

Med Klin Intensivmed Notfmed 2020 · 115:505–507
<https://doi.org/10.1007/s00063-020-00720-0>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2020



Andreas Edel · Konrad Reinhart · Stefan J. Schaller

Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin (CVK/CCM), Berlin, Deutschland

Kritische Stellungnahme zu einigen Empfehlungen der neuen deutschen S3-Sepsisleitlinie

Kommentar zu

Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M et al. (2020) S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. Med Klin Intensivmed Notfmed 115:37–109. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00685-0>.

Die aktualisierte deutsche S3-Leitlinie „Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ (AWMF-Registernummer: 079-001) wurde am 12.03.2020 auf der Webseite der AWMF veröffentlicht und liegt inzwischen als Publikation vor [1]. Der Prozess der Evidenz- und Konsensfindung wurde bereits im Dezember 2018 abgeschlossen und somit stellt die aktuelle Leitlinie den Stand vom 31.12.2018 dar.

Es ist sehr erfreulich, dass die seit Jahren überfällige deutsche Leitlinie nun vorliegt. Die Leitlinie ist nachvollziehbar und in weiten Teilen eng an die internationale Leitlinie der Surviving Sepsis Campaign (SSC) angelehnt [2]. Wo die Leitlinienkommission von den internationalen Leitlinien abweicht, geschah dies jedoch nicht in allen Punkten im Einklang mit der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz. Im Hinblick auf die Empfehlungen zum Einsatz von Humanalbumin bzw. Gelatine beim septischen Schock weichen die deutschen Empfehlungen sowohl von den SSC-Leitlinien als auch von den Konsensusempfehlungen der Taskforce der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) zur Flüssigkeitstherapie ab [3]. Zu hinterfragen ist ebenfalls, warum der QuickSOFA-Score (qSOFA) zum Sepsiscre-

ning bzw. zur Früherkennung mit einem Algorithmus aufgenommen wurde, der erst beim Vorliegen von 2 der 3 Kriterien von einem ausreichenden Sepsisverdacht ausgeht [4]; auch dies steht im Widerspruch zu den SSC-Empfehlungen. Wir bitten die Autoren der Leitlinie die Evidenzlage zu den genannten Empfehlungen erneut zu überprüfen und anzupassen.

Empfehlungen zur Flüssigkeitstherapie bei Patienten im septischen Schock

Die SSC-Leitlinien und die Konsensusempfehlungen der ESICM-Taskforce empfehlen für den Fall, dass sich mit Kristalloiden keine hämodynamische Stabilisierung erzielen lässt, den Einsatz von Humanalbumin und sprechen sich gegen den Einsatz von Gelatine aus [3]. Im Gegensatz dazu schlagen die S3-Leitlinien-Autoren den ergänzenden Einsatz von Gelatine oder Albumin vor. Eine Differenzierung zwischen den beiden Substanzen findet nicht statt. So entsteht der Eindruck, dass beide Medikamente in ihrem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil gleich zu bewerten sind, was jedoch im deutlichen Widerspruch zur bestehenden Evidenzlage steht.

Die SSC-Leitlinien begründen ihre Empfehlung zum Einsatz von Humanalbumin bei Patienten mit septischem Schock mit dem Hinweis auf große prospektive randomisierte Studien, bei denen mehr als 2000 septische Patienten bezüglich der Gabe von Humanalbumin und kristalloiden Lösungen verglichen

wurden. In der SAFE-Studie sind bei einer Patientensubgruppe mit schwerer Sepsis in der Humanalbumingruppe weniger Patienten verstorben als in der Kristalloidgruppe (30,7% vs. 35,3%). In der risikoadjustierten multivariaten Analyse zeigte sich ein Odds-Ratio (OR) von 0,71 (0,52–0,97; [5]). In der ALBIOS-Studie wurden bei 1818 Patienten mit schwerer Sepsis Kristalloide alleine oder in Kombination mit 20%igen Humanalbumin verglichen. Hier zeigte sich in der Gesamtgruppe bezüglich der 90-Tage-Überlebensrate kein signifikanter Unterschied zwischen Albumin- und Kristalloidgruppe. Beim Vergleich dieser beiden Therapiekonzepte in der Subgruppe der 1135 Patienten mit septischem Schock ergab sich jedoch in der Albumingruppe eine um 6,3% höhere Überlebensrate ($p=0,03$; [6]). Auch in einer Reihe von systematischen Reviews sowie Metaanalysen zur Effektivität von Humanalbumin offenbarten sich statistisch signifikante Effekte auf die Überlebensrate zugunsten von Humanalbumin [7–9].

