischen (im Vergleich zur Magensonden-) Ernährung. Es wurden 21 RCTs mit 1.579 Patienten einbezogen. Die Ernährung über eine postpylorische Sonde reduzierte das Risiko einer Pneumonie im Vergleich zu einer Ernährung über Magensonden (RR, 0,75; 95 % CI, 0,59–0,94; niedrige Evidenzqualität). Dies entspricht einer 2,5 %igen (95 % CI, 0,6 %–4,1 %) absoluten Reduzierung des Pneumonie-Risikos. Es wurde jedoch keine signifikante Auswirkung auf die Mortalität, die Aspiration oder das Erbrechen festgestellt. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Meta-Analysen.<sup>665</sup>

Obwohl die Nutzung von postpylorischen Sonden das Risiko einer Pneumonie reduziert, ist die Evidenzqualität niedrig und der quantifizierbare Nutzen gering. Weitere Auswirkungen für den Patienten sind nicht sicher geklärt. Zur ökonomischen Bewertung der postpylorischen Sondenplatzierung besteht ein Bedarf für Kosten-Nutzen-Analysen. Daher ist bei Niedrig-Risiko-Patienten die Indikation bei Abwägung zwischen erwünschten und unerwünschten Folgen relativ. Bei Patienten mit hohem Aspirationsrisiko (d.h. solche mit wiederholter Aspiration in der Anamnese, einer schweren Gastroparese oder einer persistierenden Ernährungsintoleranz bei gastral er Ernährung) kann die postpylorische Sondenplatzierung gerechtfertigt sein.

Hier besteht Konsens mit den o.g. Leitlinien nationaler und internationaler Ernährungsgesellschaften.

T.7	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, dass von der Verwendung von intravenösem Selen bei der Behandlung von Patienten mit Sepsis und septischem Schock abgesehen wird.</b>	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Selen wird mit der Intention verabreicht, eine Verminderung der Selen-Konzentration im Rahmen der Sepsis zu korrigieren und einen positiven pharmakologischen Effekt auf die antioxidative Kapazität zu erzielen. Obwohl einige RCTs verfügbar sind, ist die Evidenz für den Nutzen von intravenösem Selen nicht überzeugend. Zwei aktuelle Meta-Analysen suggerieren (mit schwachen Ergebnissen) einen potenziellen Vorteil einer hochdosierten Selen-Supplementierung bei Sepsis.<sup>665 666</sup> Die hochdosierte Gabe von Selen (Natrium Selenit 1000ug/d für max. 21 Tage ) vs. Placebo wurde in einer multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studie (SISPCT) an 1.089 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock neben einer Procalcitonin-gesteuerten Antibiotikatherapie untersucht.<sup>667</sup> In der "Intention-to-treat"-Analyse von 543 Patienten mit Selengabe vs. 546 mit Placebo zeigte sich im primären Endpunkt 28-Tage Letalität mit 28,3 % (95 % CI, 24,5-32,3 %) vs 25,5 % (95 % CI, 22,9-29,5 %) kein signifikanter Unterschied (p=0.30).<sup>668</sup>

Desweiteren wurden keine Unterschiede in Bezug auf die sekundären Endpunkte hinsichtlich des Auftretens einer nosokomialen Pneumonie oder der

Aufenthaltsdauer auf ITS festgestellt. Bei der Aktualisierung der SSC-Meta-Analyse unter Einbeziehung der SISPCT-Studienergebnisse wurde kein Vorteil bezüglich der Mortalität bei hochdosierter Selengabe nachgewiesen. So kann die intravenöse Gabe von Selen bei septischen Patienten nicht empfohlen werden.

T.8	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, dass von der Verwendung von Glutamin bei der Behandlung von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock abgesehen wird.</b>	
Evidenzgrad <b>moderat</b>		
	<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>	
	Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 %	

**Begründung:** Die Glutamin-Konzentration im Plasma kann während einer kritischen Erkrankung reduziert sein. Plasma-Glutaminspiegel sind bei nicht-elektiven Aufnahmen auf die ITS signifikant niedriger als bei elektiven Patienten. Niedrige Glutaminspiegel sind Ausdruck der Schwere der Erkrankung und einer Infektion. Die exogene Supplementierung kann die Atrophie und Permeabilität der Darmschleimhaut verbessern und möglicherweise zu einer Reduktion der bakteriellen Translokation führen. Zu den anderen potenziellen Vorteilen gehören eine verbesserte Funktion von Immunzellen, eine verringerte proinflammatorische Zytokinproduktion und höhere Konzentrationen von Glutathion und damit eine erhöhte antioxidative Kapazität. Die klinische Signifikanz dieser pathophysiologischen Erkenntnisse wurde jedoch noch nicht eindeutig festgestellt.

Obwohl eine frühere Meta-Analyse eine Reduktion der Mortalität demonstrierte<sup>669</sup>, war dies bei neueren Meta-Analysen nicht der Fall.<sup>670</sup>

<sup>671 672 673</sup>Vier aktuelle gut konzipierte Studien wiesen in den Primäranalysen ebenfalls keinen Mortalitätsvorteil nach, wobei keine dieser Studien spezifisch auf septische Patienten fokussiert war.<sup>674 675 676 677</sup>In der Studie von Heyland und Mitarbeitern<sup>678</sup> war eine hochdosierte Glutamin-Supplementierung bei Patienten mit Multiorganversagen (31 % der Patienten mit Sepsis als Diagnose) sogar mit einer signifikant höheren 6-Monate-Mortalität assoziiert. Zwei kleine Studien an septischen Patienten ergaben keinen Vorteil in Bezug auf die Mortalitätsraten<sup>679 680</sup>, demonstrierten aber eine signifikante Reduktion der Rate infektiöser Komplikationen und eine schnellere Erholung der Organfunktion.

Eine von der Arbeitsgruppe als qualitativ gut bewerteten „Umbrella“-Übersicht von 22 Meta-Analysen sowie eine aktuelle hier noch nicht eingeschlossene Meta-Analyse von 15 randomisierten Studien hat Vorteile für die Glutamin-Supplementierung bei Intensivpatienten in Bezug auf die Rate infektiöser Komplikationen und der Krankenhausverweildauer gezeigt<sup>681 682</sup>. In der Mehrheit der Meta-Analysen wurde jedoch keine statistische Signifikanz erreicht. Hingewiesen worden ist auch auf die erhebliche und statistisch signifikante Heterogenität der Studien und Meta-Analysen.<sup>681</sup>

In der Zusammenschau der Daten für Intensivpatienten kann der Einsatz von Glutamin beim septischen Patienten mit Organdysfunktion nicht empfohlen werden.

T.9	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, dass von der Verwendung von Omega-3-Fettsäuren als Immunsupplement bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis oder septischen Schock abgesehen wird (dies betrifft nicht den Einsatz Omega-3-fetthaltiger Lipidemulsionen im Rahmen der parenteralen Ernährung).</b>	
Evidenzgrad <b>niedrig</b>		<b>SSC-Leitlinienadaptation</b>
		Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 %

**Begründung:** Pathophysiologisch legt das hohe antiinflammatorische Potenzial durch den Shift der Mediatorsynthese die Gabe von Fischöl bzw. Omega-3-Fettsäuren bei Intensivpatienten sogar mit Sepsis und septischem Schock nahe.<sup>683</sup> Andererseits kann eine bereits bestehende Immunsuppression zusätzlich verstärkt werden.

In den der SSC-Arbeitsgruppe vorliegenden systematischen Übersichten zur Omega-3-Supplementierung bei Intensivpatienten und auch solchen mit ARDS wurde ein therapeutischer Nutzen nicht sicher gezeigt. Eine große randomisierte kontrollierte Studie bei 272 Patienten mit Lungenversagen hatte sogar ein erhöhtes Risiko für Mortalität sowie verlängerte Beatmungs- und Intensivliegedauer ergeben.<sup>684</sup>

In vielen Studien bei Intensivpatienten wurden vor allem enteral Omega-3-Fettsäuren mit Vitaminen und Spurenelementen kombiniert, so dass die isolierte Beurteilung erschwert ist. Aus

diesem Grund hat die SSC-Arbeitsgruppe eine Meta-Analyse der Studien mit ausschließlicher Gabe von Omega-3-Fettsäuren im Interventionsarm vorgenommen. 16 Studien mit 1.216 Patienten wurden eingeschlossen. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Letalität (RR 0,86; 95 %CI, 0,71-1,03; niedrige Evidenzqualität. Die Intensivliegedauer war jedoch bei Einsatz von Omega-3-Fettsäuren signifikant verkürzt (MD -3,84 Tage, 95 %CI, -5,57 bis -2,12. (sehr niedrige Evidenzqualität). Insgesamt wurde die Evidenz als niedrig bewertet. Aufgrund der Unsicherheit über Nutzen und Nebenwirkungen wurde von der SSC-Arbeitsgruppe auch in Anbetracht der Kosten vom Einsatz außerhalb von randomisierten Studien stark abgeraten.

Die DSG-Arbeitsgruppe hat die seit 2016 erschienenen Studien und Meta-Analysen mit Fokus auf Patienten mit Sepsis bewertet.

In einer aktuellen Meta-Analyse der randomisiert-kontrollierten Studien mit septischen Patienten wurden 11 Studien mit 898 Patienten eingeschlossen. Hier wurde kein Einfluss der Ernährung mit Omega-3-Fettsäuren auf die Letalität (RR 0,84; 95 %CI: 0,67-1,05,  $p=0,17$ ) und die Rate infektiöser Komplikationen gezeigt (RR 0,95 %CI; 0,77-1,25 -  $p=0,70$ ). Signifikant reduziert war bei den mit Omega-3-Fettsäuren ernährten Patienten die Dauer der mechanischen Beatmung (-3,82, 95 % CI -4,61 – 3,04,  $p<0,00001$ ). Eine signifikante Heterogenität der Daten wurde für die Krankenhausverweil- und Intensivliegedauer festgestellt (Tao et al, BMC Anesthesiol 2016). Eine weitere ebenfalls auf Patienten mit Sepsis fokussierte Meta-Analyse von 17 Studien mit 1.239 Patienten konnte für die Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren keinen signifikanten Effekt auf die Mortalität (RR 0,85; 95 % CI 0,71, 1,03,  $p=0,10$ ,  $I^2=0$  %) beobachten, führte aber zu einer signifikanten Verkürzung des Intensivaufenthalts (-3,79 Tage, 95 % CI -5,49 - -2,09,  $p<0,0001$ ,  $I^2=82$  %) und Dauer der mechanischen Beatmung (-2,27 Tage; 95 %CI -4,27 - 0,27,  $p=0,003$ ,  $I^2=60$  %). Aufgrund der Heterogenität der Studien halten die Autoren selbst die Evidenz für nicht ausreichend, um eine

Empfehlung zum Routineeinsatz beim septischen Patienten zu rechtfertigen.<sup>685</sup>

Für septische Patienten, die aufgrund einer schweren gastrointestinalen Dysfunktion nach den SSC-Leitlinien behandelt und ausschließlich parenteral ernährt wurden, haben Chen et al in einer randomisierten, verblindeten Pilotstudie bei Supplementierung mit 100ml Fischöl (10g Fischöl/d) eine signifikant niedrigere 28-Tage-Letalität in der Interventionsgruppe gezeigt (12,5 % vs. 41,7 %,  $p=0,023$ ). Die verminderte Mortalität wurde von einem signifikant niedrigeren APACHE II und Marshall-Multiorgandysfunktionsscore an Tag 7 ( $p<0,05$ ) sowie einer höheren Rate von T-Helfer/Inducer und CD4/CD8 Lymphozyten ( $p<0,01$ ) begleitet.<sup>686</sup>

Von derselben Arbeitsgruppe wurde in einer zweiten analog durchgeführten randomisierten Studie ( $n=78$ ) eine grenzwertig signifikant niedrigere 60-Tage-Mortalität bei parenteraler Fischölsupplementierung gezeigt: 26,8 % vs. 48,6 % (OR 0,387; CI 0,150-0,996),  $p=0,046$ ). Die 28-Tage-Letalität war hier ohne Unterschied. Das Verhältnis Omega-6:3 betrug 5:1. In der multivariaten Analyse profitierten besonders Patienten mit hohem intraabdominellem Druck und intraabdomineller Sepsis, passend zu der früheren Beobachtungsstudie von Heller et al (2006). Methodisch sieht die DSG-Arbeitsgruppe hier Schwächen. Nicht klar ist, ob es sich wirklich um zwei getrennte Studien handelt oder die Daten der Pilotstudie in der zweiten Studie enthalten sind. Auch die Definition der primären und sekundären Endpunkte ist nicht deutlich.

