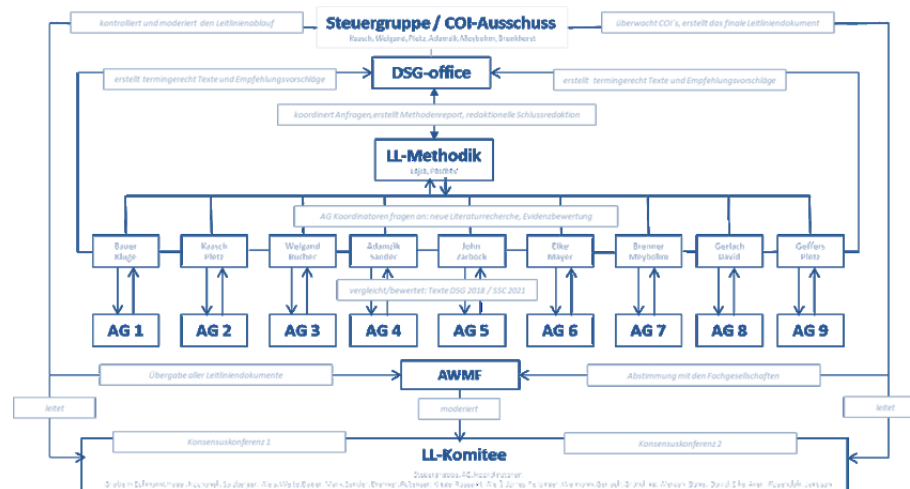


Vergleichsdokumente



- Surviving Sepsis Campaign (SSC): International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock, 2021
- S3-Leitlinie Sepsis (DSG): Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge, 2018

Einleitung und Definition	Seite 2-6
(1) Screening und Erstmassnahmen	Seite 7-25
(2) Infektion und antimikrobielle Therapie	Seite 25-54
(3) Kreislauftherapie	Seite 55-75
(4) Beatmungstherapie	Seite 76-101
(5) Nierenersatzverfahren	Seite 102-105
(6) Ernährungstherapie	Seite 106-130
(7) Weitere Massnahmen	Seite 131-177
(8) Behandlungsziele und Spätfolgen	Seite 178-200
(9) Präventionsmassnahmen und Impfungen	Seite 200-209



Introduction

Sepsis is life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection ⁽¹⁾. Sepsis and septic shock are major healthcare problems, impacting millions of people around the world each year and killing between one in three and one in six of those it affects ⁽²⁻⁴⁾. Early identification and appropriate management in the initial hours after the development of sepsis improve outcomes.

The recommendations in this document are intended to provide guidance for the clinician caring for adult patients with sepsis or septic shock in the hospital setting. Recommendations from these guidelines cannot replace the clinician's decision-making capability when presented with a unique patient's clinical variables. These guidelines are intended to reflect best practice ([Table 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.

Kein Kapitel zur Definition

1. 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.^{1 2} 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 Sepsisassozierten 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.³

Definition 1	Statement	2018
Expertenkonsens	Eine Sepsis ist eine akut lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion. Für die Diagnose einer Sepsis-assozierten Organdysfunktion ist eine Veränderung des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score um ≥ 2 Punkte zu verwenden. (Abbildung 1, Anhang)	
	Zusätzliche DSG-Leitlinienstellung-nahme	
	Konsensstärke: 100 %	

	Begründung: Die überholten Sepsis-Definitionen (Sepsis-1 von 1992 und Sepsis-2 von 2001) beruhten auf dem SIRS-Konzept (Systemisches-Entzündungssyndrom).¹ Die SIRS-Kriterien, die eine Hypo- (< 36°C) oder Hyperthermie (> 38°C), Tachykardie (>90/min), Tachypnoe (> 20/min) sowie eine Leukozytose > 12.000/μl oder Leukopenie < 4.000/μl 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 Krankenhausaufenthalts aufwiesen, auch wenn viele dieser Patienten keine Infektion hatten und keine antiinfektive Therapie benötigten. Kaukonen et al haben gezeigt, dass einer von acht Intensivpatienten mit Infektionsverdacht und neu aufgetretenem Organversagen weniger als zwei SIRS-Kriterien erfüllt. 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. 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.^{1 4 6} . 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 ≥ 2 Punkte vorgeschlagen. Ein SOFA-Score von ≥ 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 ≥ 65 mmHg zu erreichen. Gleichzeitig muss der Laktatwert im Serum > 2 mmol/l betragen. (Abbildung 1, Anhang)	
	Zusätzliche DSG-Leitlinienstellung-nahme	
	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 ≥ 65 mmHg UND Laktatwert im Serum > 2 mmol/l) wurden in grossen klinischen Kohorten, Notaufnahmen und Normalstationen Krankenhaussterblichkeitsraten von mehr als 40% festgestellt.

SCREENING AND EARLY TREATMENT

Screening for Patients With Sepsis and Septic Shock

Recommendation

1. For hospitals and health systems, we **recommend** using a performance improvement program for sepsis, including sepsis screening for acutely ill, high-risk patients and standard operating procedures for treatment.

Strong recommendation, moderate quality of evidence for screening.

Strong recommendation, very low-quality evidence for standard operating procedures.

2016 STATEMENT



"We **recommend** that hospitals and hospital systems have a performance improvement programme for sepsis including sepsis screening for acutely ill, high risk patients."

Rationale

Sepsis performance improvement programs generally consist of sepsis screening, education, measurement of sepsis bundle performance, patient outcomes, and actions for identified opportunities^(25,26). Despite some inconsistency, a meta-analysis of 50 observational studies on the effect of performance improvement programs showed that these programs were associated with better adherence to sepsis bundles along with a reduction in mortality (OR, 0.66; 95% CI, 0.61–0.72) in patients with sepsis and septic shock⁽²⁷⁾. The specific components of performance improvement did not appear to be as important as the presence of a program that included sepsis screening and metrics.

Sepsis screening tools are designed to promote early identification of sepsis and consist of manual methods or automated use of the electronic health record (EHR). There is wide variation in diagnostic accuracy of these tools with most having poor predictive values, although the use of some was associated with improvements in

DSG 2025: SCREENING UND ERSTMASSNAHMEN

	Arbeitsgruppe (AG)	Empfehlungen (n)	Koordinatoren (AG-chair)	Arbeitsgruppenmitglieder (AG-member)	Literatur-recherche, Evidenzprofile (LL-Methodik), Textredaktion (AG-chair)	Konsentierung (LL-Gruppe)
1	AG Screening und Erstmassnahmen	10	Michael Bauer, Stefan Kluge, Matthias Gründling	Michael Oppert, Markus Weigand, Andreas Hecker	Q1 2024	Q3 2024

Entspricht Kapitel B:

B. LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG

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

Begründung: Strategien zur Qualitätssicherung können dabei helfen, das outcome von Sepsis-Patienten günstig zu beeinflussen. 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. Strategien zur Qualitätssicherung können auf eine frühzeitige Erkennung einer Sepsis ausgerichtet sein. Dazu können

care processes^(28–31). A variety of clinical variables and tools are used for sepsis screening, such as systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria, vital signs, signs of infection, quick Sequential Organ Failure Score (qSOFA) or Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) criteria, National Early Warning Score (NEWS), or Modified Early Warning Score (MEWS)^(26,32). Machine learning may improve performance of screening tools, and in a meta-analysis of 42,623 patients from seven studies for predicting hospital acquired sepsis the pooled area under the receiving operating curve (SAUROC) (0.89; 95% CI, 0.86–0.92); sensitivity (81%; 95% CI, 80–81), and specificity (72%; 95% CI, 72–72) was higher for machine learning than the SAUROC for traditional screening tools such as SIRS (0.70), MEWS (0.50), and SOFA (0.78)⁽³²⁾.

Screening tools may target patients in various locations, such as in-patient wards, emergency departments, or ICUs^(28–30,32). A pooled analysis of three RCTs did not demonstrate a mortality benefit of active screening (RR, 0.90; 95% CI, 0.51–1.58)^(33–35). However, while there is wide variation in sensitivity and specificity of sepsis screening tools, they are an important component of identifying sepsis early for timely intervention.

Standard operating procedures are a set of practices that specify a preferred response to specific clinical circumstances⁽³⁶⁾. Sepsis standard operating procedures, initially specified as Early Goal Directed Therapy have evolved to “usual care” which includes a standard approach with components of the sepsis bundle, early identification, lactate, cultures, antibiotics, and fluids⁽³⁷⁾. A large study examined the association between implementation of state-mandated sepsis protocols, compliance, and mortality. A retrospective cohort study of 1,012,410 sepsis admissions to 509 hospitals in the United States in a retrospective cohort examined mortality before (27 months) and after (30 months) implementation of New York state sepsis regulations, with a concurrent control population from four other states⁽³⁸⁾. In this comparative interrupted time series, mortality was lower in hospitals with higher compliance with achieving the sepsis bundles successfully. Lower resource countries may experience a different effect. A meta-analysis of two RCTs in Sub-Saharan Africa found higher mortality (RR, 1.26; 95% CI, 1.00–1.58) with standard operating procedures compared with usual care, while it was decreased in one observational study (adjusted hazard ratio [HR]; 95% CI, 0.55–0.98)⁽³⁹⁾.

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. 37

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). 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. 38 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 1) 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. Die spezifischen einzelnen Maßnahmen, die zu dieser Verbesserung beitrugen, variierten allerdings signifikant zwischen den verschiedenen Studien; somit kann keine einzelne Maßnahme explizit empfohlen werden.

Recommendation 2. We recommend against using qSOFA compared with SIRS, NEWS, or MEWS as a single screening tool for sepsis or septic shock. <i>Strong recommendation, moderate-quality evidence.</i>	B.2 Empfehlung 2018
Rationale The qSOFA uses three variables to predict death and prolonged ICU stay in patients with known or suspected sepsis: a Glasgow Coma Score < 15, a respiratory rate ≥ 22 breaths/min and a systolic blood pressure ≤ 100 mm Hg. When any two of these variables are present simultaneously, the patient is considered qSOFA positive. Data analysis used to support the recommendations of the Third International Consensus Conference on the Definitions of Sepsis identified qSOFA as a predictor of poor outcome in patients with known or suspected infection, but no analysis was performed to support its use as a screening tool (5). Since that time numerous studies have investigated the potential use of the qSOFA as a screening tool for sepsis (40–42). The results have been contradictory as to its usefulness. Studies have shown that qSOFA is more specific but less sensitive than having two of four SIRS criteria for early identification of infection induced organ dysfunction (40–43). Neither SIRS nor qSOFA are ideal screening tools for sepsis and the bedside clinician needs to understand the limitations of each. In the original derivation study, authors found that only 24% of infected patients had a qSOFA score 2 or 3, but these patients accounted for 70% of poor outcomes (5). Similar findings have also been found when comparing against the National Early warning Score (NEWS) and the Modified Early warning Score (MEWS) (44). Although the presence of a positive qSOFA should alert the clinician to the possibility of sepsis in all resource settings; given the poor sensitivity of the qSOFA, the panel issued a strong recommendation against its use as a single screening tool.	Expertenkonsens 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)
	Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung
	Konsensstärke: 100 %
	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 einen einfachen diagnostischen 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 ≥ 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.¹
Recommendation 3. For adults suspected of having sepsis, we suggest measuring blood lactate. <i>Weak recommendation, low-quality evidence.</i> Rationale The association of lactate level with mortality in patients with suspected infection and sepsis is well established (45,46). Its use is currently recommended as part of the SSC Hour-1 sepsis bundle for those patients with sepsis (47,48), and an elevated lactate is part of the Sepsis-3 definition of septic shock (49). It has been suggested that lactate can also be used to screen for the presence of sepsis among undifferentiated adult patients with clinically suspected (but not confirmed) sepsis. Several studies have assessed the use of lactate in this context (50–52). The lactate cutoffs determining an elevated level ranged from 1.6–2.5 mmol/L, although diagnostic characteristics were similar regardless of the cutoff. Sensitivities range from 66–83%, with specificities ranging from 80–85%. Pooled positive and	Keine Empfehlung ?!

negative likelihood ratios from the three studies are 4.75 and 0.29, respectively. Studies showed an association between the use of point-of-care lactate measurements at presentation and reduced mortality; however, the results are inconsistent (53). In summary, the presence of an elevated or normal lactate level significantly increases or decreases, respectively, the likelihood of a final diagnosis of sepsis in patients with suspected sepsis. However, lactate alone is neither sensitive nor specific enough to rule-in or rule-out the diagnosis on its own. Lactate testing may not be readily available in many resource-limited settings (54–61). Therefore, we issued a weak recommendation favoring the use of serum lactate as an adjunctive test to modify the pretest probability of sepsis in patients with suspected but not confirmed sepsis.	
--	--

Initial Resuscitation

Recommendations

4. Sepsis and septic shock are medical emergencies, and we **recommend** that treatment and resuscitation begin immediately.

Best practice statement.

5. For patients with sepsis induced hypoperfusion or septic shock we **suggest** that at least 30 mL/kg of IV crystalloid fluid should be given within the first 3 hours of resuscitation.

Weak recommendation, low-quality evidence.

2016 STATEMENT



*"We **recommend** that in the initial resuscitation from sepsis-induced hypoperfusion, at least 30ml/kg of intravenous crystalloid fluid be given within the first 3 hours."*

6. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using dynamic measures to guide fluid resuscitation over physical examination or static parameters alone.

Weak recommendation, very low-quality evidence.

Remarks: Dynamic parameters include response to a passive leg raise or a fluid bolus, using stroke volume (SV), stroke volume variation (SVV), pulse pressure variation (PPV), or echocardiography, where available.

7. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** guiding resuscitation to decrease serum lactate in patients with elevated lactate level, over not using serum lactate.

Weak recommendation, low-quality evidence. Remarks: During acute resuscitation, serum lactate level should be interpreted considering the clinical context and other causes of elevated lactate.

8. For adults with septic shock, we **suggest** using capillary refill time to guide resuscitation as an adjunct to other measures of perfusion.

Weak recommendation, low-quality evidence.

A. Initiale hämodynamische Stabilisierung¹

¹ Der Begriff *initial resuscitation* aus der SSC-Leitlinie wird im Kapitel A mit hämodynamischer Stabilisierung übersetzt.

A.1	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Sepsis und septischer Schock sind medizinische Notfälle. Wir empfehlen, dass mit der Behandlung und der hämodynamischen Stabilisierung unverzüglich begonnen wird.	
	SSC-Leitlinienadaptation	

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.ⁱ 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, ScvO₂) 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.^{ii iii iv} 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

¹ Der Begriff *initial resuscitation* aus der SSC-Leitlinie wird im Kapitel A mit hämodynamischer Stabilisierung übersetzt.

Rationale

Timely, effective fluid resuscitation is crucial for the stabilization of sepsis-induced tissue hypoperfusion in sepsis and septic shock. Previous guidelines recommend initiating appropriate resuscitation immediately upon recognition of sepsis or septic shock and having a low threshold for commencing it in those patients where sepsis is not proven but is suspected. Although the evidence stems from observational studies, this recommendation is considered a best practice and there are no new data suggesting that a change is needed.

The 2016 SSC guideline issued a recommendation for using a minimum of 30 mL/kg (ideal body weight) of IV crystalloids in initial fluid resuscitation. This fixed volume of initial resuscitation was based on observational evidence (62). There are no prospective intervention studies comparing different volumes for initial resuscitation in sepsis or septic shock. A retrospective analysis of adults presenting to an emergency department with sepsis or septic shock showed that failure to receive 30 mL/kg of crystalloid fluid therapy within 3 hours of sepsis onset was associated with increased odds of in-hospital mortality, delayed resolution of hypotension and increased length of stay in ICU, irrespective of comorbidities, including end-stage kidney disease and heart failure (63). In the PROCESS (64), ARISE (65) and PROMISE (66) trials, the average volume of fluid received pre-randomization was also in the range of 30 mL/kg, suggesting that this fluid volume has been adopted in routine clinical practice (67).

Most patients require continued fluid administration following initial resuscitation. Such administration needs to be balanced with the risk of fluid accumulation and potential harm associated with fluid overload, especially prolonged ventilation, progression of acute kidney injury (AKI) and increased mortality. One of the most important principles of managing complex septic patients is the need for a detailed initial assessment and ongoing re-evaluation of the response to treatment. To avoid over- and under-resuscitation, fluid administration beyond the initial resuscitation should be guided by careful assessment of intravascular volume status and organ perfusion. Heart rate, central venous pressure (CVP) and systolic blood pressure alone are poor indicators of fluid status. Dynamic measures have demonstrated better diagnostic accuracy at predicting fluid responsiveness compared with static

erkrankte Patienten einschlossen (geringere Baseline-Laktatwerte, ScvO₂ 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 stark	Wir empfehlen, dass zur hämodynamischen Stabilisierung bei Patienten mit Sepsis-induzierter Hypoperfusion eine intravenöse kristalloide Lösung innerhalb der ersten 3 Stunden verabreicht wird.	
Evidenzgrad niedrig	SSC-Leitlinienadaptation	
	Konsensstärke: 100 %	

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

Begründung: Als Teil dieser Notfallbehandlung empfehlen wir, bei der initialen Flüssigkeitstherapie mit 30 ml/kg kristalloider Lösung innerhalb

techniques. Dynamic measures include passive leg raising combined with cardiac output (CO) measurement, fluid challenges against stroke volume (SV), systolic pressure or pulse pressure, and increases of SV in response to changes in intrathoracic pressure. In a systematic review and meta-analysis, dynamic assessment to guide fluid therapy was associated with reduced mortality (RR, 0.59; 95% CI, 0.42 to 0.83), ICU length of stay (MD -1.16 days; 95% CI, -1.97 to -0.36), and duration of mechanical ventilation (-2.98 hours; 95% CI, -5.08 to -0.89) (3). However, in one other meta-analysis, there was no significant difference in mortality between septic patients resuscitated with a volume responsiveness-guided approach compared with standard resuscitative strategies (68). Most data arise from high income settings and a paucity of evidence exists in resource-limited settings to guide optimal titration of fluid resuscitation as well as the appropriate safety endpoints. An RCT in patients with sepsis and hypotension in Zambia showed that early protocolized resuscitation with administration of IV fluids guided by jugular venous pressure, respiratory rate, and arterial oxygen saturation only, was associated with significantly more fluid administration in the first 6 hours (median 3.5 L [IQR, 2.7–4.0] versus 2.0 L [IQR, 1.0–2.5]) and higher hospital mortality (48.1% versus 33%) than standard care (69).

If fluid therapy beyond the initial 30 mL/kg administration is required, clinicians may use repeated small boluses guided by objective measures of SV and/or CO. In post-cardiac surgery patients, fluid challenges of 4 mL/kg compared to 1 to 3 mL/kg increased the sensitivity of detecting fluid responders and nonresponders based on measurement of CO (70). In resource-limited regions where measurement of CO or SV may not be possible, a >15% increase in pulse pressure could indicate that the patient is fluid responsive utilizing a passive leg-raise test for 60–90 seconds (71,72). Serum lactate is an important biomarker of tissue hypoxia and dysfunction, but is not a direct measure of tissue perfusion (73). Recent definitions of septic shock include increases in lactate as evidence of cellular stress to accompany refractory hypotension (1). Previous iterations of these guidelines have suggested using lactate levels as a target of resuscitation in the early phases of sepsis and septic shock, based on earlier studies related to goal-directed therapy and meta-analyses of multiple studies targeting reductions in serum lactate in comparison with “standard care” or increases in central venous oxygen saturation (74,75). The panel recognizes

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. 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. 34 35 36 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. In prospektiven bzw. konsekutiven Beobachtungsstudien an Kohorten mit Sepsis und septischem Schock wurde ein positiver Effekt einer zeitnahen (≤ 30 min vs. 31–120 min vs. >120 min) Initiierung einer kristalloiden Flüssigkeitstherapie auf die Krankenhaussterblichkeit entweder alleinig 42 oder in Zusammenhang mit einem Bündel von Maßnahmen berichtet. 39 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. 40 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

that normal serum lactate levels are not achievable in all patients with septic shock, but these studies support resuscitative strategies that decrease lactate toward normal. Serum lactate level should be interpreted considering the clinical context and other causes of elevated lactate. As with sepsis screening, lactate measurement may not always be available in some resource-limited settings.

When advanced hemodynamic monitoring is not available, alternative measures of organ perfusion may be used to evaluate the effectiveness and safety of volume administration. Temperature of the extremities, skin mottling and capillary refill time (CRT) have been validated and shown to be reproducible signs of tissue perfusion (76,77). The ANDROMEDA-SHOCK study evaluated whether a resuscitation strategy targeting CRT normalization was more effective than a resuscitation strategy aiming at normalization or decreasing lactate levels by 20% every 2 hours in the first 8 hours of septic shock (58). At day 3, the CRT group had significantly less organ dysfunction as assessed by SOFA score (mean SOFA score 5.6 [SD 4.3] versus 6.6 [SD 4.7]; $p = 0.045$). Twenty-eight-day mortality was 34.9% in the peripheral perfusion group and 43.4% in the lactate group, but this difference did not reach statistical significance (HR, 0.75; 95% CI, 0.55–1.02). Despite the absence of a clear effect on mortality, using CRT during resuscitation has physiologic plausibility and is easily performed, noninvasive, and no cost. However, this approach should be augmented by careful, frequent, and comprehensive patient evaluation to predict or recognize fluid overload early, particularly where critical care resources are constrained. Relevant consideration of the background pathology or pathological processes pertinent to the patient should also inform management (69,78).

von 6 Stunden.³⁹ 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	Wir empfehlen, dass zusätzliche Flüssigkeitsgaben nach dem initialen Flüssigkeitsbolus im Rahmen der weiteren initialen Stabilisierung durch häufig wiederholte Kontrollen des hämodynamischen Status begleitet werden. Wir empfehlen ferner, eine fortgesetzte Flüssigkeitstherapie nur in Erwägung zu ziehen, wenn weiterhin Zeichen einer Hypoperfusion vorliegen. Bemerkungen: Eine wiederholte Kontrolle sollte eine gründliche klinische Untersuchung und Bewertung der verfügbaren physiologischen Variablen (Herzfrequenz, Blutdruck, arterielle und zentralvenöse Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, Temperatur, Urin-ausscheidung und sonstige Variablen je nach Verfügbarkeit) beinhalten, sowie weitere nicht-invasive und invasive Überwachungsmaßnahmen, sofern derartige Maßnahmen zur Verfügung stehen.	
	SSC-Leitlinien-adaptation und SSC-Leitlinienmodifikation	
	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 O₂-Angebot und O₂-Verbrauch darstellt und ein solcher Befund bei der Verlaufsbeurteilung berücksichtigt werden sollte. So wiesen Patienten, bei denen nach initial erniedrigter ScvO₂ (<70 %) innerhalb der ersten 6 Stunden ein Anstieg der ScvO₂ auf >70 % gemessen wurde, eine deutlich niedrigere Mortalität auf als Patienten, die initial und auch während der ersten 6 Stunden eine erniedrigte ScvO₂ aufwiesen.^v

A.4	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Wir empfehlen eine zusätzliche hämodynamische Beurteilung (wie z.B. die echokardio-graphische 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^{vi}) 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.^{vii} 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.^{viii}		
A.5	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach	Wir schlagen vor, dass bevorzugt dynamische gegenüber statischen Variablen verwendet werden, um das Ansprechen auf eine Flüssigkeitstherapie vorherzusagen, sofern diese zur Verfügung stehen.	
Evidenzgrad niedrig		SSC-Leitlinienadaptation
	Konsensstärke: 79 %	

	Begründung: Die ausschließliche Nutzung des zentralvenösen Drucks allein zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie kann nicht länger empfohlen werden^{vii} weil die Fähigkeit zur Prognose der Volumenreagibilität limitiert ist, wenn der zentrale Venendruck (ZVD) innerhalb eines relativ normalen Wertebereichs (8-12 mm Hg) liegt.^{ix} 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.^x 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. ^x 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.^{viixi} Ergänzend zur SSC-Leitlinie schlagen wir mit Bezug auf die S3-Leitlinie intravasale Volumentherapie^{xii} 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 ≥ 8 ml/kg Idealgewicht
- Herzfrequenz/Atemfrequenz $> 3,6$
- Totale respiratorische Compliance > 30 ml/cm H₂O
- Ausreichende Rechtsherzfunktion (gemäß Echokardiographie)

A.6	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Wir empfehlen, eine fortgesetzte Flüssigkeitstherapie nur in Erwägung zu ziehen, wenn Zeichen einer Hypoperfusion vorliegen.	
	Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung	
	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.^{xiii} 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.^{xiv} In einer prospektiven Studie an 173 konsekutiven Patienten mit Sepsis in den ersten 7 Tagen konnte eine positive Flüssigkeitsbilanz als

	unabhängigern prognostischer Faktor für eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit ermittelt werden.^{xv} Eine flüssigkeitsrestriktive Therapie nach dem initialen Flüssigkeitsbolus hatte in einer prospektiven Studie^{xvi} und nachfolgender post-hoc-Analyse^{xvii} 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.
--	---

Mean Arterial Pressure

Recommendation

9. For adults with septic shock on vasopressors, we **recommend** an initial target mean arterial pressure (MAP) of 65 mm Hg over higher MAP targets.

Strong recommendation, moderate-quality evidence.

Rationale

MAP is a key determinant of mean systemic filling pressure, which in turn is the major driver of venous return and CO. Increasing MAP therefore usually results in increased tissue blood flow and augments the supply side of tissue perfusion. While some tissues, such as the brain and kidneys have the ability to auto-regulate blood flow, MAPs below a threshold, usually understood to be approximately 60 mm Hg, are associated with decreased organ perfusion, which tracks linearly with MAP⁽⁷⁹⁾. Previous SSC guidelines recommended targeting a MAP of greater than 65 mm Hg for initial resuscitation. The recommendation was based principally on a RCT in septic shock comparing patients who were given vasopressors to target a MAP of 65–70 mm Hg, versus a target of 80–85 mm Hg⁽⁸⁰⁾. This study found no difference in mortality, although a subgroup analysis demonstrated a 10.5% absolute reduction in renal replacement therapy (RRT) with higher MAP targets among patients with chronic hypertension. Additionally, targeting higher MAP with vasopressors was associated with a higher risk of atrial fibrillation. A limitation of this study was that the average MAP in both arms exceeded the targeted range. A meta-analysis of two RCTs on this topic supported that higher MAP targets did not improve survival in septic shock (RR, 1.05; 95% CI, 0.90–1.23)⁽⁸¹⁾.

A recent RCT, monitored to ensure protocol and MAP target compliance, compared a “permissive hypotension” (MAP 60–65 mm Hg) group with a “usual care” group that received vasopressors and MAP targets set by the treating physician in patients aged 65 years and older with septic shock^(82,83). The intervention group in this study achieved a mean MAP of 66.7 mm Hg, compared with 72.6 mm Hg in the usual care group. Among 2,463 analyzed patients, there was significantly less exposure to vasopressors in the intervention group, measured by duration of vasopressor

A.7	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach	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.	
Evidenzgrad niedrig	SSC-Leitlinien-adaptation; Abweichung des Empfehlungsgrades	
	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^{xviii} 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/m²), sie führte aber nicht zu einer Änderung des Harnflusses, der arteriellen Laktatwerte, der Sauerstoffversorgung und des Sauerstoffverbrauchs, des PCO₂ der Magenschleimhaut, der RBC-Geschwindigkeit oder der Kapillarströmung der Haut. Eine weitere monozentrische Studie^{xix} 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/m², führte jedoch zu keiner Änderung der Nierenfunktion, der arteriellen Laktatwerte oder des Sauerstoffverbrauchs. Eine dritte

infusion and total vasopressor doses expressed in norepinephrine equivalents. Ninety-day mortality in the permissive hypotension and usual care groups was similar (41.0% vs 43.8%). Given the lack of advantage associated with higher MAP targets and the lack of harm among elderly patients with MAP targets of 60–65 mm Hg, the panel recommends targeting a MAP of 65 mm Hg in the initial resuscitation of patients with septic shock who require vasopressors.	monozentrische Studie^{xx} wies eine Verbesserung der Mikrozirkulation nach, entsprechend der Beurteilung anhand der sublingualen Gefäßdichte 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.^{xxi} 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^{xxii} 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.^{xxi} 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.^{xxii} 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 schwach	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.	
Evidenzgrad niedrig		
	SSC-Leitlinienadaptation	
	Konsensstärke: 100 %	

Begründung: Das Serumlaktat ist kein direkter Maßstab für die Gewebepfusion.^{xxiii} 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.^{xxiv} 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.^{xxv xxvi xxvii xxviii xxix} 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 ScvO₂-Normalisierungsstrategie.^{xxx xxi}
--	---

Admission to Intensive Care Recommendation 10. For adults with sepsis or septic shock who require ICU admission, we suggest admitting the patients to the ICU within 6 hours. <i>Weak recommendation, low-quality evidence.</i> Rationale The outcome of critically ill patients depends on timely application of critical care interventions in an appropriate environment. Outside the ICU, septic patients are typically seen in the emergency department (ED) and hospital wards. Delayed admissions of critically ill patients from ED are associated with decreased sepsis bundle compliance and increased mortality, ventilator duration, and ICU and hospital length of stay⁽⁸⁴⁾. Data on the optimal time for transfer to the ICU stem from observational studies and registry databases. In an observational study of 401 ICU patients, authors reported an increase in ICU mortality of 1.5% for each hour delay of ED to ICU transfer⁽⁸⁵⁾. A retrospective observational study of 14,788 critically ill patients in the Netherlands showed a higher hospital mortality for the higher ED to ICU time quintiles (2.4–3.7 hr and > 3.7 hr) compared with the lowest ED to ICU time quintile (< 1.2hr)⁽⁸⁶⁾. When adjusted for severity of illness, an ED to ICU time > 2.4 hr was associated with increased hospital mortality in patients with higher illness severity (ORs of 1.20 [95% CI, 1.03–1.39]). Patients with sepsis were not studied separately. Another study evaluated 50,322 ED patients admitted to 120 US ICUs⁽⁸⁷⁾. Mortality increased when ED stay exceeded 6 hours (17% vs 12.9%, $p < 0.001$). Among hospital survivors, the delayed admission group had a longer hospital stay, higher mortality, and higher rates of mechanical ventilation and central venous catheterization. Similarly, another study of 12,380 ward patients in 48 hospitals in the United Kingdom showed that⁽⁸⁸⁾ delayed admission to ICU led to higher 90-day mortality and further physiological deterioration. Based on existing data, timely admission of critically ill patients to an ICU environment may result in better patient outcomes. There is also evidence of	Keine Empfehlung
---	--------------------------------

improved patient satisfaction, increased patient safety, better patient flow and improved staff morale (⁸⁹). However, although critical care services are likely best delivered in an ICU environment, there are multiple reasons why immediate transfer of critically ill patients with sepsis to an ICU may not always be possible, in particular in lower- and middle-income countries (LMIC), where ICU bed availability can be limited. In this case, regular assessment, evaluation, and appropriate treatment should not be delayed, independent of patient location.	
--	--

INFECTION

Diagnosis of Infection

Recommendation

11. For adults with suspected sepsis or septic shock but unconfirmed infection, we **recommend** continuously re-evaluating and searching for alternative diagnoses and discontinuing empiric antimicrobials if an alternative cause of illness is demonstrated or strongly suspected.

Best practice statement.

Rationale

In previous versions of these guidelines, we highlighted the importance of obtaining a full screen for infectious agents prior to starting antimicrobials wherever it is possible to do so in a timely fashion (^{12,13}). As a best practice statement, we recommended that appropriate routine microbiologic cultures (including blood) should be obtained before starting antimicrobial therapy in patients with suspected sepsis and septic shock if it results in no substantial delay in the start of antimicrobials (i.e., < 45 min). This recommendation has not been updated in this version but remains as valid as before.

The signs and symptoms of sepsis are nonspecific and often mimic multiple other diseases (⁹⁰⁻⁹²). Because there is no “gold standard” test to diagnose sepsis, the bedside provider cannot have a differential diagnosis of sepsis alone in a patient with organ dysfunction. Indeed, a third or more of patients initially diagnosed with sepsis turn out to have noninfectious conditions (^{90,93,94}). Best practice is to continually assess the patient to determine if other diagnoses are more or less likely, especially because a patient’s clinical trajectory can evolve significantly after hospital admission, increasing or decreasing the likelihood of a diagnosis of sepsis. With this uncertainty, there can be significant challenges in determining when it is “appropriate” to de-escalate or discontinue antibiotics.

Another major challenge is implementing a system that reminds clinicians to focus on the fact that the patient is still receiving antibiotics each day, especially as

DSG 2025: Infektion und antimikrobielle Therapie

	Arbeitsgruppe (AG)	Empfehlungen (n)	Koordinatoren (AG-chair)	Arbeitsgruppenmitglieder (AG-member)	Literatur-recherche, Evidenzprofile (LL-Methodik), Textredaktion (AG-chair)	Konsentierung (LL-Gruppe)
2	AG Infektion und antimikrobielle Therapie	18	Achim Kaasch, Mathias Pletz	Beate Grabein, Christian Eckmann, Stefan Hagel, Matthias Kochanek, Bernd Salzberger, Sebastian Weis, Tobias Welte, Andreas Hecker, Markus Weigand, Torben Esser	Q1 2024	Q3 2024

C. Diagnose

C.1	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	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. Bemerkungen: 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	

providers rotate in and out of the care team. Systems that promote such reassessment by automatic stop orders, electronic prompts, or mandatory check lists all seem useful in theory, but each has disadvantages in terms of provider acceptance or assuring that providers thoughtfully assess the need for antibiotics rather than checking a box in the electronic record or reflexively acknowledging a prompt, without considering its underlying rationale ⁽⁹⁵⁾.

We did not identify any direct or indirect evidence assessing this important issue. Thus, clinicians are strongly encouraged to discontinue antimicrobials if a non-infectious syndrome (or an infectious syndrome that does not benefit from antimicrobials) is demonstrated or strongly suspected. Since this situation is not always apparent, continued reassessment of the patient should optimize the chances of infected patients receiving antimicrobial therapy and non-infected patients avoiding therapy that is not indicated.

