

---

H. Panknin, Medizinjournalist Berlin

## Klinisches Management der schweren Sepsis und des septischen Schocks: Was bringen Bündelprogramme?

Die schwere Sepsis und der septische Schock stellen das intensivmedizinische Behandlungsteam vor große Herausforderungen, was auch Auswirkungen auf die wissenschaftliche Evaluation von Behandlungskonzepten hat: Statt einzelner Behandlungskomponenten sind in den letzten Jahren sog. Bündelprogramme propagiert worden, die im Ernstfall rasch realisiert werden können.

Im Rahmen einer prospektiven und multizentrischen Beobachtungsstudie des Kompetenznetzwerks Sepsis (Sep-Net) wurde auf 454 deutschen Intensivstationen eine Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks von 11 % und eine 90-Tage-Sterblichkeit von 54 % beobachtet.

Mit 154.000 Erkrankten stellt die Sepsis die siebthäufigste Krankenhausentlassungsdiagnose unter den lebensbedrohlichen Erkrankungen dar. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei 110 auf 100.000 Einwohner. In anderen Industrieländern wird sie zwischen 51 und 95 auf 100.000 Einwohner angegeben, wobei der direkte Vergleich mit den deutschen Zahlen durch

unterschiedliche Vergleichspopulationen und Methodologien erschwert wird [8].

Obwohl ärztliche Entscheidungen in der Initialphase im Vordergrund stehen, spielen pflegerische Maßnahmen und vor allem eine sorgfältige Verlaufsbeobachtung durch die Pflege eine entscheidende Rolle für den Krankheitsverlauf. Bei der wissenschaftlichen Evaluation neuer Behandlungskonzepte hat sich im letzten Jahrzehnt ein Wandel vollzogen. Während früher meist einzelne Behandlungskomponenten neu eingeführt und klinisch evaluiert wurden, sind in den letzten Jahren sog. Bündelprogramme propagiert worden. Diese enthalten eine ganze Reihe von diagnostischen, thera-

peutischen und pflegerischen Maßnahmen, die gleichzeitig am Patienten zur Anwendung kommen. Nachteil der Bündelprogramme ist, dass der Beitrag einer einzelnen Maßnahme zum Gesamterfolg nicht wissenschaftlich bewiesen werden kann. Der Vorteil liegt jedoch darin, dass ein Benefit für die Patienten ohne umfangliche Vorstudien rasch realisiert werden kann.

### Zwei Sepsisbündel der „Surviving Sepsis“-Kampagne

Aufgrund der weiterhin hohen Mortalität der schweren Sepsis hat die internationale „Surviving Sepsis“-Kampagne seit 2004 mehrfach Leitlinien zum Sepsismanagement publiziert [1, 2]. Darin wurden zwei verschiedene Bündelansätze beschrieben. Für die ersten sechs Stunden nach Auftreten der klinischen Symptome wurde das „Maßnahmenbündel der ersten 6 Stunden“, für den Zeitraum danach das „Sepsis Management-Bündel der ersten 24 Stunden“ entwickelt. Das erste Bündel enthält Akutmaßnahmen, die zur unmittelbaren Stabilisierung des Patienten ergriffen werden sollen. Dieses Bündel beruht im Wesentlichen auf der wegweisenden Studie von Professor E. P. Rivers aus Detroit, Michigan, der im Jahre 2001 einen signifikanten Überlebensvorteil von Sepsispatienten durch eine frühzeitige, an definierten Behandlungszielen orientierte Intensivtherapie nachweisen konnte [3]. Das Bündel ist vielen Intensivmedizinern heute auch unter dem Kürzel EGDT (early goal-directed therapy, d. h. frühe, an Behandlungszielen orientierte Therapie) geläufig. Eine weitere Bezeichnung ist „Resuscitation bundle“ (RB) [4]. Das zweite Bündel enthält zusätzliche intensivmedizinische Maßnahmen, deren Umsetzung innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen sein soll. Eine Zusammenstellung der Einzelkomponenten der beiden Bündel gibt Tabelle 1.