In einer prospektiven nicht randomisierten, nach Auffassung der Arbeitsgruppe qualitativ guten Beobachtungsstudie (2+) bei 112 Patienten mit Sepsis war eine parenterale Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren mit einer signifikant geringeren Gesamtlealität (20 vs. 10 % -  $p=0,034$ ) und Intensivverweildauer assoziiert. Keine Unterschiede wurden für TNFalpha- und Procalcitoninspiegel sowie die 28-Tage-Mortalität, die Krankenhausverweildauer und die Dauer der mechanischen Beatmung beobachtet. Medikamentöse Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.<sup>687</sup>

Bei der Gabe von Omega-3-Fettsäuren gilt ein Verhältnis von Omega-6/Omega-3 von 2,1:1 als immunneutral. Die auf dem Markt verfügbaren Omega-3-haltigen Infusionslösungen berücksichtigen dieses Verhältnis, was eine Erklärung für die bisher nicht eindeutig gezeigten klinischen Vorteile bei Intensivpatienten sein kann, die zumeist erst in Meta-Analysen gepoolter Daten herausgearbeitet wurden. Auch eine aktuelle produktspezifische von der Arbeitsgruppe als qualitativ gut bewertete Meta-Analyse hat keine signifikanten Unterschiede gezeigt.<sup>688</sup> Insgesamt sind große multizentrische Studien auch zur Dosisfindung erforderlich.

In Zusammenschau der Heterogenität der Daten und im Einklang mit der aktuellen DGEM-S2k-Leitlinie kann die Empfehlung der SSC, bei septischen Patienten keine Omega-3-Fettsäuren einzusetzen, nur vor dem Hintergrund des „primum nil nocere“ (unter Nichtberücksichtigung der positiven Daten) verstanden werden. Die DSG-Leitlinienkommission hat daher in der o.g. Empfehlung den Zusatz mit angeführt, dass die Nicht-Verwendung von Omega-3-Fettsäuren als (hochdosiertes) Immunsupplement bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis oder septischen Schock nicht den Einsatz Omega-3-fetthaltiger Lipidemulsionen im Rahmen der parenteralen Ernährung betrifft, da bisher keine schädlichen Wirkungen beschrieben wurden, und klinische sowie experimentelle Studien mögliche Vorteile suggerieren. Auch die aktualisierte ESPEN-Leitlinie empfiehlt, dass enterale, hochdosierte Omega-3-Nährlösungen nicht routinemäßig oder als Bolus zugeführt werden sollten, Omega-3-Fettsäuren als ernährungsrelevanter Bestandteil enteraler Nährlösungen jedoch eingesetzt werden können. Bei Einsatz von parenteralen Lipidlösungen angereichert mit Fischöl können diese in einer Dosierung von 0,1-0,2 g/kg/d verwendet werden.<sup>587</sup>

## U. Setzen von Behandlungszielen

U.1	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	<b>Wir empfehlen, dass die Behandlungsziele und die Prognose mit den Patienten und deren Angehörigen/Betreuern besprochen werden.</b>	
	SSC-Leitlinienadaptation	
	Konsensstärke: 100 %	

U.2	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>stark</b>	<b>Wir empfehlen, dass die Behandlungsziele in die Therapieplanung und gegebenenfalls Sterbebegleitung einbezogen werden, wobei geeignete palliative Behandlungsprinzipien genutzt werden sollten.</b>	
Evidenzqualität <b>moderat</b>		
	SSC-Leitlinienadaptation	
	Konsensstärke: 100 %	

**Begründung:** Die Sterblichkeitsrate von Sepsis-Patienten mit multiplem Organsystemversagen ist hoch und die Langzeitfolgen nach überlebter Sepsis sind häufig schwer. Das Ergebnis einer intensivmedizinischen Behandlung bei kritisch erkrankten Patienten akkurat vorherzusagen ist problematisch. Dennoch ist die Aufstellung

realistischer Therapieziele von außerordentlicher Wichtigkeit<sup>689</sup>, insbesondere weil falsche Erwartungen bezüglich der Prognose bei den Angehörigen häufig vorkommen<sup>690</sup>. Eine nicht-vorteilhafte, vollumfängliche, lebensverlängernde ITS-Behandlung steht nicht im Einklang mit dem Setzen von Behandlungszielen.<sup>691 692</sup> Die Nutzung von Behandlungskonferenzen zur Identifizierung von Patientenverfügungen und von Behandlungszielen innerhalb von 72 Stunden ab dem Zeitpunkt der Aufnahme auf der ITS fördert nachweislich die Kommunikation und die Verständigung zwischen der Familie des Patienten und dem Behandlungsteam, verbessert die Familienzufriedenheit, verringert Stress, Ängste und Depressionen bei den Verwandten, erleichtert die Entscheidungsfindung zur Sterbebegleitung und verkürzt die Aufenthaltsdauer auf ITS bei Patienten, die versterben.<sup>693 694</sup> Die Förderung einer gemeinsamen Entscheidungsfindung mit dem Patienten und dessen Familie ist hilfreich bei der Sicherstellung einer angemessenen Versorgung auf ITS und der Gewährleistung, dass überflüssige Behandlungsmaßnahmen vermieden werden.<sup>Fehler! Textmarke nicht definiert. 695 696</sup>

Die Palliativversorgung wird zunehmend als wesentlicher Bestandteil einer umfassenden Versorgung von kritisch erkrankten Patienten anerkannt, und zwar unabhängig von der Diagnose oder der Prognose.<sup>697</sup> Die Nutzung der Palliativmedizin auf ITS erweitert die Fähigkeiten zur Erkennung von Schmerzen und Ängsten, die Feststellung der Wünsche, Glaubensgrundsätze und Werte des Patienten und deren Einfluss auf die Entscheidungsfindung, die Entwicklung von flexiblen Kommunikationsstrategien, die Festlegung von Behandlungszielen, die Bereitschaft zur Sterbebegleitung durch Angehörige, die Unterstützung bei der Lösung von Konflikten innerhalb des Teams und die Aufstellung von angemessenen Zielen für die lebenserhaltenden Maßnahmen.<sup>698</sup>

Eine aktuelles systematisches Review von palliativen Maßnahmen und der Nutzung von vollumfänglichen Intensivbehandlungsplänen hat

ergeben, dass Patienten, bei denen vollumfängliche Intensivbehandlungspläne und palliative Maßnahmen einbezogen wurden, trotz großer Abweichungen in Bezug auf den Studientyp und die Qualität in neun randomisierten kontrollierten Studien und 13 nicht-randomisierten kontrollierten Studien durchgängig ein Muster aufwiesen, das auf einen Rückgang der ITS-Einweisungen und einen kürzeren Aufenthalt auf der ITS hindeutet.<sup>699</sup>

Die signifikanten Abweichungen bei den Beurteilungen der einzelnen Krankenhäuser und der Bereitstellung von palliativen Maßnahmen stehen jedoch im Einklang mit früheren Studien, die Abweichungen bei der Versorgungsintensität am Lebensende nachgewiesen haben.<sup>700</sup> Trotz der Unterschiede in Bezug auf die geografische Lage, das Rechtssystem, die Religion und die Kultur besteht ein weltweiter professioneller Konsens im Hinblick auf die wesentlichen intensivmedizinischen Praktiken am Lebensende.<sup>701</sup>

Der Förderung einer auf den Patienten und dessen Familie ausgerichteten Behandlung auf der ITS wird inzwischen ein hoher Stellenwert eingeräumt. Sie beinhaltet die Umsetzung von frühzeitigen und wiederholten Behandlungskonferenzen zur Reduzierung der Belastung der Familie und zur Verbesserung der Konsistenz in der Kommunikation sowie offene und flexible Besuchszeiten, die Anwesenheit der Familienmitglieder bei klinischen Visiten, und die Einbeziehung von kulturellen und spirituellen Unterstützungsleistungen.<sup>702 703 704 705</sup>

### **Spätfolgen der Sepsis**

Neben den im Rahmen validierter Testinstrumente (z.B. SF-36) erfassten Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität<sup>706 707 708</sup> leiden eine Vielzahl von ehemaligen Sepsis-Patienten unter funktionellen Einschränkungen, die unter den Begriffen Critical Illness Polyneuropathy (CIP) bzw. Critical Illness Myopathy (CIM) seit mehr als zwei Jahrzehnten bekannt sind.<sup>709</sup> 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 ITS.<sup>710</sup> 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 ITS. 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 beobachtet.

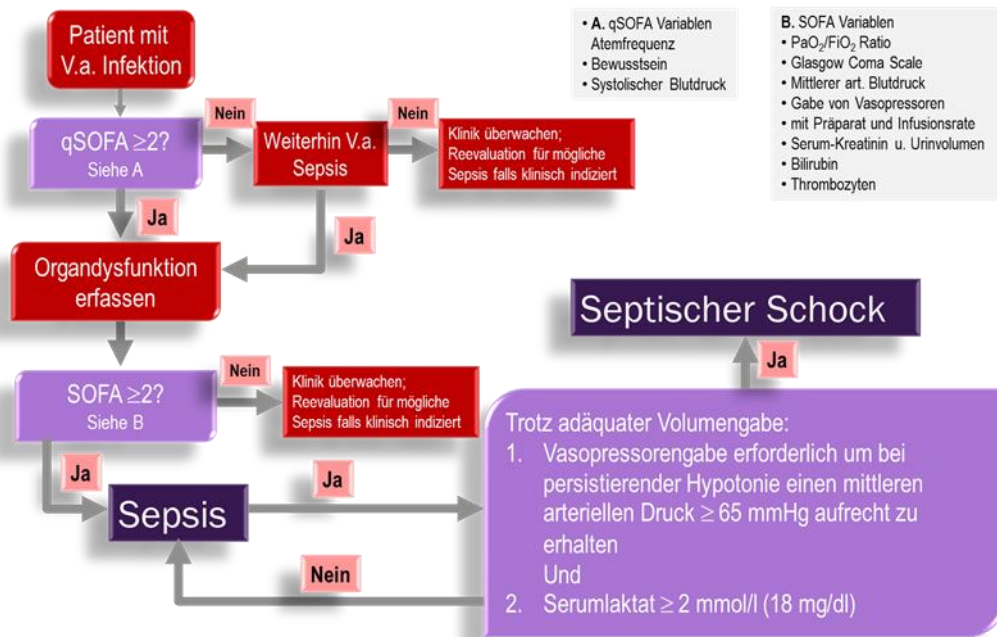
Zunehmend in den Blickpunkt geraten im Zusammenhang der perihospitalen funktionellen Entwicklung auch das Delirium während der Intensivtherapie sowie anhaltende neurokognitive Einschränkungen (ca. 17%), post-traumatischer Distress (PTSD, 44%) und Depressionen (29%).<sup>711 712 715</sup> Der Grad der 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<sup>713</sup> noch auf diese Patienten ausgerichtete Rehabilitationseinrichtungen, da die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen der Langzeitfolgen einer Sepsis nach intensivtherapeutischer Behandlung unzureichend verstanden sind. Ausserdem sind

die Langzeitfolgen den nachbehandelnden Ärzten in der Regel wenig bekannt. 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 Forschung ist notwendig, um unser Verständnis der häufig lang andauernden neurokognitiven und motorisch-funktionellen Beeinträchtigungen dieser Patientengruppe zu verbessern und mögliche Präventions- bzw. Therapieansätze aufzuzeigen.<sup>714 715</sup>

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



#### 4. Anhang



**Abbildung 1:** Algorithmus bei Verdacht auf Infektion (© F.M. Brunkhorst)

**Tabelle 1:** FiO<sub>2</sub>/PEEP-Tabellen des ARDS-Netzwerk (Mechanical ventilation protocol summary of low tidal volume used in the ALVEOLI study), PEEP in cm H<sub>2</sub>O <sup>397</sup>

<b>FiO<sub>2</sub></b>	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7		0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
<b>PEEP</b>	5	5	8	8	10	10	10	12	14		14	14	16	18	18-24

<b>FiO<sub>2</sub></b>	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
<b>PEEP</b>	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	24

## 5. Literatur

---

- 1 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–810
- 2 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552.
- 3 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250–1256
- 4 Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al.; Sepsis Definitions Task Force: Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:775–787
- 5 Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101(6):1644–1655
- 6 Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP (2015) Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med* 192:958–964
- 7 Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R (2015) Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 372:1629–1638.
- 8 Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG (2013) Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 41(5):1167–1174. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827c09f8>
- 9 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39:165–228
- 10 Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315:762–774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- 11 Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546–1554
- 12 Storr J, Twyman A, Zingg W, et al. Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;Jan 10;6:6. doi: 10.1186/s13756-016-0149-9.
- 13 WHO handbook for guideline development, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2014 ([https://www.who.int/publications/guidelines/handbook\\_2nd\\_ed.pdf](https://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf), accessed 16 October 2019).
- 14 Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:212-24.
- 15 Price L, MacDonald J, Melone L. et al. Effectiveness of national and subnational infection prevention and control interventions in high-income and upper-middle-income countries: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018 May;18(5):e159-e171
- 16 Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). Suggested risk of bias criteria for EPOC reviews. EPOC resources for review authors. slo: Norwegian Knowledge Center for the Health Services: <http://epoc.cochrane.org/sites/epoc.cochrane.org/files/public/uploads.pdf>; 2015.
- 17 Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol*. 1985;121:182–205. .
- 18 Mermel LA, Jefferson J, Blanchard K, et al. Reducing *Clostridium difficile* incidence, colectomies, and mortality in the hospital setting: a successful multidisciplinary approach. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2013;39:298–305.)
- 19 S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018 ([https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/092-001\\_S3\\_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus\\_2019-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf), accessed 23 Nov. 2019).
- 20 Surveillance of nosocomial infections as well as the detection of pathogens with special resistance and multi-resistance. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2013;56(4):580-3.
- 21 Schwab et al. F, Meyer E, Geffers C, Gastmeier P. Understaffing, overcrowding, inappropriate nurse:ventilated patient ratio and nosocomial infections: which parameter is the best reflection of deficits? *J Hosp Infect*. 2012 Feb;80(2):133-9.
- 22 Birnbach DJ, Nevo I, Scheinman SR, Fitzpatrick M, Shekhter I, Lombard JL. Patient safety begins with proper planning: a quantitative method to improve hospital design. *Qual Saf Health Care*. 2010;19:462–5.
- 23 McLaws ML, Pantle AC, Fitzpatrick KR, Hughes CF. Improvements in hand hygiene across New South Wales public hospitals: clean hands save lives, part III. *Med J Aust*. 2009;191(Suppl):S18–24.
- 24 Koff MD, Loftus RW, Burchman CC, et al. Reduction in intraoperative bacterial contamination of peripheral intravenous tubing through the use of a novel Device. *Anesthesiology*. 2009;110:978–85.
- 25 Thomas BW, Berg-Copas GM, Vasquez DG, Jackson BL, Wetta-Hall R. Conspicuous vs customary location of hand hygiene agent dispensers on alcohol-based hand hygiene product usage in an intensive care unit. *J Am Osteopath Assoc*. 2009;109:263–7.
- 26 Whitby M, McLaws ML. Handwashing in healthcare workers: accessibility of sink location does not improve compliance. *J Hosp Infect*. 2004;58:247–53.
- 27 Jang JH, Wu S, Kirzner D, et al. Focus group study of hand hygiene practice among healthcare workers in a teaching hospital in Toronto, Canada. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:144–50.
- 28 Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens : Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2016;59(9):1189-220.