	Flasche).
	SSC-Leitlinienadaptation
	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. ^{xxxii xxxiii} 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. ^{xxxiv} Verschiedene retrospektive Studien deuten darauf hin, dass eine Abnahme der Probenmaterialien vor der antimikrobiellen Therapie mit einem verbesserten Outcome verbunden ist. ^{xxxv xxxvi} Auch die Deeskalation war in mehreren Beobachtungsstudien mit einer Verbesserung der Überlebensrate assoziiert. ^{xxxvii xxxviii} 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. ^{xxxix} 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^{xli}. 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^{xlii}. 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.^{xliii xliv} Detaillierte Angaben zu geeigneten Entnahme- und Transportmethoden für Blutkulturproben sind in anderen Leitlinien enthalten.^{xliv xlv} Bei potenziell septischen Patienten mit einem intravaskulären Katheter (der mehr als 48 Stunden in situ ist), bei denen die Infektionslokalisation 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.^{xlvi xlvii xlviii} 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.^{xlix l li lii liii}

In der nahen Zukunft könnten molekulardiagnostische 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.^{liv lv lvi} 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	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.	
	Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung	
	Konsensstärke 100 %	

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, I2 = 96 %), Spezifität 96 % (CI 93 bis 97, I2 = 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 %). lvii																				
Time to Antibiotics <table><tr><th>Recommendations</th></tr><tr><td> 12. For adults with possible septic shock or a high likelihood for sepsis, we recommend administering antimicrobials immediately, ideally within one hour of recognition. Strong recommendation, low quality of evidence (septic shock)Strong recommendation of evidence (sepsis without shock) 2016 STATEMENT  "We recommend that administration of intravenous antimicrobials should be initiated as soon as possible after recognition and within one hour for both a) septic shock and b) sepsis without shock." 13. For adults with possible sepsis without shock, we recommend rapid assessment of the likelihood of infectious versus non-infectious causes of acute illness. <i>Best practice statement.</i> Remarks: Rapid assessment includes history and clinical examination, tests for both infectious and non-infectious causes of acute illness and immediate treatment for acute conditions that can mimic sepsis. Whenever possible this should </td></tr></table>	Recommendations	12. For adults with possible septic shock or a high likelihood for sepsis, we recommend administering antimicrobials immediately, ideally within one hour of recognition. Strong recommendation, low quality of evidence (septic shock)Strong recommendation of evidence (sepsis without shock) 2016 STATEMENT  "We recommend that administration of intravenous antimicrobials should be initiated as soon as possible after recognition and within one hour for both a) septic shock and b) sepsis without shock." 13. For adults with possible sepsis without shock, we recommend rapid assessment of the likelihood of infectious versus non-infectious causes of acute illness. <i>Best practice statement.</i> Remarks: Rapid assessment includes history and clinical examination, tests for both infectious and non-infectious causes of acute illness and immediate treatment for acute conditions that can mimic sepsis. Whenever possible this should	D. Antimikrobielle Therapie <table><tr><th>D.1</th><th>Empfehlung</th><th>2018</th></tr><tr><td>Empfehlungsgrad</td><td colspan="2">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.</td></tr><tr><td>stark</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>Evidenzgrad</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>moderat</td><td colspan="2">SSC-Leitlinienadaptation</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Konsensstärke: 100 %</td></tr></table> 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.^{xl lviii} 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,^{lix} akute Nierenschädigungen,^{lx} akute Lungenschädigungen^{lxi}	D.1	Empfehlung	2018	Empfehlungsgrad	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.		stark			Evidenzgrad			moderat	SSC-Leitlinienadaptation			Konsensstärke: 100 %	
Recommendations																					
12. For adults with possible septic shock or a high likelihood for sepsis, we recommend administering antimicrobials immediately, ideally within one hour of recognition. Strong recommendation, low quality of evidence (septic shock)Strong recommendation of evidence (sepsis without shock) 2016 STATEMENT  "We recommend that administration of intravenous antimicrobials should be initiated as soon as possible after recognition and within one hour for both a) septic shock and b) sepsis without shock." 13. For adults with possible sepsis without shock, we recommend rapid assessment of the likelihood of infectious versus non-infectious causes of acute illness. <i>Best practice statement.</i> Remarks: Rapid assessment includes history and clinical examination, tests for both infectious and non-infectious causes of acute illness and immediate treatment for acute conditions that can mimic sepsis. Whenever possible this should																					
D.1	Empfehlung	2018																			
Empfehlungsgrad	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.																				
stark																					
Evidenzgrad																					
moderat	SSC-Leitlinienadaptation																				
	Konsensstärke: 100 %																				

within 3 hours of presentation so that a decision can be made as to the likelihood of an infectious cause of the patient's presentation and timely antimicrobial therapy provided if the likelihood of sepsis is thought to be high.	und Organschädigungen entsprechend der Beurteilung gemäß dem Sequential Organ Failure Assessment-Score^{lxii}). 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^{xl lviil lxiii lxiv lxv}. 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
14. For adults with possible sepsis without shock, we suggest a time-limited course of rapid investigation and if concern for infection persists, the administration of antimicrobials within 3 hours from the time when sepsis was first recognized. Weak recommendation, very low quality of evidence. 2016 STATEMENT  "We recommend that administration of intravenous antimicrobials should be initiated as soon as possible after recognition and within one hour for both a) septic shock and b) sepsis without shock."	Mittels (ungeachtet der Wirksamkeit gegen das mutmaßliche Pathogen). ^{lxvi lxvii} 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. ^{lxviii lxx lxxi} 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
15. For adults with a low likelihood of infection and without shock, we suggest deferring antimicrobials while continuing to closely monitor the patient. Weak recommendation, very low quality of evidence. 2016 STATEMENT  "We recommend that administration of intravenous antimicrobials should be initiated as soon as possible after recognition and within one hour for both a) septic shock and b) sepsis without shock."	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
Rationale Early administration of appropriate antimicrobials is one of the most effective interventions to reduce mortality in patients with sepsis (^{96–98}). Delivering antimicrobials to patients with sepsis or septic shock should therefore be treated as an emergency. The imperative to provide antimicrobials as early as possible, however, must be balanced against the potential harms associated with administering unnecessary antimicrobials to patients without infection (^{99,100}). These include a range of adverse events such as allergic or hypersensitivity reactions, kidney injury, thrombocytopenia, <i>Clostridioides difficile</i> infection, and antimicrobial resistance (^{101–106}). Accurately diagnosing sepsis is challenging as sepsis can present in subtle ways, and some presentations that first appear to be sepsis turn out to be	

noninfectious conditions^(90,93,107,108). Evaluating the likelihood of infection and severity of illness for each patient with suspected sepsis should inform the necessity and urgency of antimicrobials^(99,100).

The mortality reduction associated with early antimicrobials appears strongest in patients with septic shock, where studies have reported a strong association between time to antibiotics and death in patients with septic shock but weaker associations in patients without septic shock^(98,109,110). In a study of 49,331 patients treated at 149 New York hospitals, each additional hour of time from ED arrival to administration of antimicrobials was associated with 1.04 increased odds of in-hospital mortality, $p < 0.001$ (1.07 (95% CI, 1.05–1.09) for patients receiving vasopressors vs. 1.01 (95% CI, 0.99–1.04) for patients not on vasopressors)⁽⁹⁸⁾. In a study of 35,000 patients treated at Kaiser Permanente Northern California, each additional hour of time from ER arrival to administration of antimicrobials was associated with 1.09 increased odds of in-hospital mortality (1.07 for patients with “severe” sepsis [lactate ≥ 2 , at least one episode of hypotension, required noninvasive or invasive mechanical ventilation or has organ dysfunction] and 1.14 for patients with septic shock); which equated to a 0.4% absolute mortality increase for “severe” sepsis and a 1.8% absolute increase for septic shock⁽¹¹⁰⁾. Finally, in a study of 10,811 patients treated in four Utah hospitals, each hour delay in time from ED arrival to administration of antimicrobials was associated with 1.16 increased odds of in-hospital and 1.10 increased odds of 1-year mortality (1.13 in patients with hypotension vs 1.09 in patients without hypotension)⁽¹¹¹⁾. Other studies, however, did not observe an association between antimicrobial timing and mortality^(112–117). It should be noted that all the aforementioned studies were observational analyses and hence at risk of bias due to insufficient sample size, inadequate risk adjustment, blending together the effects of large delays until antibiotics with short delays, or other study design issues⁽¹¹⁸⁾.

In patients with sepsis without shock, the association between time to antimicrobials and mortality within the first few hours from presentation is less consistent^(98,110). Two RCTs have been published^(119,120); one failed to achieve a difference in time-to-antimicrobials between arms⁽¹²⁰⁾ and the other found no significant difference in mortality despite a 90-minute difference in median time interval to antimicrobial administration⁽¹¹⁹⁾. Observational studies do, however,

beeinträchtigen könnten. Eine Reihe von patienten- und organisationsbezogenen Faktoren scheinen die Verzögerungen der Verabreichung von geeigneten antimikrobiellen Mitteln zu beeinflussen.^{lxxii}

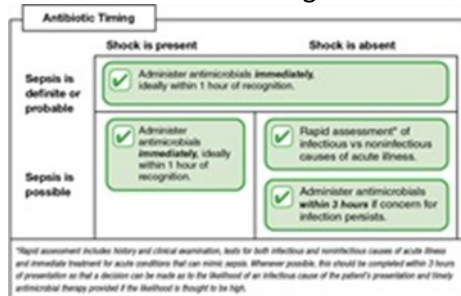
Eine Optimierung der Compliance mit dieser Empfehlung setzt eine Analyse der Ursachen von Verzögerungen auf institutioneller Seite voraus.^{lxxiii} Eine inakzeptabel hohe Häufigkeit des Nichterkennens des potenziellen Vorliegens einer Sepsis oder eines septischen Schocks oder das Ansetzen einer nicht 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.^{lxxiv lxxv}

Außerdem sind einige intramuskuläre Präparate zugelassen und verfügbar, was diverse β -Laktame zur Erstlinientherapie betrifft, zu denen Imipenem/Cilastatin, Cefepim, Ceftriaxon und Ertapenem gehören. Einige weitere β -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.^{lxxvi}

^{lxxvii lxxviii} 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.

suggest that mortality may increase after intervals exceeding 3–5 hours from hospital arrival and/or sepsis recognition (^{98,111,119,120}). We therefore suggest initiating antibiotics in patients with possible sepsis without shock as soon as sepsis appears to be the most likely diagnosis, and no later than 3 hours after sepsis was first suspected if concern for sepsis persists at that time.

Overall, given the high risk of death with septic shock and the strong association of antimicrobial timing and mortality, the panel issued a strong recommendation to administer antimicrobials immediately, and within one hour, in all patients with potential septic shock. Additionally, for patients with confirmed/very likely sepsis, we recommend antimicrobials be administered immediately ([Figure 1](#)). For patients with possible sepsis without shock, we recommend a rapid assessment of infectious and noninfectious etiologies of illness be undertaken to determine, within 3 hours, whether antibiotics should be administered or whether antibiotics should be deferred while continuing to monitor the patient closely.



Recommendations on timing of antibiotic administration.

Limited data from resource-limited settings suggest that timely administration of antimicrobials in patients with sepsis and septic shock is beneficial and potentially feasible (^{121–126}). Access and availability of a wide range of antimicrobials in such settings may however vary (^{54,55,57,59,61}). The availability and turnaround time for laboratory testing, rapid infectious diagnostic, imaging, etc. varies widely by regions and settings. As such, the rapid assessment of infectious and non-infectious etiologies of illness will differ across settings, depending on what is feasible to achieve. Recent recommendations pertaining to the use of antimicrobials in

D.2	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark Evidenzgrad moderat	Wir empfehlen eine empirische Breitspektrumtherapie mit einem Antibiotikum oder mehreren Antibiotika bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock, um alle wesentlichen Bakterien zu erfassen.	
	SSC-Leitlinienadaptation	
	Konsensstärke 100 %	

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

D.4	Empfehlung	2018
-----	------------	------

patients with sepsis and septic shock in resource-limited settings are in line with the current recommendations ⁽¹²³⁾.

Biomarkers to Start Antibiotics

Recommendation

16. For adults with suspected sepsis or septic shock, we **suggest against** using procalcitonin plus clinical evaluation to decide when to start antimicrobials, as compared to clinical evaluation alone.

Weak recommendation, very low quality of evidence.

Rationale

Procalcitonin is undetectable in healthy states, but rises rapidly in response to pro-inflammatory stimuli, especially bacterial infections ⁽¹²⁷⁾. In theory, procalcitonin levels in combination with clinical evaluation may facilitate the diagnosis of serious bacterial infections and prompt early initiation of antimicrobials. In a meta-analysis of 30 studies (3,244 patients), procalcitonin had a pooled sensitivity of 77% and specificity of 79% for sepsis in critically ill patients ⁽¹²⁸⁾.

We identified direct evidence from three RCTs that compared procalcitonin-guided protocols for antibiotic initiation vs usual care ^(129–131). A meta-analysis of the three trials ($n = 1,769$ ICU patients) found no difference in short-term mortality (RR, 0.99; 95% CI, 0.86 to 1.15), length of ICU stays (MD, 0.19 days; 95% CI, -0.98 to 1.36) or length of hospitalization (MD, 7.00 days; 95% CI, -26.24 to 12.24). Long-term mortality, readmission rates, and hospital-free days were not reported in any of the trials, and no relevant studies on the costs associated with use of procalcitonin were found. In general, knowledge about the undesirable effects was lacking, and the quality of evidence was very low. Published guidelines for the management of community acquired pneumonia recommend initiation of antimicrobials for patients with community acquired pneumonia regardless of procalcitonin level ⁽¹³²⁾.

With no apparent benefit, unknown costs, and limited availability in some settings including LMICs, the panel issued a weak recommendation against using procalcitonin to guide antimicrobial initiation in addition to clinical evaluation.

Expertenkonsens

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.

SSC-Leitlinienmodifikation

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.^{lxxix lxxx lxxxi lxxxii} Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit einer Progression von einer gram-negativen bakteriämischen Infektion zu einem septischen Schock erhöht.^{lxxxiii} 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

Antimicrobial Choice

Recommendations

17. For adults with sepsis or septic shock at high risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), we **recommend** using empiric antimicrobials with MRSA coverage over using antimicrobials without MRSA coverage.

Best practice statement.

2016 STATEMENT



*"We **recommend** empiric broad-spectrum therapy with one or more antimicrobials for patients presenting with sepsis or septic shock to cover all likely pathogens (including bacterial and potentially fungal or viral coverage)."*

18. For adults with sepsis or septic shock at low risk of MRSA, we **suggest against** using empiric antimicrobials with MRSA coverage, as compared with using antimicrobials without MRSA coverage.

2016 STATEMENT



*"We **recommend** empiric broad-spectrum therapy with one or more antimicrobials for patients presenting with sepsis or septic shock to cover all likely pathogens (including bacterial and potentially fungal or viral coverage)."*

Weak recommendation, low quality of evidence.

Rationale

The decision on whether to include an antibiotic active against MRSA in an empiric treatment regimen for sepsis and septic shock depends upon 1) the likelihood that the patient's infection is caused by MRSA; 2) the risk of harm associated with withholding treatment for MRSA in a patient with MRSA; and 3) the risk of harm associated with MRSA treatment in a patient without MRSA.

MRSA accounts for approximately 5% of culture-positive infections among critically ill patients⁽¹³³⁾, and may be decreasing according to some reports^(134,135). The incidence of MRSA varies, however, by region (ranging from ~2% in Western Europe

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.^{boxx} 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

to 10% in North America) and by patient-related characteristics (^{133,136,137}). Patient-related risk factors for MRSA include prior history of MRSA infection or colonization, recent IV antibiotics, history of recurrent skin infections or chronic wounds, presence of invasive devices, hemodialysis, recent hospital admissions and severity of illness (^{136,138–142}).

Observational data on the impact of including MRSA coverage in empiric regimens vary. Some studies focus on patients with documented MRSA infections, while others evaluate the impact of MRSA coverage in undifferentiated patients. Among patients with documented MRSA infections, delays of > 24–48 hours until antibiotic administration are associated with increased mortality in some studies (^{143–147}), but not in others (^{148–154}). Among undifferentiated patients with pneumonia or sepsis, broad-spectrum regimens including agents active against MRSA were associated with higher mortality, particularly among patients without MRSA (^{137,151,155,156}). The undesirable effects associated with unnecessary MRSA coverage are also supported by studies showing an association between early discontinuation of MRSA coverage and better outcomes in patients with negative nares or bronchoalveolar lavage (BAL) MRSA PCR (^{157–159}).

Failure to cover for MRSA in a patient with MRSA may be harmful, but unnecessary MRSA coverage in a patient without MRSA may also be harmful. Data from RCTs, including the evaluation of nasal swab testing to withhold therapy for MRSA, are warranted, and studies on rapid diagnostic tools and clinical prediction rules for MRSA are needed.

Recommendations

19. For adults with sepsis or septic shock and high risk for multidrug resistant (MDR) organisms, we **suggest** using two antimicrobials with gram-negative coverage for empiric treatment over one gram-negative agent.

Weak recommendation, very low quality of evidence.

20. For adults with sepsis or septic shock and low risk for MDR organisms, we **suggest against** using two gram-negative agents for empiric treatment, compared with one gram-negative agent.

Weak recommendation, very low quality of evidence.

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.

lxxxiv lxxxv lxxxvi lxxxvii lxxxviii lxxxix xc xcii xciii xciv xcv

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- β -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

21. For adults with sepsis or septic shock, we suggest against using double gram-negative coverage once the causative pathogen and the susceptibilities are known. Weak recommendation, very low quality of evidence.	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.^{xcvi} Ebenso ist in
Rationale Considering the increasing frequency of MDR bacteria in many parts of the world and associations between delays in active therapy and worse outcomes, the initial use of multidrug therapy is often required to ensure the empiric regimen includes at least one effective agent that is active against the offending organism (^{12,13}). In the empiric phase—before causative agent(s) and susceptibilities are known, the optimal choice of antibiotic therapy depends on the local prevalence of resistant organisms, patient risk factors for resistant organisms, and the severity of illness. In the directed/targeted phase, once causative agent(s) and susceptibilities are known, sustained double gram-negative coverage is rarely necessary except for patients with highly resistant organisms. This was borne out in a recent systematic review with meta-analysis of 10 RCTs, no differences in mortality or other patient-important outcomes between empiric mono- vs. combination antibiotic therapy in adult ICU patients with severe sepsis or septic shock were observed, also when taking disease severity into consideration (¹⁶⁰). Results from the largest RCT included in the meta-analysis (a comparison of sustained courses of moxifloxacin and meropenem vs meropenem alone in a low endemic resistance setting) were consistent with the findings from the meta-analysis (¹⁶¹). Recommendations about the use of more than one gram-negative agent for empiric treatment over one gram-negative agent are challenging given clinical heterogeneity, including patient characteristics, source of infection, causative agents, and antibiotic resistance patterns. Local information about the resistance patterns of the most common causative agents of sepsis is essential to choose the most appropriate empiric antibiotic therapy. For this reason, we refrained from proposing recommendations regarding double gram-negative coverage in patients with sepsis or septic shock overall, but instead recommend tailoring the use of double coverage based on patients' risk of MDR pathogens. Factors to guide this decision include: proven infection or colonization with antibiotic-resistant	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.^{xcvii xcviii} 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

organisms within the preceding year, local prevalence of antibiotic-resistant organisms, hospital-acquired/healthcare-associated (versus community-acquired infection), broad-spectrum antibiotic use within the preceding 90 days, concurrent use selective digestive decontamination (SDD), travel to a highly endemic country within the preceding 90 days (see <https://resistancemap.cddep.org/>) and hospitalization abroad within the preceding 90 days (^{162–164}). In the directed/targeted phase, once causative agent(s) and susceptibilities are known, sustained double gram-negative coverage is not necessary except possibly for patients with highly resistant organisms with no proven safe and efficacious therapeutic option.

Overall quality of evidence was very low, and the direct costs of antibiotics can increase with the routine use of multiple agents for treatment. This may specifically have an impact in resource-limited settings.

In general, in patients at high risk for MDR organisms, we suggest using two gram negative agents for empiric treatment to increase the likelihood of adequate coverage, while in patients with a low risk for MDR organisms, we suggest using a single agent for empiric treatment, as there are no apparent benefits of using two agents and the a risk of antimicrobial-associated undesirable effects, including direct toxicity, *Clostridioides difficile* infection and development of antibiotic resistance (¹⁶⁵). Empiric double coverage of gram-negative bacilli is most important in patients at high risk for resistant organisms with severe illness, particularly septic shock.

Antifungal Therapy

Recommendations

22. For adults with sepsis or septic shock at high risk of fungal infection, we suggest using empiric antifungal therapy over no antifungal therapy. Weak recommendation, low quality of evidence.

Candida krusei aufgrund von früheren Kulturdaten vermutet wird.^{lxxxvi xci} 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.^{lxxxvi xci} Erkenntnisse über die lokalen Resistenzmuster gegenüber antimykotischen Wirkstoffen sollten die Grundlage für die Medikamentenauswahl bilden, bis mykotische Suszeptibilitätsresultate vorliegen (falls verfügbar). Schnelle diagnostische Analysen unter Verwendung von β -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^{xcix c} oder die Konsultation von Infektiologen erreicht werden.^{ci} Eine frühzeitige Einbeziehung von Infektiologen kann unter gewissen Umständen (z.B. bei einer *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie) das Behandlungsergebnis verbessern.^{xcix c ci}

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.^{cii} 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.^{lxxx} werden. Das ist überwiegend

2016 STATEMENT  "We recommend empiric broad-spectrum therapy with one or more antimicrobials for patients presenting with sepsis or septic shock to cover all likely pathogens (including bacterial and potentially fungal or viral coverage."	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.											
23. For adults with sepsis or septic shock at low risk of fungal infection, we suggest against empiric use of antifungal therapy. Weak recommendation, low quality of evidence. 2016 STATEMENT  "We recommend empiric broad-spectrum therapy with one or more antimicrobials for patients presenting with sepsis or septic shock to cover all likely pathogens (including bacterial and potentially fungal or viral coverage."	<table><tr><th>D.5</th><th>Empfehlung</th><th>2018</th></tr><tr><td rowspan="2">Expertenkonsens</td><td colspan="2">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).</td></tr><tr><td colspan="2">SSC-Leitlinienadaptation</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Konsensstärke: 100 %</td></tr></table>	D.5	Empfehlung	2018	Expertenkonsens	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).		SSC-Leitlinienadaptation			Konsensstärke: 100 %	
D.5	Empfehlung	2018										
Expertenkonsens	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).											
	SSC-Leitlinienadaptation											
	Konsensstärke: 100 %											
Rationale Sepsis and septic shock due to fungi are most commonly observed in ICUs and are associated with poor outcomes (^{166–170}). Some observational studies suggested that prompt initiation of appropriate empiric antifungal therapy may be associated with a reduction in mortality, however these studies do not prove a causal relationship between antifungal therapy and outcome, nor do they clarify the role of timing of treatment, and some other studies have failed to show this association (^{167,171–173}). In an updated meta-analysis of empiric antifungal therapy versus no antifungal therapy in adult critically ill patients, no difference in short-term mortality was observed. In the largest and most recent RCT-EMPIRICUS—there was also no difference in outcome between patients receiving empiric antifungal therapy (micafungin) and patients receiving placebo (¹⁷⁴). The overall quality of evidence was low, and treatment with empiric antifungals may be associated with increased costs. While patients with sepsis or septic shock may not in general benefit from empiric antifungals, some patients with particular risk factors for fungal infection may, for example patients with febrile neutropenia who fail to defervesce after 4–7 days of broad-spectrum antibacterial therapy are at increased risk of having fungal disease	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.^{ciii} Dieses wird durch eine aktuelle Meta-Analyse bestätigt, die keinen klinischen Vorteil von prophylaktisch verabreichten Antibiotika nachwies, welche deren langfristige Nebenwirkungen aufwiegen würde.^{civ} In gleicher Weise wurde eine längere systemische antimikrobielle Prophylaxe für Patienten mit schweren Verbrennungen durchgeführt. Aktuelle Meta-Analysen weisen jedoch auf den fraglichen											

(Table 2) ^(175,176). The risk of *Candida* sepsis or septic shock for other immunosuppressed populations is highly disease- and therapy-specific. Importantly, the decision to start empiric antifungal therapy depends on the type and number of risk factors, along with the local epidemiology of fungal infections.

TABLE 2. - Examples of Risk Factors for Fungal Infection

Risk Factors for Candida SepsisCandida Colonization at Multiple Sites ⁽¹⁷⁷⁻¹⁷⁹⁾Surrogate Markers Such as Serum Beta-D-Glucan Assay ⁽¹⁷⁷⁾Neutropenia ^(180, 181)Immunosuppression ^(173, 180, 181)Severity of Illness (High APACHE score) ^(182, 183)Longer ICU Length of Stay ⁽¹⁸³⁾Central Venous Catheters and Other Intravascular Devices ^(168, 180, 181, 184)Persons Who Inject Drugs ⁽¹⁸⁵⁾Total Parenteral Nutrition ⁽¹⁸⁶⁾Broad Spectrum Antibiotics ^(178, 187)Gastrointestinal Tract Perforations and Anastomotic Leaks ^(186, 188-190)Emergency Gastrointestinal or Hepatobiliary Surgery ⁽¹⁹⁰⁾Acute Renal Failure and Hemodialysis ^(186, 188)

klinischen Nutzen dieses Ansatzes hin.^{cv cvii} Die aktuellen Leitlinien für die Behandlung von Brandwunden unterstützen die Aufrechterhaltung einer antimikrobiellen Prophylaxe nicht.^{cvi} Die vorhandene Evidenz ist jedoch gering, was auf die Diversität der Population zurückzuführen ist. Die Evidenzqualität war niedrig für die Mortalität bei Pankreatitis^{civ} 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.^{civ cv cvii} 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 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**

Severe Thermal Injury (^{191–193})			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.
Prior Surgery (¹⁸⁶)			
Risk Factors for Endemic Yeast (Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces, Coccidioidomycosis)	Expertenkonsens		
Antigen Markers Such as Cryptococcal, Histoplasma or Blastomyces assays (^{194–196})			
HIV Infection (^{197–200})			
Solid Organ Transplantation (^{199, 201–203})			SSC-Leitlinienadaptation
High Dose Corticosteroid Therapy (¹⁹⁹)			Konsensstärke: 100 %
Hematopoietic Stem Cell Transplantation (²⁰⁴)	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. ^{cvi} 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-		
Certain Biologic Response Modifiers (^{205, 206})			
Diabetes Mellitus (²⁰⁷)			
Risk Factor for Invasive Mold Infection			
Neutropenia (^{204, 208})			
Surrogate Markers Such as Serum or Bronchoalveolar Lavage Galactomannan Assay (^{209–211})			
Hematopoietic Stem Cell Transplantation (^{204, 208, 212})			
Solid Organ Transplantation (^{202, 212–214})			
High Dose Corticosteroid Therapy (^{215, 216})			
Certain Biologic Response Modifiers (^{206, 217, 218})			

The decision to start empirical antifungal therapy depends on the type and number of risk factors, along with the locale epidemiology of fungal infections. Accordingly, we suggest using empiric antifungal therapy in patients at high risk of fungal infection, while we suggest avoiding this if the risk is low. The choice of antifungal agent for empiric therapy depends on multiple issues including host factors, prior colonization and infection, prior exposure to prophylactic or therapeutic antifungal therapy, comorbidities, and the toxicities and drug interactions of the therapeutic options.

Antiviral Therapy

Recommendation

24. We make **no recommendation on the use of antiviral agents.**

Rationale

Viral infections encompass a broad spectrum of pathogens and diseases in humans but—apart from specific clinical situations such as epidemics/pandemics—are rarely the primary cause of sepsis. In a recent large international point prevalence study, viruses were documented in less than 4% of infections (¹³³).

Historically, influenza has been one of the more common viral causes of sepsis. However, it is unclear to what extent the primary viral infection as opposed to bacterial pneumonia co-infection is the cause of organ dysfunction in these patients (^{219–222}). More recently, SARS-CoV-2 (causing COVID-19) is now responsible for many cases of infection and sepsis (²²³). The ongoing pandemic due to SARS-CoV-2 has resulted in the understanding of this condition changing very rapidly (²²⁴).

While there appears to be no overall effect of neuraminidase inhibitors on mortality in patients with influenza-related pneumonia, there may be an effect when administered early in the course of the disease (²²⁵). For detailed information on specific antiviral therapy, including for influenza and SARS CoV-2, please refer to dedicated clinical practice guidelines (^{226–228}).

Immunocompromised patients are particularly vulnerable to viral infections, including patients with neutropenia, human immunodeficiency virus (HIV) infection,

Infektionen in Zusammenhang gebracht^{cxix} (einschließlich nosokomialer Pneumonie^{cx} und septischem Schock^{cxii}). 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)^{cxii cxiii cxiv} und Aminoglycoside (gram-negative Bakteriämie, nosokomiale Pneumonie und andere schwere Infektionen).^{cxv} Bei β -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.^{cxvi cxvii cxviii cxix}

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.^{cxix cxxi} 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,

hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation or solid organ transplants; in these patients herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and respiratory viruses such as adenoviruses, can cause severe disease (²²⁹). Tropical and subtropical regions have endemic and epidemic outbreaks of zoonotic viral infections including those caused by Dengue, Ebola, Lassa, Marburg, Sin Nombre, and Chikungunya virus. Many of these can manifest with clinical signs of sepsis, particularly in their early stages. Unfortunately, effective therapies are lacking for most of these viruses.

The desirable effects of empiric antiviral therapy are unknown, and as for other antimicrobial agents there is a risk of undesirable effects (¹⁶⁵). Data on cost effectiveness were not available.

Due to the rapidly changing position related to antiviral therapies in critically ill patients presenting with several acute respiratory failure, this panel decided not to issue a recommendation on antiviral therapies and to refer the reader to more specific guidelines (²²⁶).

Delivery of Antibiotics

Recommendation

25. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using prolonged infusion of beta-lactams for maintenance (after an initial bolus) over conventional bolus infusion.

Weak recommendation, moderate quality of evidence.

Rationale

Beta-lactam antibiotics may be subject to changes in important pharmacokinetic parameters in the setting of sepsis and septic shock resulting in sub-therapeutic concentrations (^{230,231}). As opposed to conventional intermittent infusion (infusion $\leq$ 30 minutes), administration by prolonged IV infusion, either as an extended infusion (antibiotic infused over at least half of the dosing interval) or as a continuous infusion, results in sustained beta-lactam concentrations which align with the pharmacodynamics of these drugs.

Two meta-analyses reported similar results supporting reduced short-term

ausgehend von einer erhaltenen Nierenfunktion) mit einem verbesserten mikrobiologischen und klinischen Therapieerfolg verbunden.^{cxvii cxviii cxviii}

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.^{cxv cxvi cxvii}

Ein Monitoring der Talspiegel vor der nächsten Dosisgabe 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.^{cxviii cxix cxxx cxvii}

Aufsättigungsdosen werden auch für β -Laktame empfohlen, die als kontinuierliche oder langsam („extended“) verabreichte Infusionen verabreicht werden, um die Akkumulation des Medikaments in Bezug auf therapeutische Konzentrationen zu beschleunigen.^{cxviii} 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 β -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

mortality (RR, 0.70; 95% CI, 0.57–0.87) with prolonged infusion of beta-lactams (^{232,233}). No trials assessed the undesirable effects of continuous infusion, and the desirable effects were deemed important, while the overall quality of evidence was moderate. Prolonged infusion is a feasible intervention if suitable IV access is present, and resources are available to ensure the beta-lactam is infused over the necessary duration. The latter may be an issue in some resource limited settings, including LMICs.

Administration of a loading dose of antibiotic before prolonged infusion is essential to avoid delays to achieving effective beta-lactam concentrations (²³⁴). Over the course of therapy, both extended and continuous infusions will occupy a venous catheter/lumen more than an intermittent infusion and drug-stability and drug-drug compatibility considerations are important to ensure effectiveness of antibiotic and other IV drug therapies (²³⁵).

The reduction in short-term mortality from prolonged infusion of beta-lactams is significant with the intervention being feasible with negligible cost implications and no data suggesting inferior outcomes with prolonged infusion. Accordingly, we suggest prolonged infusion of beta-lactams over conventional bolus infusion in patients with sepsis and septic shock if the necessary equipment is available. Further research is needed on long-term outcomes, on the effect on emergence of antimicrobial resistance, and on costs of prolonged versus bolus infusion of beta-lactams (²³⁶).

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

Recommendation

26. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** optimizing dosing strategies of antimicrobials based on accepted pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) principles and specific drug properties.

Best practice statement.

Rationale

Antibiotics are subject to changes in PK/PD parameters in sepsis and septic shock

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.^{cxxxiv} 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 β -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.^{cxxxv cxxxvi}

Außerdem deuten manche Meta-Analysen darauf hin, dass eine verlängerte/kontinuierliche Infusion von β -Laktamen effektiver sein könnte als eine intermittierende Kurzinfusion, insbesondere bei relativ resistenten Organismen und Patienten mit Sepsis.^{cxix cxxxvii cxxxviii cxxxix} Eine aktuelle individuelle Patientendaten-Meta-Analyse von randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich von kontinuierlichen und intermittierenden Infusionen von β -Laktam-Antibiotika bei Patienten mit schwerer Sepsis ergab einen unabhängigen schützenden Effekt einer kontinuierlichen Therapie nach Adjustierung um andere korrelierte Ergebnisdaten.^{cxix}

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

where resultant concentrations may be too low risking clinical failure, or too high leading to toxicity ([Table 3](#))^(237–239). Augmented renal clearance⁽²⁴⁰⁾, AKI⁽²⁴¹⁾, hypoalbuminemia⁽²⁴²⁾, RRT^(243,244), and extracorporeal membrane oxygenation^(245,246) are examples of common scenarios that affect the concentrations of some antibiotics. Administration of antibiotics using an approach that adheres to PK/PD principles and using dosing regimens developed in patients with sepsis and septic shock is more likely to result in effective and safe drug concentrations compared to use of dosing recommendations provided in the manufacturer's product information⁽²⁴⁷⁾.

We did not identify any relevant data quantifying the value of dosing based on PK/PD principles in adults with sepsis and septic shock. Although there are no data on this topic directly derived from adults with sepsis and septic shock, data from a broader patient population, critically ill patients, support an increased likelihood of achieving effective and safe antibiotic concentrations when applying PK/PD principles to dosing⁽²⁴⁸⁾. The application of PK/PD principles can be aided by clinical pharmacists⁽²⁴⁹⁾. Some studies in critically ill patients have reported benefits in terms of clinical cure^(237,250–253).

Applying a PK/PD approach to antibiotic dosing requires support from knowledgeable clinician team members⁽²⁵⁴⁾, use of a patient population-specific guideline document⁽²⁵⁵⁾, use of therapeutic drug monitoring⁽²⁵⁶⁾, and/or use of dosing software^(238,248). Some of these potential approaches to application of PK/PD-based dosing require extra resources, some of which may not be available in all settings, in which case freely available resources such as dosing nomograms can be used^(234,257,258). Guidance on how to apply a PK/PD approach for specific drug classes have been described elsewhere⁽²³⁷⁾. Additional research is needed on short- and long-term mortality outcomes, effect on emergence of antimicrobial resistance, impact on drug stability within prolonged infusions, and health economics of different PK/PD-based approaches to dosing. ([Table 3](#)). Use of therapeutic drug monitoring has been described for all drugs, although it is not widely available for most.

Source Control

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.^{cxix} 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 β -Laktamen und Nierenschäden bei der Verwendung von Colistin zu berücksichtigen sind.^{cxl cxli cxlii cxliii} Dieses unterstreicht die Bedeutung eines erweiterten therapeutischen drug monitorings bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock. .

Recommendation 27. For adults with sepsis or septic shock, we recommend rapidly identifying or excluding a specific anatomical diagnosis of infection that requires emergent source control and implementing any required source control intervention as soon as medically and logistically practical. <i>Best practice statement.</i>	D. 7	Empfehlung	2018
Rationale Appropriate source control is a key principle in the management of sepsis and septic shock ^(12,13) . Source control may include drainage of an abscess, debriding infected necrotic tissue, removal of a potentially infected device, or definitive control of a source of ongoing microbial contamination ⁽²⁶²⁾ . Foci of infection readily amenable to source control include intra-abdominal abscesses, gastrointestinal perforation, ischemic bowel or volvulus, cholangitis, cholecystitis, pyelonephritis associated with obstruction or abscess, necrotizing soft tissue infection, other deep space infection (e.g., empyema or septic arthritis), and implanted device infections ⁽²⁶²⁾ . Source control of infectious foci was associated with improved survival in recent observational and cluster randomized studies ^(120,263,264) . Source control should be achieved as soon as possible following initial resuscitation ^(265,266) . While there are limited data to conclusively issue a recommendation regarding the timeframe in which source control should be obtained, smaller studies suggest that source control within 6 to 12 hours is advantageous ^(265–271) . Studies generally show reduced survival beyond that point. The failure to show benefit with source control implemented in less than 6 hours may be a consequence of the limited number of patients and the heterogeneity of the intervention. Therefore, any required source control intervention in sepsis and septic shock should ideally be implemented as soon as medically and logistically practical after the diagnosis is made ⁽¹²⁰⁾ . Clinical experience suggests that without adequate source control, many severe presentations will not stabilize or improve despite rapid resuscitation and provision of appropriate antimicrobials. In view of this fact, prolonged efforts at medical stabilization in lieu of source control for severely ill patients, particularly those with septic shock, are generally not advised ⁽²⁷²⁾ .	Empfehlungsgrad schwach Evidenzgrad niedrig	Wir schlagen vor, dass eine kalkulierte Kombinationstherapie NICHT routinemäßig zur Behandlung der Sepsis eingesetzt wird. Bemerkungen: 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).	
		SSC-Leitlinienadaptation und SSC-Leitlinien-modifikation	
		Konsensstärke: 100 %	
	D. 8	Empfehlung	2018
	Empfehlungsgrad stark Evidenzgrad moderat	Wir empfehlen, dass von einer Kombinationstherapie zur routinemäßigen Behandlung von neutropenischer Sepsis/ Bakteriämie abgesehen wird. SSC-Leitlinienadaptation	
		Konsensstärke: 100 %	

The selection of optimal source control methods must weigh the benefits and risks of the specific intervention, the patient's preference, clinician's expertise, availability, risks of the procedure, potential delays, and the probability of the procedure's success. In general, the least invasive option that will effectively achieve source control should be pursued. Open surgical intervention should be considered when other interventional approaches are inadequate or cannot be provided in a timely fashion. Surgical exploration may also be indicated when diagnostic uncertainty persists despite radiologic evaluation, when the probability of success with a percutaneous procedure is uncertain, or when the undesirable effects of a failed procedure are high. Logistic factors unique to each institution, such as surgical or interventional staff availability, may also play a role in the decision. Future research is needed to investigate the optimal timing and method of source control in patients with sepsis and septic shock with a source of infection amenable to drainage.

