

Intensivmedizin: Sepsis-Leitlinien 2008

Zwei Schritte vor und einer zurück

Martin Siegemund, Hans Pargger

Operative Intensivbehandlung, Departement Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsspital Basel

«Es irrt der Mensch, so lang er strebt»

Johann Wolfgang von Goethe, Faust I, Prolog im Himmel

In den vergangenen 50 Jahren konnte die Mortalität von septischen Krankheitsbildern nur geringfügig gesenkt werden, und die Mortalität von schwerer Sepsis, septischem Schock und dem daraus resultierenden multiplen Organversagen schwankt zurzeit je nach untersuchtem Kollektiv zwischen 25% und 30% [1] oder zwischen 40% und 70% [2]. In Anbetracht von Begleiterkrankungen und steigendem Alter vieler Intensivpatienten, der wachsenden Anzahl von Infektionen mit resistenten Keimen, von Patienten mit geschwächtem Immunsystem und Patienten mit ausgedehnter Tumorchirurgie ist zu erwarten, dass die Anzahl septischer Krankheitsbilder auf Schweizer Intensivstationen weiter zunehmen wird [3]. Im Hinblick auf diese Tatsachen stellten die im Jahr 2004 von den Experten der «Surviving-Sepsis-Campaign» (SSC) veröffentlichten Leitlinien zur Therapie von schwerer Sepsis und septischem Schock einen Fortschritt in der Intensivmedizin dar [4]. Erstmals wurde hier versucht, evidenzbasierte, einheitliche Leitlinien zur Sepsistherapie zu erstellen, um die seit Jahrzehnten hohe Mortalität der septischen Krankheitsbilder zu senken. Im Anschluss an die Veröffentlichung wurden Teile der Leitlinien, wie

zum Beispiel die Einstellung des Blutzuckers auf Nüchternwerte, an Kongressen und in der Literatur mit zum Teil beinahe religiösem Eifer diskutiert. Ein Hauptkritikpunkt an den in ihrer Absicht sicher guten Leitlinien war, dass die Firma Eli Lilly, die Herstellerin des in den Leitlinien empfohlenen aktivierten Protein-C-Präparats, 90% der finanziellen Unterstützung der SSC bestritt und damit bei der Erstellung von Teilbereichen der Leitlinien offensichtlich ein Interessenkonflikt bestand [5, 6]. Die Leitlinien stützten sich hauptsächlich auf Anfang dieses Jahrzehnts veröffentlichte randomisierte und kontrollierte Studien (RCT) zu allgemein unterstützenden Therapien. Diese untersuchten auch nichtseptische Patientengruppen [7, 8] und wiesen eine aussergewöhnlich hohe Mortalität in der Kontrollgruppe auf [9], oder konnten erst in Subgruppenanalysen einen Effekt zeigen [1]. Dies führte dazu, dass wichtige, unmittelbar die schwere Sepsis betreffenden Therapien wie Herdsanierung, Antibiotika, Volumen- und Katecholamintherapie, die sich einer direkten, randomisierten Überprüfung entziehen, einen geringeren Grad an Evidenz erhielten als «nur» unterstützende Intensivtherapien mit dem Siegel der randomisierten kontrollierten Evidenz.


Um dieser Kritik und den inzwischen neu zur Verfügung stehenden evidenzbasierten Daten Rechnung zu tragen, wurden Anfang 2008 neue SSC-Leitlinien zur Sepsistherapie veröffentlicht [10]. Durch die Einführung einer neuen Systematik zur Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz, dem sogenannten «Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation-(GRADE-)System» [11] werden einzelne Therapiemassnahmen völlig neu gewichtet (Tab. 1 ) , und der Leser hat die Möglichkeit, die im Gremium geführten, offensichtlich kontroversen Diskussionen zu einzelnen Behandlungsaspekten und deren Nachteilen nachzuvollziehen. Konnte zu gewissen Themen, wie zum Beispiel zur Indikation von aktiviertem Protein-C, der Kortikosteroidtherapie oder zur selektiven Darmdekontamination kein Konsens gefunden werden, wurden die Abstimmungsergebnisse der Kommissionsmitglieder im Anhang zugänglich gemacht. Darüber hinaus werden in diesen Leitlinien ursächlich die Sepsis betreffende Massnahmen von nur unterstützenden Therapien deutlich unterschieden. Auch wurden Massnahmen mit harter (Recommendation) von solchen

Tabelle 1. Die «Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation» (GRADE) Kriterien [10, 11].