- 
- 29 Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007 Apr;33(4):606–18.
- 30 Baum H von, Schweiger B, Welte T, et al. How deadly is seasonal influenza-associated pneumonia? The German Competence Network for Community-Acquired Pneumonia. *Eur Respir J.* 2011 May 1;37(5):1151–7.
- 31 K. Dalhoff, M. Abele-Horn, S. Andreas, et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V., der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie. *Pneumologie* 2018; 72(01): 15-63 S3-Leitlinie - Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-013l\\_S3\\_Nosokomiale\\_Pneumonie\\_Erwachsener\\_2017-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013l_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf) (letzter Zugriff: 16.01.2019)
- 32 Hagel S, Ludewig K, Moeser A, et al. Characteristics and management of patients with influenza in a German hospital during the 2014/2015 influenza season. *Infection.* 2016 Oct;44(5):667–72.
- 33 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
- 34 Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16): 1496–1506
- 35 Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18): 1683–1693
- 36 Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al; ProMISE Trial Investigators: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301–1311
- 37 Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al; Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367–374
- 38 Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al: Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and Outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 2015; 43:3–12
- 39 Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, et al: Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension. *JAMA* 2017, 318: 1233.
- 40 Leisman DE, Doerfler ME, Ward MF, et al: Survival benefit and cost savings from compliance with a simplified 3-Hour Sepsis Bundle in a Series of prospective, multisite, observational cohorts. *Crit Care Med* 2017; 45:395-406
- 41 Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al: Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376: 2235-44
- 42 Leisman DE, Goldman C, Doerfler ME, et al. Patterns and Outcomes Associated With Timeliness of Initial Crystalloid Resuscitation in a Prospective Sepsis and Septic Shock Cohort. *Crit Care Med* 2017; 45:1596–1606
- 43 Boulain T, Garot D, Vignon P, Lascarrou JB, Desachy A, Botoc V, Follin A, Frat JP, Bellec F, Quenot JP, MATHONNET A, Dequin PF and for the Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group: Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Crit Care* 2014; 18, 609
- 44 DGAI- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin: S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen; Herausgeber: Stand 31.07.2014: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-020l\\_S3\\_Intravasale\\_Volumentherapie\\_Erwachsene\\_2014-09-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020l_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsene_2014-09-abgelaufen.pdf) (letzter Zugriff: 16.01.2019)
- 45 Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al: Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40:1795–1815
- 46 American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57, 1126-1166
- 47 Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A: Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2016; 42:324–332
- 48 Monnet X, Marik P, Teboul JL: Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42:1935–1947
- 49 Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al; FENICE Investigators; ESICM Trial Group: Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1529–1537
- 50 S3-LL Intravasale Volumentherapie AWMF 2014; <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/001-020.html>
- 51 Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, and Kenned CC: Fluid Overload in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock Treated With Early Goal-Directed Therapy Is Associated With Increased Acute Need for Fluid-Related Medical Interventions and Hospital Death. *Shock* 2015; 43, 68-73
- 52 Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, and Russell JA: Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39, 259-265
- 53 Acheampong A and Vincent JL: A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015; 16, 251
- 54 Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, Thomsen SL, Winding R, Pettilä V et al.: Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med.* Springer Berlin Heidelberg; 2016, 42: 1695–1705.
- 55 Hjortrup PB, Haas N, Wetterslev J, Lange T, Bundgaard H, Rasmussen BS, Dey N, Wilkman E, Christensen9, Lodahl D, Bestle M and Perner A: Effects of fluid restriction on measures of circulatory efficacy in adults with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61, 390-398

- 56 LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2729–2732
- 57 Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al: Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005; 33:780–786
- 58 Thooft A, Favory R, Salgado DR, et al: Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 2011; 15:R222
- 59 Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al; SEPSISPAM Investigators: High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583–1593
- 60 Lamontagne F, Meade MO, Höbert PC, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016; 42:542–550
- 61 Levy B: Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:315–321
- 62 Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al: Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43:567–573
- 63 Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; LACTATE study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752–761
- 64 Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators: Lactate Clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739–746
- 65 Lyu X, Xu Q, Cai G, et al: [Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate Clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015; 95:496–500
- 66 Tian HH, Han SS, Lv CJ, et al: [The effect of early goal lactate clearance rate on the Outcome of septic shock patients with severe pneumonia]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2012; 24:42–45
- 67 Yu B, Tian HY, Hu ZJ, et al: [Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate Clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013; 25:578–583
- 68 Gu WJ, Zhang Z, Bakker J: Early lactate Clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2015; 41:1862–1863
- 69 Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, et al: Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. *J Crit Care* 2016; 36:43–48
- 70 Dellinger RP: Foreword. The Future of Sepsis Performance Improvement. *Crit Care Med* 2015; 43:1787–1789
- 71 Murphy DJ, Ogbu OC, Coopersmith CM: ICU director data: using data to assess value, inform local change, and relate to the external world. *Chest* 2015; 147:1168–1178
- 72 Black MD, Schorr C, Levy MM: Knowledge translation and the multifaceted intervention in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012; 40:1324–1328
- 73 Gatewood MO, Wemple M, Greco S, et al: A quality improvement project to improve early sepsis care in the emergency department. *BMJ Qual Saf* 2015; 24:787–795
- 74 Hayden GE, Tuuri RE, Scott R, et al: Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED. *Am J Emerg Med*. 2016;34(1):1–9
- 75 Jones SL, Ashton CM, Kiehne L, et al: Reductions in Sepsis Mortality and Costs After Design and Implementation of a Nurse-Based Early Recognition and Response Program. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2015; 41:483–491
- 76 Damiani E, Donati A, Serafini G, et al: Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2015; 10:e0125827
- 77 Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al: The Surviving Sepsis Campaign bundles and Outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med* 2015; 41:1620–1628
- 78 Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, et al: Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2013; 56:790–797
- 79 Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS: Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001; 108:1169–1174
- 80 Pollack LA, van Santen KL, Weiner LM, et al: Antibiotic Stewardship Programs in U.S. Acute Care Hospitals: Findings From the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clin Infect Dis* 2016; 63:443–449
- 81 Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, et al: Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care* 2010; 14:R83
- 82 De Sousa AG, Fernandes Junior CJ, Santos GPD, et al: The impact of each action in the Surviving Sepsis Campaign measures on hospital mortality of patients with severe sepsis/septic shock. *Einstein*. 2008;6(3):323–327
- 83 Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, et al: De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2013;1–9
- 84 Weiss CH, Persell SD, Wunderink RG, et al: Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC Health Serv Res* 2012; 12:198
- 85 Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al; Edusepsis Study Group: Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 861–866
- 86 Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–1596
- 87 Vaughn VM, Chopra V: Revisiting the panculture. *BMJ Qual Saf*. 2016 Feb 19. doi:10.1136/bmjqs-2015-004821
- 88 Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, et al: The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5:35–53
- 89 Li J, Plorde JJ, Carlson LG: Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2829–2831
- 90 Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al: A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis* 2013; 57:e22–e121

- 
- 91 O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e162–e193
- 92 Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al: Earlier positivity of centralvenous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105–109
- 93 Kaasch AJ, Rieg S, Hellmich M, et al: Differential time to positivity is not predictive for central line-related *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in routine clinical care. *J Infect* 2014; 68:58–61
- 94 Malgrange VB, Escande MC, Theobald S: Validity of earlier positivity of central venous blood cultures in comparison with peripheral blood cultures for diagnosing catheter-related bacteremia in cancer patients. *J Clin Microbiol* 2001; 39:274–278
- 95 O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al; American College of Critical Care Medicine; Infectious Diseases Society of America: Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008; 36:1330–1349
- 96 Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1–45
- 97 Boyce JM, Nadeau J, Dumigan D, et al: Obtaining blood cultures by venipuncture versus from central lines: impact on blood culture contamination rates and potential effect on central line-associated bloodstream infection reporting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:1042–1047
- 98 Beekmann SE, Diekema DJ, Huskins WC, et al; Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network: Diagnosing and reporting of central line-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:875–882
- 99 Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J, et al: Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of truepositive bacteremias, reducing contamination, and eliminating falsepositive central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control*. 2015;43(11):1222–1237
- 100 Vincent JL, Brealey D, Libert N, et al; Rapid Diagnosis of Infections in the Critically Ill Team: Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. *Crit Care Med* 2015; 43:2283–2291
- 101 Makristathis A, Riss S, Hirschl AM: A novel fluorescence in situ hybridization test for rapid pathogen identification in positive blood cultures. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:0760–0763
- 102 Tissari P, Zumla A, Tarkka E, et al: Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: an observational study. *Lancet* 2010; 375: 224–230
- 103 Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, et al: Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:768–779
- 104 Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al: Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42:1749–1755
- 105 Zhang D, Micek ST, Kollef MH: Time to Appropriate Antibiotic Therapy Is an Independent Determinant of Postinfection ICU and Hospital Lengths of Stay in Patients With Sepsis. *Crit Care Med* 2015; 43:2133–2140
- 106 Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: Acute kidney injury in septic shock: clinical Outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009; 35:871–881
- 107 Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M, et al: Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med* 2008; 36:1518–1522
- 108 Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, et al: Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care* 2006; 10:R111
- 109 Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6:41–54
- 110 Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al: Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38:668–678
- 111 Gaijeski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al: Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38:1045–1053
- 112 Kumar A: Systematic Bias in Meta-Analyses of Time to Antimicrobial in Sepsis Studies. *Crit Care Med* 2016; 44:e234–e235
- 113 Shirakura Y, Kuriyama A: Timing of Antibiotic Administration in Sepsis and Septic Shock: The Impact That a Meta-Analysis Does Not Depict. *Crit Care Med* 2016; 44:e1004
- 114 Kaasch AJ, Rieg S, Kuetscher J, et al; preSABATO study group: Delay in the administration of appropriate antimicrobial therapy in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a prospective multicenter hospital-based cohort study. *Infection* 2013; 41:979–985
- 115 Corona A, Bertolini G, Lipman J, et al: Antibiotic use and impact on Outcome from bacteraemic critical illness: the BActeraemia Study in Intensive Care (BASIC). *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1276–1285
- 116 Giner AM, Kuster SP, Zbinden R, et al: Initial management of and Outcome in patients with pneumococcal bacteremia: a retrospective study at a Swiss university hospital, 2003–2009. *Infection* 2011; 39:519–526
- 117 Lin MY, Weinstein RA, Hota B: Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: impact of severe neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3188–3194
- 118 Amaral AC, Fowler RA, Pinto R, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group: Patient and Organizational Factors Associated With Delays in Antimicrobial Therapy for Septic Shock. *Crit Care Med* 2016; 44:2145–2153
- 119 Funk DJ, Kumar A: Antimicrobial therapy for life-threatening infections: speed is life. *Crit Care Clin* 2011; 27:53–76
- 120 Petitpas F, Guenezan J, Vendevre T, et al: Use of intra-osseous access in adults: a systematic review. *Crit Care* 2016; 20:102
- 121 Buck ML, Wiggins BS, Sesler JM: Intraosseous drug administration in children and adults during cardiopulmonary resuscitation. *Ann Pharmacother* 2007; 41:1679–1686
- 122 Romanelli G, Cravarezza P: Intramuscular meropenem in the treatment of bacterial infections of the urinary and lower respiratory tracts. Italian Intramuscular Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 Suppl A:109–119
- 123 Cormio L, Berardi B, Callea A, et al: Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: a prospective study of ciprofloxacin vs piperacillin/tazobactam. *BJU Int* 2002; 90:700–702
- 124 Barbhaiya RH, Knupp CA, Tenney J, et al: Safety, tolerance, and pharmacokinetics of cefepime administered intramuscularly to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1990; 30:900–910