Recommendation

28. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** prompt removal of intravascular access devices that are a possible source of sepsis or septic shock after other vascular access has been established.

Best practice statement.

Rationale

Removal of a potentially infected intravascular access device is considered a part of adequate source control ⁽²⁶²⁾. An intravascular device suspected to be a source of sepsis should be removed after establishing another site for vascular access and following successful initial resuscitation ^(265,266). In the absence of septic shock or fungemia, some implanted tunneled catheter infections may be treated effectively with prolonged antimicrobial therapy if removal of the catheter is not practical ⁽²⁷³⁾. However, catheter removal with adequate antimicrobial therapy is definitive and is the preferred treatment in most cases. We identified one relevant RCT ⁽²⁷⁴⁾ and two observational studies ^(275,276). There was no evidence of a difference in mortality, however, the studies were hampered

Begründung:

Die Bezeichnung „Kombinationstherapie“ im Kontext dieser Leitlinie bezieht sich auf die Verwendung von zwei verschiedenen Antibiotikaklassen (üblicherweise ein β -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 Ceftriaxon, Metronidazol in Ergänzung zu einem Aminoglycosid oder ein Echinocandin in Ergänzung zu einem β -Laktam).

Eine Studie hat mittels Propensity-Matching-Verfahren bzw eine 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.^{cxliv cxlv} Die Meta-Regressionsstudie^{cxliv} 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.^{cxlvi cxlvii cxlviii cxlix} 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.^{cxliv} 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.^{cl} 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

by significant limitations, including risk of confounding by indication (the observational studies) and imprecision (the RCT), which is why the results should be interpreted cautiously. The quality of evidence was very low.

De-escalation of Antibiotics

Recommendation

29. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** daily assessment for de-escalation of antimicrobials over using fixed durations of therapy without daily reassessment for de-escalation.

Weak recommendation, very low quality of evidence.

Rationale

Antimicrobial exposure is linked to the development of antimicrobial resistance and efforts to reduce both the number of antibiotics administered and their spectrum of therapy are therefore important strategies in patients with sepsis and septic shock⁽¹⁶⁵⁾. This is particularly relevant in empiric therapy where broad-spectrum therapy is recommended, as the causative pathogen has not yet been identified. Once both the pathogen(s) and susceptibilities are known, antimicrobial de-escalation—i.e., stopping an antimicrobial that is no longer necessary (in case of combination therapy) or changing an antimicrobial to narrow the spectrum is encouraged. Given the adverse societal and individual risks to continued unnecessary antimicrobial therapy, thoughtful de-escalation of antimicrobials based on adequate clinical improvement is appropriate even if cultures are negative. Early discontinuation of all antimicrobial therapy if infection is ruled out is advisable⁽²⁷⁷⁾. Antimicrobial de-escalation should ideally be done as soon as possible, and rapid diagnostic techniques may facilitate this.

We identified direct evidence from 13 studies (1,968 patients)⁽²⁷⁷⁾, including one RCT⁽²⁷⁸⁾. In our meta-analysis, we observed improved short-term mortality in patients who were de-escalated (RR, 0.72; 95% CI, 0.57 to 0.91) (Supplemental Digital Content: Appendix 2). Long-term mortality was evaluated in one study only and did not demonstrate a difference (RR, 0.99; 95% CI, 0.64 to 1.52). De-escalation

eine vorübergehende Kombinationstherapie nützlich^{cxiii cxliv cxlv}. Dagegen gibt es auch wenn 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).^{cli}

^{clii cliii cliv clv clvi clvii cxlix} 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.^{clviii clx clxi clxii} 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.^{clx clxi clxii}

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.^{clxiii} 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

was associated with shorter length of stay in the hospital (MD -5.56 days; 95% CI, -7.68 to -3.44), but not in the ICU (MD -2.6 days; 95% CI, -5.91 to 0.72). Most studies were observational, and there are concerns that de-escalation is used primarily in patients who are getting better, which is why the reported improved short-term mortality should be interpreted with caution (^{277,279}). De-escalation is in generally safe, may offer cost savings when unnecessary antibiotics are discontinued, and reduced risk of antimicrobial resistance and reduced toxicity and side-effects may be important (²⁸⁰). Based on the overall very low quality of evidence, RCTs are warranted along with more studies on antimicrobial resistance.

Duration of Antibiotics

Recommendation

30. For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control, we **suggest** using shorter over longer duration of antimicrobial therapy. **Weak recommendation, very low quality of evidence.**

Rationale

Restricting antimicrobial therapy to the shortest course associated with better outcomes is an important part of antimicrobial stewardship (^{281–285}). The optimal duration of antimicrobial therapy for a given patient with sepsis or septic shock depends on many factors, including host, microbe, drug, and anatomical site ([Table 2](#)) (^{99,100}).

There have been considerable efforts over the past two decades to clarify the optimal duration of antimicrobial therapy by comparing “short” courses with traditional (“longer”) courses. There are data from RCTs in specific conditions such as pneumonia (^{286–289}), urinary tract infections (²⁹⁰), bacteremia (^{291,292}), and intraabdominal infections (²⁹³). In many of the trials, the shorter course was just as effective as the longer course but associated with fewer adverse consequences. Very few trials, however, focused exclusively on critically ill patients with sepsis or septic shock, and the overall quality of evidence was very low.

β-Laktams und eines Aminoglycosids aber nicht vorteilhaft für weniger schwer erkrankte „Niedrigrisiko“-Patienten ist.^{clxiv} 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.^{clxv} Daten hoher Qualität bezüglich der klinisch gesteuerten Deeskalation der antimikrobiellen Therapie bei schweren Infektionen stehen nur begrenzt zur Verfügung.^{clxvi} 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^{xxxvii clxvii clxviii}; wobei mindestens eine Studie auf eine erhöhte Häufigkeit einer Superinfektion und längere Aufenthalte auf der ITS hinwies.^{clxix} Eine frühzeitige Deeskalation kann zu Vorteilen für den einzelnen Patienten führen.^{clxx clxxi clxxii} 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.

Given the lack of definitive and generalizable data regarding the optimal duration of therapy for patients who are critically ill, it is not surprising that there is considerable practice variation ^(281,294). Specialist consultation appears to be associated with improved patient outcomes for a variety of infectious syndromes ^(295–300). This has generally been ascribed to improvements in microbial appropriateness of the empiric antimicrobial regimen provided. However, it is also possible that reducing the duration of unnecessary therapy may account for at least part of the benefit.

Thus, for adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control, we suggest a shorter course of antibiotics, as this is less costly, has fewer undesirable effects without impacting adversely on outcomes ([Table 4](#)).

TABLE 4. - Planned Duration of Empirical Antimicrobial Therapy in RCTs of Shorter vs Longer Duration of Therapy According to Clinical Syndrome

Population/Syndrome	RCT/Systemic Review (Data Extracted From)	Shorter Duration	Longer Duration
Pneumonia	Capellier 2012 ⁽³⁰¹⁾	8 days	15 days
	Chastre 2003 ^(301, 302)	8 days	15 days
	El Moussaoui 2006 ⁽³⁰²⁾	3 days	8 days
	Fekih Hassen 2009 ^(301–303)	7 days	10 days
	File 2007 ^(302, 303)	5 days	7 days
	Kollef 2012 ^(302, 303)	7 days	10 days
	Leophonte 2002 ^(302, 303)	5 days	10 days
	Medina 2007 ⁽³⁰¹⁾	8 days	12 days
	Siegel 1999 ^(302, 303)	7 days	10 days
	Tellier 2004 ^(302, 303)	5 days	7 days

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

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

D. 11	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach	Wir schlagen eine längere Behandlungsdauer für Patienten mit verzögertem Therapieansprechen, mit persistierenden Infektionsherden, mit bestimmten Pilz- und Virusinfektionen oder mit Immundefizienz einschließlich Neutropenie vor.	SSC-Leitlinien-adaptation und SSC-Leitlinien-modifikation
Evidenzgrad niedrig		

Bacteremia	Chaudhry 2000 ⁽³⁰²⁾	5 days	10 days		No difference	Konsensstärke: 100 %
	Runyon 1991 ⁽³⁰²⁾	5 days	10 days		No difference	
	Yahav 2018 ⁽³⁰⁴⁾	7 days	14 days			
Intra-abdominal infection	Montravers 2018 ⁽³⁰⁵⁾	8 days	15 days		Empfehlungsgrad Niedrig	Wir schlagen eine kürzere Behandlungsdauer bei Patienten mit schnellem klinischen Therapieansprechen, nach einer effektiven Fokuskontrolle bei intraabdominaler oder urogenitaler Sepsis und bei anatomisch unkomplizierter Pyelonephritis vor. SSC-Leitlinienadaptation Konsensstärke: 100 %
	Sawyer 2015 ⁽²⁹³⁾	Max. 5 days	Max. 10 days		schwach	
Urinary tract infection	Peterson 2008 ⁽²⁹⁰⁾	5 days	10 days		Evidenzgrad niedrig	

Biomarkers to Discontinue Antibiotics

Recommendation

31. For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control where optimal duration of therapy is unclear, **we suggest** using procalcitonin AND clinical evaluation to decide when to discontinue antimicrobials over clinical evaluation alone.
Weak recommendation, low quality of evidence.

Rationale

Shorter durations of antimicrobial therapy are in general recommended; however, critically ill patients often receive antimicrobials for more days than necessary ^(288,301,306). While typically clinical evaluation alone is used to decide duration, biomarkers could offer additional information. C-reactive protein is often used in this regard. Procalcitonin has been studied most extensively both in critically ill and non-critically ill patients, both for initiation and discontinuation of therapy ⁽³⁰⁷⁾. We identified direct evidence from 14 RCTs ($n = 4,499$ patients) that assessed use of procalcitonin to guide antimicrobial treatment duration in patients with sepsis (two trials included critically ill patients in general) ^(308–321). A meta-analysis suggested improved mortality in patients who were managed using procalcitonin versus

D.13	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Wir empfehlen eine tägliche Beurteilung hinsichtlich der Deeskalation der antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock.	
	SSC-Leitlinien-adaptation	
	Konsensstärke: 100 %	

Begründung: Die unnötige therapeutische Nutzung von antimikrobiellen Substanzen trägt zur Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen bei.^{clxxiii} Beim einzelnen Patienten kann sie Erkrankungen wie z.B. einer C. difficile-Colitis auslösen^{clxxii} und ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert, für das es noch keine hinreichenden wissenschaftlichen Erklärungen gibt.^{xxxvii} Obwohl Patientenfaktoren die Länge der Antibiotikatherapie

control (RR, 0.89; 95% CI, 0.80 to 0.99), while there was no effect on length of stay in ICU or hospital. Antibiotic exposure was consistently lower in patients who were managed with procalcitonin and clinical evaluation, however, in many trials the total duration of therapy was still 7 days or longer in the intervention group. Also, the algorithms for antimicrobial therapy, frequency of procalcitonin monitoring and the thresholds (or percentage change in procalcitonin concentration) for discontinuation differed across the trials. Therefore, the overall quality of evidence was judged to be low.

The undesirable effects of using procalcitonin along with clinical evaluation to decide when to discontinue antimicrobials are considered minimal, and do not outweigh the potential benefits ⁽³²²⁾. Limited data on the cost-effectiveness are available, although a single-center study reported decreased hospital costs associated with PCT-guided antibiotic in medical ICU patient with undifferentiated sepsis ⁽³²³⁾. Procalcitonin testing may not be available in all countries and healthcare settings, including LMICs.

Based on apparent benefit and no obvious undesirable effects, we suggest using procalcitonin along with clinical evaluation to decide when to discontinue antimicrobials in adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control, if the optimal duration of therapy is unclear and if procalcitonin is available.

beeinflussen, ist eine Behandlungsdauer von 7 bis 10 Tagen im Allgemeinen für die schwersten Infektionen angemessen. ^{clxxiv clxxv clxxvi clxxvii}

Die aktuellen Richtlinien empfehlen eine 7-tägige Behandlungsdauer bei nosokomialer Pneumonie (sowohl bei einer im Krankenhaus erworbenen als auch bei einer beatmungsassoziierten Pneumonie (VAP)). ^{clxxviii}

Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass einige schwere Infektionen sogar noch kürzer behandelt werden können, insbesondere, wenn eine Fokussanierung erfolgreich umgesetzt werden konnte. ^{clxxix clxxx} Bei

abdomineller 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. ^{clxxix clxxxi} 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 ^{clxxx}, einer unkomplizierten Zellulitis ^{clxxxii} und einer spontanen bakteriellen Peritonitis betrifft. ^{clxxxiii}

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) ^{clxxxiv xc}, eine Candidämie bzw. eine invasive Candidiasis ^{xcii} und andere Pilzinfektionen, einige Virusinfektionen (z.B. Herpes, Cytomegalovirus) und Immundefizite einschliesslich Neutropenie. ^{clxxxv}

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.^{xc} Patienten mit Candidämie (entweder katheterassoziiert oder nicht) und tiefen Candida-Infektionen, die entweder mit einer Sepsis einhergeht oder nicht, benötigen eine längere Therapie.^{xc}^{clxxxvi} 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.^{clxxxvii} 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 β-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.^{xxxviii} Studien haben gezeigt, dass ein tägliche Erwägung einer antimikrobiellen Deeskalation effektiv ist und mit einer Verbesserung der Mortalitätsraten verbunden sein kann.^{clxxxviii}

D.14	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	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).	
Evidenzgrad moderat		SSC-Leitlinien-modifikation; Abweichung des Empfehlungsgrades
	Konsensstärke: 100 %	

Begründung: Die die Nutzung von Galactomannan und β -D-Glucan ist bei der Beurteilung von invasivem Aspergillus (und einem breiten Spektrum von Pilzpathogenen) etabliert.^{clxxxix cxc} 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.^{cxci cxcii cxcihi cxciiv cxci v cxci vi} 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.^{cxcvii} In Anbetracht des Studiendesigns könnte die Reduzierung jedoch auch im Zusammenhang mit einem „soufflierten“ Effekt stehen, der bereits bei anderen Studien beobachtet wurde.^{xxxviii cxcviii} 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 demonstriert haben.^{xxxvii xxxviii} 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.^{cxci x} Es gilt nicht als erwiesen, dass die Nutzung von Procalcitonin das Risiko von Antibiotika-verbundener Diarrhoe durch <i>C. difficile</i> reduziert. Es ist jedoch bekannt, dass das Auftreten einer <i>C. difficile</i>-Colitis im Zusammenhang mit der kumulativen Antibiotika-Exposition bei individuellen Patienten steht^{clxxii}, 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.^{cc} 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.
--	--

HEMODYNAMIC MANAGEMENT

Fluid Management

Recommendations

32. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** using crystalloids as first-line fluid for resuscitation.

Strong recommendation, moderate quality of evidence.

33. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using balanced crystalloids instead of normal saline for resuscitation.

Weak recommendation, low quality of evidence.

2016 STATEMENT



"We **suggest** using either balanced crystalloids or saline for fluid resuscitation of patients with sepsis or septic shock"

34. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using albumin in patients who received large volumes of crystalloids over using crystalloids alone.

Weak recommendation, moderate quality of evidence.

35. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend against** using starches for resuscitation.

Strong recommendation, high quality of evidence.

36. For adults with sepsis and septic shock, we **suggest against** using gelatin for resuscitation.

Weak recommendation, moderate quality.

2016 STATEMENT



"We **suggest** using crystalloids over gelatins when resuscitating patients with sepsis or septic shock."

DSG 2025: KREISLAUF THERAPIE

	Arbeitsgruppe (AG)	Themen (Stichworte)	Empfehlungen (n)	Koordinatoren (AG-chair)	Arbeitsgruppenmitglieder (AG-member)	Literaturrecherche, Evidenzprofile (LL-Methodik), Textredaktion (AG-chair)	Konsentierung (LL-Gruppe)
3	AG Kreislauftherapie	Flüssigkeitstherapie, vasoaktive Medikation	13	Markus Weigand, Michael Bucher	Michael Bauer, Gernot Marx, Michael Sander, Thorsten Brenner, Patrick Meybohm, Maximilian Dietrich	Q2 2024	Q3 2024

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.^{cc1} 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

Rationale

Fluid therapy is a key part of the resuscitation of sepsis and septic shock. Crystalloids have the advantage of being inexpensive and widely available. The absence of clear benefit following the administration of colloids compared to crystalloid solutions supports the use of crystalloid solutions in the resuscitation of patients with sepsis and septic shock ⁽³²⁴⁾. The optimal fluid remains a subject of debate. For decades, the administration of normal saline solution (0.9% sodium chloride) has been common practice ⁽³²⁵⁾, but potential adverse effects that include hyperchloremic metabolic acidosis, renal vasoconstriction, increased cytokine secretion and concern about acute kidney injury (AKI) have led to increased interest in chloride-restrictive solutions, known as balanced or buffered solutions ^(326–330). Subsequently, a network meta-analysis of 14 RCTs of patients with sepsis showed in an indirect comparison that balanced crystalloids were associated with decreased mortality, compared to saline ⁽³³¹⁾.

There have been a number of recent RCTs assessing the question of which crystalloid may be most beneficial in patients with sepsis. In the SPLIT multicenter, double-blinded clinical trial, the comparison between balanced solutions and normal saline yielded no differences in mortality or AKI ⁽³³²⁾. The modest volume of infused fluid, the predominance of surgical patients, and the low number of septic patients (4%) precludes generalizability of the results. In 2016, the SALT pilot trial ($n = 974$) compared balanced solutions versus normal saline; with septic patients comprising 25% and 28% of the population, respectively ⁽³³³⁾. The primary outcome, a composite outcome including mortality, new RRT or persistent renal dysfunction (major adverse kidney event within 30 days, MAKE30), was similar between groups (24.6% vs. 24.7%). Subsequently, the SMART trial was published in 2018, a single-center, multiple-crossover study including 15,802 patients who received balanced solutions or normal saline, alternating on a monthly basis ⁽³³⁴⁾. In the pre-specified subgroup of patients admitted with sepsis in all participating ICUs, 30-day mortality was lower in those receiving balanced solutions, compared to normal saline (OR, 0.80; 95% CI, 0.67–0.94). Likewise, in a secondary analysis including only the 1,641 patients admitted to medical ICUs with a diagnosis of sepsis, balanced solutions were associated with reduced 30-day hospital mortality (OR, 0.74; 95% CI, 0.59–0.93) and MAKE30, and increased vasopressor- and RRT-free days ⁽³³⁵⁾.

Patient stabilisiert. eine anhaltend positive Flüssigkeitsbilanz auf der Intensivstation ist mit einem schlechteren outcome verbunden ^{ccii cciii cciv}.

^{ccv ccvi}. 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 stark	Wir empfehlen Kristalloide als initiale Flüssigkeitstherapie erster Wahl und eine anschließende intravaskuläre Volumenersatztherapie bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock.	
Evidenzqualität moderat		SSC-Leitlinienadaptation
	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.

The SMART trial was a single-center study without individual patient randomization and no blinded assignment of the intervention, it exposed participants to moderate amount of fluid volume, identification of sepsis subgroups was based on ICD-10 codes, and it used a composite outcome which may not be as relevant as a patient-centered outcome⁽³³⁶⁾. However, the use of balanced solutions in sepsis may be associated with improved outcomes compared with chloride-rich solutions. No cost-effectiveness studies compared balanced and unbalanced crystalloid solutions. Therefore, we considered the desirable and undesirable consequences to favor balanced solutions, but as the quality of the evidence is low, we issued a weak recommendation. Two ongoing large RCTs will provide additional data and inform future guideline updates^(337,338).

Although albumin is theoretically more likely to maintain oncotic pressure than crystalloids⁽³³⁹⁾, it is more costly and there is no clear benefit with its routine use. Since the publication of the 2016 guidelines⁽¹²⁾, two single-center trials and two meta-analyses have been published on this topic^(324,340–342). A Cochrane review including RCTs with 12,492 patients comparing albumin versus crystalloids found no difference in 30-day (RR, 0.98; 95% CI, 0.92–1.04) or 90-day mortality (RR, 0.98; 95% CI, 0.92–1.04) or need for RRT between groups (RR, 1.11; 95% CI, 0.96–1.27)⁽³²⁴⁾. This meta-analysis included patients with critical illness, and while the main solution included in the analysis was albumin, some studies in other analyses included fresh frozen plasma. A second meta-analysis, which also included critically ill patients, found lower static filling pressures (MD, -2.3 cm H₂O; 95% CI, 3.02–1.05) and mean arterial pressure (MAP) (MD, -3.53 mmHg; 95% CI, -6.71 to -0.36) with crystalloid use, but no difference in mortality at 28 days (RR, 1.0; 95% CI, 0.92–1.10) or 90 days (RR, 1.32; 95% CI, 0.76–2.29)⁽³⁴⁰⁾. The largest clinical trial in sepsis, the ALBIOS trial comparing a combination of albumin and crystalloids to crystalloids alone in 1,818 patients with sepsis or septic shock did not demonstrate a difference in 28-day (RR, 1.0; 95% CI, 0.87–1.14) or 90-day mortality (RR, 0.94; 95% CI, 0.85–1.05)⁽³³⁹⁾. Of note, in this trial, albumin was given as a 20% solution, with a treatment goal of a serum albumin concentration of 30 g/L until ICU discharge or 28 days. A meta-analysis of studies including septic patients did not show a significant difference in mortality (RR, 0.98; 95% CI, 0.89–1.08). In addition, the risk of new organ failures (RR, 1.02; 95% CI, 0.93 to 1.11), ventilator-free days or vasopressor-free days did

F.3	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	Wir empfehlen die Verwendung von balancierten Kristalloiden für die Flüssigkeitstherapie von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock vor. 0,9%ige Kochsalz-lösung sollte NICHT verwendet werden.	
Evidenzqualität moderat		SSC-Leitlinienmodifikation; Abweichung des Empfehlungsgrades
	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.^{.ccvii ccviii} 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

not differ. Although albumin use resulted in a larger treatment effect in the septic shock subgroup (RR, 0.88; 95% CI, 0.77–0.99) than in the sepsis subgroup (RR, 1.03; 95% CI, 0.91–1.17), the subgroup analysis did not detect a subgroup effect (P-interaction = 0.19).

The lack of proven benefit and higher cost of albumin compared to crystalloids contributed to our strong recommendation for the use of crystalloids as first-line fluid for resuscitation in sepsis and septic shock. The suggestion to consider albumin in patients who received large volumes of crystalloids is informed by evidence showing higher blood pressure at early and later time points (³³⁹), higher static filling pressures (³⁴⁰), and lower net fluid balance (³³⁹) with albumin. Limited data precludes a cutoff value for crystalloid infusion above which albumin might be considered as part of resuscitation.

In the 2016 SSC guidelines, a strong recommendation was issued against using hydroxyethyl starch (HES) (¹²). No new data were identified. A previous meta-analysis of RCTs in septic patients showed a higher risk of RRT with the use of HES 130/0.38–0.45 (RR, 1.36; 95% CI, 1.08–1.72) and a higher risk of death in a pre-defined analysis of low risk of bias trials (RR, 1.11; 95% CI, 1.0–1.2) (³⁴³). A network meta-analysis of patients with sepsis or septic shock also demonstrated a higher risk of death (OR, 1.1; 95% CI, 0.99–1.30) and need for RRT (OR, 1.39; 95% CI, 1.17–1.66) (³³¹) with starches in a direct comparison with crystalloids. Therefore, the 2016 recommendation against the use of HES in resuscitation of patients with sepsis or septic shock did not change (^{331,343}).

Gelatin is a synthetic colloid used as a resuscitation fluid; there is a lack of powered well-designed studies supporting its administration in sepsis and septic shock. Included studies are generally small and include mostly postoperative, non-critically ill patients. In an indirect comparison, a four-node network meta-analysis conducted in patients with sepsis, showed no clear effect on mortality when compared with crystalloids (OR, 1.24; 95% credible interval [CrI] 0.61–2.55) (³³¹). Similarly, another RCT did not find an effect on mortality with gelatin use (RR, 0.87; 95% CI, 0.66–1.12) (³⁴⁴). Adverse effects of gelatin have been reviewed in a network meta-analysis, which demonstrated higher risk of RRT with gelatin use compared with normal saline (OR, 1.27; 95% CrI, 0.44–3.64) and balanced crystalloids (OR, 1.50; 95% CrI 0.56–3.96) (³⁴⁵). Overall, the quality of evidence was moderate, due to

besseres Ergebnis für die balancierten Lösungen (OR 0.8 ; CI 0.67-0.94, p= 0.01).^{ccix} Dem gegenüber steht eine Meta-Analyse von allerdings minderer Qualität von Rochwerg et al., die keinen Unterschied zwischen balancierten kristalloiden Lösungen und 0,9 % NaCl-Lösung bezüglich Sterblichkeit und Indikation zur Nierenersatztherapie aufzeigt.^{ccx} 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.^{ccxi} 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.^{ccxii} 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.

imprecision and indirectness. In a systematic review of RCTs including patients with hypovolemia, gelatin use increased the risk of anaphylaxis (RR, 3.01; 95% CI, 1.27–7.14) in comparison with crystalloids use (³⁴⁶). Furthermore, gelatins may affect hemostasis and the effect on blood transfusions was unclear (RR, 1.10; 95% CI, 0.86–1.41). Therefore, in the face of inconclusive effect on mortality, increased adverse effects, and higher costs, the panel issued a weak recommendation against the use of gelatin for acute resuscitation. More high-quality studies are needed to inform future guideline updates.

F.4	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach Evidenzqualität niedrig	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.	
	SSC-Leitlinienmodifikation	
	Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 %	

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^{ccxiii} 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 renal 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 oder gegen den Einsatz von Albumin und/oder Gelatine ermöglicht die Änderung der Empfehlung F.4 Intensivmediziner 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.^{ccxiii}

F.5	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	Wir empfehlen, dass von der Verwendung von Hydroxyethylstärke zur intravaskulären Volumenersatztherapie bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock abgesehen wird.	
Evidenzqualität hoch		SSC-Leitlinienadaptation
	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).^{ccxiv} 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).^{ccx} 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.
--	--

Vasoactive Agents

Recommendations

37. For adults with septic shock, we **recommend** using norepinephrine as the first-line agent over other vasopressors. **Strong recommendation**

- Dopamine. **High quality evidence**
- Vasopressin. **Moderate-quality evidence**
- Epinephrine. **Low-quality evidence**
- Selepressin. **Low-quality evidence**
- Angiotensin II. **Very low-quality evidence**

Remark: In settings where norepinephrine is not available, epinephrine or dopamine can be used as an alternative, but we encourage efforts to improve the availability of norepinephrine. Special attention should be given to patients at risk for arrhythmias when using dopamine and epinephrine.

38. For adults with septic shock on norepinephrine with inadequate MAP levels, we **suggest** adding vasopressin instead of escalating the dose of norepinephrine. **Weak recommendation, moderate-quality evidence.**

Remark: In our practice, vasopressin is usually started when the dose of norepinephrine is in the range of 0.25–0.5 µg/kg/min.

39. For adults with septic shock and inadequate MAP levels despite norepinephrine and vasopressin, we **suggest** adding epinephrine. **Weak recommendation, low-quality evidence.**

40. For adults with septic shock, we **suggest against** using terlipressin. **Weak recommendation, low quality of evidence.**

Rationale

Norepinephrine is a potent α -1 and β -1 adrenergic receptors agonist, which results in vasoconstriction and increased MAP with minimal effect on heart rate. Dopamine acts in a dose-dependent fashion on dopamine-1, α -1 and β -1 adrenergic receptors. At lower dosages, dopamine causes vasodilation via dopamine-1 receptor activity in the renal, splanchnic, cerebral, and coronary beds. With higher dosages, dopamine's

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 stark	Wir empfehlen Noradrenalin als Vasopressor erster Wahl.	
Evidenzgrad moderat	SSC-Leitlinienadaptation	
	Konsensstärke: 100 %	

Begründung: Die physiologischen Effekte von Vasopressoren und einer Kombination von inotropen Medikamenten und Vasopressoren bei septischem Schock wurden in mehreren Reviews beschrieben.^{ccxv ccxvi ccxvii}

ccxviii ccxix ccxx ccxxi ccxxii ccxxiii ccxxiv

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

α -adrenergic receptor activity predominates resulting in vasoconstriction and increased systemic vascular resistance (SVR); its β -1 adrenergic receptor activity can lead to dose-limiting arrhythmias. Norepinephrine is more potent than dopamine as a vasoconstrictor. In a systematic review and meta-analysis of 11 RCTs, norepinephrine resulted in a lower mortality (RR, 0.89; 95% CI, 0.81–0.98) and lower risk of arrhythmias (RR, 0.48; 95% CI, 0.40–0.58) compared with dopamine (³⁴⁷). Although the β -1 activity of dopamine may be useful in patients with myocardial dysfunction, the higher risk of arrhythmias limits its use (³⁴⁸). Epinephrine's action is also dose-dependent with potent β -1 adrenergic receptor activity and moderate β -2 and α -1 adrenergic receptor activity. The activity of epinephrine, at low doses, is primarily driven by its action on β -1 adrenergic receptors, resulting in increased cardiac output (CO), decreased systemic vascular resistance (SVR) and variable effects on MAP. At higher doses, however, epinephrine administration results in increased SVR and CO. Potential adverse effects of epinephrine include arrhythmias and impaired splanchnic circulation (³⁴⁹). Epinephrine may increase aerobic lactate production via stimulation of skeletal muscle β -2 adrenergic receptors, making the use of serum lactate to guide resuscitation challenging (³⁵⁰). A randomized blinded study comparing epinephrine with norepinephrine in patients with shock showed no difference in 90-day mortality (HR, 0.88; 95% CI, 0.63–1.25) and vasopressor-free days (³⁵¹). The panel issued a strong recommendation for norepinephrine as the first-line agent over other vasopressors ([Figure 2](#)).

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.^{CCXXV} Es kann zudem die endokrine Reaktion über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse beeinflussen und immunsuppressive Effekte haben.^{CCXXVI} 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.^{CCXXVII} 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.^{CCXXVIII} 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).^{CCXXVII} 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.

Vasoactive Agent Management

 Use norepinephrine as first-line vasopressor

For patients with septic shock on vasopressors

 Target a MAP of 65 mm Hg

 Consider invasive monitoring of arterial blood pressure

If central access is not yet available

 Consider initiating vasopressors peripherally*

If MAP is inadequate despite low-to-moderate dose norepinephrine

 Consider adding vasopressin

If cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion is present despite adequate volume status and blood pressure

 Consider adding dobutamine or switching to epinephrine

Strong recommendations are displayed in green, and weak recommendations are displayed in yellow.

*When using vasopressors peripherally, they should be administered only for a short period of time and in a vein proximal to the antecubital fossa.

Summary of vasoactive agents recommendations.

Vasopressin is an endogenous peptide hormone produced in the hypothalamus and stored and released by the posterior pituitary gland. Its mechanism for

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

Begründung: Die Vasopressin-Serumkonzentrationen bei Patienten mit septischem Schock sind unangemessen erniedrig. Niedrige Dosen Vasopressin können bei Patienten, welche einen refraktären Schock unter anderen Vasopressoren aufweisen, den Blutdruck steigern und weisen zusätzliche physiologische Vorteile auf.^{ccxxxix ccxxx ccxxxii ccxxxiii} Terlipressin hat eine ähnliche Wirkung, ist aber langanhaltend wirksam.^{ccxxxiv} 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.^{ccxxxv} 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.^{ccxxxvi} 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

vasoconstrictive activity is multifactorial and includes binding of V_1 receptors on vascular smooth muscle resulting in increased arterial blood pressure. Studies show that vasopressin concentration is elevated in early septic shock but decreases to normal range in most patients between 24 and 48 hours as shock continues (^{352,353}). This finding has been called “relative vasopressin deficiency” as, in the presence of hypotension, vasopressin would be expected to be elevated. The significance of this finding is unknown. Unlike most vasopressors, vasopressin is not titrated to response, but it is usually administered at a fixed dose of 0.03 units/min for the treatment of septic shock. In clinical trials, vasopressin was used up to 0.06 units/min (³⁵⁴). Higher doses of vasopressin have been associated with cardiac, digital, and splanchnic ischemia (³⁵⁵).

The VANISH trial directly compared the use of vasopressin versus norepinephrine by randomizing patients with septic shock in a factorial 2×2 design aiming to also assess the role of hydrocortisone. There was no significant difference between the vasopressin and norepinephrine groups in 28-day mortality (30.9% vs 27.5%; RR, 1.13 [95% CI, 0.85–1.51]). Although there was no difference with respect to kidney injury (RR, 0.89; 95% CI, 0.72–1.11), vasopressin use reduced the risk of RRT (RR, 0.71; 95% CI 0.53–0.97) (³⁵⁴).

As for combination therapy, the main study (the VASST trial) comparing norepinephrine alone to norepinephrine plus vasopressin (0.01–0.03 U/min) showed no improvement in 28-day mortality (39.3% vs 35.4%, $P = 0.26$) (³⁵⁶). However, in a subgroup analysis, patients with less severe shock receiving norepinephrine $< 15 \mu\text{g}/\text{min}$ had improved survival with the addition of vasopressin (26.5% vs. 35.7%, $P = 0.05$). Both VANISH and VASST demonstrated a catecholamine-sparing effect of vasopressin; as such, the early use of vasopressin in combination with norepinephrine may help reduce the adrenergic burden associated with traditional vasoactive agents (³⁵⁷). In our systematic review of 10 RCTs, vasopressin with norepinephrine reduced mortality as compared with norepinephrine alone (RR, 0.91; 95% CI, 0.83–0.99) but did not reduce the need for RRT (RR, 0.79; 95% CI, 0.57–1.10). There was no difference in the risks of digital ischemia (RR, 1.01; 95% CI, 0.33–9.84) or arrhythmias (RR, 0.88; 95% CI, 0.63–1.23). The threshold for adding vasopressin varied among studies and remains unclear. Starting vasopressin when norepinephrine dose is in the range of 0.25–0.5

Rationale für diese Stratifizierung bei Studienplanung war jedoch auf einen potenziellen Nutzen bei den Patienten angelegt, die $\geq 15 \mu\text{g}/\text{min}$ Norepinephrin benötigten. Höhere Dosen von Vasopressin sind mit kardialer und Splanchnikus-Ischämie verbunden und sollten Situationen vorbehalten bleiben, in denen alternative Vasopressoren versagt haben.^{CCXXX}

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.^{CCXXXVII} 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)^{CCXXX CCXXXVIII CCXXXIX CCXL CCXLI CCXLII} 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

µg/kg/min seems sensible (³⁵⁴). Another meta-analysis of RCTs on distributive shock showed a lower risk of atrial fibrillation with the combination of vasopressin and norepinephrine compared to norepinephrine alone (³⁵⁸). However, a recent individual patient data meta-analysis of patients with septic shock from 4 RCTs showed that vasopressin alone or in combination with norepinephrine led to higher risk of digital ischemia (risk difference [RD] 1.7%; 95% CI, 0.3–3.2) but lower risk of arrhythmia (RD, -2.8%; 95% CI, -0.2 to -5.3) compared with norepinephrine alone (³⁵⁹).

The evidence regarding the optimal therapeutic strategy for shock requiring high dose vasopressors is scant (³⁶⁰). Epinephrine has been suggested as second or third-line vasopressor for patients with septic shock. With the use of norepinephrine at elevated concentrations, the α1 receptors may already be saturated and downregulated (³⁶¹). Thus, the use of another drug such as epinephrine that targets the same receptors may be of limited utility and vasopressin could be more adequate in this scenario. In an indirect comparison, a network meta-analysis did not find any significant difference between epinephrine and vasopressin in terms of mortality (RR, 0.94; 95% CI, 0.47–1.88) (³⁶²). Epinephrine might be useful in refractory septic shock patients with myocardial dysfunction.

Thus, we considered the desirable and undesirable consequences of these vasopressors and issued a strong recommendation to use norepinephrine as a first line agent instead of dopamine, vasopressin, epinephrine and selepressin and angiotensin II in patients with septic shock as a first-line agent, and a weak recommendation over selepressin and angiotensin II. Although some evidence suggests that vasopressin might be superior to norepinephrine in terms of clinical outcomes, the panel took into consideration its higher costs and lower availability and have issued a strong recommendation to use norepinephrine as first line agent instead of vasopressin. We also consider the potential benefit and undesirable consequences of using the combination of norepinephrine and vasopressin and issue a weak recommendation for adding vasopressin instead of escalating the dose of norepinephrine. Further evidence is needed to properly address the role of combination therapy of vasopressors in septic shock.