### Tragen beide Bündel zum Therapieerfolg bei?

Ein Autorenteam von der gesundheitswissenschaftlichen Fakultät der Flinders Universität in Adelaide, Australien, stellte kürzlich die Frage, ob tatsächlich beide Bündel im gleichen Maße zum Erfolg bei der Beherrschung einer Sepsis beitragen. Die Autoren suchten hierzu aus der internationalen Literatur Studien heraus, in denen entweder das eine oder das andere Bündel allein oder beide Bündel zusammen klinisch implementiert wurden. Federführende Autorin der Studie war Diane Chamberlain, Krankenschwester und Pflegewissenschaftlerin an der Universitätsklinik Flinders [5].

### Literaturrecherche

Die Autoren führten eine Recherche in internationalen Literaturdatenbanken wie z. B. Medline, PubMed und Cochrane durch. Suchworte waren Sepsis, septischer Schock, Bündelprogramm, Pflegeprozesse, ziel-

## Komponenten beider Bündelprogramme

Tab. 1

### Komponenten der beiden Bündelprogramme der „Surviving Sepsis“-Kampagne

#### Maßnahmenbündel der ersten 6 Stunden („early goal-directed therapy“, EGDT)\*

- Abnahme mikrobiologischer Proben
- Bestimmung des Plasmalaktat
- Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie
- Intravenöse Flüssigkeitsgabe bis zum Erreichen eines zentralvenösen Drucks von 8 - 12 mm Hg
- Gabe von Katecholaminen bis zum Erreichen eines arteriellen Mitteldrucks von > 65 mm Hg
- Aufrechterhaltung einer gemischtvenösen Sauerstoffsättigung von  $\geq 70\%$  durch Gabe von Erythrozytenkonzentraten und/oder inotroper Substanzen

#### Sepsis-Management-Bündel der ersten 24 Stunden

- Gabe niedrig dosierter Glukokortikoide nach hauseigenem Standard
- Gabe von rekombinantem, aktiviertem Protein C nach hauseigenem Standard
- Aufrechterhaltung eines Plasmaglukose-spiegels von 120 - 150 mg/dl
- Bei maschinell beatmeten Patienten: Aufrechterhaltung eines Plateau-Beatmungsdrucks von  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O

\*eine weitere Bezeichnung ist „Resuscitation bundle“ (RB)

orientierte Therapie, Leitlinie und Reanimation. Hierdurch fanden die Autoren 253 Arbeiten, in denen die Einführung eines Sepsisbündels bei insgesamt 23.438 Patienten beschrieben wurde. In 21 Studien wurden entweder beide Bündel zusammen oder eines der beiden Bündel angewendet.

### Ergebnisse der Studien

Nur bei einer der 21 Studien handelte es sich um eine randomisierte, prospektive Studie. Alle anderen Studien waren sog. Vorher-Nachher-Studien, bei denen die Mortalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks vor und nach der Einführung der Bündel beobachtet und dokumentiert wurde. Zum Teil handelte sich um prospektive Studien, zum Teil um retrospektive Aktenauswertungen.

Die Mortalität der schweren Sepsis lag in den Vorbeobachtungsphasen der Studien zwischen 23 und 58 % und sank nach Einführung der Bündel auf 13 - 39 %. 11 Studien mit insgesamt 1.819 eingeschlossenen Patienten untersuchten das „Maßnahmenbündel der ersten 6 Stunden“ (early goal-directed therapy, EGDT). In allen 11 Studien ergab sich nach Einführung des Bündels eine signifikante Senkung der Mortalität. Die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Interventionsperiode, in der das Bündel angewandt wurde, war 2,124-fach höher als in der Vorperiode ( $p=0,000$ ; Abb. 1).