- 
- 125 Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6:41–54
- 126 Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group: Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136:1237–1248
- 127 Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146–155
- 128 Paul M, Shani V, Muchtar E, et al: Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4851–4863
- 129 Kreger BE, Craven DE, McCabe WR: Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344–355
- 130 Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1–45
- 131 Mermel LA, Maki DG: Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270–272
- 132 Bow EJ, Evans G, Fuller J, et al: Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010; 21:e122–e150
- 133 Connolly S: Clinical Practice Guidelines: Burn Patient Management. ACI Statewide Burn Injury Service. Chatswood, NSW, Australia: NSW Agency for Clinical Innovation; 2011
- 134 Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group: ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7:19–37
- 135 Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e61–e111
- 136 Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e18–e55
- 137 Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62:e1–50
- 138 Penack O, Becker C, Buchheidt D, et al: Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 2014; 93:1083–1095
- 139 Penack O, Buchheidt D, Christopheit M, et al; German Society of Hematology and Oncology: Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Oncol* 2011; 22:1019–1029
- 140 Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guide lines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11:79–109
- 141 Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59:147–159
- 142 Micek ST, Welch EC, Khan J, et al: Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved Outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1742–1748
- 143 Pittet D, Monod M, Suter PM, et al: *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220:751–758
- 144 Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al; National Epidemiology of Mycoses Survey(NEMIS) Study Group: 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; 33:177–186
- 145 Green DL: Selection of an empiric antibiotic regimen for hospital acquired pneumonia using a unit and culture-type specific antibiotic gram. *J Intensive Care Med* 2005; 20:296–301
- 146 Kaufman D, Haas CE, Edinger R, et al: Antibiotic susceptibility in the surgical intensive care unit compared with the hospital-wide antibiotic gram. *Arch Surg* 1998; 133:1041–1045
- 147 Kerremans JJ, Verbrugh HA, Vos MC: Frequency of microbiologically correct antibiotic therapy increased by infectious disease consultations and microbiological results. *J Clin Microbiol* 2012; 50:2066–2068
- 148 Guo Y, Gao W, Yang H, et al: De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart Lung* 2016; 45:454–459
- 149 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013;13(4):e1–e15
- 150 Wittau M, Mayer B, Scheele J, et al: Systematic review and meta analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46:261–270
- 151 Avni T, Levcovich A, Ad-El DD, et al: Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c241
- 152 Barajas-Nava LA, López-Alcalde J, Roquío i Figuls M, Solà I, Bonfill Cosp X: Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD008738
- 153 Connolly S: Clinical Practice Guidelines: Burn Patient Management. ACI Statewide Burn Injury Service. Chatswood, NSW, Australia: NSW Agency for Clinical Innovation; 2011
- 154 Moore RD, Smith CR, Lietman PS: Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic Outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984; 77:657–662
- 155 Men P, Li HB, Zhai SD, et al: Association between the AUC<sub>0-24</sub>/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11:e0146224
- 156 Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al: Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:925–942

- 
- 157 Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, et al: Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock-CATSS Database Research Group: Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:255-260
- 158 Forrest A, Nix DE, Ballou CH, et al: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1073-1081
- 159 Preston SL, Drusano GL, Berman AL, et al: Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998; 279:125-129
- 160 Drusano GL, Preston SL, Fowler C, et al: Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis* 2004; 189:1590-1597
- 161 Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, et al: Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:623-629
- 162 Schentag JJ, Smith IL, Swanson DJ, et al: Role for dual individualization with cefmenoxime. *Am J Med* 1984; 77:43-50
- 163 Crandon JL, Bulik CC, Kuti JL, et al: Clinical pharmacodynamics of cefepime in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1111-1116
- 164 McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ: Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of Outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:345-351
- 165 Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, et al: Continuous versus Intermittent  $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:681-691
- 166 Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, et al: Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996; 312:338-345
- 167 Hatala R, Dinh T, Cook DJ: Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124:717-725
- 168 van Zanten AR, Polderman KH, van Geijlswijk IM, et al: Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care* 2008; 23:422-430
- 169 Zelenitsky SA, Ariano RE: Support for higher ciprofloxacin AUC<sub>24</sub>/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1725-1732
- 170 Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al: High-dose, short course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37:752-760
- 171 Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al: Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009; 49:325-327
- 172 Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al: Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother* 2013; 19:365-380
- 173 Steinmetz T, Eliakim-Raz N, Goldberg E, et al: Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:665-673
- 174 Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, et al: Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:4241-4249
- 175 Pea F, Brogion L, Viale P, et al: Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:971-975
- 176 Pea F, Viale P: Bench-to bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock—does the dose matter? *Crit Care* 2009; 13:214
- 177 Wang JT, Fang CT, Chen YC, et al: Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:246
- 178 Kumar A: An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence* 2014; 5:80-97
- 179 Rhodes NJ, MacVane SH, Kuti JL, et al: Impact of loading doses on the time to adequate predicted beta-lactam concentrations in prolonged and continuous infusion dosing schemes. *Clin Infect Dis* 2014; 59:905-907
- 180 McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ: Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of Outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:345-351
- 181 Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL: Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44:357-363
- 182 Yost RJ, Cappelle DM; RECEIPT Study group: The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. *Pharmacotherapy* 2011; 31:767-775
- 183 Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al: Clinical Outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 56:272-282
- 184 Yusuf E, Spapen H, Piörard D: Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a narrative and systematic review. *J Crit Care* 2014; 29:1089-1095
- 185 Mah GT, Mabasa VH, Chow I, et al: Evaluating Outcomes associated with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother* 2012; 46:265-275
- 186 Blot S, Koulenti D, Akova M, et al: Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care* 2014; 18:R99
- 187 Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al: DALI Study: DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014; 58:1072-1083
- 188 Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, et al: Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010; 14:R53
- 189 Rea RS, Capitano B, Bies R, et al: Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008; 30:674-681



- 
- 190 Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al: A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38:1651–1664
- 191 Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1773–1785
- 192 Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, et al: Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1386–1394
- 193 Delannoy PY, Boussekey N, Devos P, et al: Impact of combination therapy with aminoglycosides on the Outcome of ICU-acquired bacteraemias. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:2293–2299
- 194 Díaz-Martín A, Martínez-González ML, Ferrer R, et al; Edusepsis Study Group: Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care* 2012; 16:R223
- 195 Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al: Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36:612–620
- 196 Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al; German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet): Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307:2390–2399
- 197 Rodríguez A, Mendia A, Sirvent JM, et al; CAPUCI Study Group: Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 2007; 35:1493–1498
- 198 Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al; International Pneumococcal Study Group: Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440–444
- 199 Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al: Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87:540–546
- 200 Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al: Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55:943–950
- 201 Bass SN, Bauer SR, Neuner EA, et al: Impact of combination antimicrobial therapy on mortality risk for critically ill patients with carbapenem-resistant bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:3748–3753
- 202 Poulidakos P, Tansarli GS, Falagas ME: Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33:1675–1685
- 203 Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, et al: Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:654–663
- 204 Hu Y, Li L, Li W, et al: Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42:492–496
- 205 Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, et al:  $\beta$ -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus  $\beta$ -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:301–310
- 206 Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59:147–159
- 207 Stevens DL, Tanner MH, Winship J, et al: Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989; 321:1–7
- 208 Zimelman J, Palmer A, Todd J: Improved Outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:1096–1100
- 209 Safdar N, Handelsman J, Maki DG: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519–527
- 210 Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L: Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1111
- 211 Penack O, Becker C, Buchheidt D, et al: Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 2014; 93:1083–1095
- 212 Gomes Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R: De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD007934
- 213 Morel J, Casotto J, Jospö R, et al: De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit *Crit Care* 2010; 14:R225
- 214 Joung MK, Lee JA, Moon SY, et al: Impact of de-escalation therapy on clinical Outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* 2011; 15:R79
- 215 Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al; AZUREA Network Investigators: De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:1399–1408
- 216 Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T, et al: Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15:417–424
- 217 Aarts MA, Brun-Buisson C, Cook DJ, et al: Antibiotic management of suspected nosocomial ICU-acquired infection: does prolonged empiric therapy improve Outcome? *Intensive Care Med* 2007; 33:1369–1378
- 218 Stevens V, Dumyati G, Fine LS, et al: Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53:42–48
- 219 Goossens H: Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 Suppl 3:12–15
- 220 Kalil AC, Metesky ML, Klompas M, et al: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e61–e111

- 
- 221 Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al; PneumA Trial Group: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588–2598
- 222 Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, et al: Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1852–1858
- 223 Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G: Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD007577
- 224 Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e61–e111
- 225 Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al: Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015; 372:1996–2005
- 226 Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, et al: Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:2183–2191
- 227 Rattan R, Allen CJ, Sawyer RG, et al: Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection Presenting with Sepsis Do Not Require Longer Duration of Antimicrobial Therapy. *J Am Coll Surg* 2016; 222:440–446
- 228 Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, et al: Comparison of short course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004; 164:1669–1674
- 229 Chaudhry ZI, Nisar S, Ahmed U, Ali M: Short course of antibiotic treatment in spontaneous bacterial peritonitis: a randomized controlled study. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2000;10(8):284–288
- 230 Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1–45
- 231 Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56–e93
- 232 Jack L, Bal AM, Harte S, et al: International guidelines: the need to standardize the management of candidaemia. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48:779–781
- 233 Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council: Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132:1435–1486
- 234 Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, et al: Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical Outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:680–686
- 235 Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, et al; PCRAGA Study Group; Spanish Stem Cell Transplantation Group; Study Group of Medical Mycology of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases: Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60:405–414
- 236 Hou TY, Wang SH, Liang SX, et al: The Screening Performance of Serum 1,3-Beta-D-Glucan in Patients with Invasive Fungal Diseases: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One* 2015; 10:e0131602
- 237 Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al: Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55:651–662
- 238 Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, et al: An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38:940–949
- 239 Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, et al: Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17:R291
- 240 Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al: Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2015;19(96):v–xxv, 1–236
- 241 Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:426–435
- 242 Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, et al: Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 2013; 8:530–540
- 243 de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al: Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:819–827
- 244 Lesprit P, Landelle C, Girou E, et al: Reassessment of intravenous antibiotic therapy using a reminder or direct counselling. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:789–795
- 245 Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A: Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22:960–967
- 246 Goossens H: Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 Suppl 3:12–15
- 247 Jimenez MF, Marshall JC; International Sepsis Forum: Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1:S49–S62
- 248 Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, et al: Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 2014; 18:R87
- 249 Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, et al; MEDUSA Study Group: Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 2014; 18:R42
- 250 Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11:79–109

- 
- 251 Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al; FEAST Trial Group: Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2483-2495
- 252 Acheampong A, Vincent JL: A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015; 19:251
- 253 Brotfain E, Koyfman L, Toledano R, et al: Positive fluid balance as a major predictor of clinical Outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge. *Am J Emerg Med* 2016; 34:2122-2126
- 254 Mitchell KH, Carlbom D, Caldwell E, et al: Volume Overload: Prevalence, Risk Factors, and Functional Outcome in Survivors of Septic Shock. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:1837-1844
- 255 de Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM, et al: Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2015; 30:97-101
- 256 Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al: Fluid overload, de-resuscitation, and Outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46:361-380
- 257 Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al: Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012; 308:1566-1572
- 258 Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, Sutcliffe H, Lam Q, Bailey M. Chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. *Intensive Care Med*. 2015 Feb;41(2):257-64. doi: 10.1007/s00134-014-3593-0. Epub 2014 Dec 18
- 259 Semler M. et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018;378: 829-39,
- 260 Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al; Fluids in Sepsis and Septic Shock Group: Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161:347-355
- 261 Young P, Bailey M, Beasley R, et al; SPLIT Investigators; ANZICS CTG: Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314:1701-1710
- 262 Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, Stollings JL, Kumar AB, Hughes CG, Hernandez A, Guillaumondegui OD, May AK, Weavind L, Casey JD, Siew ED, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9):829-839.
- 263 Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1809-17
- 264 Haase N, Perner A, Hennings LI, et al: Hydroxyethyl starch 130/0.38 0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013; 346:f839
- 265 Day NP, Phu NH, Bethell DP, et al: The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996; 348:219-223
- 266 De Backer D, Creteur J, Silva E, et al: Effects of dopamine, nor epinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659-1667
- 267 Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103:1826-1831
- 268 Martin C, Viviand X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the Outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758-2765
- 269 Bollaert PE *Chest* 1990; 257 Levy B *Intensive Care Med* 1997; 258 Zhoe SX *Acta Pharmacol Soim* 2002; 259 Mackenzie SJ *Intensive Care Med* 1991; 260 Moran JL *Crit Care Med* 1993; 261 Yamazaki T *Crit Care Med* 1982)
- 270 Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23:282-287
- 271 Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al: Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23:654-658
- 272 Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, et al: Adrenaline in treatment of septic shock: effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991; 17:36-39
- 273 Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, et al: Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993; 21:70-77
- 274 Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, et al: Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1982; 10:432-435
- 275 Regnier B, Rapin M, Gory G, et al: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47-53
- 276 Beck GCh, Brinkkoetter P, Hanusch C, et al: Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care*. 2004;8(6):485-491
- 277 Avni T, Lador A, Lev S, et al: Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0129305
- 278 Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al; CAT Study investigators: A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226-2234
- 279 Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al: Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96:576-582
- 280 Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107:2313-2319
- 281 Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, et al: Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1782-1789
- 282 Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, et al: The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 2001; 27:1416-1421
- 283 Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et al: Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699-703; discussion 703
- 284 O'Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209-1210
- 285 Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1752-1758