The panel also recognized that availability of, and experience with, norepinephrine may vary. As part of the global campaign for universal healthcare, the World Health

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.^{ccxliii} Eine Netzwerk-Meta-Analyse ergab inkonsistente Ergebnisse (breite Konfidenzintervalle), wenn Phenylephrin mit anderen Vasopressoren verglichen wurde.^{ccxliv} 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 stark	Wir empfehlen, auf die Verwendung von Dopamin zu verzichten.	
Evidenzgrad niedrig	Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung	
	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

Organization (WHO) essential medicines and health products program works to increase global access to essential, high-quality, safe, effective, and affordable medical products. If norepinephrine is unavailable, either dopamine or epinephrine can be used with special attention given to the risk of arrhythmias.

Selepressin is a highly selective V1 agonist, inducing vasoconstriction via stimulation of vascular smooth muscle. It does not share the typical V1b and V2 receptor effects of vasopressin (increased pro-coagulant factors, salt, and water retention, nitric oxide, and corticosteroid release) and has, therefore, been postulated as a potentially attractive non-catecholamine vasopressor alternative to norepinephrine. Selepressin has been studied in two randomized trials in septic shock. The first, a double-blind, randomized, placebo-controlled phase IIa trial, compared three ascending doses of selepressin (1.25, 2.5, and 3.75 ng/kg/min) in maintaining blood pressure, with open-label norepinephrine⁽³⁶³⁾. Selepressin at a dose of 2.5 ng/kg/min was demonstrated to be effective in maintaining MAP > 60 mm Hg without norepinephrine in about 50% of patients at 12 hours and about 70% of patients at 24 hours. A follow-on phase IIb/phase III trial using an adaptive design, initially comparing three doses (1.7, 2.5, and 3.5 ng/kg/min) with the potential to add a further 5 ng/kg/min dose group⁽³⁶⁴⁾. The study was stopped for futility after enrollment of 828 patients, with no significant differences between any of the key endpoints (ventilator- and vasopressor-free days, 15.0 [selepressin] versus 14.5 [placebo], $P = 0.30$; 90-day all-cause mortality, 40.6% vs 39.4%, $P = 0.77$; 30-day RRT-free days, 18.5 vs 18.2, $P = 0.85$; 30-day ICU-free days, 12.6 vs 12.2, $P = 0.41$); adverse event rates were also similar between groups. The meta-analysis of the two studies did not show significant difference in mortality (selepressin: 41.8% vs norepinephrine: 40.45%; RR, 0.99 (95% CI, 0.84–1.18). As selepressin failed to demonstrate clinical superiority over norepinephrine, we considered the desirable and undesirable consequences to be in favor of norepinephrine and issued a weak recommendation against the use of selepressin as a first-line therapy. Furthermore, it is not currently commercially available.

Angiotensin II is a naturally occurring hormone with marked vasoconstrictor effects, triggered through stimulation of the renin-angiotensin system. A synthetic human preparation has recently become available for clinical use and has been studied in two clinical trials. After a small, short-term pilot of 20 patients with vasodilatory

Dopamin komplett verzichtet werden.

G.4	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	Wir empfehlen, dass von einer Verwendung von Niedrigdosis-Dopamin zum Nierenschutz abgesehen wird.	
Evidenzgrad hoch	SSC-Leitlinienadaptation	
	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.^{ccxlv} Somit unterstützen die verfügbaren Daten nicht die Verabreichung von niedrigen Dosen von Dopamin zum alleinigen Zweck der Aufrechterhaltung der Nierenfunktion.

(septic) shock (10 patients in each group) which showed physiological efficacy without obvious safety issues (³⁶⁵), a larger RCT of 344 patients was performed in patients with vasodilatory shock (approximately 90% confirmed or presumed sepsis) (³⁶⁶). The primary endpoint, an increase of MAP of at least 10 mm Hg or to at least 75 mm Hg, was achieved in 114 of 163 patients in the angiotensin II group and in 37 of 158 patients in the placebo group (69.9% vs 23.4%, $P < 0.001$). A meta-analysis found no difference in mortality rates between angiotensin II and norepinephrine (46.2% vs 54.2%; RR, 0.85 [95% CI, 0.69–1.06]; very low quality). There was no clear increase in adverse events with the use of angiotensin II. As the available evidence is of very low quality, and clinical experience in sepsis and, therefore, demonstration of safety remains limited, the panel considered that angiotensin should not be used as a first-line agent, but having demonstrated physiological effectiveness, it may have a role as an adjunctive vasopressor therapy.

Terlipressin is a prodrug and is converted to lysine vasopressin by endothelial peptidases, producing a “slow release” effect and giving an effective half-life of around 6 hours. Terlipressin is more specific for the V1 receptors and it has been studied in nine clinical trials of patients with sepsis, with or without cirrhosis, involving 950 patients in total. Our meta-analysis showed no difference in mortality (terlipressin: 42.9% vs 49.0%; RR, 0.89 [95% CI, 0.70–1.13]; low quality) but an increase in adverse events. The largest of these studies enrolled 617 patients with septic shock, in a randomized, blinded fashion, with terlipressin (or placebo) added at a dose of between 20 mcg/hr to 160 mcg/hr to a standard norepinephrine-based approach, to achieve a MAP of 65–75 mmHg (³⁶⁷). The primary outcome was death from any cause at 28 days. The 28-day mortality in the two groups was 40% for terlipressin and 38% for norepinephrine (OR, 0.93; 95% CI, 0.55–1.56, $P = 0.80$), and there were no differences in SOFA score at day 7 or vasopressor-free days. More patients who received terlipressin had serious adverse events; 33 of 260 patients (12%) experienced digital ischemia after receiving terlipressin, versus only one patient who received norepinephrine ($P < 0.0001$); diarrhea was also more common in the terlipressin group (2.7% versus 0.35%, $P = 0.037$). There were three cases of mesenteric ischemia in the terlipressin group versus one in the norepinephrine group. Therefore, the panel considered that the undesirable consequences are higher with the use of terlipressin and issued a weak recommendation against its

use in patients with septic shock.

Inotropes

Recommendations

41. For adults with septic shock and cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion despite adequate volume status and arterial blood pressure, we **suggest** either adding dobutamine to norepinephrine or using epinephrine alone. *Weak recommendation, low quality of evidence.*

42. For adults with septic shock and cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion despite adequate volume status and arterial blood pressure, we **suggest against** using levosimendan. *Weak recommendation, low quality of evidence.*

Rationale

Sepsis-induced myocardial dysfunction is recognized as a major contributor to the hemodynamic instability and is associated with worse outcomes of patients with septic shock⁽³⁶⁸⁾. Inotropic therapy can be used in patients with persistent hypoperfusion after adequate fluid resuscitation, and in patients with myocardial dysfunction, based on suspected or measured low CO and elevated cardiac filling pressures. Dobutamine and epinephrine are the most commonly used inotropes. Physiologic studies demonstrate that dobutamine increases CO and oxygen transport, increases splanchnic perfusion and tissue oxygenation, improves intramucosal acidosis and hyperlactatemia⁽³⁶⁹⁾. However, these effects may not be predictable⁽³⁷⁰⁾. Dobutamine infusion may produce severe vasodilation and result in lower MAP. In addition, the inotropic response may be blunted in sepsis with a preserved chronotropic effect causing tachycardia without an increase in stroke volume (SV)⁽³⁷⁰⁾. No RCTs compared dobutamine to placebo in this population. Indirect comparison from network meta-analysis showed that dobutamine with norepinephrine had no clear impact on mortality when compared to no inotropic agents (OR, 0.69; 95% CI, 0.32 to 1.47)⁽³⁶²⁾. None of the trials directly compared dobutamine combined with norepinephrine to norepinephrine alone. In an observational study of 420 patients with septic shock, the use of an inotropic agent

G.5	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach	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.	
Evidenzgrad niedrig	Bemerkungen: 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.	
	SSC-Leitlinienadaptation	
	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.^{ccxlvii} 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.

(dobutamine, levosimendan, epinephrine, or milrinone) was independently associated with increased 90-day mortality (OR, 2.29; 95% CI, 1.33 to 3.94) even after propensity score adjustment ⁽³⁷¹⁾. However, the analysis adjusted only to baseline characteristics, without accounting for time-varying confounders including the patient condition at the time of initiating inotropes which may explain the association with mortality. The panel considered the network meta-analysis as a higher quality than observational studies and issued a suggestion to use inotropes only in selected situations.

No evidence supports the superiority of dobutamine over epinephrine. Epinephrine is commonly available especially in low-resource settings ⁽³⁷²⁾. In an indirect comparison of dobutamine versus epinephrine, a network meta-analysis showed no clear effect on mortality (OR, 1.18; 95% CI, 0.47–3.97) ⁽³⁶²⁾. Therefore, we considered the desirable and undesirable consequences to be comparable for both drugs and issued a weak recommendation to use either one for patients with septic shock and cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion despite adequate fluid status and MAP. Both should be discontinued in the absence of improvement in hypoperfusion or in the presence of adverse events. Further evidence derived from high quality RCTs is needed to properly address the role of inotropes in sepsis. Levosimendan is a calcium-sensitizing drug with inotropic and vasodilatory properties. It has been evaluated in septic shock ⁽³⁷³⁾. A meta-analysis of three RCTs ($n = 781$) showed that levosimendan, compared with no inotropic agents, did not impact mortality (RR, 0.87; 95% CI, 0.59 to 1.28). Data from the LeoPARDS trial ($n = 515$) showed that levosimendan versus no inotropic agents was associated with a lower likelihood of successful weaning from mechanical ventilation and a higher risk of supraventricular tachyarrhythmia ⁽³⁷³⁾. A meta-analysis of seven RCTs comparing levosimendan with dobutamine showed that levosimendan was not superior to dobutamine in adults with sepsis in terms of mortality (OR, 0.80; 95% CI, 0.48, 1.33; $p = 0.39$) ⁽³⁷⁴⁾. Thus, the panel issued a weak recommendation against the use of levosimendan based on the lack of benefit, in addition to the safety profile, cost and the limited availability of the drug.

Eine routinemäßige Erhöhung des Herzausgabevolumens 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. ^{ccxlvii ccxlviii ccxlix}

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. ^{ccxlix}

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 ScvO₂-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 ^{ccxlix} 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 ^{ccl iv ccli cclii}, und negative Auswirkungen auf die Mortalität wurden bei dessen Verwendung nicht festgestellt.

Monitoring and Intravenous Access

Recommendations

43. For adults with septic shock, we **suggest** using invasive monitoring of arterial blood pressure over noninvasive monitoring, as soon as practical and if resources are available.

Weak recommendation, very low quality of evidence.

44. For adults with septic shock, we **suggest** starting vasopressors peripherally to restore MAP rather than delaying initiation until a central venous access is secured.

Weak recommendation, very low quality of evidence.

Remark: When using vasopressors peripherally, they should be administered only for a short period of time and in a vein in or proximal to the antecubital fossa.

Rationale

Estimation of blood pressure using a noninvasive cuff tends to be inaccurate and the discrepancy more pronounced in shock states (^{375–379}). Insertion of an arterial catheter permits safe, reliable and continuous measurement of arterial pressure and allows real time analysis so that therapeutic decisions can be based on immediate and accurate blood pressure information (³⁸⁰). A systematic review of observational studies showed that the risk of limb ischemia and bleeding was less than 1% for radial catheters, and the risk of limb ischemia and bleeding was less than 1% and 1.58%, respectively for femoral catheters. The most common complication was localized hematoma, 14% for radial and 6% for femoral catheters (³⁸¹). Ultrasound guidance may increase the first attempt success rate and decrease the complication rate (^{382,383}). A systematic review showed higher risk of infections when femoral arterial catheters were used compared to radial artery catheters (RR, 1.93; 95% CI, 1.32–2.84), and the overall pooled incidence of bloodstream infection was 0.96 per 1,000 catheter days (³⁸⁴). In the previous version of these guidelines, a weak recommendation was issued for using invasive monitoring of arterial blood pressure over noninvasive monitoring (¹²). Since then, no new relevant evidence became available. Large, randomized trials that compare arterial blood pressure

G.6	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Wir empfehlen, dass alle Patienten, die Vasopressoren benötigen, einen arteriellen Katheter erhalten, sobald dies praktisch realisierbar ist und sofern Ressourcen verfügbar sind.	
	SSC-Leitlinien-adaptation, Abweichung des Empfehlungsgrades	
	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^{ccxlix ccliii} und eine Schlag-zu-Schlag-Analyse, sodass Entscheidungen bezüglich der Therapie auf Grundlage von sofort verfügbaren und reproduzierbaren Blutdruckinformationen getroffen werden können^{ccliv}. 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 Hämatome handelt (14 %).^{ccliv} Die Komplikationsraten könnten geringer ausfallen, wenn eine ultraschallgesteuerte Technik genutzt wird.^{cclvi} 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.^{cclvii} Es besteht ein

monitoring versus noninvasive methods are still lacking. In view of the low complication rate and likely higher accuracy of blood pressure measurement, the benefits of arterial catheters probably outweigh the risks. However, the potentially limited resources in some countries and the lack of high-quality studies need to be considered. Therefore, the panel issued a weak recommendation in favor of arterial catheter placement. Arterial catheters should be removed as soon as continuous hemodynamic monitoring is no longer required to minimize the risk of complications.

The prompt initiation of vasopressors to restore blood pressure is an integral component of the management of septic shock. Vasopressors have been traditionally administered via a central venous access due to concerns of extravasation, local tissue ischemia and injury if administered peripherally. However, the process of securing central venous access can be time consuming and requires specialized equipment and training that may not be available in under resourced settings even in high income countries, leading to a delayed initiation of vasopressors ⁽³⁸⁵⁾. Large, randomized trials that compare central and peripheral catheters for initial infusion of vasopressor are lacking. A small study ($n = 263$) randomly allocated patients to receive peripheral vascular access or a central access ⁽³⁸⁶⁾. The need for vasopressor was the indication for venous access in 70% of the patients. The incidence of major catheter-related complications was higher in those randomized to peripheral venous lines with no significant difference in the incidence of minor catheter-related complication. The most common peripheral venous line complication was difficulty in placement. Almost half of the patients assigned to the peripheral access group did not need a central line throughout their ICU stay. Other authors also showed that central lines could be avoided by peripheral line insertion ⁽³⁸⁷⁾. The administration of vasopressors through peripheral IV catheters is generally safe. A recent systematic review showed that extravasation occurred in 3.4% (95% CI, 2.5–4.7%) of patients with no reported episodes of tissue necrosis or limb ischemia ⁽³⁸⁸⁾. Most of the studies reported no need for active treatment of the extravasation, and a systematic review concluded that most patients who experience extravasation events have no long-term sequelae ⁽³⁸⁹⁾. Extravasation may occur more frequently if vasopressors are infused distally to the antecubital fossa; a meta-analysis showed that 85% of reported extravasation

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. ^{cclviii} 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.

events occurred when vasopressors were infused by a catheter that was located distal to the antecubital fossa⁽³⁸⁹⁾. The occurrence of local tissue injury may be more likely with prolonged administration of vasopressors. Administration of vasopressors for a short period of time (< 6 hours) in a well-placed peripheral catheter proximal to the antecubital fossa is unlikely to cause local tissue injury⁽³⁸⁹⁾. The time to initiation of vasopressors may be shorter if peripheral access is used. A post-hoc analysis of the ARISE trial showed that 42% of patients had vasopressors initiated via a peripheral catheter with a shorter time to initiation of vasopressors (2.4 [1.3–3.9] vs. 4.9 hours [3.5–6.6], $p < 0.001$)⁽³⁸⁵⁾. Moreover, most patients who had vasopressors started peripherally achieved a MAP > 65 mmHg within 1 hour. Delay in vasopressor initiation and achieving MAP of 65 is associated with increased mortality^(390,391).

Given the low complication rate of peripheral vasopressors and the possibility of restoring blood pressure faster, the benefits of initiating vasopressors for a short period of time in a vein proximal to the antecubital fossa probably outweigh the risks. Therefore, we issued a weak recommendation in favor of the rapid initiation of vasopressors peripherally. If the infusion of vasopressors is still needed after a short period of time, as soon as practical and if resources are available, they should be infused through a central venous access to minimize the risk of complications. The lack of availability and expertise in placement of central venous catheters in different settings is an important consideration⁽⁵⁵⁾. Though data are generally sparse on the latter, a study of mostly senior resident doctors in Nigeria concluded that knowledge of central venous catheter placement was limited⁽³⁹²⁾. Though the panel suggests peripheral administration of norepinephrine as a temporizing measure until a central venous catheter can be placed, its longer-term central administration may not be possible in some settings. Larger prospective studies are needed to provide better evidence on the adequacy and safety of peripheral lines in this scenario.

G. 7	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	Wir empfehlen, Levosimendan zur hämodynamischen Stabilisierung bei septischen Patienten NICHT anzuwenden	
Evidenzgrad hoch	Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung	
	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.^{cclix} Es sind nur wenige Studien zum Vergleich von Levosimendan mit Dobutamin vorhanden, die allerdings keinen eindeutigen Vorteil in Bezug auf Levosimendan demonstrieren.^{cclix} 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 %).^{cclxi} Die Ergebnisse

Fluid Balance

Recommendation

45. There is insufficient evidence to make a **recommendation** on the use of restrictive versus liberal fluid strategies in the first 24 hours of resuscitation in patients with sepsis and septic shock who still have signs of hypoperfusion and volume depletion after initial resuscitation.

Remark: Fluid resuscitation should be given only if patients present with signs of hypoperfusion.

Rationale

The current literature does not provide clear guidance about the best fluid strategy following the initial resuscitation bolus of fluids. The four largest clinical trials in sepsis resuscitation used moderate to large amounts of fluids in the first 72 hours. Although Rivers (³⁹³) administered over 13 L of fluids, ProCESS (⁶⁴), ARISE (⁶⁵) and ProMISe (⁶⁶) administered approximately 7 to 8 L in the usual care groups with a reported low mortality rate. However, recent evidence suggests that IV fluids used to restore organ perfusion may damage vascular integrity and lead to organ dysfunction (³⁹⁴). Data from observational studies have shown an association of high-volume fluid resuscitation and increased mortality, but these studies are likely affected by unmeasured variables (i.e., the administration of higher amounts of fluids to sicker patients) (^{395,396}). Recent data emerging from Africa showed that higher volume fluid resuscitation in adults was associated with increased mortality, but the generalizability of these data is limited due to the high prevalence of HIV/AIDS and malnutrition in the patients enrolled and the resource-scarce conditions with limited access to ICUs (⁶⁹).

The current evidence evaluating a restrictive IV fluid strategy in the management of septic patients varies with respect to the inclusion criteria, the definition of restrictive and liberal fluid strategies, the criteria guiding the administration of additional IV fluids (e.g., perfusion parameters vs. hemodynamic variables), and the duration of the interventions (^{397–401}). Moreover, the primary outcomes were mostly

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 β-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.^{cclxii cclxiii} Eine Applikation von β -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 β -Blocker als Modulatoren des Immunsystems eine wichtige Rolle spielen könnten.^{cclxiv} β -Blocker werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit zur Verbesserung der myokardialen Funktion und zur Senkung des Reinfarktrisikos erfolgreich eingesetzt. Darüber hinaus können β -Blocker über eine Senkung der Herzfrequenz den myokardialen Sauerstoffbedarf senken. Aus diesen Überlegungen heraus kann der Einsatz von β -1 selektiven Betablockern bei tachykarden Rhythmusstörungen auch in der Sepsis von Vorteil sein. Die Anwendung

related to IV fluid volumes administered during the study period and given the small sample sizes, they were not powered to identify differences in patient-centered outcomes. The ongoing Crystalloid Liberal or Vasopressors Early Resuscitation in Sepsis (CLOVERS) trial and the Conservative vs liberal fluid therapy in septic shock (CLASSIC) trial will shed some light to this matter (^{402,403}). Given the quality of the evidence and the variability among existing studies, the panel issued no recommendation for either restrictive or liberal fluid management in the first 24 hours of resuscitation after the initial fluid bolus in patients with sepsis and septic shock. However, it is important to emphasize this discussion does not affect the recommendation for the initial IV fluid bolus and that the administration of IV fluids after the initial fluid bolus should be guided by perfusion parameters and not only by a response in hemodynamic variables.

sollte unter entsprechendem hämodynamischem Monitoring titriert erfolgen^{cclxv cclxvi cclxvii}

G. 9	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach	Der routinemäßige Einsatz von β-Blockern zur hämodynamischen Stabilisierung bei septischen Patienten wird NICHT empfohlen.	
Evidenzgrad niedrig	Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung	
	Konsensstärke: 100 %	

Begründung: Für die routinemäßige Anwendung des β 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.^{cclxviii} Im Gegensatz dazu zeigte eine prospektiv offene Studie von Morelli et al. eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit in der β 1-Blocker-Gruppe.^{cclxix} 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 β -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.

VENTILATION

Oxygen Targets

Recommendation

46. There is insufficient evidence to make a recommendation on the use of conservative oxygen targets in adults with sepsis-induced hypoxemic respiratory failure.

Rationale

Patients who are undergoing mechanical ventilation in the ICU often receive a high fraction of inspired oxygen and have a high arterial oxygen tension. The conservative use of oxygen may reduce oxygen exposure and diminish lung and systemic oxidative injury. The evidence for the use of conservative oxygen targets (generally defined as PaO₂ 55 to 70 mmHg; SpO₂ 88 to 92%) and therapy in patients with sepsis is limited, with three randomized trials in the critically ill population (^{404–406}). In the 1,000-participant ICU-ROX trial (⁴⁰⁵), conservative oxygen therapy did not significantly affect the primary outcome, which was the number of ventilator-free days, compared with liberal oxygen therapy for ventilated adults in ICU. Mortality at 90 and 180 days did not differ. These findings are at variance with the results of a previous single-centre trial, which was stopped early after an unplanned interim analysis. In that trial, conservative oxygen therapy in the ICU was associated with a markedly lower rate of death than usual oxygen therapy (⁴⁰⁴). In a recent systematic review and meta-analysis of multiple clinical syndromes, investigators found that a conservative oxygen strategy was associated with a lower rate of death in acutely ill adults than a liberal oxygen strategy (⁴⁰⁷). However, in a post hoc analysis of the ICU-ROX trial including adults with sepsis, point estimates for the treatment effect of conservative oxygen therapy on 90-day mortality raise the possibility of clinically important harm (⁴⁰⁸). The LOCO-2 study was terminated early by the data safety and monitoring board and reported no difference in 28-day survival in ARDS patients managed with a conservative oxygenation strategy (⁴⁰⁹). There are several ongoing

DSG 2025: BEATMUNGSTHERAPIE

	Arbeitsgruppe (AG)	Themen (Stichworte)	Empfehlungen (n)	Koordinatoren (AG-chair)	Arbeitsgruppenmitglieder (AG-member)	Literaturrecherche, Evidenzprofile (LL-Methodik), Textredaktion (AG-chair)	Konsentierung (LL-Gruppe)
4	AG Beatmungstherapie	Invasive Beatmung, ARDS, ECMO, weaning	20	Michael Adamzik, Michael Sander	Christian Putensen, Stefan Kluge, Rolf Rossaint, Björn Weiß, Tim Rahmel, Christian Bode	Q2 2024	Q3 2024

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“

trials of conservative oxygen targets that will inform clinical practice in the future. At this point in time, there is insufficient evidence to make an evidence-based recommendation.

High-Flow Nasal Oxygen Therapy

Recommendation

47. For adults with sepsis-induced hypoxemic respiratory failure, we **suggest** the use of high flow nasal oxygen over noninvasive ventilation. *Weak recommendation, low quality of evidence.*

Rationale

Acute hypoxemic respiratory failure can result from causes of sepsis such as pneumonia or non-pulmonary infections resulting in ARDS. Patients presenting with hypoxia without hypercapnia are treated with high concentrations of inhaled oxygen which may be delivered conventionally with interfaces including nasal prongs, facemask with reservoir or Venturi mask.

Advanced interventions for patients with severe hypoxia requiring escalation of support include noninvasive ventilation (NIV) or high flow oxygen. Both therapies avoid the complications of intubation and invasive mechanical ventilation and promote patient interaction. In addition to improving gas exchange, NIV may help to reduce work of breathing in select patients. However, NIV use can be associated with development of complications including increased risk of gastric insufflation and aspiration, facial skin breakdown, excessively high tidal volumes as well as patient discomfort related to inability to eat or effectively phonate during therapy. High flow nasal cannula (HFNC) is a noninvasive, high concentration oxygen delivery interface that confers warming and humidification of secretions, high flow rates to better match patient demand, washout of nasopharyngeal dead space, and modest positive airway pressure effect. The single inspiratory limb of HFNC allows for airflows as high as 60 liters per minute to achieve inspired oxygen fractions (FiO_2) as high as 95–100%. However, HFNC is less effective at reducing work of breathing and supplying a moderate or higher level of PEEP (⁴¹⁰). Complications with HFNC are possible; however, they are usually self-limited and do not require discontinuing

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

Begründung: Mehrere Meta-Analysen^{cclxxx cclxxi} von RCTs, die eine Beatmung mit kleinem V_T oder niedrigem endinspiratorischen Atemwegsdrucks (PEI) < 30 cm H_2O (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.^{cclxxii cclxxiii cclxxiv}

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 $\text{PEI} < 30$ cm H_2O 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 $\text{PEI} < 30$ cm H_2O zu erreichen, kann in unterschiedlichem Ausmaß zur Hyperkapnie und respiratorischer Azidose führen. Die resultierende Hyperkapnie und respiratorischer Azidose wurden in den RCTs in

therapy.

When comparing the strategies of NIV versus HFNC for acute hypoxemic respiratory failure *despite conventional oxygen*, a single, large, randomized trial has been conducted for direct comparison (⁴¹¹). Although the primary outcome of intubation rate at 28 days was not different, this study demonstrated improved 90-day survival with HFNC compared with NIV (OR, 0.42; 95% CI, 0.21 to 0.85) and HFNC patients experienced significantly more days free of mechanical ventilation during a 28-day study period (⁴¹¹). In a post hoc analysis of patients with severe hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg) from the above trial, HFNC resulted in lower intubation rates compared with NIV (35% versus 58%, respectively). A systematic review and meta-analysis of nine RCTs (2,093 patients) showed that HFNC reduces intubation compared with conventional oxygen (RR, 0.85; 95% CI, 0.74 to 0.99) but does not affect the risk of death or ICU length of stay (^{412–414}). However, the NIV technique was not standardized, and the experience of the centers varied.

Although the quality of evidence is low, the benefits of a trial of HFNC for the sepsis patient with non-hypercapnic progressive hypoxia over NIV seems justified. Patients requiring HFNC for acute hypoxemic respiratory failure are at high risk of requiring intubation; therefore, such trials must be accompanied by careful surveillance for ventilatory failure.

Noninvasive Ventilation

Recommendation

48. There is insufficient evidence to make a recommendation on the use of noninvasive ventilation in comparison to invasive ventilation for adults with sepsis-induced hypoxemic respiratory failure.

s. M.19 DSG 2018

Rationale

When directly compared with invasive positive pressure ventilation, NIV may be able to achieve similar physiologic benefits including improved gas exchange and reduced work of breathing in select patients, while avoiding complications

unterschiedlichem Ausmaß toleriert und therapiert^{cclxx} 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.^{cclxxv} 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.^{cclxxvi}

M.2	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	Wir empfehlen die invasive Beatmung von Patienten ohne ARDS mit einem V_T von 6 - 8 ml/kg Standard-KG.	
Evidenzgrad moderat	Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung	
	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.^{cclxxvii cclxxviii cclxxix} Zudem zeigte eine Meta-Analyse eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Auftreten von PPC und der Größe des V_T ($R^2 = 0,39$).^{cclxxix} 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 V_T von 6 - 8 ml/kg Standard-KG. Die Anwendung von V_T von 6 bis 8 ml/kg Standard-KG kann auch bei Patienten ohne ARDS in unterschiedlichem Ausmaß zur Hyperkapnie und respiratorischer

associated with intubation, invasive ventilation, and accompanying sedation. In contrast, NIV can cause mask-related discomfort, unrecognized patient-ventilator asynchrony due to leaks, and gastric insufflation. The main risk of NIV for the indication of acute respiratory failure is the potential for delaying needed intubation and increasing the risk of an interval aspiration events. Studies have suggested that NIV failure is an independent risk factor for mortality specifically in this population, although careful patient selection may reduce this risk (^{415,416}).

Patients with sepsis-induced hypoxemic respiratory failure may or may not have a competing chronic respiratory disease (COPD, obesity) and the use of NIV for the rescue of patients with exclusively acute hypoxic respiratory failure (“de novo respiratory failure”) is less well studied, but not uncommon. For example, the LUNG SAFE trial demonstrated that NIV was used in 15% of patients with ARDS with varying failure and mortality rates, depending on ARDS severity (⁴¹⁷).

A few small RCTs have shown benefit with NIV for early or mild ARDS or de novo hypoxic respiratory failure (^{418,419}). Since the last guideline distribution, only one additional study was added for analysis (⁴²⁰). Due to a small number of patients studied, low quality of evidence, uncertainty regarding whether clinicians can identify hypoxic patients in respiratory failure in whom NIV might be beneficial, and observational data that suggest the potential for harm with NIV in this setting, no clear recommendation can be made. If NIV is used for patients with sepsis-associated hypoxic respiratory failure, we suggest monitoring for an early reduction in work of breathing and close monitoring of tidal volumes (⁴²¹).

Protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Recommendation

49. For adults with sepsis-induced ARDS, we **recommend** using a low tidal volume ventilation strategy (6 mL/kg), over a high tidal volume strategy (> 10 mL/kg).

Strong recommendation, high quality of evidence.

s. M.1 DSG 2018

Rationale

This recommendation is the same as that of the previous guidelines. Of note, the

Azidose führen.^{cclxxviii} Hyperkapnie und respiratorische Azidose können bei kritisch kranken Patienten den intrakranialen Druck erhöhen, eine pulmonale Hypertension und myokardiale Depression verstärken sowie den renalen Blutfluss reduzieren.^{cclxxx} 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.^{cclxxxi}

M.3	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	Wir empfehlen, bei der invasiven Beatmung von Patienten mit ARDS den endinspiratorischen Atemwegsdruck (P_{EI}) ≤ 30 cm H₂O zu halten.	
Evidenzgrad moderat	Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung	
	Konsensstärke: 100 %	

M.4	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach	Wir schlagen vor, bei der invasiven Beatmung von Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz einen endinspiratorischen Atemwegsdruck (P_{EI}) ≤ 30 cm H₂O zu halten.	
Evidenzgrad moderat	Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung	
	Konsensstärke: 100 %	

studies that guide the recommendations in this section enrolled patients using criteria from the American-European Consensus Criteria Definition for Acute Lung Injury and ARDS⁽⁴²²⁾. For the current document, we used the 2012 Berlin definition and the terms mild, moderate, and severe ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, ≤ 200 , and ≤ 100 mm Hg, respectively)⁽⁴²³⁾. Several multicenter RCTs have been performed in patients with established ARDS to evaluate the effects of limiting inspiratory pressure through moderation of tidal volume^(424–427). These studies showed differing results, which may have been caused by differences in airway pressures in the treatment and control groups^(423,424,428).

Several meta-analyses suggest decreased mortality in patients with a pressure- and volume-limited strategy for established ARDS^(353,354). The largest trial of a volume- and pressure-limited strategy showed 9% absolute decrease in mortality in ARDS patients ventilated with tidal volumes of 6 mL/kg compared with 12 mL/kg predicted body weight (PBW), and aiming for plateau pressure ≤ 30 cm H₂O⁽⁴²⁴⁾. The use of lung-protective strategies for patients with ARDS is supported by clinical trials and has been widely accepted; however, the precise tidal volume for an individual ARDS patient requires adjustment for factors such as the plateau pressure, the selected positive end-expiratory pressure (PEEP), thoracoabdominal compliance, and the patient's breathing effort. Patients with profound metabolic acidosis, high minute ventilation, or short stature may require additional manipulation of tidal volumes. Some clinicians believe it may be safe to ventilate with tidal volumes > 6 mL/kg PBW, as long as plateau pressure can be maintained ≤ 30 cm H₂O^(429,430). The plateau pressure is only truly valuable if the patient is passive during the inspiratory hold. Conversely, patients with very stiff chest/abdominal walls and high pleural pressures may tolerate plateau pressures > 30 cm H₂O because transpulmonary pressures will be lower. A retrospective study suggested that tidal volumes should be lowered even with plateau pressures ≤ 30 cm H₂O⁽⁴³¹⁾ because lower plateau pressures were associated with reduced hospital mortality⁽⁴³²⁾. A recent patient-level mediation analysis suggested that a tidal volume that results in a driving pressure (plateau pressure minus set PEEP) below 12–15 cm H₂O may be advantageous in patients without spontaneous breathing efforts⁽⁴³³⁾. Prospective validation of tidal volume titration by driving pressure is needed before this approach can be recommended. Tidal volumes > 6

M.5	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach	Wir schlagen vor, bei der invasiven Beatmung eine inspiratorische Druckdifferenz (Driving Pressure) von ≤ 15 cm H₂O anzustreben	
Evidenzgrad niedrig		Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung; Abweichung des Evidenzgrades
	Konsensstärke: 100 %	

Begründung: In einer qualitativ hochwertigen Cochrane-Meta-Analyse^{cclxxii} 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^{cclxxiii cclxxiv cclxxxiii cclxxxiv cclxxxv}. Bei insgesamt 1.009 Patienten aus diesen 3 Studien zeigte sich in der Interventionsgruppe (511 Patienten) mit der Reduktion des P_{EI} auf ≤ 30 cm H₂O ein relatives Risiko von 0,74 [0,63; 0,87] bezüglich der Sterblichkeit^{cclxxiii cclxxxv}. 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 ≤ 30 cmH₂O bei Patienten mit ARDS und eine schwache Empfehlung bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz aus, da ein Nutzen für die Mehrzahl der Patienten

cc/kg coupled with plateau pressures > 30 cm H₂O should be avoided in ARDS. Clinicians should use as a starting point the objective of reducing tidal volume over 1 to 2 hours from its initial value toward the goal of a “low” tidal volume ($\approx$ 6 mL/kg PBW) achieved in conjunction with an end-inspiratory plateau pressure $\leq$ 30 cm H₂O. If plateau pressure remains > 30 cm H₂O after reduction of tidal volume to 6 mL/kg PBW, tidal volume may be further reduced to as low as 4 mL/kg PBW. The clinician should keep in mind that very low tidal volumes may result in significant patient-ventilatory dyssynchrony and patient discomfort. Respiratory rate should be increased to a maximum of 35 breaths/min during tidal volume reduction to maintain minute ventilation. Volume- and pressure-limited ventilation may lead to hypercapnia even with these maximum tolerated set respiratory rates; this appears to be tolerated and safe in the absence of contraindications (e.g., high intracranial pressure, sickle cell crisis). No single mode of ventilation (pressure control, volume control) has consistently been shown to be advantageous when compared with any other that respects the same principles of lung protection.

Recommendation

50. For adults with sepsis-induced severe ARDS, we **recommend** using an upper limit goal for plateau pressures of 30 cm H₂O, over higher plateau pressures **Strong recommendation, moderate quality of evidence.**

s. M.3 DSG 2018

Rationale

This recommendation is unchanged from the previous guidelines, as no new trials evaluating plateau pressure have been published since then. Of note, the three RCTs that guide this recommendation (^{424,426,427}) enrolled patients using the criteria from the American-European Consensus Criteria Definition for Acute Lung Injury and ARDS (⁴²²) whereas the current document use the 2012 Berlin definition and the terms mild, moderate, and severe ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, ≤ 200 , and ≤ 100 mm Hg, respectively) (⁴²³). These three RCTs compared a strategy of low tidal volume and limited plateau pressure with a strategy using higher tidal volume and plateau pressure; pooled data suggest reduced mortality (RR, 0.83; 95% CI, 0.70 to 0.97) and more ventilator-free days (MD 1.8 days; 95% CI, 0.35 to 3.25) in patients managed

angenommen werden kann.