Die Empfehlung, auf den Einsatz von Gelatine zu verzichten, begründen die Autoren der internationalen SSC-Leitlinien mit dem Hinweis auf die geringe Qualität der vorliegenden Studien und die im Vergleich zu Kristalloiden hohen Kosten für Gelatine [2]. Dagegen rechtfertigen die Autoren der ESICM-Konsensuskonferenz ihre Empfehlung mit einem erhöhten Risiko für Blutungen [10] und Nierenversagen [10–12] sowie einem fehlenden Überlegenheitshinweis von Gelatine [13].

Es fällt auf, dass die Autoren der S3-Leitlinie im Gegensatz zu den Autoren der SSC-Leitlinien den aktuellsten systematischen Review zur Gelatine nicht berücksichtigt haben. In diesem systematischen Review von Moeller et al. [14] wird deutlich, dass nur 30 kleinere prospektive randomisierte Studien zur Sicherheit von Gelatine vorliegen. Zusätzlich stehen bei Erwachsenen mit Sepsis und septischem Schock bezüglich der Flüssigkeitstherapie keine Studien und bei Kindern nur eine Studie mit 50 Kindern zur Verfügung. In diesem Review fanden sich zudem keinerlei Hinweise auf eine Überlegenheit von Gelatine im Vergleich zu Kristalloiden und Humanalbumin, jedoch ein erhöhtes Risiko (OR 3,01 [1,27–7,14]) für Anaphylaxie. Beim Risiko zu versterben und beim Bedarf für Bluttransfusionen zeigten sich Trends zu Ungunsten von Gelatine. Moeller et al. kamen daraufhin zu der Schlussfolgerung, dass, solange die Sicherheit von Gelatine in adäquaten prospektiven randomisierten Studien nicht gezeigt werden kann, diese nicht zum Einsatz kommen sollten, weil sichere Alternativen existieren [14]. Auch ein deutlich gesteigertes Sterberisiko bei 88 Kindern mit schwerer Malaria und Schock reiht sich in die Reihe der Studien mit negativen Konsequenzen; da diese ältere Phase-II-Studie nicht für Mortalität gepowert war, war das Ergebnis bezüglich Mortalität jedoch nicht signifikant [15]. Inzwischen gibt es aus prospektiven Beobachtungsstudien mit mehreren tausend Patienten deutliche Hinweise dafür, dass es unter Gelatine sowohl bei Patienten mit Sepsis als auch bei operativen Patienten zu einer erhöhten Inzidenz von Nierenversagen kommen kann [16–18].

Empfehlung zur Verwendung des quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (qSOFA)

Die Autoren der S3-Leitlinie weisen zu Recht auf die Bedeutung der frühzeitigen Diagnose und Therapie hin. Sie betonen auch, dass die Sepsis-3-Taskforce, auf die der qSOFA-Score zurückgeht, empfohlen hat, die Behandlung nicht zu verzögern, bis die Patienten 2 oder mehr qSOFA-Kriterien erfüllen. Darüber hi-