- 
- 286 Russell JA, Walley KR, Singer J, et al; VASST Investigators: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:877–887
- 287 Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al; VANISH Investigators: Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316:509–518
- 288 Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et al: Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699–703; discussion 703
- 289 O'Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209–1210
- 290 Albanèse J, Leone M, Delmas A, et al: Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005; 33:1897–1902
- 291 Morelli A, Ertmer C, Lange M, et al: Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth* 2008; 100:494–503
- 292 Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al: Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R130
- 293 Zhou F, Mao Z, Zeng X, et al: Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:1047–1059
- 294 De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al: Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis\*. *Crit Care Med* 2012; 40:725–730
- 295 De Backer D *N Engl J Med* 2010, 283 Parker MM *Ann Intern Med* 1984
- 296 Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032
- 297 Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722
- 298 Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928–1948
- 299 Annane D, Vignon P, Renault A, et al; CATS Study Group: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial. *Lancet* 2007; 370:676–684
- 300 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
- 301 ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683–1693
- 302 ARISE Investigators, Anzics Clinical Trials Group, Peake SL, et al: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1496–1506
- 303 Cohn JN: Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA* 1967; 199:118–122
- 304 Hollenberg SM, Parrillo JE. Shock. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1997:214–222
- 305 Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ: Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 2002; 6:199–204
- 306 Gu WJ, Wu XD, Wang F, et al: Ultrasound Guidance Facilitates Radial Artery Catheterization: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest* 2016; 149:166–179
- 307 O'Horo JC, Maki DG, Krupp AE, et al: Arterial catheters as a source of bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42:1334–1339
- 308 Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al: Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109:1302–1312
- 309 Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, et al: Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34:2287–2293
- 310 Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al: Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005; 31:638–644
- 311 Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al: Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med*.
- 312 Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G, et al: Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2012 Jun;38(6):950-8.;
- 313 Leibovici L. et al *QJM* 100: 629-34, 2007; Schmittinger C. et al. *ICM* 38:959-958, 2012; Macchia A et al. *Crit Care Med* 40. 2768-72, 2012
- 314 Pemberton P, Veenith T, Snelson C, Whitehouse T. Is It Time to Beta Block the Septic Patient? *Biomed Res Int*. 2015;2015:424308.)
- 315 Lechat P, Packer M, Chalon S, et al: Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation*. 1998 Sep 22;98(12):1184-91
- 316 Martin N1, Manoharan K, Thomas J, et al: Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 28;6:CD012721...
- 317 Garnock-Jones KP. Esmolol: a review of its use in the short-term treatment of tachyarrhythmias and the short-term control of tachycardia and hypertension. *Drugs*. 2012 Jan 1;72(1):109-32.
- 318 Sanfilippo F, Santonocito C, Morelli A, Foex P. Beta-blocker use in severe sepsis and septic shock: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(10):1817-25..
- 319 Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al: Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical Outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 23;310(16):1683-91.
- 320 Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al: Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009; 301:2362–2375

- 
- 321 Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645–650
- 322 Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723–732
- 323 Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111–124
- 324 Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, et al: Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 49:93–101
- 325 Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, et al: Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1220–1234
- 326 Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871
- 327 Briegel J, Sprung CL, Annane D, et al; CORTICUS Study Group: Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:2151–2156
- 328 Allolio B, Dörr H, Stüttgen R, et al: Effect of a single bolus of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22:281–286
- 329 Jabre P, Combes X, Lapostolle F, et al; KETASED Collaborative Study Group: Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:293–300
- 330 Oppert M, Schindler R, Husung C, et al: Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2457–2464
- 331 Yildiz O, Doganay M, Aygen B, et al: Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002; 6:251–259
- 332 Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens 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; 167:512–520
- 333 Huh JW, Choi HS, Lim CM, et al: Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: a pilot study comparing 3 days with 7 days. *Respirology* 2011; 16:1088–1095
- 334 Keh D, Trips E, Marx G, et al; SepNet–Critical Care Trials Group: Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316:1775–1785
- 335 Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, et al: Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:730–733
- 336 Holst LB, Haase N, Wetterslev J et al. Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock. *New England Journal of Medicine* 2014; 371: 1381-1391
- 337 Rygaard SL, Holst LB, Wetterslev J et al. Long-term Outcomes in patients with septic shock transfused at a lower versus a higher haemoglobin threshold: the TRISS randomised, multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1685-1694
- 338 Dupuis C, Sonnevile R, Adrie C et al. Impact of transfusion on patients with sepsis admitted in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2017; 7:5
- 339 Dupuis C, Garrouste-Orgeas M, Bailly S et al. Effect of Transfusion on Mortality and Other Adverse Events Among Critically Ill Septic Patients: An Observational Study Using a Marginal Structural Cox Model. *Crit Care Med* 2017; 45: 1972-1980
- 340 Investigators P, Rowan KM, Angus DC et al. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 2017; 376: 2223-2234
- 341 Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Herausgegeben von der Bundesärztekammer auf Empfehlung ihres Wissenschaftlichen Beirats; 4. überarbeitete Auflage. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2014
- 342 Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27: 2346-2350
- 343 Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2827-2835
- 344 Werdan K, Pils G, Bujdoso O, et al: Score-Based Immunoglobulin therapy of Sepsis (SBITS) Study Group: Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35:2693-2701.
- 345 Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB 3rd: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(9):CD001090.
- 346 Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A: Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35:2686-2692.
- 347 Pildal J, Gotzsche PC: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2004;39:38
- 348 Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, et al: Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2677-2685.
- 349 Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al: Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007;146:193-203.
- 350 Shankar-Hari M, Culshaw N, Post B, et al: Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015;41:1393-1401.
- 351 Welte T, Dellinger RP, Ebel H, et al: Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med* 2018;44(4):438-448
- 352 Zhou F, Peng Z, Murugan R, et al: Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41:2209–2220
- 353 Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al; ABDOMIX Group: Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 2015; 41:975–984
- 354 Klein DJ, Foster D, Schorr CA, et al: The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15:218

- 355 Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al; EUPHRATES Trial Investigators: Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018 Oct 9;320(14):1455-1463.
- 356 Livigni S, Bertolini G, Rossi C, et al; GiViTI: Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva (Italian Group for the Evaluation of Interventions in Intensive Care Medicine) is an independent collaboration network of Italian Intensive Care units: Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multi center randomised controlled clinical trial. *BMJ Open* 2014; 4:e003536
- 357 Schädler D, Pausch C, Heise D, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption Device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017 Oct 30;12(10):e0187015
- 358 Hawchar F, László I, Öveges N, et al. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J Crit Care*. 2019 Feb;49:172-178
- 359 Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, et al: Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD005370
- 360 Warren BL, Eid A, Singer P, et al; KyberSept Trial Study Group: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869-1878
- 361 Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2013; 41:2069-2079
- 362 Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, et al: Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39:644-652
- 363 Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, et al; Canadian Critical Care Trials Group: The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2015; 43:511-518
- 364 Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J et al (2009) Meta-analysis: Ventilation Strategies and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome and Acute Lung Injury // Meta-analysis: ventilation strategies and Outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury 151(8): 566-576. doi: 10.7326/0003-4819-151-8-200910200-00011
- 365 Petrucci N, Feo C de (2013) Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2: CD003844
- 366 The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 342(18): 1301-1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801
- 367 Amato, M. B., Barbas, C. S., Medeiros, D. M. et al (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 338: 347-354. doi: 10.1056/NEJM199802053380602
- 368 Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E et al (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED.* 158(6): 1831-1838. doi: 10.1164/ajrccm.158.6.9801044
- 369 Feihl F, Eckert P, Brimiouille S et al (2000) Permissive hypercapnia impairs pulmonary gas exchange in the acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 162(1): 209-215. doi: 10.1164/ajrccm.162.1.9907119
- 370 Pinhu L, Whitehead T, Evans T et al (2003) Ventilator-associated lung injury. *The Lancet* 361(9354): 332-340. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12329-X
- 371 Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas, Carmen S. V. et al (2014) Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. *Intensive care medicine* 40(7): 950-957. doi: 10.1007/s00134-014-3318-4
- 372 Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA et al (2012) Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical Outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 308(16): 1651-1659. doi: 10.1001/jama.2012.13730
- 373 Serpa Neto A, Hemmes SNT, Barbas, Carmen S. V. et al (2015) Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Anesthesiology* 123(1): 66-78. doi: 10.1097/ALN.0000000000000706
- 374 Feihl F, Eckert P, Brimiouille S et al (2000) Permissive hypercapnia impairs pulmonary gas exchange in the acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 162(1): 209-215. doi: 10.1164/ajrccm.162.1.9907119
- 375 Pinhu L, Whitehead T, Evans T et al (2003) Ventilator-associated lung injury. *The Lancet* 361(9354): 332-340. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12329-X
- 376 Petrucci N, Feo C de (2013) Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2: CD003844
- 377 Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. N Engl J Med.* 1998;338(6):355-61.
- 378 Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 1999;27(8):1492-8.
- 379 Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, et al. 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.
- 380 Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS et al (2015) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 372(8): 747-755. doi: 10.1056/NEJMsa1410639
- 381 Laffey JG, Bellani G, Pham T et al (2016) Potentially modifiable factors contributing to Outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive care medicine* 42(12): 1865-1876. doi: 10.1007/s00134-016-4571-5
- 382 Sahetya SK, Brower RG (2016) The promises and problems of transpulmonary pressure measurements in acute respiratory distress syndrome. *Current opinion in critical care* 22(1): 7-13. doi: 10.1097/MCC.0000000000000268
- 383 Extracorporeal Life Support Organization General Guidelines for all ECLS Cases, <https://www.elseo.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/929122ae88cusersshyerddocumentselsoguidelinesgeneralalleclsversion1.3.pdf>

- 384 Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LCP et al (2016) Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and Outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis. *Mechanical ventilation during ECMO. Intensive care medicine* 42(11): 1672–1684. doi: 10.1007/s00134-016-4507-0
- 385 Dellinger, R. P., Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving Sepsis Campaign. international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 39(2): 165–228. doi: 10.1007/s00134-012-2769-8
- 386 Barbas, Carmen Sílvia Valente, Ísola AM, Farias, Augusto Manoel de Carvalho et al (2014) Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 40(5): 458–486. doi: 10.1590/S1806-37132014000500003
- 387 National Guideline Clearinghouse (2009) Care of the patient with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=34442&search=ventilation+or+mechanical+ventilation+or+respiratory+failure>
- 388 ÖGARI Leitlinien zur invasiven Beatmung von Intensivpatienten, [https://www.oegari.at/web\\_files/dateiarchiv/editor/leitlinien\\_invasiven\\_beatmung\\_aktualisiert\\_2017.pdf](https://www.oegari.at/web_files/dateiarchiv/editor/leitlinien_invasiven_beatmung_aktualisiert_2017.pdf)
- 389 Hata JS, Togashi K, Kumar AB et al (2014) The effect of the pressure-volume curve for positive end-expiratory pressure titration on clinical Outcomes in acute respiratory distress syndrome. a systematic review. *J. Intensive Care Med.* 29(6): 348–356. doi: 10.1177/0885066613488747
- 390 Santa Cruz R, Rojas JI, Nervi R et al (2013) High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD009098. doi: 10.1002/14651858.CD009098.pub2
- 391 Dasenbrook EC, Needham DM, Brower, R. G. et al (2011) Higher peep in patients with acute lung injury. A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Care* 56(5): 568–575
- 392 Briel M, Meade M, Mercat A et al (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303(9): 865–873. doi: 10.1001/jama.2010.218
- 393 Phoenix SI, Paravastu S, Columb M et al (2009) Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *ANESTHESIOLOGY* 110(5): 1098–1105. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819fae06
- 394 Oba Y, Thameem DM, Zaza T (2009) High levels of PEEP may improve survival in acute respiratory distress syndrome. A meta-analysis. *Respir Med* 103(8): 1174–1181. doi: 10.1016/j.rmed.2009.02.008
- 395 Ranieri VM, Suter, P. M., Tortorella C et al (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 282(1): 54–61
- 396 Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6): 637–645. doi: 10.1001/jama.299.6.637
- 397 Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 351(4): 327–336. doi: 10.1056/NEJMoa032193
- 398 Amato, M. B., Barbas, C. S., Medeiros, D. M. et al (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 338: 347–354. doi: 10.1056/NEJM199802053380602
- 399 Huh JW, Jung H, Choi HS et al (2009) Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care (London, England)* 13(1): R22. doi: 10.1186/cc7725
- 400 Mercat A, Richard J-CM, Vielle B et al (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6): 646–655. doi: 10.1001/jama.299.6.646
- 401 Hata JS, Togashi K, Kumar AB et al (2014) The effect of the pressure-volume curve for positive end-expiratory pressure titration on clinical Outcomes in acute respiratory distress syndrome. a systematic review. *J. Intensive Care Med.* 29(6): 348–356. doi: 10.1177/0885066613488747
- 402 Phoenix SI, Paravastu S, Columb M et al (2009) Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *ANESTHESIOLOGY* 110(5): 1098–1105. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819fae06
- 403 Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6): 637–645. doi: 10.1001/jama.299.6.637
- 404 Phoenix SI, Paravastu S, Columb M et al (2009) Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *ANESTHESIOLOGY* 110(5): 1098–1105. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819fae06
- 405 Dasenbrook EC, Needham DM, Brower, R. G. et al (2011) Higher peep in patients with acute lung injury. A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Care* 56(5): 568–575
- 406 Castro-Avila AC, Serón P, Fan E et al (2015) Effect of Early Rehabilitation during Intensive Care Unit Stay on Functional Status: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 10(7): e0130722. doi: 10.1371/journal.pone.0130722
- 407 Lowe GJ, Ferguson ND (2006) Lung-protective ventilation in neurosurgical patients. *Current opinion in critical care* 12(1): 3–7
- 408 Suzumura EA, Figueiro M, Normilio-Silva K et al (2014) Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical Outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 40(9): 1227–1240
- 409 Cavalcanti AB, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1335
- 410 Maggiore SM, Lellouche F, Pigeot J et al (2003) Prevention of endotracheal suctioning-induced alveolar derecruitment in acute lung injury. *AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED.* 167(9): 1215–1224
- 411 Dyhr T, Bonde J, Larsson A (2003) Lung recruitment manoeuvres are effective in regaining lung volume and oxygenation after open endotracheal suctioning in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 7(1): 55–62
- 412 S2e-Leitlinie: „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen“, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-015l\\_S2e\\_Lagerungstherapie\\_Frühmobilisation\\_pulmonale\\_Funktionsstörungen\\_2015-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-015l_S2e_Lagerungstherapie_Frühmobilisation_pulmonale_Funktionsstörungen_2015-05.pdf)
- 413 Bein T, Bischoff M, Bruckner U et al (2015) Kurzversion S2e-Leitlinie - "Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen" (Short version S2e guidelines: "Positioning therapy and early mobilization for prophylaxis or therapy of pulmonary function disorders"). *Der Anaesthetist* 64(8): 596–611. doi: 10.1007/s00101-015-0060-4