Ausschlaggebende Faktoren für starke und schwache Empfehlungen	
1 Empfehlung	Qualität der Evidenz Klinische Bedeutung des primären Endpunktes Ausgewogenheit von Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen
2 Möglichkeit	Medizinische und ökonomische Belastung Absolutes Ausmass des Effekts Kosten
Methodik und Evidenzgrad	Evidenzbeeinflussende Faktoren
A Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) – hoch.	Erhöhte Evidenz: – Ausgeprägter Effekt (relatives Risiko >2) ohne ersichtliche Einflussgrössen – Sehr ausgeprägter Effekt (relatives Risiko >5) mit hoher Plausibilität (kann Evidenzgrad um 2 erhöhen)
B Herabgestufte RCT oder aufgewertete Beobachtungsstudie – moderat.	– Dosisabhängigkeit des Therapieeffekts Erniedrigte Evidenz – Schlechte Planung und Durchführung der vorhandenen RCTs
C Gut konzipierte und durchgeführte Beobachtungsstudie – niedrig.	– Widersprüchliche Ergebnisse (Subgruppenanalysen) – Unterschiedliche Patientengruppen, Interventionen, Kontrollgruppen und Endpunkte
D Fallserie und Expertenmeinung – sehr niedrig.	– Ungenaue Ergebnisse – Hohe Wahrscheinlichkeit für Voreingenommenheit

mit schwacher Evidenz (Suggestion) für Therapiemöglichkeiten inhaltlich und graphisch getrennt. Eine starke Empfehlung für einen Behandlungsschritt benötigte eine Zustimmung von 80% der insgesamt 55 SSC-Experten. Die Leitlinien wurden nach ihrer Fertigstellung von 16 Fachgesellschaften gutgeheissen. Die Intensivgesellschaft von Australien und Neuseeland schätzte die Leitlinien zwar als sehr wichtig ein, entschloss sich aber aufgrund teilweise unterschiedlicher Therapieansätze (z.B. Albumin als Standardkolloid [12]) und noch ausstehender wichtiger Studien [13] von einer offiziellen Bestätigung abzusehen. Inhaltlich wurde vor allem die Rolle der sofortigen, möglichst nach einem Protokoll durchgeführten Therapie der Kreislaufinsuffizienz, die unverzügliche Gabe von Antibiotika [14] und die rasche chirurgische Herdsanierung noch deutli-


cher hervorgehoben. Änderungen ergaben sich vor allem bei der Therapie mit aktiviertem Protein-C, der Glukokortikoidtherapie und der Einstellung des Blutzuckers (Tab. 2 ). Aufgrund mehrerer Nachfolgestudien [13, 15, 16] mit einer erhöhten Rate an Hypoglykämien und einem fraglichen Nutzen bei medizinischen Intensivpatienten [17] wurde die Empfehlung für eine Therapie zur Einstellung einer Normoglykämie deutlich in ihrer Evidenz herabgestuft. Es wird weiterhin empfohlen, schwere Hyperglykämien mit intravenösem Insulin und gleichzeitiger Glukoseinfusion (Empfehlungsgrade 1B und 1C) zu therapieren; der Einstellung auf einen Wert unter 8,33 mmol/l wird aber nur noch eine schwache Evidenz zugeschrieben. Die Therapie mit aktiviertem Protein-C wird ausschliesslich bei Patienten mit einem APACHE-II-Score von

Tabelle 2. Auszug wichtiger Neuerungen in den «Surviving Sepsis Campaign»-Leitlinien 2008.