Das Konzept des „driving pressure“ (inspiratorische Druckdifferenz) und dessen Limitierung auf ≤ 15 cmH₂O – bisher nur auf retrospektiven Daten^{cclxxxvi} bzw. einer großen prospektiven Beobachtungsstudie^{cclxxxvii} 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 H₂O notwendig werden. Während pathophysiologische Überlegungen dies zu rechtfertigen scheinen, da der transpulmonale Druck unter diesen Umständen reduziert sein kann^{cclxxxviii}, 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^{cclxxxix} und des „driving pressure“^{ccxc} angestrebt. Prospektiv randomisierte Studien, die hierfür Grenzen untersucht haben, fehlen jedoch bisher.

M.6	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	Wir empfehlen, invasiv beatmete Patienten mit einem PEEP NICHT unter 5 cm H₂O zu beatmen.	
Evidenzgrad sehr niedrig		Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung
		Konsensstärke: 100 %

with low plateau pressures.

A recent systematic review which included five RCTs also identified a strong relationship between plateau pressure and mortality (⁴³⁴). The recommendation is also supported by observational data. LUNGSAFE, a large international observational study, which reported that plateau pressure correlated with mortality; however, the relationship between the two was not evident when plateau pressure was below 20 cm H₂O (⁴³⁵). A secondary analysis of five observational studies identified a plateau pressure cut-off value of 29 cm H₂O, above which an ordinal increment was accompanied by an increment of risk of death (⁴³⁶). We therefore recommend that the upper limit goal for plateau pressure should be less than 30 cm H₂O.

Recommendation

51. For adults with moderate to severe sepsis-induced ARDS, we **suggest** using higher PEEP over lower PEEP.

Weak recommendation, moderate quality of evidence.

Rationale

The recommendation is unchanged from 2016. Two RCTs (^{437,438}) were published since the 2016 Guidelines (^{12,13}), but we did not include these trials in the meta-analyses because both studies applied recruitment maneuvers to titrate PEEP levels. Our conclusions did not change in a sensitivity analysis which includes these two trials.

Applying higher PEEP in patients with ARDS may open lung units to participate in gas exchange and may increase PaO₂. We included three multicenter RCTs (^{439–441}) and one pilot RCT (⁴⁴²), investigating use of higher PEEP versus lower PEEP strategies *in conjunction with low tidal volumes* for the management of patients with ARDS. Among patients with ARDS receiving lower VTs, we did not identify a significant benefit for use of a higher PEEP versus lower PEEP strategy for improving mortality (RR, 0.93; 95% CI, 0.83–1.03), days on mechanical ventilation (RR, 0.00; 95% CI, -1.02–1.02), or ventilator-free days (RR, 1.48; 95% CI, 0.19–2.76); and there was no increase in the risk of barotrauma (RR, 1.49; 95% CI, 0.99–2.23).

A patient-level meta-analysis showed no benefit of higher PEEP in *all patients* with ARDS; however, patients with moderate or severe ARDS (PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mm Hg)

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

M.8	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach	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)	
Evidenzgrad niedrig	Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung	
		Konsensstärke: 77 %

Begründung:

Patienten ohne ARDS

Pathophysiologische Überlegungen legen nahe, Patienten nicht mit einem PEEP von weniger als 5 cmH₂O invasiv zu beatmen. Entsprechend lautende Empfehlungen werden in mehreren Leitlinien im Sinne einer Expertenmeinung ausgesprochen^{ccxc i ccxc ii ccxc iii ccxc iv} und wurden beispielsweise in den Kontrollgruppen der oben erwähnten RCTs zur Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina auch ausnahmslos angewendet.

had decreased mortality with the use of higher PEEP, whereas those with mild ARDS did not (⁴⁴³). A patient-level analysis of two of the randomized PEEP trials (^{440,441}) suggested that patients with ARDS who respond to increased PEEP with improved oxygenation have a lower risk of death; this association was stronger in patients with more severe ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mm Hg}$) compared with patients with less severe ARDS (⁴⁴⁴).

The optimal method of selecting a higher PEEP level is not clear. One option is to titrate PEEP according to bedside measurements of thoracopulmonary compliance with the objective of obtaining the best compliance or lowest driving pressure, reflecting a favorable balance of lung recruitment and overdistension (⁴⁴⁵). The second option is to titrate PEEP upward while the patient is receiving a tidal volume of 6 mL/kg PBW, until the plateau airway pressure is 28 cm H₂O (⁴⁴¹). A third option is to use a PEEP/FiO₂ titration table that titrates PEEP based on the combination of FiO₂ and PEEP required to maintain adequate oxygenation (^{439–441}). A PEEP >5 cm H₂O is usually required to avoid lung collapse (⁴⁴⁶). Esophageal pressure guided PEEP titration has been evaluated in two trials (^{447,448}). While the pilot study suggested benefit (⁴⁴⁸), the subsequent 200 patient multicenter RCT that compared PEEP titration guided by esophageal (P_{ES}) measurement versus empirical high PEEP-FiO₂ titration, showed no significant difference in a composite outcome of death and days free from mechanical ventilation through day 28 (⁴⁴⁹).

Low Tidal Volume in non-ARDS Respiratory Failure

Recommendation

52. For adults with sepsis-induced respiratory failure (without ARDS), we **suggest** using low tidal volume as compared to high tidal volume ventilation.
Weak recommendation, low quality of evidence.

Rationale

Previous versions of SSC guidelines issued a strong recommendation with a moderate-quality evidence for using low tidal volume (V_t) ventilation (V_t 4–8 mL/kg of predicted body weight), over higher tidal volumes (V_t > 8 mL/kg) in the management of patients with ARDS (^{12,13,226}). There is not as strong an evidence

Die aktualisierte Version der SSC-Leitlinie enthält keine allgemeine Empfehlung zur Anwendung von PEEP. ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} Eine wirklich fundierte Evidenz für diese Empfehlung bestand bisher nicht. Trotz der bisher fehlenden Nachweise positiver Effekte einer Beatmung mit mindestens 5 cm H₂O 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 H₂O 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). ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}

Der Effekt einer invasiven Beatmung mit höherem PEEP (typischerweise 12–15 cmH₂O und höher) im Vergleich zu einer konventionellen PEEP-Einstellung (typischerweise 5–10 cmH₂O) bei Patienten mit einem ARDS wurde anhand von qualitativ hochstehenden systematischen Übersichtsarbeiten/Meta-Analysen (SR/MA) untersucht ^{CCXCV CCXCVI CCXCVII CCXCVIII CCXCIX CCC}, die auf RCTs basieren ^{CCCI CCCII CCCIII CCCIV CCXCVIII CCCV CCCVI}.

Die Erkenntnisse aus diesen Studien bzw. Meta-Analysen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die Kombination aus hohem PEEP und niedrigem V_T (um 6 ml/kg KG) ist gegenüber einer Beatmung mit niedrigem PEEP (und hohem oder niedrigem V_T) mehrheitlich mit einer signifikant besseren ITS-, Krankenhaus- und (teilweise) Tag-28 Überlebensrate verbunden. ^{CCCVIII CCXCVI}

Eine invasive Beatmung mit einem höheren PEEP verbessert die Oxygenierung (PaO₂/FiO₂-Ratio) signifikant an Tag 1 und 3 ^{CCXCVI CCCIII} und ist nicht mit einer höheren Rate an Barotraumata verbunden ^{CCCIX}

base, however, for the patients presenting with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation who do not fulfil the criteria for ARDS. A 2015 systematic review and meta-analysis found a reduction in the risk of a composite endpoint of ARDS or pneumonia during the hospital stay in the low tidal volume ventilation group compared to the high tidal volume ventilation group (RR, 0.72; 95% CI, 0.52 to 0.98) ⁽⁴⁵⁰⁾. Our analysis of three RCTs (1,129 patients) showed no difference in mortality with low Vt ventilation (RR, 1.07; 95% CI, 0.91 to 1.26), with a trend toward lower risk of developing ARDs (RR, 0.59; 95% CI, 0.34 to 1.02) (Supplemental Digital Content: Appendix 4).

There are limited data on ventilation strategies for patients with sepsis-induced respiratory failure who do not meet criteria for ARDS. However, sepsis is an independent risk factor for the development of ARDS, and delays in diagnosing ARDS may result in delayed use of low tidal volumes. We therefore suggest that low tidal volume ventilation be used in all patients with sepsis who are receiving mechanical ventilation to avoid underuse or delayed use of this intervention. Furthermore, the use of low tidal volume ventilation avoids the risk of promoting ventilator induced lung injury in septic patients in whom the diagnosis of ARDS has been missed.

Recruitment Maneuvers

Recommendations

53. For adults with sepsis-induced moderate-severe ARDS, we **suggest** using traditional recruitment maneuvers.

Weak recommendation, moderate quality of evidence.

54. When using recruitment maneuvers, we **recommend against** using incremental PEEP titration/strategy.

Strong recommendation, moderate quality of evidence.

Rationale

Many strategies exist for treating refractory hypoxemia in patients with severe ARDS ⁽⁴⁵¹⁾. Temporarily raising transpulmonary pressure may facilitate opening atelectatic alveoli to permit gas exchange ⁽⁴⁴⁶⁾, but could also over distend aerated

^{CCCX CCXCviii CCCxi CCXCvi} bzw. geht in Kombination mit einem niedrigen Tidalvolumen sogar mit einer geringeren Rate an Barotraumatata einher. ^{CCCxii} ^{CCCiv} 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. ^{CCXCvi CCC}

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 ^{CCCxiii} 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.

lung units leading to ventilator-induced lung injury and transient hypotension. Since the publication of the previous SSC Guidelines, two important RCTs were published both of which utilized a “non-traditional” approach to recruitment maneuvers. Instead of the “traditional” recruitment maneuver which consists of the application of sustained continuous positive airway pressure (e.g. 30–40 cm H₂O for 30–40 seconds), both trials conducted lung recruitment with incremental PEEP levels, followed by a decremental PEEP titration according to either best respiratory-system static compliance (⁴⁵²) or oxygen saturation (⁴³⁷). When the incremental PEEP recruitment studies are analyzed separately from studies utilizing traditional recruitment maneuvers, recruitment with incremental PEEP is associated with increased 28-day mortality RR, 1.12; 95% CI, 1.00–1.25), which justifies the strong recommendation against using incremental PEEP titration for recruitment. Traditional recruitment maneuvers appear to improve 28-day mortality (RR, 0.79; 95% CI, 0.64–0.96) in patients with ARDS (Supplemental Digital Content: Appendix 4). Although the effects of recruitment maneuvers improve oxygenation initially, the effects can be transient (⁴⁵³). Selected patients with severe hypoxemia may benefit from recruitment maneuvers in conjunction with higher levels of PEEP, but little evidence supports the routine use in all ARDS patients, so we have focused our recommendations to patients with moderate-to-severe ARDS (⁴⁵³). Any patient receiving recruitment maneuvers should be monitored closely and recruitment maneuvers should be discontinued if deterioration in clinical status is observed.

Prone Ventilation

Recommendation

55. For adults with sepsis-induced moderate-severe ARDS, we **recommend** using prone ventilation for more than 12 hours daily.
Strong recommendation, moderate quality of evidence.

Rationale

There were no new randomized, controlled trials evaluating the use of prone ventilation in sepsis induced severe ARDS published since the 2016 guidelines. Therefore, no change in the recommendation was made. In 2017, a meta-analysis

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 schwach	Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patienten mit ARDS keine Rekrutierungs-manöver (RM) durchzuführen.	
Evidenzgrad moderat	Zusätzliche DSG-Leitlinien-Empfehlung	
	Konsensstärke: 100 %	

M.10	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	Wir empfehlen bei invasiv beatmeten Patienten mit ARDS keine Durchführung von Rekrutierungsmanövern mit endinspiratorischen Drücken über 50 cm H₂O.	
Evidenzgrad moderat	Zusätzliche DSG-Leitlinien-Empfehlung	
	Konsensstärke: 100 %	

was published (⁴⁵⁴) that was updated from a previous meta-analysis published in 2010 (⁴⁵⁵), to which only one study, the PROSEVA trial published in 2013 (⁴⁵⁶), was added. This repeated meta-analysis confirmed the results from the previous published work: In patients with ARDS and a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 200 , the use of prone compared with supine position within the first 36 hours of intubation, when performed for > 12 hours a day, showed improved survival. Meta-analysis including this study demonstrated reduced mortality in severe ARDS patients treated with prone compared with supine position (RR, 0.74; 95%CI 0.56–.99) as well as improved oxygenation as measured by change in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio (median 23.5 higher; 95% CI, 12.4–34.5 higher) (⁴⁵⁴). Most patients respond to the prone position with improved oxygenation and may also have improved lung compliance (^{457–459}). While prone position may be associated with potentially life-threatening complications including accidental removal of the endotracheal tube, this was not evident in pooled analysis (RR, 1.09; 95% CI, 0.85–1.39). However, prone position was associated with an increase in pressure sores (RR, 1.22; 95% CI, 1.05–1.41) (^{460,461}), and some patients have contraindications to the prone position (^{460,461}).

Neuromuscular Blocking Agents

Recommendation

56. For adults with sepsis induced moderate-severe ARDS, we **suggest** using intermittent NMBA boluses, over NMBA continuous infusion.
Weak recommendation, moderate quality of evidence.

Rationale

The most common indication for neuromuscular blocking agents (NMBAs) use in the ICU is to facilitate mechanical ventilation (⁴⁶²). These drugs may improve chest wall compliance, prevent respiratory dyssynchrony, and reduce peak airway pressures (⁴⁶³). In addition, use of NMBA may reduce oxygen consumption by decreasing the work of breathing (⁴⁶⁴). In the 2016 SSC guidelines we issued a weak recommendation for using NMBA infusion for 48 hours in sepsis-induced moderate to severe ARDS (^{12,13}). This recommendation was based on a meta-analysis of three trials that examined the role of NMBAs in ARDS (^{465–467}), showing reduced risks of

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. Fehler! Textmarke nicht definiert. 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. ^{cccxiv} 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; I²=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,

death (RR, 0.72; 95% CI, 0.58–0.91) and barotrauma (RR, 0.43; 95% CI, 0.20–0.90) with the use of cisatracurium infusion (⁴⁶⁸). Since then, several RCTs have been published (^{469–471}), the largest of which is the ROSE Trial (⁴⁷¹). Because of the presence of significant statistical and clinical heterogeneity, a meta-analysis of all seven trials was not appropriate. A continuous NMBA infusion did not improve mortality when compared with a light sedation strategy with as needed NMBA boluses but no continuous infusion (RR, 0.99; 95% CI, 0.86–1.15). On the other hand, continuous NMBA infusion reduced mortality when compared to deep sedation with as needed NMBA boluses (RR, 0.71; 95% CI, 0.57–0.89). Overall, continuous NMBA infusion reduced the risk of barotrauma (RR, 0.55; 95% CI, 0.35–0.85), but the effect on ventilator-free days, duration of mechanical ventilation, and ICU-acquired weakness was unclear (^{472,473}). Given the uncertainty that still exists pertaining to these important outcomes and the balance between benefits and potential harms, the panel issued a weak recommendation favoring intermittent NMBA boluses over a continuous infusion. Importantly, if NMBAs are used, clinicians must ensure adequate patient sedation and analgesia (^{191,474}). Recently updated clinical practice guidelines are also available for specific guidance (⁴⁷²).

Extracorporeal Membrane Oxygenation

Recommendation

57. For adults with sepsis-induced severe ARDS, we suggest using venovenous (VV) ECMO when conventional mechanical ventilation fails in experienced centers with the infrastructure in place to support its use. *Weak recommendation, low quality of evidence.*

Rationale

Venovenous (VV) extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is used in patients with severe acute respiratory failure to facilitate gas exchange in the setting of refractory hypoxemia or hypercapnic respiratory acidosis (⁴⁷⁵). It may also be used to facilitate a reduction in the intensity of mechanical ventilation. The evidence for the use of VV-ECMO in sepsis-induced ARDS is limited, with two RCTs completed in

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.^{cccxiv} 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 FiO₂/PEEP-Tabelle des ARDS-Network (Kontroll-Gruppe)^{cccxv}. PEEP Einstellung nach der besten Compliance des respiratorischen Systems resultierte in einem höheren PEEP-Niveau. Im Rahmen des Rekrutierungsmanövers wurde ein PAW > 50 cm H₂O 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 H₂O und anschließender PEEP Einstellung nach der besten Compliance des respiratorischen Systems bei Patienten mit ARDS eine Übersterblichkeit

the last 10 years to assess the potential efficacy of VV-ECMO for severe ARDS (^{476,477}). The inclusion criteria of the trials were strict and focused on a very sick population of patients with severe ARDS refractory to conventional ventilation strategies and other rescue therapies such as prone position. The evidence in this guideline was downgraded to very low quality due to indirectness. There were methodological limitations of the included studies. In one trial, all intervention participants were treated at one center, which may have inflated the effect size because the center specialized in ECMO management (⁴⁷⁷). Additionally, some of the participants in this trial did not receive the intervention (⁴⁷⁷). However, one recent systematic review found that VV-ECMO delivered at expert centers reduced mortality for patients with severe ARDS (⁴⁷⁵). In clinical practice, patient selection is important and usually discussed prior to initiation of ECMO at an ECMO center. Cost and equity are substantial issues; and registry data will be very important to document longer term outcomes in these patients outside of the clinical trial context.

M.11	Statement	2018
	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.	
	Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung	
	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.^{cccxi} RM nach offenem Absaugen verhinderte einen längerfristigen Abfall der arteriellen Oxygenierung und des Lungenvolumens.^{cccxvii} 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 stark	Wir empfehlen, dass die Bauchlage bei Patienten mit ARDS und Einschränkung der arteriellen Oxygenierung (PaO2/FIO2 < 150) durchgeführt werden soll.	
	Evidenzgrad moderat		
		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^{cccxviii}	
		Konsensstärke: 92 %	
	M.13		
	Empfehlung		2018
	Empfehlungsgrad schwach	Wir schlagen vor, dass ein Bauchlagerungsintervall von mindestens 16 Stunden angestrebt werden soll. Die Bauchlagerung sollte frühzeitig erwogen und nach Indikationsstellung unverzüglich umgesetzt werden.	
	Evidenzgrad moderat		
	Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung unter Anlehnung an die S2e-Leitlinie Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen 2015^{cccxviii}		

	<table border="1" data-bbox="1216 188 2101 252"> <tr> <td data-bbox="1216 188 1574 252"></td><td data-bbox="1574 188 2101 252">Konsensstärke: 92 %</td></tr> </table> 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“^{cccxi}, allerdings wurden eine Cochrane-Analyse^{cccxx} und eine systematische Übersicht^{cccxi}, die nach Redaktionsschluss der Quelleitlinie erschienen, hier mit aufgenommen. Die Cochrane-Analyse von Bloomfield et al.^{cccxx} 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^{cccxxii} 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^{cccxxiii} Fehler! Textmarke nicht definiert. und einer aktuellen Cochrane-Analyse^{cccxx} 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		Konsensstärke: 92 %
	Konsensstärke: 92 %		

	Sterblichkeit im Vergleich zur Rückenlagerung führt (Qualität der Evidenz 2b). Bei Patienten mit ARDS und einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$-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 ^{cccxxiv cccxxv}. Folgende Komplikationen wurden während der Bauchlagerung beschrieben: Gesichtsödeme (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, $p = 0,002$).^{ccxxvii} 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 abdominellen Erkrankungen kann derzeit aufgrund mangelnder Untersuchungen keine Empfehlung bezüglich Art und Dauer einer Bauchlagerung abgegeben werden. Patienten mit abdomineller Adipositas (CT-Definition: sagittaler abdomineller Durchmesser ≥ 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 %, $p < 0,01$).
--	--

p = 0,015.^{cccxxvi}

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 stark	Wir empfehlen NICHT die Hochfrequenz-beatmung bei erwachsenen Patienten mit ARDS.	
Evidenzgrad hoch	Adaptation der S3-Leitline Beatmung	
		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 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$).^{cccxxvii cccxxviii} Ein aktuelles RCT^{cccxxix} zeigt keine Änderung der 30 Tage-Letalität, während ein anderes aktuelles RCT^{cccxxx} 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
	Wir können derzeit keine Empfehlung für oder gegen die Ermöglichung der Spontanatmung bei Patienten in der Frühphase (≤ 48h) eines schweren ARDS abgeben.	
	Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung	
	Konsensstärke: 100 %	

Begründung: Obwohl ein RCT^{cccxxxi} 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.^{cccxxxii cccxxxiii} Kritisch muss auch der Hinweis der S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin^{cccxxxii} gewertet werden, dass die deutliche Übersedierung die Letalität in beiden Behandlungsgruppen negativ beeinflusst haben könnte.^{cccxxxiv cccxxxv} 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^{cccxxxi} 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.^{cccxxxvi} Andererseits erlauben Studien zur Spontanatmung mit APRV/BIPAP an Patienten mit leichtem und moderatem ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \geq 100$)^{cccxxxvii} 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 ± 47) zeigte eine kürzere Beatmungs- und ITS-Verweildauer mit erhaltener Spontanatmung^{cccxxxviii}. 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^{cccxxxii} 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 moderat	Wir schlagen vor, frühzeitig (innerhalb der ersten 48 Stunden nach Intubation) eine unterstützende Beatmung zur Ermöglichung von Spontanatmung mit Ausnahme des schweren ARDS einzusetzen.	
Evidenzgrad niedrig		Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung
	Konsensstärke: 100 %	

Begründung: In RCTs mit Patienten mit mildem und moderatem ARDS ^{cccxixiv cccxxix} als auch bei Patienten mit akutem respiratorischen Versagen ^{cccxl} 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 CO₂-Elimination beobachtet. Diese kleineren RCTs und eine internationale Kohortenstudie mit Propensity Score basiertem Matchingalgorithmus ^{cccxli} 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 (PaO₂/FIO₂ 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. ^{cccxviii} APRV wurde mit einem hohen Beatmungsdruck (Phigh) von < 30 cmH₂O und einem niedrigen

	Beatmungsdruck (P_{low}) von 5 cmH₂O 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 ^{cccxxxii} 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 stark	Wir empfehlen keine intravenöse und inhalative Gabe von Beta-2-Mimetika zur Prophylaxe oder zur adjunktiven Therapie bei Patienten mit ARDS.	
Evidenzgrad moderat	Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung	
	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^2 83 %, p 0.92). Darüber hinaus treten in den mit beta-2-Mimetika behandelten Patienten signifikant mehr unerwünschte Ereignisse (Tachykardien und Arrhythmien) auf.^{cccxlvi}

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).^{cccxlvi}

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^{cccxliv}, welche sich zurzeit in Überarbeitung befinden.

M.18	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark Evidenzgrad moderat	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. Adaptation der S3-Leitlinie Beatmung	
	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.^{cccxliv cccxlv}

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.^{cccxliv}

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.^{cccxlivcccxlvi cccxlvii cccxlviii} 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.^{cccxlvi}

M.19	Statement	2018
	Wir sprechen keine Empfehlung hinsichtlich der Verwendung einer nicht-invasiven Beatmung bei Patienten mit Sepsis-induziertem ARDS aus.	
	SSC-Leitlinienadaptation	
	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.^{cccxliv cccxl} 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.^{cccli ccclii} In jüngerer Zeit verglich ein größeres RCT an Patienten mit hypoxämischem Lungenversagen die NIV mit der traditionellen Sauerstofftherapie oder der High-Flow-Nasenkanüle.^{cccliii} 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	Wir empfehlen die Anwendung von protokollbasierten Spontanatmungsversuchen bei mechanisch beatmeten Patienten mit Sepsis.
	stark	
	Evidenzgrad	SSC-Leitlinienadaptation
	hoch	
		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.^{cccliv ccclv} ^{cccxliv} Diese Atmungsversuche sollten in Verbindung mit einem spontanen Aufwachversuch durchgeführt werden.^{ccclvi} Die erfolgreiche Absolvierung von spontanen Atmungsversuchen führt zu einer hohen Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen frühzeitigen Absetzens der mechanischen Beatmung bei nachweislich minimaler Schädlichkeit.		

Renal Replacement Therapy

Recommendations

67. In adults with sepsis or septic shock and AKI who require renal replacement therapy, we **suggest** using either continuous or intermittent renal replacement therapy.

Weak recommendation, low quality of evidence.

68. In adults with sepsis or septic shock and AKI, with no definitive indications for renal replacement therapy, we **suggest against** using renal replacement therapy.

Weak recommendation, moderate quality of evidence.

Rationale

Two systematic reviews and meta-analyses^(501,502) summarized the total body of evidence: they do not show a difference in mortality between patients who receive continuous (CRRT) versus intermittent hemodialysis (IHD). The results remained the same when the analysis is restricted to RCTs⁽⁵⁰²⁾.

Our updated literature search identified no new RCTs but two meta-analysis comparing continuous and intermittent renal replacement therapies^(503,504). The quality of evidence was judged as low. The balance of effects favored neither (IHD) nor CRRT. It was acknowledged that the resources required for the interventions vary. In low- and middle-income economies, the specialized equipment, expertise and personal required for continuous modalities may not be available. The recommendation, for either intervention, is unchanged from the 2016 guidelines. Timing of renal replacement therapy initiation is of importance. Prior research has suggested benefit⁽⁵⁰⁵⁾ or harm⁽⁵⁰⁶⁾ for “early” versus “delayed” initiation of RRT. Our search identified a new RCT comparing early versus delayed RRT⁽⁵⁰⁷⁾. This trial included 488 patients with AKI and septic shock. It was stopped early, after the second planned interim analysis, for futility. Eligible patients were those with septic shock (within 48 hours of the onset of vasopressor therapy and AKI defined as oliguria (< 0.3 mL/kg/hr for ≥ 24 hours), anuria for 12 hours or more, or a serum

DSG 2025 – NIERENERSATZTHERAPIE

Arbeitsgruppe (AG)	Themen (Stichworte)	Empfehlungen (n)	Koordinatoren (AG-chair)	Arbeitsgruppenmitglieder (AG-member)	Literaturrecherche, Evidenzprofil (LL-Methodik), Textredaktion (AG-chair)	Konsentierung (LL-Gruppe)
5 AG Nierenersatzverfahren	Kontinuierlich, intermittierend	3	Stefan John, Alexander Zarbock	Michael Oppert, Achim Jörres	Q3 2024	Q1 2025

entspricht DSG 2018:

P. Nierenersatztherapie

P.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach	Wir schlagen vor, dass bei Patienten mit Sepsis und akutem Nierenversagen entweder kontinuierliche oder intermittierende Nierenersatztherapien angewendet werden.	
Evidenzgrad moderat		SSC-Leitlinienadaptation
	Konsensstärke: 100 %	

Begründung: Zahlreiche nicht-randomisierte Studien zeigen eine nicht-signifikante Tendenz in Richtung einer Verbesserung der Überlebensrate unter Nutzung kontinuierlicher Methoden auf.^{ccclvii ccclviii ccclix ccclx ccclxi ccclxii}

^{ccclxiii} Hingegen konnten zwei Meta-Analysen^{ccclxiv ccclxv} 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.^{ccclxvi} Vier von fünf prospektiven RCTs^{ccclxvi ccclxvii ccclxviii ccclxix ccclxx} stellten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Mortalität fest.^{ccclxvi ccclxvii ccclxix}

^{ccclxx} Eine RCT zeigte eine signifikant höhere Mortalität in der

creatinine level 3 times baseline accompanied by a rapid increase of ≥ 0.5 mg/dL. Subsequent to the censor date for our literature search, the results of the STARRT-AKI trial were published. The trial, which randomized 3,000 participants, demonstrated no difference in mortality in those allocated to an accelerated strategy of RRT compared with those allocated to a “standard” strategy. No differential effect was observed in the a priori sepsis subgroup of 1,689 patients⁽⁵⁰⁸⁾.

The results of this trial were included in an updated metaanalysis (Supplemental Digital Content: Appendix 5). No effect of the timing of initiation of renal replacement therapy on mortality and renal recovery was observed. The IDEAL-ICU trial⁽⁵⁰⁷⁾ did not report central venous access device (CVAD) infections: the results for this outcome are unchanged from 2016. The certainty of evidence for the key outcomes of mortality, renal recovery and CVAD infection was a least moderate and was only downgraded for imprecision (Supplemental Digital Content: Appendix 5). Overall, the balance of effects favored delayed rather than early initiation of RRT. This is principally driven by the higher rate of CVAD infection in the “early” initiation. Therefore, after considering of the resources required, cost and health equity issues, the panel issued a weak recommendation against the use of RRT in patients with sepsis and AKI for increases in creatinine or oliguria alone, and without other absolute indications for dialysis (uremic complications, refractory academia, refractory fluid overload or hyperkalemia).

Patientengruppe mit der kontinuierlichen Behandlung^{ccclxviii}. 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^{ccclxx} 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 schwach	Wir schlagen vor, dass kontinuierliche Therapien zum besseren Management des Flüssigkeitshaushalts bei hämodynamisch instabilen septischen Patienten verwendet werden.	
Evidenzgrad sehr niedrig	SSC-Leitlinienadaptation	
	Konsensstärke: 100 %	

Begründung: Die Evidenz Für diese Empfehlung ist weiterhin niedrig. Zwei prospektive Studien^{ccclxvi} haben über eine bessere hämodynamische Toleranz bei einer kontinuierlichen Behandlung berichtet, ohne eine Verbesserung der regionalen Perfusion^{ccclxxi} und ohne einen Überlebensvorteil^{ccclxvi} Vier andere Studien wiesen keinen

	signifikanten Unterschied in Bezug auf den MAP oder einen Abfall des systolischen Drucks zwischen den beiden Methoden nach ^{ccclxvii ccclxix ccclxx} ^{ccclxxii}. Zwei Studien fanden eine signifikante Verbesserung in Bezug auf das Erreichen der Zielwerte mit kontinuierlichen Methoden ^{ccclxvi,ccclxvii} ^{ccclxviii} 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 ^{ccclxxiii ccclxxiv}. 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

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1238 196 1458 531"> Empfehlungsgrad schwach Evidenzgrad niedrig </td><td data-bbox="1458 196 2087 531"> Wir schlagen vor, dass von einer Verwendung von Nierenersatz-verfahren 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). </td></tr> <tr> <td data-bbox="1238 531 1458 595"></td><td data-bbox="1458 531 2087 595"> SSC-Leitlinienadaptation </td></tr> <tr> <td data-bbox="1238 595 1458 611"></td><td data-bbox="1458 595 2087 611"> Konsensstärke: 100 % </td></tr> </table> Eine kleine Studie aus dem Jahr 2002 ^{ccclxxv} 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 ^{ccclxxvi} oder die eines Nachteils ^{ccclxxvii} 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	Empfehlungsgrad schwach Evidenzgrad niedrig	Wir schlagen vor, dass von einer Verwendung von Nierenersatz-verfahren 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).		SSC-Leitlinienadaptation		Konsensstärke: 100 %
Empfehlungsgrad schwach Evidenzgrad niedrig	Wir schlagen vor, dass von einer Verwendung von Nierenersatz-verfahren 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).						
	SSC-Leitlinienadaptation						
	Konsensstärke: 100 %						

	Oligurie abgesehen wird, ohne dass sonstige definitive Indikationen für eine Dialyse vorliegen.																						
Nutrition Recommendation 73. For adult patients with sepsis or septic shock who can be fed enterally, we suggest early (within 72 hours) initiation of enteral nutrition. <i>Weak recommendation; very low quality of evidence.</i> Rationale The early administration of enteral nutrition in patients with sepsis and septic shock has potential physiologic advantages related to the maintenance of gut integrity and prevention of intestinal permeability, dampening of the inflammatory response, and modulation of metabolic responses that may reduce insulin resistance ^(529,530). Our literature search defined early enteral nutrition as enteral nutrition commenced within 72 hours of ICU admission. The comparator was enteral nutrition commenced after 72 hours. The literature search identified one new RCT ⁽⁵³¹⁾. This multicenter trial conducted in 44 French ICUs randomized 2,410 invasively mechanically ventilated patients with shock to early enteral nutrition vs early parenteral nutrition. Of those participants, 1,504 (62%) had sepsis. The results of this trial were included in a meta-analysis with four relevant trials from the 2016 guidelines ^(532–535). No significant effect favoring early enteral nutrition was observed for all outcomes evaluated. The quality of evidence was assessed low or very low: downgrades were for risk of bias, inconsistency, and imprecision. The overall balance of effects did not favor either early enteral feeding (within 72 hours) compared with enteral feeding commenced after that time. Although the available evidence is of low quality, it does not suggest harm following the institution of early enteral feeding. Neither intervention was considered more beneficial when considering resources utilization, cost effectiveness, and equity	DSG 2025 – ERNÄHRUNGSTHERAPIE <table><tr><th></th><th>Arbeitsgruppe (AG)</th><th>Themen (Stichworte)</th><th>Empfehlungen (n)</th><th>Koordinatoren (AG-chair)</th><th>Arbeitsgruppenmitglieder (AG-member)</th><th>Literaturrecherche, Evidenzprofile (LL-Methodik), Textredaktion (AG-chair)</th><th>Konsentierung (LL-Gruppe)</th></tr><tr><td>6</td><td>AG Ernährungstherapie</td><td>Enteral, parenteral, Immunsupplemente</td><td>9</td><td>Gunnar Elke, Konstantin Mayer</td><td>Thomas Felbinger, Arved Weimann, Felix Schmitt</td><td>Q3 2024</td><td>Q1 2025</td></tr></table> Entspricht DSG 2018: Ernährung 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“ ^{ccclxxviii} und unter Berücksichtigung der S2k-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“ der Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM) ^{ccclxxix}, der ESICM Leitlinie "Frühe Enterale Ernährung" ^{ccclxxx} und der ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)-Leitlinie "Clinical Nutrition in the intensive care unit" ^{ccclxxxi} 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. <table><tr><th>T.1</th><th>Empfehlung</th><th>2018</th></tr><tr><td>Empfehlungsgrad ad stark Evidenzgrad moderat</td><td colspan="2">Wir empfehlen, bei kritisch erkrankten Patienten mit Sepsis oder septischem Schock, die enteral ernährt werden können, bevorzugt den frühzeitigen Beginn einer enteralen Ernährung.</td></tr></table>		Arbeitsgruppe (AG)	Themen (Stichworte)	Empfehlungen (n)	Koordinatoren (AG-chair)	Arbeitsgruppenmitglieder (AG-member)	Literaturrecherche, Evidenzprofile (LL-Methodik), Textredaktion (AG-chair)	Konsentierung (LL-Gruppe)	6	AG Ernährungstherapie	Enteral, parenteral, Immunsupplemente	9	Gunnar Elke, Konstantin Mayer	Thomas Felbinger, Arved Weimann, Felix Schmitt	Q3 2024	Q1 2025	T.1	Empfehlung	2018	Empfehlungsgrad ad stark Evidenzgrad moderat	Wir empfehlen, bei kritisch erkrankten Patienten mit Sepsis oder septischem Schock, die enteral ernährt werden können, bevorzugt den frühzeitigen Beginn einer enteralen Ernährung.	
	Arbeitsgruppe (AG)	Themen (Stichworte)	Empfehlungen (n)	Koordinatoren (AG-chair)	Arbeitsgruppenmitglieder (AG-member)	Literaturrecherche, Evidenzprofile (LL-Methodik), Textredaktion (AG-chair)	Konsentierung (LL-Gruppe)																
6	AG Ernährungstherapie	Enteral, parenteral, Immunsupplemente	9	Gunnar Elke, Konstantin Mayer	Thomas Felbinger, Arved Weimann, Felix Schmitt	Q3 2024	Q1 2025																
T.1	Empfehlung	2018																					
Empfehlungsgrad ad stark Evidenzgrad moderat	Wir empfehlen, bei kritisch erkrankten Patienten mit Sepsis oder septischem Schock, die enteral ernährt werden können, bevorzugt den frühzeitigen Beginn einer enteralen Ernährung.																						

issues. The institution of early enteral nutrition was also considered feasible in low- and middle-income economies.

Given the plausible possibility of benefit when considering the available physiological data, and the absence of any apparent harm, a weak recommendation to start feeding early in patients with sepsis and septic shock was made. Further research addressing this question in patients with sepsis and septic shock is required.