- 414 Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A (2015) Prone position for acute respiratory failure in adults. The Cochrane database of systematic reviews(11): CD008095. doi: 10.1002/14651858.CD008095.pub2
- 415 Park SY, Kim HJ, Yoo KH et al (2015) The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of thoracic disease* 7(3): 356–367. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.49
- 416 Morelli A, Ertmer C, Lange M, et al: Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth* 2008; 100:494–503
- 417 Davidson JE: Family presence on rounds in neonatal, pediatric, and adult intensive care units. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:152–156
- 418 Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al; PROSEVA Study Group: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2159–2168
- 419 La Oliva P de, Schuffelmann C, Gomez-Zamora A et al (2012) Asynchrony, neural drive, ventilatory variability and COMFORT: NAVA versus pressure support in pediatric patients. A non-randomized cross-over trial. *Intensive care medicine* 38(5): 838–846. doi: 10.1007/s00134-012-2535-y
- 420 Weig T, Janitza S, Zoller M et al (2014) Influence of abdominal obesity on multiorgan dysfunction and mortality in acute respiratory distress syndrome patients treated with prone positioning. *Journal of critical care* 29(4): 557–561. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.02.010
- 421 Maitra S, Bhattacharjee S, Khanna P et al (2014) High-frequency Ventilation Does Not Provide Mortality Benefit in Comparison with Conventional Lung-protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Meta-analysis of the Randomized Controlled Trials. *ANESTHESIOLOGY*. doi: 10.1097/ALN.0000000000000306
- 422 Sud S, Sud M, Friedrich JO et al (2013) High-frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD004085. doi: 10.1002/14651858.CD004085.pub3
- 423 Young D, Lamb SE, Shah S et al (2013) High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 368(9): 806–813. doi: 10.1056/NEJMoa1215716
- 424 Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH et al (2013) High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 368(9): 795–805. doi: 10.1056/NEJMoa1215554
- 425 Papazian L, Forel J-M, Gacouin A et al (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 363(12): 1107–1116. doi: 10.1056/NEJMoa1005372
- 426 Baron R, Binder A, Biniek R et al (2015) Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *German medical science : GMS e-journal* 13: Doc19. doi: 10.3205/000223
- 427 Horner D, Cairns C (2011) Early Neuromuscular Blockade in Severe ARDS. *Journal of the Intensive Care Society* 12(2): 153–154. doi: 10.1177/175114371101200216
- 428 Putensen C, Zech S, Wrigge H et al (2001) Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 43–49
- 429 Freebairn R (2004) How relaxed should we be with acute respiratory distress syndrome? *Critical care medicine* 32(1): 296–298. doi: 10.1097/01.CCM.0000104925.62805.D9
- 430 Levine S, Nguyen T, Taylor N et al (2008) Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *The New England journal of medicine* 358(13): 1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa070447
- 431 Kollisch-Singule M, Emr B, Smith B et al (2014) Airway pressure release ventilation reduces conducting airway micro-strain in lung injury. *Journal of the American College of Surgeons* 219(5): 968–976. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.011
- 432 Zhou Y, et al. Early application of airway pressure release ventilation may reduce the duration of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017;43:1648
- 433 Kiehl M, Schiele C, Stenzinger W et al (1996) Volume-controlled versus biphasic positive airway pressure ventilation in leukopenic patients with severe respiratory failure. *CRIT. CARE MED*. 24: 780–784
- 434 Kaplan LJ, Bailey H, Formosa V (2001) Airway pressure release ventilation increases cardiac performance in patients with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. *Critical care (London, England)* 5(4): 221–226
- 435 Gonzalez M, Arroliga AC, Frutos-Vivar F et al (2010) Airway pressure release ventilation versus assist-control ventilation: a comparative propensity score and international cohort study. *Intensive Care Med* 36: 817–827
- 436 Singh B, Tiwari AK, Singh K et al (2014) beta2 agonist for the treatment of acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Care* 59(2): 288–296. doi: 10.4187/respcare.02571
- 437 Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K et al (2005) High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse Outcome in acute lung injury. *CHEST* 128(5): 3098–3108
- 438 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012) Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-003l\\_S3\\_COPD\\_abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-003l_S3_COPD_abgelaufen.pdf)
- 439 Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR et al (2014) Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev* 11. doi: 10.1002/14651858.CD006904.pub3
- 440 Blackwood B, Murray M, Chisakuta A et al (2013) Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of invasive mechanical ventilation in critically ill paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev* 7. doi: 10.1002/14651858.CD009082.pub2
- 441 Blackwood B, Alderdice F, Burns K et al (2011) Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients *Cochrane systematic review and meta-analysis* 342. doi: 10.1136/bmj.c7237
- 442 Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D et al (2014) Prolongiertes Weaning. S2k-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V (Prolonged weaning: S2k-guideline published by the German Respiratory Society). *Pneumologie* 68(1): 19–75. doi: 10.1055/s-0033-1359038
- 443 Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators: Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:637–645

444 Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al; Expiratory Pressure (Express) Study Group: Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:646–655

445 Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al: Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1438–1444

446 Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al: A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339:429–435

447 Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al; FLORALI Study Group; REVA Network: High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196

448 Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al: Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996; 335:1864–1869

449 Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471–1477

450 Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, 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; 371:126–134

451 Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874–1882

452 Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group: Early intensive care sedation predicts long term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724–731

453 Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–2615

454 Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ: A randomized trial of protocol directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36:1444–1450

455 Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al: The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541–548

456 Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al: A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006; 34:1326–1332

457 Mehta S, Burry L, Cook D, et al; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308:1985–1992

458 Jansen JP, Naci H: Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Med* 2013; 11:159

459 Strøm T, Martinussen T, Toft P: A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010; 375:475–480

460 Lonardo NW, Mone MC, Nirula R, et al: Propofol is associated with favorable Outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1383–1394

461 Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al: Benzodiazepine versus non-benzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41:S30–S38

462 Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al; DahlIA Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:1460–1468

463 Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al; American College of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263–306

464 Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/001-012.html>  
aktueller Stand: 08/2015

465 Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367

466 Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449–461

467 Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al: Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3190–3197

468 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–139

469 De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, et al: Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care*. 2008;12(5):R120

470 Finfer S, Blair D, Bellomo R, et al: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–1297

471 Annane D, Cariou A, Maxime V, et al: Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):341–348

472 Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C, et al; CGAO-REA Study Group: Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:171–181

473 Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al: A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1738–1748

474 Zhang RH, W, Li, T et al: Evaluation of optimal goal of glucose control in critically ill patients. *Chinese J Clin Nutr*. 2008;16:204–208

475 Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK: Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 2010; 14:324

476 Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al: Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180:821–827

- 
- 477 Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al: Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 154:268–282
- 478 Marik PE, Preiser JC: Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 137:544–551
- 479 Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ: Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:933–944
- 480 Ling Y, Li X, Gao X: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2012; 23:564–574
- 481 Song F, Zhong LJ, Han L, et al: Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2014; 2014:698265
- 482 Finfer S, Blair D, Bellomo R, et al: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–1297
- 483 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14–S80
- 484 Marvin MR, Inzucchi SE, Besterman BJ: Computerization of the Yale insulin infusion protocol and potential insights into causes of hypoglycemia with intravenous insulin. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15:246–252
- 485 Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians: Inpatient glycemic control: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Med Qual* 2014; 29:95–98
- 486 Siegelar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM, et al: Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2010; 14:R224
- 487 Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, et al: Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med* 2012; 40:3180–3188
- 488 Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al: Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1108–1118
- 489 Kalfon P, Le Manach Y, Ichai C, et al; CGAO-REA Study Group: Severe and multiple hypoglycemic episodes are associated with increased risk of death in ICU patients. *Crit Care* 2015; 19:153
- 490 Krinsley JS: Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3008–3013
- 491 Todi S, Bhattacharya M: Glycemic variability and Outcome in critically ill. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18:285–290
- 492 Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al: A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1738–1748
- 493 Kauffmann RM, Hayes RM, Jenkins JM, et al: Provision of balanced nutrition protects against hypoglycemia in the critically ill surgical patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35:686–694
- 494 Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: Blood glucose concentration and Outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36:2249–2255
- 495 Krinsley JS: Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:1292–1301
- 496 Krinsley JS, Preiser JC: Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit Care* 2015; 19:179
- 497 Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med* 2011; 39:105–111;
- 498 Sandler V, Misiasz MR, Jones J, et al: Reducing the risk of hypoglycemia associated with intravenous insulin: experience with a computerized insulin infusion program in 4 adult intensive care units. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8:923–929
- 499 Pereira AJ, Corrêa TD, de Almeida FP, et al: Inaccuracy of Venous Point-of-Care Glucose Measurements in Critically Ill Patients: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2015; 10:e0129568
- 500 Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, et al: Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3062–3066
- 501 Inoue S, Egi M, Kotani J, et al: Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. *Crit Care* 2013; 17:R48
- 502 Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al: Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005; 33:2778–2785
- 503 Khan AI, Vasquez Y, Gray J, et al: The variability of results between point-of-care testing glucose meters and the central laboratory analyzer. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1527–1532
- 504 Rice MJ, Coursin DB: Glucose Meters: Here Today, Gone Tomorrow? *Crit Care Med* 2016; 44:e97–100
- 505 Wilson M, Weinreb J, Hoo GW: Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007; 30:1005–1011
- 506 Dortch MJ, Mowery NT, Ozdas A, et al: A computerized insulin infusion titration protocol improves glucose control with less hypoglycemia compared to a manual titration protocol in a trauma intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:18–27
- 507 Newton CA, Smiley D, Bode BW, et al: A comparison study of continuous insulin infusion protocols in the medical intensive care unit: computer-guided vs. standard column-based algorithms. *J Hosp Med* 2010; 5:432–437
- 508 Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, et al: Continuous arteriovenous hemofiltration: improved survival in surgical acute renal failure? *Surgery* 1986; 100:400–408
- 509 Bellomo R, Farmer M, Parkin G, et al: Severe acute renal failure: a comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy. *Nephron* 1995; 71:59–64
- 510 Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, et al: Acute renal failure in critical illness. Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration. *ASAIO J* 1992; 38:M654–M657
- 511 Kierdorf H. Continuous versus intermittent treatment: clinical results in acute renal failure. In: Sieberth HG, Mann H, Stummvoll HK, eds. *Continuous Hemofiltration*. Basel: Karger; 1991:1–12
- 512 Mauritz W, Sporn P, Schindler I, et al: [Acute renal failure in abdominal infection. Comparison of hemodialysis and continuous arteriovenous hemofiltration]. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1986; 21:212–217