In fünf Studien mit 16.521 Patienten wurde über das Sepsis-Maßnahmenbündel der ersten 24 Stunden berichtet. Zwar ergab sich auch in diesen Studien eine signifikante Senkung der Mortalität ( $p<0,035$ ), jedoch war die Überlebenswahrscheinlichkeit im Interventionszeitraum lediglich 1,64-fach höher als in den Vorperioden. In 11 Studienteilen, die teilweise in den oben zitierten Gesamtstudien enthalten waren, wur-

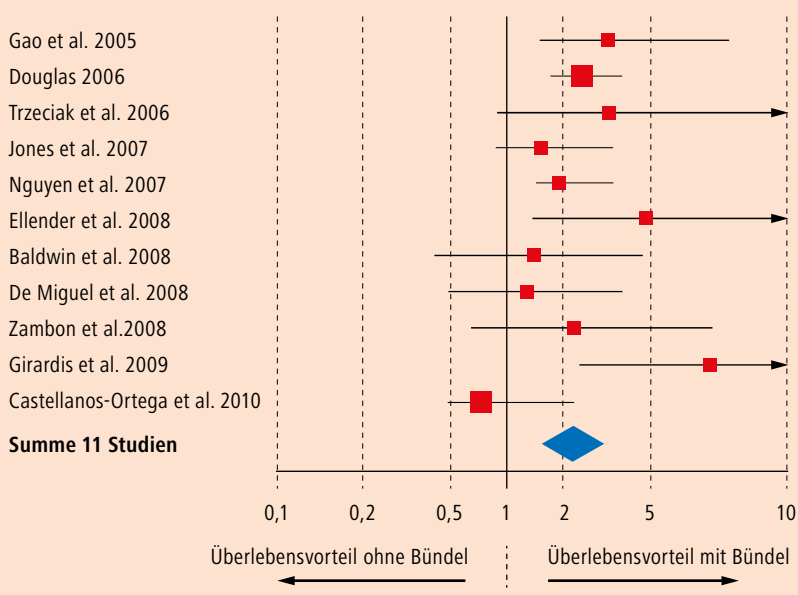


Korrespondierender Referent:  
Hardy-Thorsten Panknin,  
Badensche Straße 49,  
D-10715 Berlin, E-Mail:  
ht.panknin@berlin.de

## Risikofaktoren SCC (Safety Certificate Contractors)

Abb. 1

Relative Überlebenswahrscheinlichkeit in 11 Studien, in denen das „Maßnahmenbündel der ersten 6 Stunden“ eingeführt wurde.



den beide Bündel gleichzeitig implementiert. Hierbei ergab sich ein Überlebensvorteil um den Faktor 1,744 ( $p=0,000$ ). Die zusätzliche Einführung des zweiten Bündels brachte somit im Vergleich zu einer alleinigen Umsetzung des ersten Bündels keinen Zugewinn in Bezug auf eine höhere Überlebensrate.

### Bewertung der Einzelkomponenten „Sauerstoffsättigung $\geq 70\%$ “ und „Blutzucker 120 - 150 mg/dl“

In einigen der Studien wurde mittels multivariater Analyse statistisch evaluiert, ob das Erreichen einer peripher venösen Sauerstoffsättigung  $\geq 70\%$  (ein Bestandteil des 6-Stunden-Bündels) oder die Einstellung des Blutzuckers in einen Bereich zwischen 120 und 150 mg/dl (Bestandteil des 24-Stunden-Bündels) einen Überlebensvorteil brachten. In fünf Studien mit insgesamt 11.520 Patienten wurde der Effekt der Sauerstoffsättigung  $\geq 70\%$  als Behandlungsziel evaluiert. Der Überlebensvorteil bei Erreichen des Sättigungs-Zielwerts betrug 2,05 im Vergleich zur Vorperiode ( $p<0,006$ ). Eine separate Analyse zum Einfluss der straffen Blutzuckereinstellung wurde in drei Studien mit insgesamt 8.437 Patienten durchgeführt. Patienten, in denen der Glucosezielwert eingestellt wurde, hatten eine um den Faktor 2,5 höhere Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p<0,00$ ).