I. Therapie der schweren Sepsis

A	Initiale Therapie mit Volumen und Katecholaminen	Aufgrund des Protokolls mit frühzeitiger Applikation von Erythrozyten und Dobutamin sowie anfälliger Messwerte wie Zentralvenendruck und zentralvenöse Sättigung ist die Empfehlung (1C) gegenüber den Leitlinien von 2004 herabgestuft, obwohl sie auf einer «single-center»-RCT beruhen.
B	Diagnose	Empfehlung zur Gewinnung von bakteriologischen Kulturen (1C) und Bildgebung (1C) vor einer frühzeitigen Antibiotikatherapie.
C	Antibiotika	Nachdrückliche Empfehlung (1B) zur frühzeitigen, dem Resistenzspektrum angepassten Therapie mit Breitspektrantibiotika [14]. Zusätzlich: Kombinationstherapie, regelmässige Überprüfung des Antibiotikaspektrums, immunkompromitierte Patienten.
D	Herdsanierung	Sofortige Herdsanierung (innert 6h) bei klar abgrenzbaren Infekten und chirurgisch angehbaren diffusen Infekten (Peritonitis, nekrotisierende Faszitis usw. [1C und 1D]).
E	Volumentherapie	Empfehlung der Volumensubstitution mit Kristalloiden und Kolloiden (1B), keine Einschränkung bezüglich der synthetischen Kolloide, trotz der VISEP-Studie [16]. Diskussion der Rolle von Albumin nach SAFE [12].
F	Vasopressoren	Trotz vergleichbarer Mortalität in der CATS-Studie [21] Empfehlung von Noradrenalin und Dopamin als primäre Vasopressoren für MAP >65 mm Hg (1C). Adrenalin und Vasopressin (0,03 U/min) [22] als Zusatztherapie (2B, 2C).
G	Inotropiesteigerung	Empfehlung für Dobutamin zur Therapie der septischen Myokarddepression (1C).
H	Kortikosteroide	Deutlich abgeschwächte Möglichkeit (2C) der Therapie mit Hydrocortison <300 mg/Tag, wenn Volumensubstitution und Vasopressoren den MAP nicht ausreichend (>65 mm Hg) anheben, trotz fehlender Mortalitätssenkung in der CORTICUS-Studie [18]. Kein ACTH Stimulations-Test (2B).
I	Aktiviertes Protein C	Mögliche Therapie bei Patienten mit APACHE II >25 und Multiorganversagen (2C) und Empfehlung APC bei Patienten mit APACHE II <20 oder Einorganversagen nicht zu verabreichen (1A). Ausführliche Diskussion der Studienlage und der Kontraindikationen.
J	Blutprodukte	Transfusionsgrenze auf 70 g/l (1B), wenn keine KHK, schwere Hypoxämie, akute Blutung oder Laktatämie, kein Frischplasma zur Korrektur von Gerinnungslaborparametern (2D), kein Erythropoetin (1B).

II. Unterstützende Therapie der schweren Sepsis (unvollständig)

A	Beatmung	Ausführliche Diskussion der Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen (1B) und hohem PEEP (1C) sowie der Lagerungstherapie (Bauchlage 2C, Oberkörperhochlagerung 1B). Empfehlung zur vorsichtigen Flüssigkeitstherapie bei Patienten mit akutem Lungenschaden und ARDS [23] (1C).
C	Glukosekontrolle	Reduzierte Evidenz und Empfehlung der Blutzuckereinstellung <8,33 mmol/l (2C) unter engmaschiger Kontrolle (1C). Hinweis auf erhöhte Raten an Hypoglykämien [15, 16].
D	Nierenersatzverfahren	Hämodialyse und Hämofiltration gleichwertig (2B), Hämofiltration bei instabilen Patienten überlegen (2D).

RCT = randomized controlled trial

MAP = mean arterial pressure

ACTH = Adreno-corticotropes Hormon

APC = aktiviertes Protein C

ARDS = Adult respiratory distress syndrome

>25 oder Multiorganversagen (2B) unter ausführlicher Diskussion aller Kontraindikationen und Nebenwirkungen empfohlen. Bei weniger schwer erkrankten Patienten wird vom Einsatz von aktiviertem Protein C klar abgeraten (1A). Dies entspricht der schon länger auf Schweizer Intensivstationen gängigen Praxis.