SSC-Leitlinienadaptation

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^{ccclxxxii ccclxxx ccclxxix ccclxxxi}

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.^{ccclxxxiii ccclxxxiv ccclxxxv ccclxxxvi ccclxxxvii ccclxxxviii ccclxxxix ccclxc}

^{ccclxci ccclxcii} 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).^{cccxciii} 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.^{cccxciv} 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.^{cccxcv} 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. $p=0.038$, $I^2=0\%$). Insgesamt entwickelten Patienten mit früher enteraler Ernährung weniger Pneumonien (OR 0.75; 95 %CI, 0.60-0.94; $p=0.012$; $I^2=48\%$).^{cccxcvi} In einer aktuelle 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, $p=0.001$, $I^2=27\%$). Dies galt vor allem für chirurgische Intensivpatienten (OR 0.36 CI 0.22-0.59, $p<0.0001$, $I^2=0\%$). Bei enteraler Ernährung war die Krankenhausverweildauer tendenziell kürzer (MD -0.90, 95 % CI -1.63 - -0.17, $p=0.21$, $I^2=0\%$), wobei gastrointestinale Probleme signifikant häufiger auftraten (OR 2.00, 95 %CI 1.76-2.27, $p=0.00001$, $I^2=0\%$).^{cccxcvii} 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.^{cccxcviii} 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 $>500\text{ml}/6\text{ h}$, mesenteriale Ischämie, Darmobstruktion, Kompartmentsyndrom, High-Output-Fistel ohne distalen Zugang zur Ernährung.^{ccclxxx} Eine gastrale Ernährung kann kontinuierlich oder als Bolusgabe erfolgen, die jejunale Zufuhr bedarf der kontinuierlichen Applikation.^{ccclxxix} 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.^{cccxcix}

T.2	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	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.	
	SSC-Leitlinienmodifikation	

	<table border="1" data-bbox="1234 193 2094 252"> <tr> <td data-bbox="1234 193 1469 252"></td><td data-bbox="1469 193 2094 252">Konsensstärke: 100 %</td></tr> </table> 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.^{cd} 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.^{cdi cdi cdi cdi cdi cdi cdi cdi cdi cdi cdi} Nur eine Studie wurde spezifisch an Patienten mit Sepsis durchgeführt (n = 43 Patienten).^{cdxii} 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.^{cdxiiicdxiv} 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		Konsensstärke: 100 %
	Konsensstärke: 100 %		

	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.^{cdxv cdxvi} 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.^{cdxvii cdxviii cdxix cdxx cdxxi cdxxii cdxxiii} ^{cdxxiv} 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.^{cdxviii} 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 Gehtest 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.^{cdxxv} Tian et al führten eine Meta-Analyse von 8 kontrollierten Studien mit 1.895 Intensivpatienten zur Frage der Höhe der enteralen Kalorienzufuhr durch.^{cdxxvi} 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).^{cdxxvii}

Zusammenfassend spricht die aktuelle Evidenz mehr für eine trophisch beginnende, hypokalorische enterale Ernährung als ein frühzeitiges „Erzwingen“ einer kalorienbedarfsdeckenden Ernährung.^{cdxxviii cclxxx} Die enterale Kalorienzufuhr sollte insbesondere in der Akutphase der Sepsis nach individueller intestinaler und metabolischer Toleranz gesteigert werden.

T. 3a	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	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.	
	Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung	
	Konsensstärke: 100 %	

T. 3b	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Bei Kontraindikationen für eine enterale Ernährung empfehlen wir den frühzeitigen Einsatz einer an die individuelle metabolische Toleranz adaptierten rein parenteralen Ernährung.	
	Zusätzliche DSG-Leitlinienempfehlung	
	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.^{cdxxxix cdxxx cdxxxi cdxxxii} 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.^{cdxxx cdxxxiii} 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.^{cdxxx cdxxxi cdxxxiii} 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^{cdxxxiii} und die andere einen Rückgang der Beatmungszeit im Zusammenhang mit einer frühzeitigen parenteralen Ernährung berichtete.^{cdxxx} 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.^{cdxxx} 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.^{cdxxxiv} 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.^{cdxxxv} 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 ^{cdxxviii cdxxvi cdxxvii} 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 ^{cdxxxviii cdxxxix cdxl cdxli cdxlii} 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. ^{ccclxxix cdxliii} 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 ^{cdxliii} 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 ^{ccclxxxi} 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. supplementäre) parenterale Ernährung zum Erreichen des Kalorien- und Proteinziels entsprechend der individuellen metabolischen Toleranz durchgeführt werden. ^{ccclxxix}

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

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

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1234 193 1458 264"></td><td data-bbox="1458 193 2094 264">SSC-Leitlinienadaptation</td></tr> <tr> <td data-bbox="1234 264 1458 347"></td><td data-bbox="1458 264 2094 347">Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 %</td></tr> </table> 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. 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.^{cdxliv cdxlv cdxlvi} ^{cdxlvii cdxlviii} 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.^{cdxlix} 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		SSC-Leitlinienadaptation		Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 %
	SSC-Leitlinienadaptation				
	Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 %				

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“.cdl

T.5	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach	Wir schlagen den Einsatz von Prokinetika bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis oder septischem Schock und gastrointestinaler Intoleranz vor.	
Evidenzgrad niedrig	SSC-Leitlinienadaptation	
	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.^{cdli} 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 (605^{cdlii}). 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.^{cdliii} 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.^{cdliiv} 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.^{ccclxxxi}

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“.^{cdl}

T.6	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach	Wir schlagen die Platzierung von postpylorischen Ernährungssonden bei kritisch erkrankten Patienten mit Sepsis oder septischem Schock mit gastral Intoleranz sowie bei Patienten mit hohem Aspirationsrisiko vor.	
Evidenzgrad niedrig	SSC-Leitlinienadaptation	
	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%.^{cdlv} Eine Ernährungsintoleranz ist durch Erbrechen, die Aspiration von Mageninhalt oder sogar eine Pneumonie gekennzeichnet und kann eine Unterbrechung der enteralen Ernährung erfordern.^{cdlvi} 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's), oder auch die Folge einer schockbedingten Minderperfusion im Gastrointestinaltrakt, einer Hyperglykämie oder der Gabe von Katecholaminen sein.^{cdlvii} 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 Ernährungssonden 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.^{cdlviii} 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.^{cdlix} 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 Ernährung) kann die postpylorische Sondenplatzierung gerechtfertigt sein. Hier besteht Konsens mit den o.g. Leitlinien nationaler und internationaler Ernährungsgesellschaften.

T.7	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	Wir empfehlen, dass von der Verwendung von intravenösem Selen bei der Behandlung von Patienten mit Sepsis und septischem Schock abgesehen wird.	
Evidenzgrad moderat	SSC-Leitlinienadaptation	
	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^{cdlix cdlx}. 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.^{cdlxi} 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 ($p=0.30$).^{cdlxii} 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 stark	Wir empfehlen, dass von der Verwendung von Glutamin bei der Behandlung von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock abgesehen wird.	
Evidenzgrad moderat	SSC-Leitlinienadaptation	
	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^{cdlxiii}, war dies bei neueren Meta-Analysen nicht der Fall.^{cdlxiv cdlxv cdlxvi cdlxvii} Vier aktuelle gut konzipierte Studien wiesen in den Primäranalysen ebenfalls keinen Mortalitätsvorteil nach, wobei keine dieser Studien spezifisch auf septische Patienten fokussiert war.^{cdlxviii cdlxix cdlxx cdlxxi} In der Studie von Heyland und Mitarbeitern^{cdlxxii} 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^{cdlxxiii cdlxxiv}, 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^{cdlxxv cdlxxvi}. 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^{cdlxxv}. 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 stark Evidenzgrad niedrig	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).	
	SSC-Leitlinienadaptation	
	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.^{cdlxxvii} 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.^{cdlxxviii}

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, I2=0 %) beobachten, führte aber zu einer signifikanten Verkürzung des Intensivaufenthalts (-3,79 Tage, 95 % CI -5,49 - -2,09, p<0,0001, I2=82 %) und Dauer der mechanischen Beatmung (-2,27 Tage; 95 %CI -4,27 - 0,27, p=0,003, I2 =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^{.cdlxxix}
--	--

	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^{cdlxxx}. 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 Gesamtlethalität (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.^{cdlxxxi} 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^{.cdlxxxii}. 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.^{ccclxxxi}
--	--

ADDITIONAL THERAPIES

Corticosteroids

Recommendation

58. For adults with septic shock and an ongoing requirement for vasopressor therapy we **suggest** using IV corticosteroids.

Weak recommendation; moderate quality of evidence.

Remarks: The typical corticosteroid used in adults with septic shock is IV hydrocortisone at a dose of 200 mg/d given as 50 mg intravenously every 6 hours or as a continuous infusion. It is suggested that this is commenced at a dose of norepinephrine or epinephrine ≥ 0.25 mcg/kg/min at least 4 hours after initiation.

2016 STATEMENT



*“We **suggest against** using intravenous hydrocortisone to treat septic shock patients if adequate fluid resuscitation and vasopressor therapy are able to restore hemodynamic stability (see goals for Initial Resuscitation). If this is not achievable, we **suggest** intravenous hydrocortisone at a dose of 200 mg per day.”*

Rationale

In the 2016 guidance, the accumulated evidence did not support a recommendation for their use if adequate fluid resuscitation and vasopressor therapy were able to restore hemodynamic stability^(12,13). Since then, three large RCTs have been published (354, 478, 479). An updated meta-analysis (480) found systemic corticosteroid to accelerate resolution of shock (MD, 1.52 days; 95% CI, 1.71 to 1.32). A meta-analysis conducted for this guideline revision (Supplemental Digital Content: Appendix 5) found an increase vasopressor-free days (MD, 1.5 days; 95% CI, 0.8 to 3.11 days); however, corticosteroid use increased neuromuscular weakness (RR, 1.21; 95% CI, 1.01 to 1.45), without a clear effect on short- or long-

DSG 2025 – WEITERE MASSNAHMEN

	Arbeitsgruppe (AG)	Themen (Stichworte)	Empfehlungen (n)	Koordinatoren (AG-chair)	Arbeitsgruppenmitglieder (AG-member)	Literaturrecherche, Evidenzprofile (LL-Methodik), Textredaktion (AG-chair)	Konsentierung (LL-Gruppe)
7	AG weitere Massnahmen	Kortikosteroide, Blutprodukte, Immunglobuline, Blutreinigung, Antikoagulation, Sedierung und Analgesie, Blutzuckerkontrolle, Bikarbonat, Thromboseprophylaxe, Stressulcusprophylaxe	22	Thorsten Brenner, Patrick Meybohm	Herwig Gerlach, Matthias Gründling, Matthias Kochanek, Karl Werdan, Hans-Georg Bone, Sascha David, Gunnar Elke, Christina Scharf, Matthias Unterberg, Ulf Günther	Q4 2024	Q1 2025

H. Corticosteroide

H.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach Evidenzqualität niedrig	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. 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.	
	SSC-Leitlinienadaptation	
	Konsensstärke: 100 %	

Begründung: Die Reaktion von Patienten mit septischem Schock auf die Flüssigkeits- und Vasopressor-Therapie scheint ein wichtiger Faktor bei

term mortality.

The overall quality of evidence was moderate. The panel judged the desirable effects (shock resolution, vasopressor free days) to outweigh the undesirable effects of low dose corticosteroid. This observation, when taken into consideration with the resources required, cost of the intervention, and feasibility supported a weak recommendation in favor of using low dose corticosteroid therapy in septic shock. The optimal dose, timing of initiation, and duration of corticosteroids remain uncertain; recent RCTs used 200 mg per day of IV hydrocortisone in divided doses (354, 479, 480). The three trials (354, 478, 479) also used different inclusion criteria: in ADRENAL (479) eligible patients were those on any dose of vasopressor or inotrope for ≥ 4 hours to maintain a MAP > 60 mm Hg, and present at the time of randomization. In APROCCHSS (⁴⁷⁸) the dose of vasopressor was ≥ 0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ or ≥ 1 mg/hr of norepinephrine or epinephrine, or any other vasopressor for at least 6 hours to maintain a MAP ≥ 65 mmHg. In the ADRENAL (479) study, hydrocortisone was administered for a maximum of seven days or until ICU discharge or death; in APROCCHSS (478) hydrocortisone was administered for seven days; in VANISH (354) 200 mg of hydrocortisone was administered daily for 5 days and then tapered over further 6 days.

Our recommendation focuses on adults with septic shock and ongoing requirement for vasopressor therapy. We defined ongoing requirement as a dose of norepinephrine or epinephrine ≥ 0.25 mcg/kg/min for at least 4 hours after initiation to maintain the target MAP. The dose of hydrocortisone is typically 200 mg/d. No dose response benefit was seen in a prior systematic review and meta-analysis (⁴⁸⁰).

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 ≤ 9 $\mu\text{g/dl}$).^{cdlxxxiii} Zwei kleinere RCTs zeigten ebenfalls signifikante Effekte in Bezug auf einen Schockrückgang mit einer Steroidtherapie.^{cdlxxxiv cdlxxxv} 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.^{cdlxxxvi} 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.^{cdlxxxiii} 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.^{cdlxxxvii} 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.^{cdlxxxiii} 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).^{cdlxxxviii} 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 (≤ 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.^{cdlxxxix} Des Weiteren wurde kein Nachweis für diese Differenzierung zwischen auf die Therapie ansprechenden und nicht darauf ansprechenden Patienten in einer aktuellen multizentrischen Studie erbracht.^{cdlxxxvi} 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.^{cdxc} Obwohl die klinische Signifikanz nicht eindeutig geklärt ist, wird inzwischen anerkannt, dass Etomidate die Hypothalamus-Nebennieren-Achse hemmt.^{cdxci cdxci} 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.^{cdlxxxvi} 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^{cdlxxxiv cdlxxxvi cdlxxxix} und in zwei RCTs wurde die Dosis verringert, nachdem der Schock abgeklungen war^{cdlxxxv cdxci}. In vier Studien wurden die Steroide über einen Zeitraum
--	--

	von mehreren Tagen ausgeschlichen^{cdlxxxiv} und in zwei RCTs wurden die Steroide abrupt abgesetzt^{cdlxxxix}. Eine Crossover-Studie zeigte hämodynamische und immunologische Rebound-Effekte nach der abrupten Absetzung der Corticosteroide.^{cdxcv} 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.^{cdxcvi} 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^{cdxcvii}, 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 Hybernatriämien^{cdlxxxix} 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.^{cdxcviii} Obwohl kein Zusammenhang zwischen einer Hyperglykämie und Hybernatriämie und den gemessenen Ergebnissen
--	---

Red Blood Cell (RBC) Transfusion Targets

Recommendation

61. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** using a restrictive (over liberal) transfusion strategy.

Strong recommendation; moderate quality of evidence.

Remarks: A restrictive transfusion strategy typically includes a hemoglobin concentration transfusion trigger of 70 g/L; however, RBC transfusion should not be guided by hemoglobin concentration alone. Assessment of a patient's overall clinical status and consideration of extenuating circumstances such as acute myocardial ischemia, severe hypoxemia or acute hemorrhage is required.

Rationale

The previous guidance was informed by two RCTs (^{484,485}). The Transfusion Requirements in Septic Shock (TRISS) trial addressed a transfusion threshold of 70 g/L versus 90 g/L in 1,000 septic shock patients after admission to the ICU. The results showed similar 90-day mortality, ischemic events, and use of life support in the two treatment groups with fewer transfusions in the lower-threshold group. The Transfusion requirements in Critical Care trial (TRICC), which compared a restrictive transfusion threshold of 70 g/L versus 100 g/L in 838 euvoemic ICU patients, demonstrated no difference in the primary outcome (30-day mortality). In the subgroup of 218 patients with sepsis or septic shock 30-day mortality was similar in the two groups (22.8% in the restrictive group vs. 29.7% in the liberal group, $p = 0.36$).

Our literature search identified a recent systematic review and meta-analysis of RCTs (⁴⁸⁶) and one new RCT: The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients (TRICOP) trial (⁴⁸⁷). This trial randomized 300 adult cancer patients with septic shock to either a liberal (hemoglobin threshold, < 90 g/L) or restrictive strategy (hemoglobin threshold, < 70 g/L) of RBC transfusion. At 28 days after randomization, the mortality rate in the liberal group was 45% (67 patients) versus 56% (84 patients) in the restrictive group (HR 0.74; 95% CI, 0.53–1.04; $p = 0.08$) with no differences in ICU and hospital length of stay. At 90 days after randomization,

beim Patienten nachgewiesen werden konnte, beinhaltet eine gute Praxis Strategien zur Vermeidung und/oder Detektion dieser Nebenwirkungen.

I. Blutprodukte

I.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark Evidenzgrad moderat	Wir empfehlen, dass Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten bei septischen Patienten nur dann durchgeführt werden, wenn die Hämoglobin-Konzentration bei Erwachsenen auf einen Wert von $< 7,0$ 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.	
	SSC-Leitlinien-adaptation; Abweichung des Evidenzgrades	
	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.^{cdxcix} Die Ergebnisse zeigten eine ähnliche 90-Tage-

mortality rate in the liberal group was lower (59% vs 70%) than in the restrictive group (hazard ratio, 0.72; 95% CI, 0.53–0.97). Our update of the meta-analysis showed no difference in 28-day mortality (OR, 0.99 95% CI, 0.67–1.46, moderate quality). This is due to the inclusion of the TRICOP study where lower 28 mortality was observed with a liberal strategy. Overall, the quality of evidence was judged moderate. The overall balance of effects is uncertain and does not favor either the intervention or comparator. However, a restrictive strategy was determined likely beneficial with regards to resources required, cost effectiveness, and health equity considerations. A restrictive strategy is feasible in low- and middle-income countries. **The 2016 strong recommendation favoring a restrictive strategy is unchanged; however, the overall quality of evidence changed from strong to moderate.**

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.^d 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.^{di} 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.^{dii} 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.^{diii} 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 um eine Hämatokritkonzentration von über 30 % zu erreichen mit enthalten waren. 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-

No recommendation

Leitlinien verwiesen wird^{div} Auch bei septischen Patienten sollten die Empfehlungen der deutschen Querschnitts-Leitlinie beachtet werden.

I.2	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	Wir empfehlen, dass von der Verwendung von Erythropoetin zur Behandlung einer Anämie bei septischen Patienten abgesehen wird.	
Evidenzgrad moderat	SSC-Leitlinienadaptation	
		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.^{dv dvi} 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.

No recommendation

I.3	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach	Wir schlagen vor, dass Plasma-präparate zur Korrektur von Gerinnungsanomalien bei septischen Patienten NICHT genutzt werden, es sei denn es liegen aktive Blutungen vor oder es sind invasive Eingriffe geplant.	
Evidenzgrad sehr niedrig		
	SSC-Leitlinienmodifikation	
	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.^{div}

No recommendation	I.4	Empfehlung	2018
	Empfehlungsgrad schwach	Wir schlagen eine prophylaktische Thrombozyten-transfusion bei fehlenden weiteren Blutungsrisiken erst bei Thrombozyten-zahlen < 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.	
	Evidenzgrad sehr niedrig		
		SSC-Leitlinienmodifikation	
		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. ^{div}			

Immunoglobulins

Recommendation

62. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using intravenous immunoglobulins

Weak recommendation, low quality of evidence.

Rationale

Patients with sepsis and septic shock may have evidence of hyper-inflammation and immunosuppression⁽⁴⁸⁸⁾. There are no high-quality studies examining the effect of intravenous (IV) immunoglobulins on the outcomes of patients with sepsis or septic shock. The previous guidance was a weak recommendation against their use^(12,13). Our literature search identified two new RCTs^(489,490) and three meta-analyses^(350,491,492) evaluating the effects of polyclonal IV immunoglobulins (IVIG) and immunoglobulin M-enriched polyclonal Ig (IVIGM) in patients with sepsis. The updated meta-analyses demonstrated reduced mortality with IVIG (RR, 0.73; 95% CI, 0.51–0.91) and IVIGM (RR, 0.69; 95% CI, 0.55–0.85), however the quality of evidence is low with many of the included studies at high risks of bias including single-center trials with small sample size, undefined randomization, allocation and blinding procedures, different dosing regimens and durations of treatment, different controls and few studies reported adverse events. Furthermore, after excluding high risk of bias studies, the significant reduction in mortality is no longer apparent.

Overall, the balance of effects (beneficial and undesirable) remains uncertain. Intravenous immunoglobulin is also relatively expensive, possibly not cost-effective and may reduce health equity. Its cost also limits its feasibility in countries with low- and middle-income economies. Based on these judgements, clinicians may consider avoiding the routine use of IV immunoglobulins in patients with sepsis and septic shock. Large, multicenter, well designed, RCTs are needed to resolve the uncertainty regarding the role of immunoglobulin therapies in this patient population.

J. Immunglobuline

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

Begründung: Eine große multizentrische RCT (n= 624)^{dvii} bei erwachsenen Patienten erbrachte keinen Mortalitäts-senkenden Effekt einer IVIgG-Gabe. Die aktuelle Cochrane-Meta-Analyse^{dviii} 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 niedrige 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, z.B. in Soares MO, Welton NJ, Harrison DA, et al. Schloss man allerdings Studien mit als gering bewerteter methodischer Qualität aus, so konnte die aktuelle Cochrane-Analyse

	keinen Überlebensvorteil mehr aufzeigen. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit denjenigen älterer Meta-Analysen^{dx dx} anderer Cochrane-Autoren. Eine dieser systematischen Reviews^{dx} 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^{dx} 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^{dx dxii} 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^{dxiii}. Die meisten IVIg-Studien sind klein, und einige haben ein hohes Bias-Risiko; die einzige große Studie – durchgeführt mit IVIgG – zeigte keinen Effekt^{dvii}. 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^{dxiv} 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.
--	--

Blood Purification

Recommendations

59. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using polymyxin B hemoperfusion.

Weak recommendation; low quality of evidence.

60. There is insufficient evidence to make a recommendation on the use of other blood purification techniques.

2016 STATEMENT

"We make no recommendation regarding the use of blood purification techniques."

Rationale

Hemoperfusion refers to the circulation of blood through an extracorporeal circuit that contains an adsorbent containing cartridge. The previous guidelines made no recommendation regarding the use of blood purification techniques^(12,13). The updated literature search for guideline identified one new relevant RCT⁽⁴⁸¹⁾. The most widely investigated technique involves the use of polymyxin B-immobilized polystyrene-derived fibers. Randomized trials of this technique have been previously summarized in a systematic review and meta-analysis⁽⁴⁸²⁾. An updated meta-analysis of all available RCTs (Supplemental Digital Content: Appendix 5) demonstrated a possible reduction in mortality (RR, 0.87; 95% CI, 0.77–0.98, low quality), however this finding was challenged by sensitivity analyses: after excluding high risk of bias trials the risk ratio is 1.14 (95% CI, 0.96–1.36); and after excluding trials published prior to 2010 we observed higher mortality with hemoperfusion (RR, 1.23; 95% CI, 1.04–1.46). Overall, the quality of evidence is judged as low (Supplemental Digital Content: Appendix 5).

Substantial uncertainty as to any beneficial effect exists and the frequency of undesirable effects is reported in few trials. Polymyxin B hemoperfusion is expensive, resource intensive, potentially reduces health equity, and is infeasible in low-income economies. All considered, the panel issued a weak recommendation against the use of polymyxin B hemoperfusion therapy.

K. Blutreinigung

K.1	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	Wir empfehlen, dass von Blutreinigungs-techniken außerhalb von klinischen Studien abgesehen wird.	
	SSC-Leitlinienmodifikation	
	Konsensstärke bei Doppelabstimmung: 100 %	

Begründung: Bei der Blutreinigung kommen diverse Techniken zum Einsatz, wie z.B. die Hochvolumen-Hämofiltration und Hämoabsorption (oder Hämooperfusion), 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 Hämoabsorption 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.

We did not identify new evidence on other modalities such as hemofiltration, combined hemoperfusion and hemofiltration or plasma exchange. Accordingly, no recommendation regarding the use of these modalities is made and this is unchanged from the 2016 guidelines. Since the analysis, new data has emerged, but at this stage was not sufficient for us to reconsider the recommendation ⁽⁴⁸³⁾. Further research is needed to determine the effect of various blood purification techniques on patient outcomes.

Eine vor kurzem durchgeführte Meta-Analyse zeigte einen vorteilhaften Effekt auf die Gesamtmortalität bei Verwendung dieser Technik.^{dxv} 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-Hämoperfusion in Bezug auf die Mortalität und das Organversagen im Vergleich zur Standardbehandlung nach.^{dxvi} 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.^{dxvii} 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.^{dxviii} 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.^{dxix} 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-Adsorbern (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.^{dxix} In der ungarischen Studie

	von 2019 gibt es Hinweise auf einen rascheren Abfall des Procalcitonin-Werts in der behandelten Gruppe^{dxxi} 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.
--	--

No recommendations**L. Antikoagulanzen**

L.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	Wir empfehlen, dass von der Verwendung von Antithrombin zur Behandlung von Patienten mit Sepsis und septischem Schock abgesehen wird.	
Evidenzgrad moderat		SSC-Leitlinienadaptation
	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.^{dxii dxiii} Obwohl Post-hoc-Untergruppenanalysen von Patienten mit Sepsis im Zusammenhang mit DIC eine bessere Überlebensrate bei Patienten nachwiesen, die Antithrombin erhielten, kann dieser Wirkstoff nicht empfohlen werden, bis nicht weitere klinische Studien durchgeführt wurden.

L.2	Statement	2018
	Wir sprechen keine Empfehlung hinsichtlich der Verwendung von Thrombomodulin oder Heparin zur Behandlung von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock aus. SSC-Leitlinienadaptation	
	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.^{dxiv dxv} 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.^{dxvi} Die Gesamtauswirkung bleibt jedoch ungewiss, und Heparin kann nicht empfohlen werden, bevor nicht weitere RCTs durchgeführt worden sind.		

Glucose Control

Recommendation

69. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** initiating insulin therapy at a glucose level of ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L).

Strong recommendation; moderate quality of evidence.

Remark: Following initiation of an insulin therapy, a typical target blood glucose range is 144–180 mg/dL (8–10 mmol/L).

Rationale

Hyperglycemia (> 180 mg/dL), hypoglycemia and increased glycemic variability are associated with increased mortality in critically ill patients (^{509–511}). The American Diabetes Association, in its most recent recommendations for glycemic control of critically ill patients, recommended the initiation of insulin therapy for persistent hyperglycemia > 180 mg/dL and thereafter a target glucose range of 140–180 mg/dL (⁵¹²).

In a single-center study, targeting blood glucose to 80–110 mg/dL reduced ICU mortality (⁵¹³), however this finding was not reproduced in subsequent multicenter RCTs (^{514,515}). Meta-analyses also report a higher incidence of hypoglycemia (glucose < 40 mg/dL) in critically patients where blood glucose was targeted to 80–110 mg/dL (^{516,517}). The previous recommendation to commence insulin when two consecutive blood glucose levels are > 180 mg/dL derives from the NICE-SUGAR trial (⁵¹⁸). A summary of the evidence for this trigger of > 180 mg/dL is found in Supplemental Digital Content: Appendix 5. In this version of the guideline, we asked a new question: in adults with sepsis or septic shock, what level of glucose should trigger one to start an insulin infusion (> 180 or > 150 mg/dL)?

We identified a recent network meta-analysis of 35 RCTs (⁵¹⁹). The analysis compared four different blood glucose targets (< 110 , 110–144, 144–180, and > 180 mg/dL). No significant difference in the risk of hospital mortality was observed between the four blood glucose ranges. Target concentrations of < 110 and 110–144 mg/dL were associated with a four- to nine-fold increase in the risk of hypoglycemia compared with 144–180 and > 180 mg/dL. No significant difference in

O. Blutzuckerkontrolle

O.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	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 > 180 mg/dl ergeben. Bei diesem Ansatz sollte bevorzugt ein oberer Blutzuckerspiegel von ≤ 180 mg/dl statt eines oberen Zielblutzuckerspiegels von ≤ 110 mg/dl angestrebt werden.	
Evidenzqualität hoch		
	SSC-Leitlinienadaptation	
	Konsensstärke: 100 % Enthaltung: 1	

Expertenkonsens	Wir empfehlen, dass die Blutzuckerwerte alle 1 bis 2 Stunden kontrolliert werden, bis die Blutzucker-werte und die Insulininfusionsraten stabil sind. Danach sollte alle 4 Stunden eine Kontrolle bei Patienten erfolgen, die Insulininfusionen erhalten.
	SSC-Leitlinienadaptation
	Konsensstärke: 100 %

the risk of hypoglycemia comparing a target of 144–180 and > 180 mg/dL was demonstrated (OR, 1.72; 95% CI, 0.79–3.7).

The overall quality of evidence was rated as moderate (Supplemental Digital Content: Appendix 5). Overall, the balance of effects favored initiation of insulin therapy at a glucose level of > 180 mg/dl. This was principally driven by the increased risk of hypoglycemia observed with lower targets. No significant differences existed between the two-insulin initiation blood glucose levels evaluated. After considering the resources required, cost, health equity issues, and applicability to low- and middle-income economies, the panel made a strong recommendation for the initiation of insulin therapy at a glucose level of $\geq$ 180 mg/dL (10 mmol/L).

Further research is indicated to: ⁽¹⁾ identify which technologies including electronic glucose management, continuous glucose monitoring, and closed loop systems, can more safely achieve better glycemic control and lower rates of hypoglycemia; and ⁽²⁾ determine the optimal glycemic control for different patient populations including diabetic and nondiabetic patients, medical and surgical patients.

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.^{dxvii} 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.^{dxviii} Seit diese zwei Studien veröffentlicht wurden, sind diverse RCTs^{dxix dxxx dxxxi dxxii dxxiii dxxiv dxxv dxxvi dxxvii dxxviii dxxix dxl dxli dxlii dxliii} und Meta-Analysen^{dxlv} 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^{dxlv}. Alle Studien zeigten eine viel höhere Inzidenz einer schweren Hypoglykämie (Glucose $\leq$ 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^{dxliii} 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^{dxlv dxlvi}. 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 ≤ 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^{dxlv dxlvii}. 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^{dxlviii dxlix dli}^{dlii dliii}. Die Fortsetzung von Insulin-Infusionen, insbesondere beim Absetzen der Ernährungsmaßnahmen, wurde als Risikofaktor für eine Hypoglykämie identifiziert^{dliiv}. Eine ausgewogene Ernährung könnte mit einem reduzierten Risiko für eine Hypoglykämie verbunden sein^{dlii}. Eine Hyperglykämie und Glukose-Variabilität scheint nicht im Zusammenhang mit erhöhten Mortalitätsraten bei Diabetes-Patienten im Vergleich zu Nicht-Diabetes-Patienten zu stehen^{dlii dliii dliiii}. Patienten mit Diabetes und chronischer Hyperglykämie, Niereninsuffizienz im Endstadium könnten höhere Blutzucker-Wertebereiche benötigen^{dlix dlix}.
--	---

O.3	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach Evidenzqualität niedrig	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.	
	SSC-Leitlinienadaptation	
	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), Pao₂ und Medikamenten^{dlxi}. Die Plasma-Blutzuckerwerte, die durch kapilläre Blutzucker-Testverfahren ermittelt wurden, waren nachweislich potenziell ungenau, mit häufigen fehlerhaft gemessenen Erhöhungen^{dlxii dlxiii dlxiv} über alle Blutzuckerwerte hinweg, insbesondere jedoch in den hypoglykämischen und hyperglykämischen Wertebereichen^{dlxv} und bei Schockpatienten (die Vasopressoren erhalten)^{dlxi}. 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^{dlxiii}. 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.^{dlxvi} 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^{dlxvii}. 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 engmaschigeren glykämischen Kontrolle bei gleichzeitiger Reduzierung des Risikos einer Hypoglykämie führen^{dlxviii dlxix}. 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.
--	--

Bicarbonate Therapy

Recommendations

71. For adults with septic shock and hypoperfusion-induced lactic acidemia, we **suggest against** using sodium bicarbonate therapy to improve hemodynamics or to reduce vasopressor requirements.

Weak recommendation, low quality of evidence.

72. For adults with septic shock, severe metabolic acidemia ($\text{pH} \leq 7.2$) and AKI (AKIN score 2 or 3), we **suggest** using sodium bicarbonate therapy.

Weak recommendation, low quality of evidence.

Rationale

The previous guidance was based on two small, blinded crossover RCTs that compared equimolar saline vs sodium bicarbonate in patients with lactic acidosis and failed to reveal any difference in hemodynamic variables or vasopressor requirements (^{526,527}). A weak recommendation was made against the use of bicarbonate therapy to improve hemodynamics or to reduce vasopressor requirements in patients with hypoperfusion-induced lactic acidemia with $\text{pH} \geq 7.15$.

Our literature search identified one new RCT (⁵²⁸). In this multicenter trial, 400 patients with severe metabolic acidemia ($\text{pH} \leq 7.20$) were randomly allocated to receive IV 4.2% sodium bicarbonate with the aim of achieving an arterial pH of 7.3, or control (no bicarbonate). No between-group difference was observed in the primary outcome of a composite of 28-day mortality and organ failure at day 7. However, hypernatremia, hypocalcemia, and metabolic alkalosis were observed more frequently in those randomized to bicarbonate. In the subgroup of patients with AKI defined as AKI Network (AKIN) stage 2 or 3 at randomization (182/389–47%), lower mortality was observed with bicarbonate therapy: control 57/90 (63%), bicarbonate (42/92, 46%), absolute risk reduction (ARR) –17.7% (–33.0 to –2.3), $p = 0.016$. There was a significant differential effect between patients with an AKIN score of 2 or 3 compared with those with a score of 0–1 (p value for heterogeneity = 0.023).

Q. Bicarbonattherapie

Q.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad schwach	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 $\geq 7,15$ abgesehen wird	
Evidenzqualität moderat		
	SSC-Leitlinienadaptation	
	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 ^{dlxx dlxxi}. 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 Mesenterischämie. Die Bicarbonat-Verabreichung war mit einem Natrium- und Volumenanstieg und einem Anstieg des Laktats und Paco_2 sowie einem Rückgang des ionisierten Serum-Kalziums verbunden. Die

Sepsis was present in 61% (238/389) of patients at the time of randomization. No differential effect was observed between patients with vs without sepsis. The outcomes of patients with both sepsis and AKI were not reported. Overall, the quality of evidence is low (Supplemental Digital Content: Appendix 5). The summary of judgements supported a weak recommendation against the intervention. The 2016 recommendation is essentially unchanged. However, when considering the subset of patients with septic shock, severe metabolic acidosis and AKI, the balance of effects probably favors IV bicarbonate. A weak recommendation for the use of IV bicarbonate in this population was made.

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.

Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis

Recommendations

64. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** using pharmacologic VTE prophylaxis unless a contraindication to such therapy exists.

Strong recommendation, moderate quality of evidence.

65. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** using low molecular weight heparin (LMWH) over unfractionated heparin (UFH) for VTE prophylaxis.

Strong recommendation, moderate quality of evidence.

66. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using mechanical VTE prophylaxis in addition to pharmacological prophylaxis, over pharmacologic prophylaxis alone.

Weak recommendation, low quality of evidence.

Rationale

Critically ill patients are at risk for deep vein thrombosis (DVT) as well as pulmonary embolism (PE). The incidence of DVT acquired in the ICU may be as high as 10%⁽⁴⁹⁷⁾, the incidence of acquired PE may be 2%–4%^(498,499).

No new RCT evidence was identified. Our previous meta-analysis demonstrated a significant reduction in both DVT and PE and no increase in bleeding complications. On balance, the effect favors the intervention with a moderate quality of evidence. The cost of intervention is not large, and it is likely feasible in countries with low- and middle-income economies. These judgements support a recommendation for the use of pharmacologic venous thromboembolism (VTE) prophylaxis unless a contraindication exists. The recommendation is unchanged from the 2016 guidelines.

Our literature review found no new RCT evidence comparing the administration of low molecular weight heparin (LMWH) to unfractionated heparin (UFH). The prior meta-analysis demonstrated significantly lower rates of DVT following the administration of LMWH compared to UFH (RR, 0.84; 95% CI, 0.71–0.98). No difference in the rates of clinically significant bleeding, mortality or PE were observed. The overall quality of evidence was rated as moderate: it was

R. Prophylaxe einer venösen Thromboembolie

R. 1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	Wir empfehlen eine pharmakologische Prophylaxe einer venösen Thromboembolie (VTE) mittels unfractioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularem Heparin (NMH), sofern keine Kontraindikationen in Bezug auf die Verwendung dieser Wirkstoffe vorliegen.	
Evidenzgrad moderat		SSC-Leitlinienadaptation
	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 %^{dlxxii}, während die Inzidenz einer LAE in einem Bereich von 2-4 % liegt.^{dlxxiii dlxxiv} 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 unfractioniertem 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

downgraded for imprecision. It was determined that the balance of overall effects favored LMWH over UFH. Any difference in resources required between the two interventions was considered negligible, and LMWH administration was feasible and applicable in countries with low- and middle-income economies. Further, LMWH may have greater consumer acceptance as it requires only one subcutaneous injection daily. These judgements support a recommendation for the use of LMWH over UFH for VTE prophylaxis in patients with sepsis or septic shock. This recommendation is unchanged from the 2016 guidelines.