naus weisen die S3-Leitlinien-Autoren darauf hin, dass eine prospektive kontrollierte Studie, die den klinischen Nutzen des qSOFA-Scores im Vergleich zu einer Standardbehandlung hinsichtlich harter Outcomeparameter untersucht, von Bedeutung wäre und dass die „Stärke“ des qSOFA-Scores vor allem in der prädiktiven Validität liegt. Es verwundert deshalb, dass trotzdem die folgende Aussage gemacht wird: „Der SOFA-Score [ist] ein geeigneter Parameter, um Patienten mit Infektionsverdacht außerhalb der Intensivstation auf das Vorliegen einer Sepsis zu screenen“ und die Abbildung mit dem Algorithmus aus der Arbeit von Singer et al. [4] unmodifiziert in die Leitlinie aufgenommen wurde. Die Verwendung des qSOFA-Scores als Screening Tool ohne eine vorherige Validierung in prospektiven Studien ist sowohl auf internationaler Ebene als auch in Deutschland auf Ablehnung gestoßen [19–21]. In den internationalen Leitlinien der SSC sowie vom National Health Service (England) wird die Verwendung des qSOFA-Scores nicht propagiert [2, 22].

Inzwischen liegt auch eine große Zahl an Studien vor, die zeigen, dass die Nutzung des qSOFA-Scores sowohl unter dem Aspekt der Letalitätsvorhersage als auch als Screeningwerkzeug nicht gut geeignet ist. So konnten Churpek et al. in einer Observationsstudie in den USA mit über 30.000 Patienten zeigen, dass ein qSOFA-Score von ≥ 2 nur eine Sensitivität von 68,7% sowie eine Spezifität von 63,5% bezüglich der Mortalitätsvorhersage aufwies. Die Autoren schlussfolgerten, dass der qSOFA-Score, wenn es um die Risikostratifizierung von Patienten mit Infektionsverdacht geht, allgemein gebräuchliche Frühwarnscores nicht ersetzen sollte [23]. Machado et al. fanden in ihrer prospektiven Studie basierend auf einer Analyse von über 5000 Sepsispatienten heraus, dass die Sensitivität eines qSOFA-Scores ≥ 2 hinsichtlich der Mortalitätsvorhersage nur 53,9% betrug, während sich bei Vorliegen nur eines qSOFA-Kriteriums eine Sensitivität von 84,9% ergab. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Nutzung des qSOFA-Scores ≥ 2 als Screeningwerkzeug dazu führen kann, dass Patienten mit hohem Sterberisiko übersehen werden könn-

ten [24]. In einer Reihe von weiteren Untersuchungen wurde ebenfalls eine geringe Sensitivität des qSOFA-Scores hinsichtlich der Vorhersage der Sterblichkeitswahrscheinlichkeit nachgewiesen [25–31]. Wir halten aufgrund der vielfach gezeigten mangelnden Sensitivität den in der S3-Leitlinien propagierten und bildlich dargestellten Algorithmus als Screeningwerkzeug für ungeeignet, da seine explizite Beachtung zu einer unnötigen Verzögerung der Diagnose und der Therapie führen kann. Da jedoch jedes einzelne der 3 Elemente des qSOFA-Scores häufig auf eine sepsisbedingte Organdysfunktion hinweisen kann, halten wir es für gerechtfertigt, Laien und auch das medizinische Fachpersonal über die Relevanz dieser 3 leicht erfassbaren klinischen Zeichen für die Früherkennung einer Sepsis aufzuklären. Jedoch darf dabei nicht unerwähnt bleiben, dass trotz fehlender qSOFA-Kriterien eine Sepsis vorliegen oder sich kurzfristig entwickeln kann und bei der Diagnosestellung einer Sepsis weitere Kriterien zu beachten sind.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Stefan J. Schaller
Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin (CVK/CCM)
Charitéplatz 1, Berlin, Deutschland
stefan.schaller@charite.de

Interessenkonflikt. A. Edel, K. Reinhart, und S. J. Schaller geben an, dass bezüglich der in der Stellungnahme bzw. in den Empfehlungen abgehandelten Themen kein Interessenkonflikt besteht. A. Edel hat für den Kongress „Sepsis Update 2019“ die Teilnahmegebühren sowie die Reise- und Übernachtungskosten von der Deutschen Sepsis Stiftung erstattet bekommen. K. Reinhart besitzt Aktien der Firma InflaRx (Jena), die derzeit die Wirksamkeit eines Antikörpers gegen den Komplementfaktor C5a bei Patienten mit Sepsis infolge von COVID 19 untersucht. S. J. Schaller hat Reisekostenunterstützung, Awards oder Preise durch nationale (z. B. DGAI) und internationale (z. B. ESICM) Fachgesellschaften oder deren Kongressorganisationen bekommen. S. J. Schaller hat oder hatte in naher Vergangenheit Aktien in geringem Ausmaß von Alphabeth Inc., Rhön-Klinikum AG und Siemens AG, die im Gesundheitsbereich tätig sind; diese haben jedoch keinerlei Einfluss auf diese Stellungnahme.