Die Anfang des Jahres veröffentlichte Studie «Corticosteroids Therapy for Septic Shock (CORTICUS)» [18], die keinen Einfluss auf die Mortalität bei schwerer Sepsis und septischem Schock zeigen konnte, führte dazu, dass Hydrocortison (nicht Dexamethason [2B]) in einer Dosis von weniger als 300 mg/Tag nur noch bei therapieresistentem septischem Schock als Therapiemöglichkeit vorgeschlagen wird. Dies ist besonders kurios, da die Kortikosteroidtherapie eine so hohe Akzeptanz hatte, dass die CORTICUS-Studie wegen langsamem Einschluss und dem daraus resultierenden Verfall der Studienmedikation und dem Auslaufen der finanziellen Unterstützung vorzeitig abgebrochen werden musste. Bei der Volumentherapie werden kristalloide und kolloidale Infusionslösungen weiterhin gleichberechtigt empfohlen (1B). Ausschlaggebend dafür dürften die methodologischen Schwächen der Studien [16, 19] gewesen sein, welche eine erhöhte Rate an akuter Niereninsuffizienz mit Kolloiden gezeigt haben. Darüber hinaus zeigte sich im Kolloid-Arm der bisher grössten doppelblinden, randomisierten Studie «Saline vs. Albumin Fluid Evaluation (SAFE)» [12] ein Trend zur erniedrigten Mortalität bei schwerer Sepsis. Weite-

re Details zu den Änderungen in der neusten Version der SSC-Leitlinien können der Tabelle 2 entnommen werden.

Auch wenn einige der seit der letzten Version etablierten Behandlungen an Evidenz eingebüsst haben und vieles, was klar und eindeutig erschien, heute relativiert werden muss, stellt die inzwischen dritte Version der SSC-Sepsis-Leitlinien 2008 einen grossen Schritt nach vorne dar. Viele der Schwierigkeiten und Kritikpunkte der letzten beiden Versionen wurden offengelegt oder ausgeräumt und Probleme wie die finanziellen Interessen und Abhängigkeiten des Expertengremiums thematisiert [20].

Unter diesen Gesichtspunkten sind die aktuellen Leitlinien dem klinisch tätigen (Intensiv-)Mediziner eine Hilfe bei der täglichen Arbeit mit der heterogenen und komplexen Gruppe der schwerkranken septischen Patienten. Die vorliegenden Leitlinien präsentieren und diskutieren den heutigen Stand des medizinischen Wissens (und Irrtums!). Die Entstehung dieser Leitlinien zeigt aber auch die Schwierigkeiten, welche selbst renommierteste Zeitschriften und Experten mit ihren Schlussfolgerungen haben: Denn was heute noch wahr ist, kann schon Morgen an gleicher Stelle widerlegt werden. Aus diesem Grund scheint Zurückhaltung bei der klinischen Umsetzung jeder neuen wissenschaftlichen Erkenntnis angebracht und Vertrauen in die eigene klinische Erfahrung anstelle von blinder Expertengläubigkeit weise.

Korrespondenz:
Dr. med. Martin Siegemund
Operative Intensivbehandlung
Departement Anästhesie
und Intensivmedizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
siegemundm@uhbs.ch

Empfohlene Literatur

- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):17-60.
- Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Surviving sepsis practice guidelines, marketing campaigns, and Eli Lilly. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1640-2.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommenda-

tions and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest.* 2006;129(1):174-81.

- Vincent JL, Marshall JC. Surviving sepsis: a guide to the guidelines. *Crit Care.* 2008;12(3):162.

Die vollständig nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Sepsis Leitlinien 2008 - Zwei Schritte vor und einer zurück

Martin Siegemund, Hans Pargger

Operative Intensivbehandlung, Departement Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsspital Basel

Literatur

- 1 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):699-709.
- 2 Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(2):165-72.
- 3 Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1699-713.
- 4 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30(4):536-55.
- 5 Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Separating practice guidelines from pharmaceutical marketing. *Crit Care Med.* 2007;35(12):2877-8.
- 6 Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Surviving sepsis--practice guidelines, marketing campaigns, and Eli Lilly. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1640-2.
- 7 van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
- 8 Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-8.
- 9 Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama.* 2002;288(7):862-71.
- 10 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):17-60.
- 11 Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest.* 2006;129(1):174-81.
- 12 Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2247-56.
- 13 Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE - SUGAR STUDY) [<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00220987>]
- 14 Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S 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(6):1589-96.
- 15 Devos P, Preiser JC, Melot C, on behalf of the GLUCONTROL steering committee. Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycaemia: final results of the GLUCONTROL study. *Intensive Care Med.* 2007;33(S189).
- 16 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358(2):125-39.
- 17 Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449-61.
- 18 Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358(2):111-24.
- 19 Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet.* 2001;357(9260):911-6.
- 20 Vincent JL, Marshall JC. Surviving sepsis: a guide to the guidelines. *Crit Care.* 2008;12(3):162.
- 21 Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 2007;370(9588):676-84.
- 22 Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358(9):877-87.
- 23 Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2564-75.