- 513 Guérin C, Girard R, Selli JM, et al: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 2002; 28:1411–1418
- 514 van Bommel E, Bouvy ND, So KL, et al: Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arterio venous hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1995; 15:192–200
- 515 Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29–37
- 516 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; 40:875–885
- 517 Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al: A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1000–1007
- 518 Gasparovič V, Filipovič-Grcič I, Merkle M, et al: Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)– what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003; 25:855–862
- 519 Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al; Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60:1154–1163
- 520 Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al: Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1630–1637
- 521 Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al; Hemodiafil Study Group: Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368:379–385
- 522 John S, Griesbach D, Baumgärtel M, et al: 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; 16:320–327
- 523 Misset B, Timsit JF, Chevret S, et al: 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; 22:742–746
- 524 Bellomo R, Cass A, Cole L, et al: Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1627–1638
- 525 Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359(1):7–20
- 526 Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, et al: 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; 30:2205–2211
- 527 Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al: Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:2190–2199
- 528 Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al; AKIKI Study Group: Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016; 375:122–133
- 529 Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al: Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112:492–498
- 530 Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al: Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19:1352–1356
- 531 Cook D, Crowther M, Meade M, et al: Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005; 33:1565–1571
- 532 Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al: Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S–e226S
- 533 Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, et al: Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41:2088–2098
- 534 Duranteau J et al, *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:142–146 / DOI:10.1097/EJA.0000000000000707
- 535 Levi M, Levy M, Williams MD, et al; Xigris and Prophylactic HepaRin Evaluation in Severe Sepsis (XPRESS) Study Group: Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:483–490
- 536 Beitland S, Sandven I, Kjærvi LK, et al: Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1209–1219
- 537 Junqueira DR, Perini E, Penholati RR, Carvalho MG: Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(9):CD007557
- 538 Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, et al: Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Chest* 2011; 140:374–381
- 539 Mahan CE, Pini M, Spyropoulos AC: Venous thromboembolism prophylaxis with unfractionated heparin in the hospitalized medical patient: the case for thrice daily over twice daily dosing. *Intern Emerg Med* 2010; 5:299–306
- 540 Hull RD et al, *N Engl J Med* 1986; 315: 1109-14
- 541 Mayr AJ et al, *Thromb Res* 2002; 105; 201-4.
- 542 Lim SY et al; *J Korean Med Sci* 2013; 28: 466-471 / <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2013.28.3.466>
- 543 Jochberger S et al, *Critical Care* 2005, 9: R541-R548 / DOI 10.1186/cc3792 // Rommers MK et al., *Critical Care* 2006, 10:R93 / doi:10.1186/cc4952
- 544 Robinson S et al. *Critical Care* 2013, 17: R75 / <https://doi.org/10.1186/cc12684>
- 545 Cook D, Crowther M, Meade M, et al: Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005; 33:1565–1571
- 546 Lim W et al, *Ann Intern Med*. 2006;144:673–84.
- 547 Rabbat CG et al, *J Crit Care* 2005; 20: 357-63
- 548 Douketis J, Cook D, Meade M, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med* 2008; 168:1805–1812

---

549 Cook D, Meade M, Guyatt G, et al: Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1305–1314

550 Fowler RA, Mittmann N, Geerts W, et al; Canadian Critical Care Trials Group; Australia and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Cost-effectiveness of dalteparin vs unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in critically ill patients. *JAMA* 2014; 312:2135–2145

551 Duranteau J et al, *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:142–146 / DOI:10.1097/EJA.0000000000000707

552 Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ (AWMF-Leitlinien Register-Nr. 003/001)

553 Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Stansby GP, Reddy DJ: Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD005258

554 Kakkos SK et al., *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD005258

555 Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al: Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e278S–e325S

556 Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al: Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e277S–e277S

557 Arabi YM et al., *Trials* 2018; 19:182 + Arabi YM et al., *N Engl J Med* 2019; Feb 18. doi: 10.1056/NEJMoa1816150

558 Arabi YM, Alsolamy S, Al-Dawood A, et al: Thromboprophylaxis using combined intermittent pneumatic compression and pharmacologic prophylaxis versus pharmacologic prophylaxis alone in critically ill patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17:390

559 Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, et al: Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *J Arthroplasty* 2016; 31:524–532

560 Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T: Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(12):CD001484

561 Arabi YM, Khedr M, Dara SI, et al: Use of intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings is associated with lower incident VTE in critically ill patients: a multiple propensity scores adjusted analysis. *Chest* 2013; 144:152–159

562 Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, et al; Canadian Critical Care Trials Group: The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 2001; 5:368–375

563 Bardou M, Quenot JP, Barkun A: Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12:98–107

564 Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med* 1994; 330:377–381

565 Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al; SUP-ICU co-authors: Prevalence and Outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 2015; 41:833–845

566 Andersson B, Nilsson J, Brandt J, et al: Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Br J Surg* 2005; 92:326–333

567 Bruno JJ, Canada TW, Wakefield CD, et al: Stress-related mucosal bleeding in critically ill oncology patients. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 15:9–16

568 D’Ancona G, Baillet R, Poirier B, et al: Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2003; 30:280–285

569 Faisy C, Guerot E, Diehl JL, et al: Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 2003; 29:1306–1313

570 Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al: Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40:11–22

571 Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, et al: Risks and Benefits of Stress Ulcer Prophylaxis for Patients With Severe Sepsis. *Crit Care Med* 2016; 44:e464–e469

572 Eastwood GM, Litton E, Bellomo R, et al: Opinions and practice of stress ulcer prophylaxis in Australian and New Zealand intensive care units. *Crit Care Resusc* 2014; 16:170–174;

573 Preslaski CR, Mueller SW, Kiser TH, et al: A survey of prescriber perceptions about the prevention of stress-related mucosal bleeding in the intensive care unit. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39:658–662

574 Shears M, Alhazzani W, Marshall JC, et al: Stress ulcer prophylaxis in critical illness: a Canadian survey. *Can J Anaesth* 2016; 63:718–724

575 Alshamsi F, Bellefleur E, Cook D, et al: Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2016; 20:120

576 Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, et al: Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; 41:693–705

577 Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M: Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(4):507–520; quiz 21

578 Alhazzani et al. *Intensive Care Med*. 2018 Jan;44(1):1–11

579 Barkun AN, Adam V, Martel M, et al: Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists. *Value Health* 2013; 16:14–22

580 MacLaren R, Campbell J: Cost-effectiveness of histamine receptor-2 antagonist versus proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients\*. *Crit Care Med* 2014; 42:809–815

581 Alhazzani W. et al. *Crit Care Med*. 2017 Jul;45(7):1121–1129

582 Selvanderan et al. *Crit Care Med* 2016;44(10):1842–50

583 Krag et al. *NEJM* 2018 379(23):2199–2208

584 Hartl et al, *Aktuel Ernährmed* 2013; 38: e90-100

585 Elke G, Hartl WH, Kreyman KG, Adolph M, Ofelbinger TW, Graf T, de Heer G, Heller AR, Kampa U, Mayer KO, Muhl E1, Niemann B2, Rümelin A3, Steiner S, Stoppe C, Weimann A, Bischoff SC DGEM Leitlinie Klinische Ernährung in der Intensivmedizin. *Aktuel Ernährmed* 2018; 43: 341-408

586 Reintam Blaser A, Berger MM Early or late feeding after ICU admission? *Nutrients* 2017 Nov 23;9(12). pii: E1278. doi: 10.3390/nu9121278

- 587 Singer P, Reintam Blaser A, Berger MM, Alhazzani W, Calder P, Casaer M, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC ESPEN Guideline Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2018
- 588 Weimann A, Felbinger T Gastrointestinal dysmotility in the critically ill – a role for nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab* 2016; 19: 353-359
- <sup>589</sup> Borzotta AP, Pennings J, Papasadero B, et al: Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. *J Trauma* 1994; 37:459-468
- 590 Adams S, Dellinger EP, Wertz MJ, et al: Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial. *J Trauma* 1986; 26:882-891
- <sup>591</sup> Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, et al: Gut failure–predictor of or contributor to mortality in mechanically ventilated blunt trauma patients? *J Trauma* 1994; 37:30-34
- <sup>592</sup> Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al; CALORIES Trial Investigators: Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 2014; 371:1673-1684
- <sup>593</sup> Justo Meirelles CM, de Aguiar-Nascimento JE: Enteral or parenteral nutrition in traumatic brain injury: a prospective randomised trial. *Nutr Hosp* 2011; 26:1120-1124
- <sup>594</sup> Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, et al: Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84:1665-1669
- <sup>595</sup> Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM: TEN versus TPN following major abdominal trauma—reduced septic morbidity. *J Trauma*. 1989;29(7):916-922; discussion 22-23
- <sup>596</sup> Peterson VM, Moore EE, Jones TN, et al: Total enteral nutrition versus total parenteral nutrition after major torso injury: attenuation of hepatic protein reprioritization. *Surgery* 1988; 104:199-207
- <sup>597</sup> Sun JK, Mu XW, Li WQ, et al: Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2013; 19:917-922
- <sup>598</sup> Wang G, Wen J, Xu L, et al: Effect of enteral nutrition and ecom-nunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2013; 183:592-597
- 599 Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Alderspn P, Smith AF Enteral versus parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral nutrition for adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; Jun 8; 6: CD012278. Doi: 10: 1002/14651858 CD012276.pub2
- 600 Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al: A multicentre, randomised controlled trial comparing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early nutritional support via the parenteral versus the enteral route in critically ill patients (CALORIES). *Health Technol Assess* 2016; 20:1-144
- 601 Elke G, van Zanten AR, Lermieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, Jiang X, Day AG, Heyland DK Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients : an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials . *Crit Care* 2016; 20 (1) 117 doi: 10.1186/s13054-016-1298-11
- 602 Tian F, Wang X, Gao X, Wan X, Wu C, Zhang L, Li N, Li J Effect of initial caloric intake via enteral nutrition in critical illness: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care* 2015; 19: 180.
- 603 Zhang G, Zhang K, Cui W, Hong Y, Zhang Z The effect of enteral versus parenteral nutrition for critically ill patients: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Anesth* 2018; 51: 62-92
- 604 Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, Lascarrrou JB, Ait Hssain A, Anguel N, Argaud L, Asehounne K, Asfar P, Bellec F, Botoc V, Bretagnol A, Bui HN, Canet E, Da Silva D, Darmon M, Das V, Devaquet J, Djibre M, Ganster F, Garrouste-Orgeas M, Gaudry S, Gontier O, Guérin C, Guidet B, Guitton C, Herbrecht JE, Lacherade JC, Letocart P, Martino F, Maxime V, Mercier E, Mira JP, Nseir S, Piton G, Quenot JP, Richecoeur J, Rigaud JP, Robert R, Rolin N, Schwebel C, Sirodot M, Tinturier F, Thévenin D, Giraudeau B, Le Gouge A Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *NUTRIREA-2 Trial Investigators; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) group. Lancet*. 2018 Jan 13;391(10116):133-143. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32146-3. Epub 2017 Nov 8#
- 605 Adams S *J Trauma* 1986, Borzotta AP *J Trauma* 1994, Kalfarentzos F *Br J Surg* 1997, Harvey SE *Health Technol Assess* 2016
- 606 Kudsk KA: Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 2002; 183:390-398
- <sup>607</sup> Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN, et al: Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 1993; 34:639-43; discussion 643
- 608 Dvorak MF, Noonan VK, Böllinger L, et al: Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury: a pilot study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29:E175-E180
- <sup>609</sup> Grahm TW, Zadrozny DB, Harrington T: The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient. *Neurosurgery* 1989; 25:729-735
- <sup>610</sup> Hasse JM, Blue LS, Liepa GU, et al: Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19:437-443
- <sup>611</sup> Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al: Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:145-149
- <sup>612</sup> Moore EE, Jones TN: Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma—a prospective, randomized study. *J Trauma* 1986; 26:874-881
- <sup>613</sup> Singh G, Ram RP, Khanna SK: Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 1998; 187:142-146
- <sup>614</sup> Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, et al: The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:1469-1474
- <sup>615</sup> Peng YZ, Yuan ZQ, Xiao GX: Effects of early enteral feeding on the prevention of enterogenic infection in severely burned patients. *Burns* 2001; 27:145-149
- <sup>616</sup> Chuntrasakul C, Chinswangwatanakul V, Chockvivatanavanit S, Siltharm S, Pongprasobchai T, Bunnak A: Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai*. 1996;79(1):21-26
- <sup>617</sup> Chourdakis M, Kraus MM, Tzellos T, et al: Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36:108-116
- 618 Singh G, Ram RP, Khanna SK: Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 1998; 187:142-146