Literatur

1. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M et al (2020) S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare: Long version. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 115:37–109
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving sepsis campaign. *Crit Care Med* 45:486–552
3. Reinhart K, Perner A, Sprung CL et al (2012) Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 38:368–383
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315:801–810
5. Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R (2011) Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 37:86–96
6. Caironi P, Tognoni G, Masson S et al (2014) Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 370:1412–1421
7. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A et al (2014) Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 161:347–355
8. Xu JY, Chen QH, Xie JF et al (2014) Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care* 18:702
9. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S (2011) The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 39:386–391
10. Groeneveld AB, Navickis RJ, Wilkes MM (2011) Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies. *Ann Surg* 253:470–483
11. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ (2004) A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 139:552–563
12. Davidson IJ (2006) Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol* 23:721–738
13. Perel P, Roberts I, Ker K (2013) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000567.pub6>
14. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D et al (2016) How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 35:75–83
15. Akech S, Gwer S, Idro R et al (2006) Volume expansion with albumin compared to gelofusine in children with severe malaria: results of a controlled trial. *PLoS Clin Trials* 1:e21
16. Bayer O, Reinhart K, Kohl M et al (2012) Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 40:2543–2551
17. Bayer O, Schwarzkopf D, Doenst T et al (2013) Perioperative fluid therapy with tetrastarch and gelatin in cardiac surgery—a prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 41:2532–2542
18. Albrecht FW, Glas M, Rensing H, Kindgen-Milles D, Volk T, Mathes AM (2016) A change of colloid from hydroxyethyl starch to gelatin does not reduce rate of renal failure or mortality in surgical critical care patients: results of a retrospective cohort study. *J Crit Care* 36:160–165
19. Marx G, Weigand M (2017) Sepsis-3: Zweifel an der Überlegenheit der neuen Definition. *Dtsch Arztebl Int* 114:1429
20. Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L et al (2018) Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. *World J Emerg Surg*. <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0165-6>
21. Machado FR, Nsutebu E, Abdalaziz S et al (2017) Sepsis 3 from the perspective of clinicians and quality improvement initiatives. *J Crit Care* 40:315–317
22. England NHS (2015) Improving outcomes for patients with sepsis A cross-system action plan
23. Churpek MM, Snyder A, Han X et al (2017) Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 195:906–911
24. Machado FR, Cavalcanti AB, Monteiro MB et al (2020) Predictive accuracy of the quick sepsis-related organ failure assessment score in Brazil. A prospective multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 201:789–798
25. Mak MHW, Low JK, Junnarkar SP, Huey TCW, Shelat VG (2019) A prospective validation of Sepsis-3 guidelines in acute hepatobiliary sepsis: qSOFA lacks sensitivity and SIRS criteria lacks specificity (Cohort Study). *Int J Surg* 72:71–77
26. Tian H, Zhou J, Weng L et al (2019) Accuracy of qSOFA for the diagnosis of sepsis-3: a secondary analysis of a population-based cohort study. *J Thorac Dis* 11:2034–2042
27. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P (2018) A comparison of the quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 153:646–655
28. Park HK, Kim WY, Kim MC, Jung W, Ko BS (2017) Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department. *J Crit Care* 42:12–17
29. Song J-U, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J (2018) Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 22(1):28. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1952-x>
30. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I et al (2017) Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infect* 23:104–109
31. Fernando SM, Tran A, Taljaard M et al (2018) Prognostic accuracy of the quick sequential organ failure assessment for mortality in patients with suspected infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 168:266–275

Hier steht eine Anzeige.