Combined pharmacologic prophylaxis and mechanical prophylaxis with intermittent pneumatic compression (IPC) and/or graduated stockings may offer another option for patients with sepsis and septic shock. In the 2016 guidelines, a suggestion to use combination therapy whenever possible, was based on indirect and imprecise data (^{12,13}). Our literature search identified one new RCT that compared the combination of mechanical and pharmacological prophylaxis to pharmacological prophylaxis alone (⁵⁰⁰).

The PREVENT study randomized 2003 critically ill patients to intermittent pneumatic calf compression alone or in combination with pharmacological prophylaxis (⁵⁰⁰). No difference in mortality (RR, 0.98; 95% CI, 0.84–1.13), or the rates of DVT and PE were observed. No difference in lower extremity ischemia was demonstrated. The study was downgraded during the quality assessment for imprecision. For the outcome of mortality, the quality was assessed as moderate; for other outcomes it was further downgraded for risk of bias.

It was judged that any effects of the intervention (mechanical prophylaxis in addition to pharmacologic), either beneficial or undesirable, were likely trivial (Supplemental Digital Content: Appendix 5). However, there are resource implications and costs associated with the use of mechanical VTE prophylaxis. These, together with the lack of any effect on a patient centered outcome support a weak recommendation against the use of the combination of mechanical and pharmacologic prophylaxis.

It is acknowledged that in some patients with sepsis and septic shock pharmacologic prophylaxis may be contraindicated. These patients may benefit from mechanical VTE prophylaxis. No data for this population exist. Further research is indicated.

erreichen.^{dlxxiv} 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.^{dlxxv} 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.^{dlxxvi} 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
	Wir geben keine Empfehlung für die Bevorzugung von NMH gegenüber UFH zur VTE-Prophylaxe ab.	
	DSG-Leitlinienstellungnahme	
	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^{dlxxiv}, 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.^{dlxxvii}

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^{dlxxvi} 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.^{dlxxviii} 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 (517^{dlxxxix}). 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.^{dlxxx} 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; $p=0,024$).^{dlxxxii} 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.^{dlxxxiii} 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.^{dlxxxiii} 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.^{dlxxxiv} 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.^{dlxxxv}

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.^{dlxxxvi} Eine erste Meta-Analyse aus dem Jahr 2006 konnte bei intensivpflichtigen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 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.^{dlxxxvii} 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 30ml/min bei Aufnahme auf die ITS, kam es jedenfalls zu keiner relevanten Bioakkumulation von Dalteparin.^{dlxxxviii} Ebenso wurde in der sog. DIRECT-Studie^{dlxxxix} 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.^{dx} 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^{dx}, 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.^{dxci} 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)^{dxcii} 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)“^{dxciij}, 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 schwach	Wir schlagen eine Kombination aus einer pharmakologischen VTE-Prophylaxe und einer mechanischen Prophylaxe vor, wann immer dies möglich ist.	
Evidenzgrad niedrig		SSC-Leitlinienadaptation
	Konsensstärke: 100 %	

Begründung: Die Kombination aus pharmakologischer VTE-Prophylaxe und mechanischer VTE-Prophylaxe mittels intermittierender pneumatischer Kompression (IPK) und/oder medizinischen Thromboseprophylaxestripfen (MTPS) ist eine Option bei kritisch erkrankten Patienten mit Sepsis oder septischem Schock. Ein Cochrane-Review^{dxciiv} 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^{dxcv}. 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.^{dx cvi dx cvii} 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.^{dx cviii dx cxix} 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 schwach Evidenzgrad niedrig	Wir schlagen eine mechanische VTE-Prophylaxe vor, wenn eine pharmakologische VTE-Prophylaxe kontraindiziert ist.	
	SSC-Leitlinienadaptation	
	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. Bislang 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.^{dc dci} 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.^{dcii} 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.
--	---

Stress Ulcer Prophylaxis

Recommendation

63. For adults with sepsis or septic shock, and who have risk factors for gastrointestinal (GI) bleeding, we **suggest** using stress ulcer prophylaxis.

Weak recommendation, moderate quality of evidence.

Rationale

Stress ulcers develop in the gastrointestinal (GI) tract of critically ill patients and can be associated with significant morbidity and mortality (⁴⁹³). In 2016, this guideline recommended stress ulcer prophylaxis for patients with risk factors (^{12,13}). Our literature search identified one new RCT (⁴⁹⁴) and the meta-analysis from the previous guideline was updated. This demonstrated no effect on mortality (RR, 1.01 95% CI, 0.93–1.10) and a reduction in GI hemorrhage (RR, 0.52 95% CI, 0.45–0.61). A sensitivity analysis including only trials at low risk of bias provided similar results. No increase in *Clostridioides difficile* colitis or pneumonia was observed. However, it was noted that the most recent (and largest) RCT did not demonstrate any effect of pantoprazole versus placebo on 90-day mortality and a composite outcome of clinically important events (⁴⁹⁴). A recent meta-analysis published since the finalization of the literature searches has suggested that there is a higher risk of recurrent *Clostridioides difficile* infections with proton pump inhibitors (⁴⁹⁵). Overall, it was judged that the evidence probably favored the administration of stress ulcer prophylaxis. This is driven by a modest reduction in gastrointestinal hemorrhage for which there is moderate quality of evidence (Supplemental Digital Content: Appendix 5). While no adverse effects were observed, the quality of evidence for these outcomes was low. Stress ulcer prophylaxis is relatively inexpensive, requires limited resources and is applicable to countries with low-income economies. These judgements support a weak recommendation for the use of stress ulcer prophylaxis in at-risk patients. This represents a downgrading of the strong recommendation based on low-quality evidence made in 2016. A recent systematic review evaluated risk factors for clinically important GI bleeding (⁴⁹⁶). After excluding high risk of bias studies, risk factors included: coagulopathy

S. Stressulkusprophylaxe

S.1	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	Wir empfehlen, dass Patienten mit Sepsis oder septischem Schock, bei denen Risikofaktoren für gastrointestinale (GI) Blutungen vorliegen, eine Stressulkus-prophylaxe erhalten.	
Evidenzgrad niedrig		SSC-Leitlinienadaptation
	Konsensstärke: 100 %	

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

S.3	Empfehlung	2018
-----	------------	------

(relative effect (RE) 4.76; 95% CI, 2.62-8.63), shock (RE 2.60; 95% CI, 1.25-5.42), and chronic liver disease (RE 7.64; 95% CI, 3.32-17.58). The effect of mechanical ventilation on clinically important bleeding was unclear (RE 1.93, 0.57-6.50, very low certainty).	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1227 193 1458 368" rowspan="2">Expertenkonsens</td><td data-bbox="1458 193 2087 312">Wir empfehlen, dass Patienten ohne Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen keine Stressulkusprophylaxe erhalten.</td></tr> <tr> <td data-bbox="1458 312 2087 368">SSC-Leitlinienadaptation</td></tr> <tr> <td data-bbox="1227 368 1458 432"></td><td data-bbox="1458 368 2087 432">Konsensstärke: 100 %</td></tr> </table>	Expertenkonsens	Wir empfehlen, dass Patienten ohne Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen keine Stressulkusprophylaxe erhalten.	SSC-Leitlinienadaptation		Konsensstärke: 100 %
Expertenkonsens	Wir empfehlen, dass Patienten ohne Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen keine Stressulkusprophylaxe erhalten.					
	SSC-Leitlinienadaptation					
	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.^{dciii} 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.^{dciv} Die stärksten klinischen Prädiktoren des gastrointestinalen Blutungsrisikos bei kritisch kranken Patienten sind eine mechanische Beatmung über einen Zeitraum von > 48 Stunden und eine Koagulopathie.^{dcv} 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.^{dcvi} 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^{dcvii dcviii dcix dcx}. Ein systematisches Review und eine Meta-Analyse von 20 RCTs untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der Stressulkusprophylaxe.^{dcxi} 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 Stressulkusprophylaxe 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 (^{dcxii}). Bei Indikation für eine Stressulkusprophylaxe 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 ^{dcv}; daher ist die Nutzung dieser Datenbasis als Informationsgrundlage für unsere Empfehlungen gerechtfertigt. Basierend auf der verfügbaren Evidenz überwiegt der erwünschte Nutzen einer Stressulkusprophylaxe das unerwünschte Risiko; daher haben wir eine starke Empfehlung für die Nutzung einer Stressulkusprophylaxe 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 Stressulkusprophylaxe 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. ^{dcxiii dcvii dcviv} ^{dcxv dcvvi} 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).^{dcxvi} Frühere Meta-Analysen^{dcxvii dcxviii} und eine aktuelle methodologisch hochwertige sog. Netzwerk-Meta-Analyse von 57 RCTs (N= 7.293 Patienten)^{dcxix} 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.^{dcxx dcxxi} 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.^{dcxxii} Auch die Pilotstudie von Selvanderan et al. an 241 kritisch kranken beatmeten und enteral ernährten Patienten kam zu übereinstimmenden Ergebnissen.^{dcxxiii} 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).^{dcxxiv} 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).
--	---

Vitamin C

Recommendation

70. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using IV vitamin C.

Weak recommendation, low quality of evidence.

Rationale

Vitamin C is known to have anti-inflammatory properties (⁵²⁰). In 2017, a single center before and after study reported shorter duration of vasopressor therapy and lower mortality following the administration of combination of high dose vitamin C, hydrocortisone, and thiamine to patients with sepsis and septic shock (⁵²¹). Our literature review found one systematic review and meta-analysis (⁵²²) (containing six RCTs) and one additional RCT (⁵²³).

Our updated analysis (Supplemental Digital Content: Appendix 5) included seven RCTs (416 critically ill patients). The use of vitamin C did not reduce mortality compared to usual care (RR, 0.79; 95% CI, 0.57 to 1.1, low quality). One study reported reduced vasopressor use at 168 hours (⁵²³). Of the patients alive at 7 days, 22% (16/72) administered vitamin C remained on vasopressor therapy compared to 10% (6/59) of controls.

Subsequent to the censor date for our literature search, the results of two additional RCTs of Vitamin C versus placebo were published (^{524,525}). In the study by Fujii et al (⁵²⁴), 211 adults with septic shock were randomized to the combination of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone. The authors reported no difference for the primary outcome of time alive and free of vasopressors up to 168 hours between the intervention and control group (median 122.1 hr [IQR, 76.3–145.4 hr] vs 124.6 hr [IQR, 82.1–147 hr]; $p = 0.83$). Ninety-day mortality was 28.6% (30/105) in the vitamin C group, and 24.5% (25/102) in the control group (HR, 1.18; 95% CI, 0.69 to 2.0). In the study by Moskowitz et al (⁵²⁵), 200 patients were randomized to a combination of vitamin C, hydrocortisone and

KEINE Empfehlung

thiamine vs placebo. No difference in the primary outcome of mean SOFA score at 72 hours post enrollment was observed. At 30 days, 34.7% (35/101) of patients randomized to combination therapy had died vs. 29.3% (29/99) randomized to placebo (HR, 1.3; 95% CI, 0.8–2.2; $p = 0.26$). When these data are added to our meta-analysis, the point estimate for mortality becomes RR, 0.9 (95% CI, 0.69–1.18: low quality).

The overall size of any desirable effect was judged as small with a low quality of evidence (Supplemental Digital Content: Appendix 5). There are limited available data of any undesirable effects: it was noted that the point estimate of the HR for 90-day mortality in the largest RCT (⁵²⁴) was 1.18 (95% CI, 0.69–2.00) i.e., favoring the control group. The balance of effects was accordingly judged as favoring neither the intervention nor the comparator. The intervention itself requires limited resources and is feasible in low- and middle-income economies.

The panel issued a weak recommendation against the use of vitamin C in patients with sepsis and septic shock. The results of ongoing RCTs may influence the quality of evidence and future updates of the guidelines.

NO recommendation**N. Sedierung und Analgesie**

N.1	Empfehlung	2018
Expertenkonsens	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.	
	SSC-Leitlinienadaptation; Zusätzliche DSG-Ergänzung	
	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.^{dcxxv dcxxvi} 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.^{dcxxvii dcxxviii} Eine andere Option für die systematische Begrenzung des Einsatzes von Sedierungsmaßnahmen ist die bevorzugte Verabreichung von intermittierend anstelle von

	kontinuierlich verabreichten Sedativa.^{dcxxix dcxxx} Eine tägliche Sedationsunterbrechung (Daily Sedation Interruption, DSI) war mit verbesserten Ergebnissen in einer monozentrischen randomisierten Studie im Vergleich zur Standardbehandlung verbunden.^{ccclv} 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.^{dcxxxi} 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.^{dcxxxii} 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.^{dcxxxiii} Weiterhin kann die Nutzung von schnell wirkenden Medikamenten, wie z.B. Propofol und Dexmedetomidin, zu besseren Ergebnissen führen als die Verwendung von Benzodiazepinen.^{dcxxxiv dcxxxv} ^{dcxxxvi} 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.^{dcxxxvii} 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 ungegradetes 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.^{dcxxxviii} 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.
--	---

LONG-TERM OUTCOMES AND GOALS OF CARE

Patients who survive a protracted period of ICU care for sepsis typically face a long and complicated road to recovery. There will not only be physical rehabilitation challenges to overcome but also great uncertainty about the way to organize and coordinate care, both to promote recovery/avoid complications/recurrence and to ensure care is matched to patient and family goals of care.

There is broad consensus that the current healthcare system is likely falling short of what optimal care during the recovery period might look like for this patient population. However, generating a robust evidence base upon which to make concrete recommendations about changes in the care paradigm has proven to be extraordinarily difficult. Some of the difficulties relate to:

- not all patients are the same, and understanding which patients ought to receive which interventions is very poor;
- not all healthcare delivery systems are the same—even within one system, some patients may be very well supported while others may not—really complicating what ‘control’ care looks like;
- lack of understanding about dosing and intensity of many of the proposed interventions, and when and whether they should be combined in packages is generally missing.

While these issues of patient heterogeneity, variable control care, and lack of understanding about ideal configuration of interventions are protean, they are exquisitely true in this setting: while two ICUs may be different, each ICU discharges patients into a broad and variable milieu of settings. The variation in both ICU and post-ICU management of critically ill patients increases the complexity of understanding and defining best practice.

Thus, putting all this together, there are some overarching conceptual features about ‘best practice’ that the panel endorses, recognizing, however, that the nature, timing, and combination of these broad aspects of care may vary, and strong unambiguous evidence for the ‘how to’ for these things is often going to be lacking.

DSG 2025 – BEHANDLUNGSZIELE UND SPÄTFOLGEN

	Arbeitsgruppe (AG)	Themen (Stichworte)	Empfehlungen (n)	Koordinatoren (AG-chair)	Arbeitsgruppenmitglieder (AG-member)	Literaturrecherche, Evidenzprofile (LL-Methodik), Textredaktion (AG-chair)	Konsentierung (LL-Gruppe)
8	AG Behandlungsziele und Spätfolgen	Palliativkonzepte, Delir, PTBS, kognitive Dysfunktion, CIP/CIM	5	Herwig Gerlach, Sascha David	Hubertus Axer, Jenny Rosendahl, Babila Janusan, Stefan Schaller	Q4 2024	Q1 2025

U. Setzen von Behandlungszielen

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

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

Goals of Care

Recommendations

74. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** discussing goals of care and prognosis with patients and families over no such discussion.

Best practice statement.

75. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** addressing goals of care early (within 72 hours) over late (72 hours or later).

Weak recommendation, low-quality evidence.

76. There is insufficient evidence to make a recommendation for any specific standardized criterion to trigger goals of care discussion.

Rationale

Patients with sepsis or septic shock are at high risk of multi-organ failure, long-term functional sequelae, and death. Some patients may accept any and all treatments for their condition, but others may consider limitations depending on prognosis, invasiveness of interventions, and predicted quality of life (QoL). A discussion of goals of care and prognosis is essential to determine which treatments are acceptable and those interventions that are not desired⁽⁵³⁶⁾.

There were no studies identified that compared discussions of goals of care and prognosis versus no such discussion in critically ill or septic patients. While advance care planning in patients with life-limiting illness may reduce use of life-sustaining treatments, it may also increase use of hospice and palliative care, and improve concordance between treatment and patient values⁽⁵³⁷⁾. The relevance of advance care planning for future health needs to goals of care discussions at the time of a critical illness is unclear. Despite lack of evidence, the panel recognized that discussion of prognosis and exploration of goals of care with patients and/or family is a necessary precondition to determine patient treatment preferences and providing value-concordant care. Thus, the panel made a best practice recommendation to discuss goals of care and prognosis with patients and families. The timing of discussions of goals of care and prognosis in the ICU was addressed in

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^{dcxxxix}, insbesondere weil falsche Erwartungen bezüglich der Prognose bei den Angehörigen häufig vorkommen^{dcxi}. Eine nicht-vorteilhafte, vollumfängliche, lebensverlängernde ITS-Behandlung steht nicht im Einklang mit dem Setzen von Behandlungszielen.^{dcxli dcxlii} 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.^{dcxliii dcxliv} 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.^{Fehler! Textmarke nicht definiert. dcxlv dcxlvii}

Die Palliativversorgung wird zunehmend als wesentlicher Bestandteil einer umfassenden Versorgung von kritisch erkrankten Patienten anerkannt, und zwar unabhängig von der Diagnose oder der Prognose.^{dcxlviii} 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

one study where 26% of patients had infection or sepsis as a primary diagnosis (⁵³⁸). A multicomponent family support intervention included a meeting at 48 hours after ICU admission that included discussion of goals of care and prognosis. The support intervention did not affect family psychological outcomes but did improve perceived quality of communication and perception of patient- and family-centeredness of care. A reduction in ICU length of stay was noted, yet it is unknown if the reduction is due to increased mortality. Based on this study, early (within 72 hours of ICU admission) discussion of the goals of care is suggested.

We identified several studies exploring the use of specific criteria to trigger a goals of care discussion in critically ill patients, though none report the proportion of patients with sepsis or septic shock. Conflict over values-based treatment was used to trigger ethics consultation in the intervention group in three randomized ICU studies (^{539–541}). Reductions in ICU and ventilator days in intervention patients who died before hospital discharge were found in two studies (^{539,540}), and the third study found overall shorter ICU and hospital stay in the ethics consultation group (⁵⁴¹). Ethics consultation did not affect overall mortality in any study. Duration of mechanical ventilation and duration of ICU stay were used to trigger specific interventions in two randomized studies (^{542,543}). The study by Carson et al randomized patients after 7 days of mechanical ventilation to a group receiving an informational brochure, and two family meetings with palliative care specialists to address goals of care or a group receiving an informational brochure and meetings led by the ICU team (⁵⁴³). Palliative care meetings failed to show benefit in decreasing anxiety and depression in surrogate decision makers in the intervention group but did increase post-traumatic stress disorder (PTSD) symptoms. There was no benefit demonstrated on family satisfaction, ICU days, or hospital days. Andereck et al randomized patients after 5 days or more in a medical-surgical ICU to proactive ethics consultation versus usual care (⁵⁴²). Ethics consultation did not result in a reduction in ICU stay, hospital stay, or life-sustaining treatments in patients who did not survive to discharge. Neither study demonstrated an effect of interventions on mortality. One study (⁵⁴⁴) investigated the use of an automated early warning system alert in patients hospitalized on medical units (27% with infection). The early warning system did not impact hospital mortality or hospital length of stay but did reduce ICU transfers and ICU length of stay and increased documentation of

von angemessenen Zielen für die lebenserhaltenden Maßnahmen.^{dcxlviii}
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.^{dcxlix}

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.^{dcl} 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.^{dcli}

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.^{dclii dcliii dcliv dclv}

advance directives and resuscitation status compared to the usual care group. Given the variety of triggers used in these studies and the lack of superiority of any single trigger, no recommendation can be made for specific criteria to initiate a goals of care discussion. The timing of and triggers for such discussions should take into consideration the current condition of the patient, premorbid health and QoL, prognosis, response to treatment, interventions under consideration, anticipated QoL following treatment, availability of resources, and readiness and ability of the patient or family to engage in the discussion. Public members judged it important to assess patient and family understanding of the information provided in goals of care discussion and for a member of the care team to check with them to determine if further explanations are needed. Additional input included the recommendation that a goals of care discussion should take into consideration chronic medical conditions in addition to sepsis.

Palliative Care

Recommendations

77. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** integrating principles of palliative care (which may include palliative care consultation based on clinician judgement) into the treatment plan, when appropriate, to address patient and family symptoms and suffering.

Best practice statement.

78. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** routine formal palliative care consultation for all patients over palliative care consultation based on clinician judgement.

Weak recommendation, low-quality evidence.

Rationale

While the goal of treating most patients with sepsis or septic shock is to improve survival, some patients have significant comorbidities that may be life limiting or significantly impair QoL. Palliative (supportive) care may be particularly helpful in patients with sepsis who are not responding to treatment or for whom sepsis is an end-stage manifestation of their underlying chronic illness. Studies have evaluated

palliative care interventions in the ICU but not specifically in patients with sepsis (^{543,545–548}). However, indirect evidence from these studies was judged likely to apply to patients with sepsis.

Criteria for patient inclusion and the interventions in these studies demonstrate significant heterogeneity. Inclusion criteria for ICU patients consisted of mechanical ventilation for 7 days (⁵⁴³), high risk on a palliative care screen (⁵⁴⁸), physician determination that care should not be escalated or care should be withdrawn (⁵⁴⁵), physician belief that the patient would die in a few days (⁵⁴⁷), or death in the ICU or within 30 hours of transfer out of the ICU (⁵⁴⁶). Interventions comprised formal palliative care consultation (^{543,545,548}), a complex quality improvement project to improve end-of-life care (⁵⁴⁶), and a planned end-of-life conference conducted by intensivists according to specific guidelines along with a bereavement brochure (⁵⁴⁷). Various outcome measures are reported but none of the studies evaluated critical patient-centered outcomes such as QoL, physical or cognitive recovery, psychological outcomes, or symptoms. Only one study with a structured palliative care intervention (⁵⁴⁷) demonstrated a beneficial effect of lower prevalence of anxiety and depression symptoms and PTSD symptoms in family members 90 days after the patient's death. In contrast, Carson et al. found an increase in PTSD symptoms in family surrogate decision makers with palliative care consultation (⁵⁴³). Palliative care interventions had no significant impact on family satisfaction with care, ICU length of stay (^{543,545–548}), hospital length of stay (^{543,545,548}), or mortality (^{543,545,548}).

Overall evidence for routine formal palliative care interventions in ICU patients is of low quality and provides mixed evidence of benefit. Thus, the panel suggests against routine formal palliative care consultation for all patients with sepsis or septic shock, instead using clinician judgment to determine which patients and families may benefit from a palliative care consultation.

Despite the lack of evidence for formal palliative care consultation, the panel and public members judged that the principles of palliative care, whether instituted by palliative care specialists, intensivists or other clinicians are essential to address symptoms and suffering in patients and their families. Therefore, the panel made a best practice statement recommending incorporation of palliative care principles in the care of patients with sepsis and septic shock.

Peer Support Groups

Recommendation

79. For adult survivors of sepsis or septic shock and their families, we **suggest** referral to peer support groups over no such referral.

Weak recommendation, very low quality of evidence.

Rationale

Peer support groups have been used to enhance recovery from illness when survivors have long-lasting disability but have only recently been used in critical care and sepsis (^{549–551}). With increased recognition of post-intensive care syndrome (PICS) in survivors of critical illness and their families, peer support represents a patient-centered approach to improve long-term outcomes (^{552,553}). Public members suggested that referral to an individual peer support person during the sepsis hospitalization may provide a means of support and hope for recovery while referring sepsis survivors and their families to a peer support group may help them regain functional and emotional health.

Models of peer support are numerous and include community-based in person or virtual peer support; outpatient ICU follow-up clinics (with or without psychologist support); within-ICU peer support; and individual peer mentors (⁵⁵¹). We did not identify sufficient studies to allow for meta-analysis. Four observational studies examined the impact of peer support groups on ICU patients, though they were not specific to sepsis patients. These studies evaluated the impact of peer support in ICU survivors from a surgical ICU (⁵⁵⁴), two general ICUs (^{555–557}) and two cardiac ICUs (^{555,558}). Group models varied, with facilitated in-person (^{554,557}), group-based integrated with rehabilitation (^{555,556}) or a “buddy” with a former patient-to-patient program (⁵⁵⁸). In several qualitative studies, ICU survivors described peer support as a helpful aid to recovery (^{559–563}). Three qualitative studies identified two common themes of peer support, 1) benefit of knowing that others shared similar experiences and 2) benefit of shared coping with others (⁵⁶⁴).

Overall quality of evidence was judged to be very low for the impact of peer support groups on outcomes. No studies described costs associated with support groups,

Keine Empfehlung

which will vary given the model and resource availability. Research evaluating support groups is needed with at least two RCTs planned (^{564–566}). Despite the very low certainty of evidence, the panel made a weak recommendation in favor of referring patients and families to peer support, which will increase the equity of access to such services. As individuals who receive referral to peer support have the choice to participate or not (based on personal preference, timing, location, functional status, and resources required) a weak recommendation provides an opportunity to access support for sepsis survivors who otherwise may not know where to turn (⁵⁵²).	
--	--

Transitions of Care Recommendations 80. For adults with sepsis or septic shock, we suggest using a handoff process of critically important information at transitions of care, over no such handoff process. <i>Weak recommendation, very low-quality evidence.</i> 81. There is insufficient evidence to make a recommendation for the use of any specific structured handoff tool over usual handoff processes. Rationale Transitions of care are prone to communication errors, which have been identified as a barrier to the timely detection and management of sepsis ⁽⁵⁶⁷⁾. Improving handoff at transitions in care represents an opportunity to improve patient outcomes across the entire spectrum of sepsis care, from hospitalization to return to the community. We did not identify any studies specifically evaluating patients with sepsis. Structured handoff interventions for critically ill patients have been evaluated at many transitions of patient care (ED/ICU, OR/ICU, ICU/ward, and hospital/home). The majority are observational pre-post studies and report process measures such as completeness and accuracy of communication rather than clinical outcomes. There were insufficient data to allow for meta-analysis. A single RCT using a stepped-wedge design in eight ICUs evaluated the impact of a standardized handoff process, finding no effect upon duration of mechanical ventilation, ICU length of stay or duration of handover ⁽⁵⁶⁸⁾. Observational studies of structured handoff process have demonstrated mixed effects, with some finding reductions in unexpected clinical events ⁽⁵⁶⁹⁾, or ICU readmission ^(570,571) and others without impact upon length of stay ⁽⁵⁷²⁾, mortality ^(572,573) or hospital readmission ^(572,573). Overall quality of evidence was judged to be very low. While it is unclear whether structured handoffs impact important patient outcomes, many sepsis interventions and tests are time-dependent and communication failures may increase the	Keine Empfehlung
--	--------------------------------

chances of critical medical errors. Structured handoff processes appear to result in more complete and accurate transfer of information, without any undesirable effects. Thus, despite the low certainty of evidence, the panel made a weak recommendation in favor of structured handoff processes at transitions of care. Of the structured handover tools studied, none specifically applies to sepsis. Given the wide variety of hospital staffing models, medical records, and discharge processes, along with the lack of evidence to recommend any one tool over another, the panel chose to make no recommendation for a specific structured handover tool.	
---	--

Screening for Economic or Social Support	Keine Empfehlung
Recommendation 82. For adults with sepsis or septic shock and their families, we recommend screening for economic and social support (including housing, nutritional, financial, and spiritual support), and make referrals where available to meet these needs. <i>Best practice statement.</i>	
Rationale Nonmedical social needs and potentially modifiable factors such as economic and social support largely influence health outcomes. While survival from sepsis is improving, long-term health requires survivors to have the resources to recover and thrive. Notably, critically ill patients have a decline in socio-economic status (SES) after their illness ⁽⁵⁷⁴⁾. Many observational studies describe the relationship between various socioeconomic supports and patient outcomes that suggest that low SES, substance abuse and poor nutritional status lead to poor outcomes, and that critical illness itself results in lower SES post-illness. Additionally, living in neighborhoods with low SES is associated with an increased risk of sepsis ⁽⁵⁷⁵⁾, community-acquired bacteremia ⁽⁵⁷⁵⁾ and death from bacteremia ⁽⁵⁷⁶⁾ and worse outcomes ⁽⁵⁷⁷⁾. Racial disparities in sepsis ⁽⁵⁷⁸⁾ are at least partially explained by living in medically underserved neighborhoods ⁽⁵⁷⁹⁾. Screening for economic and social support may help reduce these inequities. Although socioeconomic screening is considered part of standard clinical practice, all clinical teams in many settings may not do it. This may be particularly true in the critical care setting where patients are often unable to communicate, and social determinants of health may not be addressed during management of the acute illness. No studies were identified comparing screening versus no screening for economic and social support. Furthermore, it is unlikely that many research studies would be conducted, since locally available social needs and supports vary. In LMIC where resources are limited, needs may be vast. Despite these variations, social and economic screening may identify challenges that sepsis survivors are experiencing,	

allowing clinicians to identify potential resources and referrals, which can assist to improve long-term health outcomes.	
---	--

Sepsis Education for Patients and Families

Recommendation

83. For adults with sepsis or septic shock and their families, we **suggest** offering written and verbal sepsis education (diagnosis, treatment, and post-ICU/post-sepsis syndrome) prior to hospital discharge and in the follow-up setting.

Weak recommendation, very low-quality evidence.

Rationale

Almost 40% of sepsis survivors are re-hospitalized within 3 months, often for preventable conditions⁽⁵⁸⁰⁾, contributing to increased healthcare costs⁽⁵⁸¹⁾. Given the risk of post-sepsis morbidity, sepsis education may have a role in the timely healthcare seeking behavior in sepsis survivors who experience complications. In an international survey of sepsis survivors from 41 countries, 45% and 63% reported dissatisfaction with sepsis education at the acute and post-acute phase, respectively⁽⁵⁸²⁾. We identified six RCTs that evaluated educational interventions for critically ill patients and their families^(583–588). Only one specifically studied patients with sepsis⁽⁵⁸⁸⁾, evaluating a complex intervention, which included education along with primary care follow-up and post-discharge monitoring. Varied education methods were employed, including delivery by trained nurses^(586,588), multimedia nursing education⁽⁵⁸⁵⁾, information booklets developed by nurses⁽⁵⁸⁴⁾, a family information leaflet⁽⁵⁸³⁾, and informational videos with accompanying web-based content⁽⁵⁸⁷⁾. These studies provided limited data for review. ICU education did not appear to impact patients' anxiety and depression^(584,586,588), but did improve families' satisfaction with care⁽⁵⁸³⁾. The panel judged that education would likely have variable acceptability, as a qualitative study showed that patients who survived sepsis had diverse viewpoints ranging from appreciating the education about sepsis to not being able to recall the education session, to even disliking it as a reminder of the severity of their condition⁽⁵⁸⁷⁾. Based on these data and feedback from the public panel, we suggest that multiple opportunities for education be offered prior to hospital discharge and in the follow-up setting, taking into account the patients'

Keine Empfehlung

and/or families' readiness to process information. Sepsis education is regarded as a low cost intervention and feasible, even in low-resource settings, as a number of online and published sepsis education resources exist (⁵⁸⁹). Future studies are needed to better understand the effects, the cost-effectiveness, and the optimal approach for educating patients and families after sepsis.	
--	--

Shared Decision Making Recommendation 84. For adults with sepsis or septic shock and their families, we recommend the clinical team provide the opportunity to participate in shared decision making in post-ICU and hospital discharge planning to ensure discharge plans are acceptable. <i>Best practice statement.</i> Rationale Shared decision making (SDM) is a process in which health professionals, patients and their caregivers collaborate in making decisions about a patient's care options⁽⁵⁹⁰⁾. This patient-centered approach may be less routinely used in post-ICU and hospital discharge planning than in other aspects of acute patient care. No studies were identified that compared SDM with other types of ICU or hospital discharge planning. Despite the lack of evidence, SDM in discharge planning as in other care decisions is more likely to result in decisions consistent with the values and preferences of the patient and family. Patient and family involvement in discharge planning may also increase family satisfaction. A small study of ICU relatives found that anxiety and depression rates were lower in those who preferred an active role or shared responsibility in decision-making compared to those who preferred a passive role⁽⁵⁹¹⁾. A family care conference with nursing staff at the time of discharge from the ICU resulted in lower anxiety scores for family members compared to a control group although it is not clear that families participated in SDM⁽⁵⁹²⁾. Family caregivers of critically ill patients discharged home felt overwhelmed and unprepared and had difficulty managing expectations⁽⁵⁹³⁾. Communication through SDM at the time of ICU or hospital discharge may improve support for family caregivers as communication was found to be important to decision-making for family surrogates of chronic critically ill patients⁽⁵⁹⁴⁾. Studies of tools employed to promote SDM in patients with other serious illnesses show improved patient knowledge and awareness of treatment options⁽⁵⁹⁵⁾. Due to the potential benefits of SDM and the current emphasis on patient-centered care, the opportunity for patients and/or family to participate in SDM for ICU and hospital discharge planning is recommended as a best practice statement.	Keine Empfehlung
--	--------------------------------

Discharge Planning Recommendations 85. For adults with sepsis and septic shock and their families, we suggest using a critical care transition program, compared to usual care, upon transfer to the floor. <i>Weak recommendation, very low-quality evidence.</i> 86. For adults with sepsis and septic shock, we recommend reconciling medications at both ICU and hospital discharge. <i>Best practice statement.</i> 87. For adult survivors of sepsis and septic shock and their families, we recommend including information about the ICU stay, sepsis and related diagnoses, treatments, and common impairments after sepsis in the written and verbal hospital discharge summary. <i>Best practice statement.</i> Rationale Transfer from ICU to general floor and discharge from the hospital are both vulnerable periods for patients, with high frequency of medication errors and information loss (^{596–602}). Sepsis patients, with longer than average hospitalizations and higher comorbidity burden, may be at particular risk for poor outcomes with transitions. Several studies, mostly before-and-after design, have examined the impact of critical care transition programs on reducing ICU readmission or death among patients transferred from ICU to the ward (^{597,601,603–611}). These programs have used varied models, but generally involve ICU clinicians (e.g., nurse, respiratory therapist, and/or physician) following patients daily on the wards after transferring out of the ICU for a few days or until clinically stable. Meta-analysis of these studies suggests that critical care transition programs reduce risk of in-hospital mortality and potentially reduce risk of ICU readmission. Effects on ICU workload and workflow have not been systematically examined. Public panel members were supportive of such programs, as they may provide reassurance and a sense of protection to patients after they leave the ICU.	Keine Empfehlung
---	--------------------------------

Medication reconciliation is broadly recognized to be important during patient transitions. Hospitalization and ICU admission are high-risk periods for unintentional medication error—both continuations of medications for temporary indications and unintentional discontinuations of chronic medications (^{596,599,600,602}). Medication reconciliation has been associated with fewer medication errors (^{598,612}) and may help reduce hospital readmission (^{613,614}). Given the frequency of medication changes during an ICU stay, we recommend reconciling medications at both ICU and hospital discharge. Medication reconciliation surrounding sepsis hospitalization involves getting the correct list of medications and adjusting medication dosing regularly in response to dynamic physiologic changes during and after critical illness (⁵⁸⁰). Key information from hospitalization is often missing on hospital discharge documentation (^{615–618}). Information on post-intensive care syndrome (PICS) may be provided to only one in three ICU survivors (^{550,618}). We recommend providing information about the ICU stay, sepsis diagnosis, key treatments (e.g., mechanical ventilation, dialysis), and post-ICU/post-sepsis syndrome. Public panel members stressed the importance of providing information in both verbal and written form and assessing that the information was understood. There are a growing number of online resources and informational brochures regarding “post intensive care”/“post-sepsis syndrome” (⁵⁸⁰), but more research is needed to determine the optimal approaches to providing anticipatory guidance to patients and families after critical illness (^{582,619}).	
Recommendations 88. For adults with sepsis or septic shock who developed new impairments, we recommend hospital discharge plans include follow-up with clinicians able to support and manage new and long-term sequelae. <i>Best practice statement.</i> 89. There is insufficient evidence to make a recommendation on early post-hospital discharge follow-up compared to routine post-hospital discharge follow-up.	Keine Empfehlung

Rationale

Many sepsis survivors experience short and/or long-term sequela such as cognitive and/or physical disability, with ongoing recovery persisting for months to years ⁽⁶²⁰⁾. Public panelists rated cognitive and physical recovery, psychologic symptoms in survivors and their families, QoL and readmission to the hospital and/or ICU as critically important outcomes. These outcomes were consistent with a 2019 qualitative analysis of health related QoL domains identified by sepsis survivors ⁽⁶²¹⁾. Follow-up with a provider after hospital discharge is one-step in the recovery process. Sepsis survivors are at risk for hospital readmission, which has been associated with increased mortality or discharge to hospice ^(622,623). Hospital readmission within 90 days of discharge occurs in approximately 40% of sepsis survivors and is associated with high costs ⁽⁶²⁴⁾. Additionally, sepsis survivors are at increased risk for recurrent infection, AKI and new cardiovascular events compared to patients hospitalized for other diagnoses ⁽⁵⁸⁰⁾. Observational studies in patients with congestive heart failure have associated early (within 7–14 days) post-discharge follow-up with reduced hospital readmissions ⁽⁶²⁵⁾. Among older adults, early post discharge follow-up (within 7 days) with a primary care physician was associated with lower risk of 30-day readmission ^(626,627). Three studies, one RCT ⁽⁶²⁸⁾ and two observational studies ^(629,630) evaluated early post-hospital follow-up in patients with critical illness. None of the three studies specifically evaluated a sepsis population or reported the proportion of sepsis patients. The interventions and QoL measures varied among the three studies each with severe limitations. In an analysis of older adults with severe sepsis, one study found that the combination of early home health care and a visit with a medical provider was associated with a reduced readmission risk ⁽⁶³¹⁾. There were insufficient studies to allow meta-analysis and the limited evidence is of very low quality. Despite these limitations, the panel recommends follow-up with a provider after hospital discharge to manage new impairments associated with sepsis. Due to the low quality and lack of evidence specific to sepsis, we are unable to make a recommendation for early (7–14 days) provider follow-up versus routine follow-up upon hospital discharge. Timely, coordinated resources and provider follow-up may lead to improved QoL for sepsis survivors, however further research on the impact of post-discharge follow-up is needed.