- 619 Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al: Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury* 2011; 42:50–56
- 620 Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al: Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009; 35:2018–2027
- 621 Malhotra A, Mathur AK, Gupta S: Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomised study. *J Postgrad Med* 2004; 50:102–106
- 622 Pupelis G, Austrums E, Jansone A, et al: Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: preliminary report. *Eur J Surg* 2000; 166:383–387
- 623 Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, et al; PermiT Trial Group: Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2015; 372:2398–2408
- 624 Marik PE, Hooper MH: Normocaloric versus hypocaloric feeding on the Outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42:316–323
- 625 Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, et al: Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:569–577
- 626 Charles EJ, Petroze RT, Metzger R, et al: Hypocaloric compared with eucaloric nutritional support and its effect on infection rates in a surgical intensive care unit: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 100:1337–1343
- 627 Ibrahim EH, Mehinger L, Prentice D, et al: Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:174–181
- 628 National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, et al: Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307(8):795–803
- 629 Petros S, Horbach M, Seidel F, et al: Hypocaloric vs Normocaloric Nutrition in Critically Ill Patients: A Prospective Randomized Pilot Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40:242–249
- 630 Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al: Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2011; 39:967–974
- 631 Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ, et al; NIH NHLBI ARDS Network: One year Outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: prospective followup of EDEN randomised trial. *BMJ* 2013; 346:f1532
- 632 Tian F, Wang X, Gao X, Wan X, Wu C, Zhang L, Li N, Li J Effect of initial caloric intake via enteral nutrition in critical illness: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care* 2015; 19: 180.
- 633 Ridley EJ, Davies AR, Hodgson CL, Deane A, Bailey M, Cooper DJ. Delivery of full predicted energy from nutrition and the effect on mortality in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2017 Oct 9; pii: S0261-5614(17)31358-4. doi: 10.1016/j.clnu.2017.09.026
- 634 Choi EY, Park DA, Park J. Calorie intake of enteral nutrition and clinical Outcomes in acutely critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Parenter Enteral Nutr*. 2015 39:291-300
- 635 Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al: Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365:506–517
- 636 Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al; Early PN Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group: Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309:2130–2138
- 637 Young B, Ott L, Haack D, et al: Effect of total parenteral nutrition upon intracranial pressure in severe head injury. *J Neurosurg* 1987; 67:76–80
- 638 Rapp RP, Donaldson ES, Bivins BA. Parenteral nutrition in a patient with familial Type IV hypertriglyceridemia: a dilemma. *Drug Intell Clin Pharm*. 1983;17(6):458-60.
- 639 Sadique Z, Grieve R, Harrison D, et al: Cost-Effectiveness Of Early Parenteral Versus Enteral Nutrition In Critically Ill Patients. *Value Health* 2015; 18:A532
- 640 The TARGET Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. Energy-dense versus routine enteral nutrition in the critically ill. *N Engl J Med* 2018; 379: 823-834
- 641 Allingstrup MJ, Kondrup J, Wiis J, Claudius C, Pedersen UG, Hein-Rasmussen R, Bjerregaard MR, Steensen M, Jensen TH, Lange T, Madsen MB, Møller MH, Perner A. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, Outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med*. 2017 Nov;43(11):1637-1647. doi: 10.1007/s00134-017-4880-3. Epub 2017 Sep
- 642 Stuani Franzosi O, Delfino von Frankenberg A, Loss SH, Solva Leite Nunes D, Rios Veiira SR Underfeeding versus full enteral feeding in critically ill patients with acute respiratory failure: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Hosp* 2017; 34: 19-29
- 643 Tian F, Wang X, Gao X, Wan X, Wu C, Zhang L, Li N, Li J Effect of initial caloric intake via enteral nutrition in critical illness: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care* 2015; 19: 180.
- 644 Yeh DD, Fuentes E, Quraishi SA, Cropano C, Kaafarani H, Lee J, King DR, DeMoya M, Fagenholz P, Butler K, Chang Y, Velmahos G. Adequate nutrition may get you home: effect of caloric/protein deficits on the discharge destination of critically ill surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 37-44
- 645 Nicolo M, Heyland DK, Crittams J, Sammarco T, Compher C Clinical Outcomes related to protein delivery in a critically ill population: A multicenter, multinational observational study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 45-61
- 646 Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2016; 10: 20(1): 367
- 647 Compher C, Chittams J, Sammero T, Nicolo M, Heyland DK Greater protein and energy intake may be associated with improved mortality in higher risk critically ill patients: a multicenter multinational observational study. *Crit Care Med* 2017; 41: 104-112
- 648 Hartl WH, Bender A, Scheipl F, Kuppinger D, Day Ag, Küchenhoff H Calorie intake and short-term survival of critically ill patients. *Clin Nutr* 2018; Apr 18



649 McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, et al. A.S.P.E.N. Board of Directors, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 159-211. Important and most recent guideline regarding clinical nutrition in the ICU.

650 McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, et al: North American Summit on Aspiration in the Critically Ill Patient: consensus statement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:S80-S85

651 McClave SA, Lukan JK, Stefater JA, et al: Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33:324-330

652 Metheny NA, Schallom L, Oliver DA, Clouse RE: Gastric residual volume and aspiration in critically ill patients receiving gastric feedings. *Am J Crit Care*. 2008;17(6):512-519; quiz 20

653 Montejo JC, Miñambres E, Bordejö L, et al: Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 2010; 36:1386-1393

654 Poulard F, Dimet J, Martin-Lefevre L, et al: Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before-after study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34:125-130

655 Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, et al; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group: Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309:249-256

656 Hartl et al, *Aktuel Ernährmed* 2013; 38: e90-100, [https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Leitlinien/S3-Leitlinien/073-0221\\_S3\\_%C3%9Cberwachung\\_bei\\_k%C3%BCnstlicher\\_Ern%C3%A4hrung\\_2013-10.pdf](https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Leitlinien/S3-Leitlinien/073-0221_S3_%C3%9Cberwachung_bei_k%C3%BCnstlicher_Ern%C3%A4hrung_2013-10.pdf)

657 van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, et al: Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based casecontrol study in the Netherlands. *Drug Saf* 2010; 33:1003-1014

658 Ray WA, Murray KT, Meredith S, et al: Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351:1089-1096

659 Lewis K, Alqahtani Z, McIntyre L, et al: The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2016; 20:259

660 Freeman BD, Dixon DJ, Coopersmith CM, et al: Pharmacoeconomics of QT-interval prolonging drug administration in critically ill patients. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2008; 17:971-981

661 Fruhwald S *Curr Opin Crit Care* 2010, Ukleja A. *Nutr Clin Pract*. 2010;25:16-25

662 Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al: Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001; 29:1955-1961

663 Zaloga GP, Marik P: Promotility agents in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:2657-2659

664 Tiancha H, Jiyong J, Min Y: How to Promote Bedside Placement of the Postpyloric Feeding Tube: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39:521-530

665 Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R, et al: Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2013; 17:R127

666 Valenta J, Brodska H, Drabek T, et al: High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2011; 37:808-815

667 Bloos F, Trips E, Nierhaus A, Briegel J, Heyland DK, Jaschinski U, Moerer O, Weyland A, Marx G, Gründling M, Kluge S, Kaufmann I, Ott K, Quintel M, Jelschen F, Meybohm P, Rademacher S, Meier-Hellmann A, Utzolino S, Kaisers UX, Putensen C, Elke G, Ragaller M, Gerlach H, Ludewig K, Kiehntopf M, Bogatsch H, Engel C, Brunkhorst FM, Loeffler M, Reinhart K; for SepNet Critical Care Trials Group: Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016 Sep 1;176(9):1266-76. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.2514

668 Bloos F, Trips E, Nierhaus A, et al; for SepNet Critical Care Trials Group: Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176:1266-1276

669 Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29:2264-2270

670 Avenell A: Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006; 65:236-241

671 Avenell A: Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery. *Proc Nutr Soc* 2009; 68:261-268

672 Jiang H, Chen W, Hu W, et al: [The impact of glutamine-enhanced enteral nutrition on clinical Outcome of patients with critical illness: a systematic review of randomized controlled trials]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2009; 25:325-330

673 Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al: Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30:2022-2029

674 Grau T, Bonet A, Miñambres E, et al; Metabolism, Nutrition Working Group, SEMICYUC, Spain: The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39:1263-1268

675 Wang Z, Forceville X, Van Antwerpen P, et al: A large-bolus injection, but not continuous infusion of sodium selenite improves Outcome in peritonitis. *Shock* 2009; 32:140-146

676 Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, et al; Scandinavian Critical Care Trials Group: Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multicentre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:812-818

677 Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al; Canadian Critical Care Trials Group: A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013; 368:1489-1497

678 Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al; Canadian Critical Care Trials Group: A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013; 368:1489-1497

679 Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al: Early enteral supplementation with key pharmac nutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: Outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 2008; 36:131-144

680 Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, et al: L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004; 23:13-21

681 McRae MP: Therapeutic benefits of glutamine: An Umbrella review of meta-analyses. *Biomed Rep* 2017; 6: 576-584

---

682 Stehle P, Ellger B, Kojic D, Feuersenger A, Schneid C, Stover J, Scheiner D, Westphal M Glutamine dipeptide –supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN* 2017; 17: 75-85

683 Garcia de Acilu M, Leal S, Caralt B, Roca O, Sabater J, Masclans JR: The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Biomed Res Int.* 2015;2015:653750

684 Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators; NHLBI ARDS Clinical Trials Network: Enteral omega-3 fatty acid, gammalinolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011; 306:1574–1581

685 Lu C, Sharma S, McIntyre L, Rhodes A, Evans L, Almenawer S, Leduc L, Angus DC, Alhazzani W. Omega-3 supplementation in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Intensive Care.* 2017 Dec;7(1):58. doi: 10.1186/s13613-017-0282-5. Epub 2017 Jun 5 Luiking YC, Poeze M, Deutz NE Arginine infusion in patients with septic shock increases nitric oxide production without hemodynamic instability. *Clin Sci (Lond)* 2015; 128: 57-67

686 Chen H, Wang S, Zhao Y, et al. Correlation analysis of omega-3 fatty acids and mortality of sepsis and sepsis-induced ARDS in adults: data from previous randomized controlled trials. *Nutr J.* 2018;17(1):57.

687 Li WS, Chen ZZ, Zheng YJ, Zhong M, Ma JF, Xuan LZ, Song JQ, Lv QZ, Zhu DM. The efficacy of parenteral fish oil in critical illness patients with sepsis: a prospective, non-randomized, observational study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(2):306-312. doi: 10.6133/apjcn.032017.07

688 Kreymann KG, Heyland DK, de Heer G, Elke G Intravenous fish oil in critically ill and surgical patients – Historical remarks and critical appraisal. *Clin Nutr* 2017

689 White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, et al: The language of prognostication in intensive care units. *Med Decis Making* 2010; 30:76–83

690 Chiarchiaro J, Buddadhumaruk P, Arnold RM, et al: Quality of communication in the ICU and surrogate’s understanding of prognosis. *Crit Care Med* 2015; 43:542–548

691 Downar J, You JJ, Bagshaw SM, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Nonbeneficial treatment Canada: definitions, causes, and potential solutions from the perspective of healthcare practitioners\*. *Crit Care Med* 2015; 43:270–281

692 Nelson JE, Curtis JR, Mulkerin C, et al; Improving Palliative Care in the ICU (IPAL-ICU) Project Advisory Board: Choosing and using screening criteria for palliative care consultation in the ICU: a report from the Improving Palliative Care in the ICU (IPAL-ICU) Advisory Board. *Crit Care Med* 2013; 41:2318–2327

693 Detering KM, Hancock AD, Reade MC, et al: The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 340:c1345

694 Scheunemann LP, McDevitt M, Carson SS, et al: Randomized, controlled trials of interventions to improve communication in intensive care: a systematic review. *Chest* 2011; 139:543–554

695 Bosslet GT, Pope TM, Rubenfeld GD, et al; American Thoracic Society ad hoc Committee on Futile and Potentially Inappropriate Treatment; American Thoracic Society; American Association for Critical Care Nurses; American College of Chest Physicians; European Society for Intensive Care Medicine; Society of Critical Care: An Official ATS/AACN/ACCP/ESICM/SCCM Policy Statement: Responding to Requests for Potentially Inappropriate Treatments in Intensive Care Units. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:1318–1330

696 Kon AA, Davidson JE, Morrison W, et al; American College of Critical Care Medicine; American Thoracic Society: Shared Decision Making in ICUs: An American College of Critical Care Medicine and American Thoracic Society Policy Statement. *Crit Care Med* 2016; 44:188–201

697 Aslakson R, Cheng J, Vollenweider D, et al: Evidence-based palliative care in the intensive care unit: a systematic review of interventions. *J Palliat Med* 2014; 17:219–235

698 Schulz V, Novick RJ: The distinct role of palliative care in the surgical intensive care unit. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 17:240–248

699 Khandelwal N, Kross EK, Engelberg RA, et al: Estimating the effect of palliative care interventions and advance care planning on ICU utilization: a systematic review. *Crit Care Med* 2015; 43:1102–1111

700 DeCato TW, Engelberg RA, Downey L, et al: Hospital variation and temporal trends in palliative and end-of-life care in the ICU. *Crit Care Med* 2013; 41:1405–1411

701 Sprung CL, Truog RD, Curtis JR, et al: Seeking worldwide professional consensus on the principles of end-of-life care for the critically ill. The Consensus for Worldwide End-of-Life Practice for Patients in Intensive Care Units (WELPICUS) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:855–866

702 Davidson JE: Family presence on rounds in neonatal, pediatric, and adult intensive care units. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:152–156;

703 Flanders SA, Strasen JH: Review of evidence about family presence during resuscitation. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2014; 26:533–550

704 Oczkowski SJ, Mazzetti I, Cupido C, et al: The offering of family presence during resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2015; 3:41

705 Oczkowski SJ, Mazzetti I, Cupido C, et al; Canadian Critical Care Society: Family presence during resuscitation: A Canadian Critical Care Society position paper. *Can Respir J* 2015; 22:201–205v

706 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.

707 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

708 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.

709 Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(11):1223-31.

710 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.

- 
- <sup>711</sup> 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.
- <sup>712</sup> Schelling G. Post-traumatic stress disorder in somatic disease: lessons from critically ill patients. *Prog Brain Res* 2008;167:229-37.
- <sup>713</sup> Mehlhorn J, Freytag A, Schmidt K, et al. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1263-1271
- <sup>714</sup> 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.
- <sup>715</sup> Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA*. 2018;319(1):62-75.

<b>Versions-Nummer:</b>	<b>3.1</b>
<b>Erstveröffentlichung:</b>	<b>12/2005</b>
<b>Überarbeitung von:</b>	<b>12/2018</b>
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	<b>12/2023</b>

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**