### Schlussfolgerung der Autoren

Die Autoren sehen aufgrund der Studienlage vor allem einen Behandlungsvorteil bei Anwendung der frühen, an Behandlungszielen orientierten Sepsistherapie (early goal directed therapy). Die Behandlungsziele

sollten innerhalb der ersten sechs Stunden nach Auftreten der Sepsissymptome erreicht worden sein.

Die Anwendung des zweiten Maßnahmenbündels bringt nach Auffassung der Autoren keinen wesentlichen Zusatzgewinn. Eine Blutzuckereinstellung in den Bereich von 120 bis 150 mg/dl ist möglicherweise die einzige Komponente dieses Bündels, die klinisch eine wesentliche Rolle spielt.

### Kommentar des korrespondierenden Referenten

Die 2001 im New England Journal of Medicine publizierte Rivers-Studie hat die Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks in der Tat auf eine rationale Basis gestellt [3]. Die meisten Intensivmediziner wenden heute alle oder zumindest die meisten Komponenten des damals etablierten Behandlungskonzeptes für die ersten sechs Stunden an.

Ergänzend zu den in Tabelle 1 dargestellten Zielparametern muss jedoch unterstrichen werden, dass so früh wie möglich nach einer Ursache für die Sepsis gesucht werden muss. Sobald der Patient hämodynamisch stabilisiert ist, sollte eine intensive klinische, radiologische und sonografische Suche nach dem Infektionsherd gestartet werden.

In der Literatur sind leider immer wieder Fälle beschrieben worden, in denen eine schwere Malaria, eine dramatische Amöbiasis oder eine viszerale Leishmaniose im Rahmen des intensivmedizinischen Managements verkannt und erst auf dem Sektions-tisch diagnostiziert wurden. Die Konzentration auf das Erreichen der hämodynamischen und beatmungstechnischen Zielparame-ter darf deshalb keinesfalls dazu führen, dass die medizinische Diagnostik in den Hintergrund tritt.

Aufgrund der statistisch bewerteten Studienergebnisse betrachten die Autoren der vorliegenden Studie das zweite Maßnahmenbündel der „Surviving Sepsis“-Kampagne eher kritisch. Diese Einschätzung dürften heute vermutlich die meisten Intensivmediziner teilen.

Besonders die allzu straffe Einstellung des Blutglucose-Spiegels und die Anwendung des rekombinanten, aktivierten Protein-C-Präparates (das für einige Zeit unter dem Handelsnamen Xigris verfügbar war) haben sich letztlich nicht durchgesetzt. Die intensivierte Insulintherapie zur Senkung des Blutglucose-spiegels führte zu einer erhöhten Inzidenz von gefährlichen Hyoglykämien, ohne letztlich einen Benefit zu erzeugen [6]. Xigris wiederum ist inzwischen auch aus dem Handel genommen worden. Das Präparat war nicht nur so teuer wie ein Kleinwagen, sondern offenbar auch wirkungslos. Nachauswertungen der wissenschaftlichen Studiendaten haben ergeben, dass der zunächst postulierte Überlebensvorteil in Wirklichkeit nie existierte [7]. ■

#### Literatur

- 1 Dellinger RP et al. Surviving Sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:858-873.
- 2 Dellinger RP et al. Surviving Sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.
- 3 Rivers EP et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-1377.
- 4 Rivers EP et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. Minerva Anestesiol 2012;78:712-724.
- 5 Chamberlain DJ et al. The severe sepsis bundles as processes of care: a metaanalysis. Austral J Crit Care 2011;24:229-243.
- 6 Brunkhorst FM et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008;358:125-139.
- 7 Poole D et al. Withdrawal of 'Xigris' from the market: old and new lessons. J Epidemiol Community Health 2012;66:571-572.
- 8 Hagel, S., Brunkhorst, F.: Sepsis. Intensivmedizin und Notfallmedizin. CME Weiterbildung 2011, Springer Verlag Heidelberg.