Cognitive Therapy Recommendation 90. There is insufficient evidence to make a recommendation on early cognitive therapy for adult survivors of sepsis or septic shock. Rationale Sepsis is associated with newly acquired cognitive impairment and functional disability amongst survivors ⁽⁶²⁰⁾. Long-term impairments in memory, attention, verbal fluency, decision-making and executive functioning may be linked to a variety of mechanisms such as metabolic derangements, cerebral ischemia, overwhelming inflammation, disrupted blood-brain barrier, oxidative stress, and severe microglial activation, particularly within the limbic system ⁽⁶³²⁾. A feasibility, pilot, randomized trial in general medical/surgical ICU survivors comparing usual care to an intervention of combined in-home cognitive, physical, and functional rehabilitation following discharge showed improved executive functioning at three months ⁽⁶³³⁾. Some small single center studies tested specific early cognitive therapies to enhance cognitive and overall functional recovery after critical illness ^(634,635). A proof-of-concept single-center pilot study aimed to evaluate the efficacy and safety of the use of a multi-faceted early intervention (cognitive therapy within ICU) in patients with respiratory failure and/or shock ⁽⁶³⁴⁾. ICU patients were randomized to receive either combined cognitive and physical therapy or physical therapy alone. The results demonstrated that the intervention was feasible and safe, but the study was underpowered and therefore inconclusive regarding its clinical effects on cognitive function and health-related QoL outcomes at 3-month follow-up. In addition, a prospective cohort study testing a series of cognitive training sessions starting in the ICU and continued for up to two months, found overall minimal clinical relevance as Minimum Clinically Important Difference (MID) of Montreal Cognitive Assessment (MOCA) was small, with some meaningful results in younger patients, but not in the middle-aged or older population ^(635,636). In view of these findings, the panel judged there to be insufficient evidence to make a recommendation. In centers where cognitive therapy is used, it could reasonably	Keine Empfehlung
--	--------------------------------

be continued as it is likely acceptable and feasible, but there is insufficient evidence to change practice in centers without such therapy. Further larger studies in patients with sepsis are required to determine the impact of early cognitive therapy, as well as costs and type of intervention.	
---	--

Post-Discharge Follow-Up

Recommendations

91. For adult survivors of sepsis or septic shock, we **recommend** assessment and follow-up for physical, cognitive, and emotional problems after hospital discharge.

Best practice statement.

92. For adult survivors of sepsis or septic shock, we **suggest** referral to a post-critical illness follow-up program if available.

Weak recommendation, very low-quality evidence.

93. For adult survivors of sepsis or septic shock receiving mechanical ventilation for > 48 hours or an ICU stay of > 72 hours, we **suggest** referral to a post-hospital rehabilitation program.

Weak recommendation, very low-quality evidence.

Rationale

Given the prevalence of new or worsening physical, cognitive, and emotional problems experienced by sepsis survivors (^{580,620}), we recommend assessment and follow-up for these problems after hospital discharge. There are insufficient data to suggest any specific tool to assess for these problems, and the optimal approach will vary by patient and setting. At a minimum, physicians should ask patients and families about new problems in these domains.

Post-critical illness programs have been developed as a means of screening for and addressing the multi-faceted issues faced by ICU survivors. These programs vary in their structure, and are not consistently available worldwide (⁶³⁷). Few randomized studies have assessed post-critical illness clinics (^{588,628,638,639}), and—consistent with a recent Cochrane review (⁶⁴⁰)—our meta-analysis found no differences from usual care in terms of mortality, QoL, physical function, or cognition, with possible small improvements in psychological symptoms (anxiety, depression, PTSD). More studies of post-sepsis follow-up programs are in process (^{641,642}). We suggest offering referral to post-critical illness clinics where available. While efficacy data are equivocal, these programs are consistently well-liked by patients and offer an

Spätfolgen der Sepsis

Neben den im Rahmen validierter Testinstrumente (z.B. SF-36) erfassten Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität^{dclvi dclvii dclviii}, 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.^{dclix} 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.^{dclx} 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%).^{dclxi dclxii dclxv} 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^{dclxiii} 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

environment to learn about challenges sepsis survivors face, as well as to pilot and test interventions for enhancing recovery^(637,643). Lessons learned in post-critical care clinics could be adapted to other, more-scalable interventions such as telehealth.

Several randomized studies have assessed physical rehabilitation programs for survivors of critical illness^(581,606,644–651). These studies focused on critically ill patients, generally defined by days in ICU or days with mechanical ventilation and begin on the floor or post-hospital setting. Meta-analysis suggests possible small improvements in QoL and depressive symptoms, but no difference in mortality, physical function, or anxiety. Nonetheless, based on their strong rationale, and benefit in related populations⁽⁵⁸⁰⁾ (e.g., older patients with cognitive impairment, patients following stroke or traumatic brain injury), we suggest referral to rehabilitation programs in survivors of sepsis. This suggestion is consistent with the guidance of several expert panels^(646,652,653). Future research is needed to determine an optimal approach to functional rehabilitation (timing, dosing, intensity, duration) and patient selection⁽⁶⁴³⁾.

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.^{dclxiv dclxv}

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.

No recommendations

DSG 2025 - Präventionsmassnahmen und Impfungen

	Arbeitsgruppe (AG)	Themen (Stichworte)	Empfehlungen (n)	Koordinatoren (AG-chair)	Arbeitsgruppenmitglieder (AG-member)	Literaturrecherche, Evidenzprofile (LL-Methodik), Textredaktion (AG-chair)	Konsentierung (LL-Gruppe)
9	AG Präventionsmassnahmen und Impfungen	Infektionspräventionsprogramme, Surveillance, STIKO-Empfehlungen	9	Christine Geffers, Mathias Pletz	Stefan Hagel, Beate Grabein, Sebastian Weis	Q4 2024	Q1 2025

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.^{dclxvi} Diese Leitlinien wurden nach den Anforderungen des WHO-Handbuches für die Leitlinienentwicklung erarbeitet^{dclxvii} und waren eine Weiterentwicklung der evidenzbasierten Leitlinien der SIGHT-Gruppe, die Fachliteratur mit Publikationsdatum von 1996 bis 2012 berücksichtigte.^{dclxviii} Durch die WHO-Arbeitsgruppe wurden entsprechende PICO-Fragen formuliert, und es wurde ein weiteres systematisches Review durchgeführt, das Studien bis 2015 hinzuzog.^{dclxix} Zur Bewertung der Studien wurden die für die Cochrane-EPOC-Reviews entwickelten Kriterien angewendet.^{dclxx} 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 Infektionspräventions-programm 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.^{dclxxi dclxxii}		
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.^{dclxxiii} Auch wird dieses in den meisten Hygieneverordnungen der Bundesländer gesetzlich vorgegeben.
3.	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	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 moderat		
	WHO-Leitlinienadaptation	
		Konsensstärke: 93 %
		Begründung: Die Ergebnisse der in den WHO-Leitlinie zitierten 15 Studien wurden für die Formulierung der Empfehlung berücksichtigt.^{dclxvi} 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	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.	
	WHO-Leitlinienadaptation; Abweichung des Empfehlungsgrades	
	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.^{dclxvi}

In Deutschland wird durch das Infektionsschutzgesetz die Surveillance von nosokomialen Infektionen entsprechend den Vorgaben des Robert Koch-Institutes gefordert.^{dclxxiv}

5.	Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad stark	Wir empfehlen, multimodale Strategien zur Implementierung von Infektionspräventionsmaßnahmen einzusetzen.	
Evidenzgrad niedrig	WHO-Leitlinienadaptation	
	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.^{dclxvi}

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.^{dclxvi} 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.^{dclxxv} 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.^{dclxxvi dclxxvii dclxxviii dclxxix dclxxx dclxxxi} In Deutschland wird das auch durch die entsprechende KRINKO-

Empfehlung gefordert.^{dclxxxii}

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.^{dclxxxiii} 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.^{dclxxxiv} 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.^{dclxxxv} Eine Erhebung an einem deutschen Universitätsklinikum in der Saison 2014/15 zeigte, dass 35 % aller Nachweise nosokomialen Ursprungs waren; die Letalität betrug 10 %.^{dclxxxvi} Daher unterstützt die Leitlinienkommission nachdrücklich die Empfehlung zur jährlichen Impfung des medizinischen Personals.

- i 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
- ii 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
- iii 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
- iv 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
- v 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
- vi 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 (letzter Zugriff: 16.01.2019)
- vii 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
- viii 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
- ix 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
- x 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
- xi 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
- xii S3-LL Intravasale Volumentherapie AWMF 2014; <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/001-020.html>
- xiii 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
- xiv 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
- xv Acheampong A and Vincent JL: A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015; 16, 251
- xvi 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.
- xvii Hjortrup PB, Haase N, Wetterslev J, Lange T, Bundgaard H, Rasmussen BS, Dey N, Wilkman E, Christensen J, 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
- xviii 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
- xix 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
- xx 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
- xxi 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
- xxii Lamontagne F, Meade MO, Höbort PC, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Higher versus lower blood pressure targets for vaso pressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016; 42:542–550
- xxiii Levy B: Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:315–321
- xxiv 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
- xxv 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
- xxvi 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
- xxvii 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
- xxviii 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

-
- xxix 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
- xxx 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
- xxxi 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
- xxxii 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
- xxxiii 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
- xxxiv 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
- xxxv 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
- xxxvi 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
- xxxvii Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escosca-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
- xxxviii 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
- xxxix 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
- xl 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
- xli Vaughn VM, Chopra V: Revisiting the panculture. *BMJ Qual Saf*. 2016 Feb 19. doi:10.1136/bmjqs-2015-004821
- xlvi 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
- xlvi Li J, Plorde JJ, Carlson LG: Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2829–2831
- xliv 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
- xlvi 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
- xlvi Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al: Earlier positivity of central- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105–109
- xlvi 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
- xlvi 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
- xlvi 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
- l 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
- li 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
- lii 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
- lii 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 true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control*. 2015;43(11):1222–1237

-
- liv 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
- lv Makrithathis 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
- lvi 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
- lvii 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
- lviii 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
- lix 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
- lx 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
- lxi 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
- lxii 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
- lxiii 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
- lxiv 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
- lxv Gaieski 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
- lxvi Kumar A: Systematic Bias in Meta-Analyses of Time to Antimicrobial in Sepsis Studies. *Crit Care Med* 2016; 44:e234–e235
- lxvii 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
- lxviii 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
- lxix 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
- lxx 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
- lxxi 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
- lxxii 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
- lxxiii Funk DJ, Kumar A: Antimicrobial therapy for life-threatening infections: speed is life. *Crit Care Clin* 2011; 27:53–76
- lxxiv Petitpas F, Guenezan J, Vendeuvre T, et al: Use of intra-osseous access in adults: a systematic review. *Crit Care* 2016; 20:102
- lxxv Buck ML, Wiggins BS, Sesler JM: Intraosseous drug administration in children and adults during cardiopulmonary resuscitation. *Ann Pharmacother* 2007; 41:1679–1686
- lxxvi 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
- lxxvii 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
- lxxviii Barbhuiya 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
- lxxix 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
- lxxx 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
- lxxxi 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
- lxxxii 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
- lxxxiii 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
- lxxxiv 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

-
- lxxxv Mermel LA, Maki DG: Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270–272
- lxxxvi 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
- lxxxvii Connolly S: Clinical Practice Guidelines: Burn Patient Management. ACI Statewide Burn Injury Service. Chatswood, NSW, Australia: NSW Agency for Clinical Innovation; 2011
- lxxxviii 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
- lxxxix 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
- xc 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
- xci 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
- xcii 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
- xciii Penack O, Buchheidt D, Christopeit 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
- xciv 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
- xcv 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
- xcvi 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
- xcvii Pittet D, Monod M, Suter PM, et al: Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220:751–758
- xcviii 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 Mycoses Survey*. *Clin Infect Dis* 2001; 33:177–186
- xcix 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
- c 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
- ci 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
- cii 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
- ciii Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2013;13(4):e1–e15
- civ 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
- cv Avni T, Levkovich A, Ad-El DD, et al: Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c241
- cvi 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
- cvi Connolly S: Clinical Practice Guidelines: Burn Patient Management. ACI Statewide Burn Injury Service. Chatswood, NSW, Australia: NSW Agency for Clinical Innovation; 2011
- cviii 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
- cix Men P, Li HB, Zhai SD, et al: Association between the AUC₀₋₂₄/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11:e0146224
- cx 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
- cxii 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
- cxiii Forrest A, Nix DE, Ballou CH, et al: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1073–1081
- cxiii Preston SL, Drusano GL, Berman AL, et al: Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998; 279:125–129
- cxiv 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
- cxv 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
- cxvi Schentag JJ, Smith IL, Swanson DJ, et al: Role for dual individualization with cefmenoxime. *Am J Med* 1984; 77:43–50
- cxvii Crandon JL, Bulik CC, Kuti JL, et al: Clinical pharmacodynamics of ceftazidime in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1111–1116

- cxviii 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
- cxix Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, et al: Continuous versus Intermittent β -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
- cxx Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, et al: Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996; 312:338–345
- cxxi Hatala R, Dinh T, Cook DJ: Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124:717–725
- cxxii 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
- cxxiii Zelenitsky SA, Ariano RE: Support for higher ciprofloxacin AUC 24/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1725–1732
- cxxiv 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
- cxxv 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
- cxxvi Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al: Practice guide lines 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
- cxxvii 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
- cxxviii Mohamed AF, Karaikos 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
- cxxix Pea F, Brollo 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
- cxix 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
- cxixi 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
- cxixii Kumar A: An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence* 2014; 5:80–97
- cxixiii 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
- cxixiv 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
- cxixv 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
- cxixvi Yost RJ, Cappelletty DM; RECEIPT Study group: The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. *Pharmacotherapy* 2011; 31:767–775
- cxixvii 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
- cxixviii 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
- cxixix 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
- cxl 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
- cxli Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al; DALI Study: DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014; 58:1072–1083
- cxlii 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
- cxliii Rea RS, Capitano B, Bies R, et al: Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008; 30:674–681
- cxliv 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
- cxlv 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
- cxlvi 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
- cxlvii 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

-
- cxlviii 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
- cxlix 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
- cl 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
- cli 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
- clii 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
- cliii 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
- cliv 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
- clv 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
- clvi 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
- clvii 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
- clviii 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
- clix Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, et al: β -Lactam plus amino glycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:301–310
- clx 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
- clxi 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
- clxii 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
- clxiii Safdar N, Handelsman J, Maki DG: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519–527
- clxiv 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
- clxv 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
- clxvi 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
- clxvii Morel J, Casoetto 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
- clxviii 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
- clxix 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
- clxx 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
- clxxi 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
- clxxii 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
- clxxiii Goossens H: Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 Suppl 3:12–15
- clxxiv 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

- clxxv 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
- clxxvi 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
- clxxvii 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
- clxxviii 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
- clxxix 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
- clxxx 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
- clxxxi 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
- clxxxii 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
- clxxxiii 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
- clxxxiv 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
- clxxxv 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
- clxxxvi 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
- clxxxvii 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
- clxxxviii 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
- clxxxix 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
- cxc 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
- cxci 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
- cxcii 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
- cxciii 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
- cxniv 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
- cxcv 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
- cxcvi 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
- cxcvii 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
- cxcviii 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
- cxci 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
- cc Goossens H: Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 Suppl 3:12–15
- cci 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
- ccii Acheampong A, Vincent JL: A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015; 19:251
- cciii 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
- cciv Mitchell KH, Carlborn 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
- ccv 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

- ccvi 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
- ccvii Yunus 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
- ccviii Yunus 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
- ccix Semler M. et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018;378: 829–39,
- ccx 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
- ccxi 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
- ccxii 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.
- ccxiii 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
- ccxiv 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)
- ccxv 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
- ccxvi 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
- ccxvii Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103:1826–1831
- ccxviii Martin C, Viviani X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765
- ccxix Bollaert PE *Chest* 1990; 257 Levy B *Intensive Care Med* 1997; 258 Zhoe SX *Acta Pharmacol Soin* 2002; 259 Mackenzie SJ *Intensive Care Med* 1991; 260 Moran JL *Crit Care Med* 1993; 261 Yamazaki T *Crit Care Med* 1982)
- ccxx 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
- ccxxi 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
- ccxxii 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
- ccxxiii 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
- ccxxiv Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, et al: Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1982; 10:432–435
- ccxxv Regnier B, Rapin M, Gory G, et al: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47–53
- ccxxvi Beck GCh, Brinkkoetter P, Hanusch C, et al: Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care*. 2004;8(6):485–491
- ccxxvii 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
- ccxxviii 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
- ccxxix Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al: Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96:576–582
- ccxxx Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107:2313–2319
- ccxxxi 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
- ccxxxii 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
- ccxxxiii 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
- ccxxxiv O’Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209–1210
- ccxxxv Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1752–1758
- ccxxxvi 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
- ccxxxvii 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
- ccxxxviii 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

- ccxxxix O'Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209–1210
- ccxl 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
- ccxli 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
- ccxlii 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
- ccxliii 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
- ccxliv De Backer D, Aldecoa C, Nijimi H, et al: Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. *Crit Care Med* 2012; 40:725–730
- ccxlv De Backer D *N Engl J Med* 2010, 283 Parker MM *Ann Intern Med* 1984
- ccxlvii Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032
- ccxlviii 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
- ccxlviii 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
- ccxlix 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
- ccl 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
- ccli 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
- cclii 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
- ccliii Cohn JN: Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA* 1967; 199:118–122
- ccliv 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
- cclv 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
- cclvi 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
- cclvii 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
- cclviii 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
- cclix Morelli A, Teboul JL, Maggiorini 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
- ccx 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
- ccxli Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al: Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med*.
- ccxlii 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.
- ccxliii 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
- ccxiv Pemberton P, Veenith T, Snelson C, Whitehouse T. Is It Time to Beta Block the Septic Patient? *Biomed Res Int*. 2015;2015:424308.
- ccxv 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
- ccxvi 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...
- ccxvii 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.
- ccxviii 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.
- ccxix 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.
- ccxx 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
- ccxxi Petrucci N, Feo C de (2013) Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2: CD003844
- ccxxii 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
- ccxxiii 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

- cclxxiv 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 Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED.* 158(6): 1831–1838. doi: 10.1164/ajrccm.158.6.9801044
- cclxxv 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
- cclxxvi 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
- cclxxvii 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
- cclxxviii 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
- cclxxix 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
- cclxxx 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
- cclxxxi 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
- cclxxxii Petrucci N, Feo C de (2013) Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2: CD003844
- cclxxxiii 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.
- cclxxxiv 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.
- cclxxxv 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.
- cclxxxvi 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
- cclxxxvii 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
- cclxxxviii 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
- cclxxxix Extracorporeal Life Support Organization General Guidelines for all ECLS Cases, <https://www.elso.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/929122ae88cusersshydocumentselsoguidelinesgeneralalleclsversion1.3.pdf>
- ccxc 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
- ccxci 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
- ccxcii Barbas, Carmen Silvia 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
- ccxciii 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>
- ccxciv ÖGARI Leitlinien zur invasiven Beatmung von Intensivpatienten, https://www.oegari.at/web_files/dateiarchiv/editor/leitlinien_invasiven_beatmung_aktualisert_2017.pdf
- ccxcv 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
- ccxcvi Santa Cruz R, Rojas JL, 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
- ccxcvii 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
- ccxcviii 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

- ccxcix 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
- ccc 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
- ccci 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
- ccci 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
- ccci 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
- ccci 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
- cccv 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
- ccvi 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
- ccvii 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
- ccviii 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
- ccix 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
- cccx 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
- cccx 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
- cccxii 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
- cccxiii Lowe GJ, Ferguson ND (2006) Lung-protective ventilation in neurosurgical patients. *Current opinion in critical care* 12(1): 3–7
- cccxiv 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
- cccxv 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
- cccxvi 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
- cccxvii 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
- cccxviii 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
- cccxix 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
- cccx 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
- cccx 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
- cccx 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
- cccx Davidon JE: Family presence on rounds in neonatal, pediatric, and adult intensive care units. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:152–156
- cccx 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

- cccxxv 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
- cccxxvi Weig T, Janitz 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.jccr.2014.02.010
- cccxxvii 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
- cccxxviii 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
- cccxxix 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
- cccxxx 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
- cccxxxi 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
- cccxxxii 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
- cccxxxiii 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
- cccxxxiv 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
- cccxxxv 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
- cccxxxvi 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
- cccxxxvii 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
- cccxxxviii 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
- cccxxxix 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
- cccxl 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
- cccxli 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
- cccxlii 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
- cccxliii 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
- cccxliv 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
- cccxlv 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
- cccxlvi 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
- cccxlvii 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
- cccxlviii Schönhöfer 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
- cccxdix 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
- ccccl 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

- cccli 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
- ccclii 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
- cccliii 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
- cccliv 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
- ccclv 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
- ccclvi 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
- ccclvii Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, et al: Continuous arteriovenous hemofiltration: improved survival in surgical acute renal failure? *Surgery* 1986; 100:400–408
- ccclviii 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
- ccclix 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
- ccclx 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
- ccclxi 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
- ccclxii 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
- ccclxiii 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
- ccclxiv Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29–37
- ccclxv 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
- ccclxvi 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
- ccclxvii Gasparovič V, Filipovič G, Grčić I, Merkler 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
- ccclxviii 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
- ccclxix 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
- ccclxx Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al; Hemodiafe 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
- ccclxxi 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
- ccclxxii 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
- ccclxxiii 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
- ccclxxiv 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
- ccclxxv 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
- ccclxxvi 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
- ccclxxvii 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
- ccclxxviii Hartl et al, *Aktuel Ernährmed* 2013; 38: e90-100
- ccclxxix 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 Ernährungsmed* 2018; 43: 341-408

- ccclxxx Reintam Blaser A, Berger MM Early or late feeding after ICU admission? *Nutrients* 2017 Nov 23;9(12). pii: E1278. doi: 10.3390/nu9121278
- ccclxxxi Singer P, Reintam Blaser A, Berger MM, Alhazzani W, Calder P, Casaer M, Hiesmayr M, Mayer K, Montejó 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
- ccclxxxii Weimann A, Felbing T Gastrointestinal dysmotility in the critically ill – a role for nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab* 2016; 19: 353-359
- ccclxxxiii Borzotta AP, Pennings J, Papasadero B, et al: Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. *J Trauma* 1994; 37:459–468
- ccclxxxiv 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
- ccclxxxv 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
- ccclxxxvi 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
- ccclxxxvii Justo Meirelles CM, de Aguilar-Nascimento JE: Enteral or parenteral nutrition in traumatic brain injury: a prospective randomised trial. *Nutr Hosp* 2011; 26:1120–1124
- ccclxxxviii 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
- ccclxxxix 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
- ccclxxx 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
- ccclxxxi 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
- ccclxxxi Wang G, Wen J, Xu L, et al: Effect of enteral nutrition and ecoim-munonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2013; 183:592–597
- ccclxxxi 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
- ccclxxiv 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
- ccclxxv 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
- ccclxxvi 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.
- ccclxxvii 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
- ccclxxviii Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, Lascarrou JB, Ait Hssain A, Anguel N, Argaud L, Asehnoune 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, Guittion 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#
- ccclxxix Adams S *J Trauma* 1986, Borzotta AP *J Trauma* 1994, Kalfarentzos F *Br J Surg* 1997, Harvey SE *Health Technol Assess* 2016
- cd Kudsk KA: Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 2002; 183:390–398
- cdi 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
- cdii Dvorak MF, Noonan VK, Bölanger 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
- cdiii Graham TW, Zadrozny DB, Harrington T: The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient. *Neurosurgery* 1989; 25:729–735
- cdiv 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
- cdv 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
- cdvi Moore EE, Jones TN: Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma—a prospective, randomized study. *J Trauma* 1986; 26:874–881
- cdvii 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
- cdviii 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
- cdix 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
- cdx 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
- cdxi 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
- cdxii 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
- cdxiii Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al: Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Injury* 2011; 42:50–56

- cdxiv 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
- cdxv 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
- cdxvi 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
- cdxvii 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
- cdxviii 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
- cdxix 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
- cdxx 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
- cdxxi Ibrahim EH, Mehringer 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
- cdxxii 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
- cdxxiii 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
- cdxxiv 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
- cdxxv 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
- cdxxvi 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.
- cdxxvii 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
- cdxxviii 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
- cdxxix 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
- cdxxx 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
- cdxxxi 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
- cdxxxii 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.
- cdxxxiii 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
- cdxxxiv 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
- cdxxxv 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
- cdxxxvi Stuanzi 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
- cdxxxvii 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.
- cdxxxviii 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
- cdxxxix 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
- cdxl 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
- cdxli 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
- cdxlii 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

- cdxliii 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.
- cdxliv 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
- cdxlv 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
- cdxlvi 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
- cdxlvii Montejo JC, Miñambres E, Bordejó L, et al: Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 2010; 36:1386-1393
- cdxlviii 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
- cdxlix 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
- cdl 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
- cdli 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
- cdlii 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
- cdliii 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
- cdliv Freeman BD, Dixon DJ, Coopersmith CM, et al: Pharmacoeconomics of QT-interval prolonging drug administration in critically ill patients. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2008; 17:971-981
- cdlv Fruhwald S *Curr Opin Crit Care* 2010; Ukleja A. *Nutr Clin Pract*. 2010;25:16-25
- cdlvi 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
- cdlvii Zaloga GP, Marik P: Promotility agents in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:2657-2659
- cdlviii 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
- cdlix 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
- cdlx Valenta J, Brodská H, Drabek T, et al: High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2011; 37:808-815
- cdlxi 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
- cdlxii 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
- cdlxiii Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29:2264-2270
- cdlxiv Avenell A: Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006; 65:236-241
- cdlxv 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
- cdlxvi 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
- cdlxvii 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
- cdlxviii 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
- cdlxix 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
- cdlxx 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
- cdlxxi 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
- cdlxxii 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
- cdlxxiii Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al: Early enteral supplementation with key pharmacconutrients 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

- cdlxxiv 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
- cdlxxv McRae MP Therapeutic benefits of glutamine: An Umbrella review of meta-analyses. *Biomed Rep* 2017; 6: 576-584
- cdlxxvi 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
- cdlxxvii 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
- cdlxxviii 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
- cdlxxix 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
- cdlxxx 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.
- cdlxxxi 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
- cdlxxxii 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
- cdlxxxiii 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
- cdlxxxiv 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
- cdlxxxv 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
- cdlxxxvi 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
- cdlxxxvii Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, et al: Safety and efficacy of cortico steroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 49:93–101
- cdlxxxviii 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
- cdlxxxix 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
- cdxc 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
- cdxci Allolio B, Dörr H, Stuttmann 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
- cdxcii 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
- cdxciii 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
- cdxciv Yildiz O, Doganay M, Aygen B, et al: Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002; 6:251–259
- cdxcv 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
- cdxcvi 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
- cdxcvii 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
- cdxcviii 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
- cdxcix 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
- d Rygård 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
- di 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
- dii 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
- diii 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
- div 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
- dv 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

- dvi 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
- dvii Werdan K, Pilz G, Bujdosó 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* 2003;35:2693-2701.
- dviii 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.
- dix 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.
- dx Pildal J, Gotzsche PC: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2004;39:38
- dxii Kreyman 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.
- dxiii 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.
- dxiv 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.
- dxv 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
- dxvi 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
- dxvii 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
- dxviii 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
- dxix 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.
- dxix 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
- dxix Schädler D, Pausch C, Heise D, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoabsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017 Oct 30;12(10):e0187015
- dxxi 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
- dxix Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, et al: Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD005370
- dxixiii 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
- dxixiv 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
- dxixv 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
- dxixvi 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
- dxixvii 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
- dxixviii 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
- dxixix 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
- dxixx 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
- dxixxi 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
- dxixxii 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
- dxixxiii 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
- dxixxiv 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
- dxixxv 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

- dxxxvi 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
- dxxxvii 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
- dxxxviii 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
- dxxxix Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al: Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 154:268–282
- dxl Marik PE, Preiser JC: Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 137:544–551
- dxli 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
- dxlii 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
- dxliii 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
- dxliv 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
- dxlv American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S14–S80
- dxlvi 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
- dxlvii 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
- dxlviii 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
- dxlix 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
- dlFinfer 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
- dliKalfon 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
- dlIIKransley JS: Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3008–3013
- dlIIIiTotdi S, Bhattacharya M: Glycemic variability and outcome in critically ill. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18:285–290
- dliv 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
- dlv Kauffmann RM, Hayes RM, Jenkins JM, et al: Provision of balanced nutrition protects against hypoglycemia in the critically ill surgical patient. *J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35:686–694
- dlvi 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
- dlvII Kransley JS: Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:1292–1301
- dlvIII Kransley 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
- dlx 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;
- dlx 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
- dlxi 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
- dlxII 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
- dlxIII 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
- dlxiv 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
- dlxv 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
- dlxvi Rice MJ, Coursin DB: Glucose Meters: Here Today, Gone Tomorrow? *Crit Care Med* 2016; 44:e97–100
- dlxvII Wilson M, Weinreb J, Hoo GW: Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007; 30:1005–1011
- dlxvIII 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. *J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:18–27
- dlxix 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
- dlxx 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
- dlxxi 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

- dlxxii 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
- dlxxiii 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
- dlxxiv 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
- dlxxv Duranteau J et al., *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:142–146 / DOI:10.1097/EJA.0000000000000707
- dlxxvi 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
- dlxxvii 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
- dlxxviii 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
- dlxxix Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, et al: Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Chest* 2011; 140:374–381
- dlxxx 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
- dlxxxi Hull RD et al., *N Engl J Med* 1986; 315: 1109-14
- dlxxxii Mayr AJ et al., *Thromb Res* 2002; 105; 201-4.
- dlxxxiii Lim SY et al; *J Korean Med Sci* 2013; 28: 466-471 / <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2013.28.3.466>
- dlxxxiv 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
- dlxxxv Robinson S et al. *Critical Care* 2013, 17: R75 / <https://doi.org/10.1186/cc12684>
- dlxxxvi 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
- dlxxxvii Lim W et al, *Ann Intern Med*. 2006;144:673–84.
- dlxxxviii Rabbat CG et al, *J Crit Care* 2005; 20: 357-63
- dlxxxix 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
- dx 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
- dxci 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
- dxcii Duranteau J et al., *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:142–146 / DOI:10.1097/EJA.0000000000000707
- dxciiii Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ (AWMF-Leitlinien Register-Nr. 003/001)
- dxciiv 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
- dxci v Kakkos SK et al., *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD005258
- dxci vi 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
- dxci vii 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
- dxci viii Arabi YM et al., *Trials* 2018; 19:182 + Arabi YM et al., *N Engl J Med* 2019; Feb 18. doi: 10.1056/NEJMoa1816150
- dxci x 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
- dc 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
- dc i Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T: Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(12):CD001484
- dc ii 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

- dciii 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
- dciv Bardou M, Quenot JP, Barkun A: Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12:98–107
- dcv 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
- dcvi 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
- dcvii Andersson B, Nilsson J, Brandt J, et al: Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Br J Surg* 2005; 92:326–333
- dcviii 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
- dcix D'Ancona G, Baillet R, Poirier B, et al: Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2003; 30:280–285
- dcx 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
- dcxi 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
- dcxii 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
- dcxiii 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;
- dcxiv 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
- dcxv Shears M, Alhazzani W, Marshall JC, et al: Stress ulcer prophylaxis in critical illness: a Canadian survey. *Can J Anaesth* 2016; 63:718–724
- dcxvi Alshamsi F, Bellef-Cote 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
- dcxvii 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
- dcxviii 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
- dcxix Alhazzani et al. *Intensive Care Med*. 2018 Jan;44(1):1–11
- dcxx 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
- dcxxi 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
- dcxxii Alhazzani W. et al. *Crit Care Med*. 2017 Jul;45(7):1121–1129
- dcxxiii Selvanderan et al. *Crit Care Med* 2016;44(10):1842–50
- dcxxiv Krag et al. *NEJM* 2018 379(23):2199–2208
- dcxxv 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
- dcxxvi 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
- dcxxvii 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
- dcxxviii 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
- dcxxix 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
- dcxxx 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
- dcxxxi 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
- dcxxxii 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
- dcxxxiii 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
- dcxxxiv 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
- dcxxxv 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
- dcxxxvi 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

- dcxxxvii 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
- dcxxxviii Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html>
aktueller Stand: 08/2015
- dcxxxix White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, et al: The language of prognostication in intensive care units. *Med Decis Making* 2010; 30:76–83
- dcxl Chiachiaro 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
- dcxli 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
- dcxlii 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
- dcxliii 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
- dcxliv 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
- dcxlv 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
- dcxlvii 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
- dcxlviii 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
- dcxlviii Schulz V, Novick RJ: The distinct role of palliative care in the surgical intensive care unit. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 17:240–248
- dcxlix 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
- dcl 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
- dcli 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
- dclii Davidson JE: Family presence on rounds in neonatal, pediatric, and adult intensive care units. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:152–156;
- dcliii Flanders SA, Strasen JH: Review of evidence about family presence during resuscitation. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2014; 26:533–550
- dcliv 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
- dclv 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; 22:201–205
- dclvi 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.
- dclvii 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
- dclviii Granja C, Dias C, Costa-Pereira A, Sarmento 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.
- dclix Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ: Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(11):1223-31.
- dclx 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.
- dclxi 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.
- dclxii Schelling G: Post-traumatic stress disorder in somatic disease: lessons from critically ill patients. *Prog Brain Res* 2008;167:229-37.
- dclxiii Mehlhorn J, Freytag A, Schmidt K, et al. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1263-1271
- dclxiv 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.
- dclxv Prescott HC, Angus DC: Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA*. 2018;319(1):62-75.
- dclxvi 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.

- dclxvii WHO handbook for guideline development, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf, accessed 16 October 2019).
- dclxviii 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.
- dclxix 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
- dclxx 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.
- dclxxi 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.
- dclxxii 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.)
- dclxxiii S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus
AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018 (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf, accessed 23 Nov. 2019).
- dclxxiv 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.
- dclxxv 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.
- dclxxvi 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.
- dclxxvii 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.
- dclxxviii 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.
- dclxxix 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.
- dclxxx Whitby M, McLaws ML. Handwashing in healthcare workers: accessibility of sink location does not improve compliance. *J Hosp Infect.* 2004;58:247-53.
- dclxxxi 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.
- dclxxxii 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.
- dclxxxiii 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.
- dclxxxiv 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.
- dclxxxv 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 (letzter Zugriff: 16.01.2019)
- dclxxxvi 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.