

# Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis

## Zusammenfassung

Sepsis und septischer Schock sind trotz Fortschritten in der Intensivmedizin die Haupttodesursachen auf den nichtkardiologischen Intensivstationen in den westlichen Ländern. Die Sepsis ist die systemische Entzündungsantwort auf eine Infektion, in deren Folge es oft zu einer Minderperfusion der Organe und konsekutiv zum Organversagen kommt. Pathogenetisch steht die Aktivierung von Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten im Vordergrund. Hierdurch kommt es zur Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren und zu einer pathologischen Aktivierung des Gerinnungssystems. Eckpfeiler des therapeutischen Managements des Patienten mit Sepsis sind die Herdsanierung, die antimikrobielle Therapie und die supportive Intensivtherapie. Von höchster Priorität zur Optimierung der Organperfusion sind eine adäquate Volumentherapie und, wenn notwendig, die Applikation von Katecholaminen. Vasopressor der Wahl ist Noradrenalin. Bevorzugtes Katecholamin zur myokardialen Kontraktilitätssteigerung ist Dobutamin. Hinzu kommen die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (hierbei wird von den meisten Autoren ein Hb-Wert von 8–10 g/dl für den septischen Patienten empfohlen), eine lungenprotektive Beatmung sowie die enterale und parenterale Ernährung. Studienergebnisse an beatmeten Intensivpatienten weisen darauf hin, dass durch eine intensivierete Blutglukoseeinstellung mit Insulin auf Werte zwischen 80–110 mg/dl eine Letalitätsreduktion erzielt werden kann. Darüber hinaus sollte eine Prophylaxe einer tiefen Beinvenenthrombose sowie eine Prophylaxe von Stressulcusblutungen durchgeführt werden. Durch die Blockade einzelner Sepsismediatoren oder die hoch dosierte Applikation von AT III konnte bisher keine entscheidende Redukti-

on der Letalität septischer Patienten erreicht werden. Im Gegensatz hierzu weisen neue Daten auf 2 viel versprechende Therapieansätzen hin: die niedrig dosierte Therapie mit Hydrokortison und die Gabe von aktiviertem Protein C [drotrecogin alfa (aktiviert)]. Große, z.T. multizentrische Outcomestudien, insbesondere der letzten beiden Jahre, ermöglichen dem Intensivmediziner heute teilweise ein evidenzbasiertes Management des Patienten mit Sepsis. Darüber hinaus stehen mit der niedrig dosierten Hydrokortisontherapie und der Applikation von aktiviertem Protein C [drotrecogin alfa (aktiviert)] nun erstmals 2 spezifische Therapieansätze der Sepsis zur Verfügung, durch die die Prognose von septischen Patienten weiter verbessert werden kann.

## Schlüsselwörter

Sepsis · Septischer Schock · Therapeutisches Management · Inflammation · Gerinnungssystem · Hydrokortison · Protein C

Sepsis und septischer Schock, die trotz moderner Intensivmedizin eine Letalität von 20–50% aufweisen, sind die Haupttodesursachen auf den meisten nichtkardiologischen Intensivstationen in den westlichen Ländern [143]. Aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes stellt das Management des septischen Patienten nach wie vor eine der größten Herausforderungen für die Intensivmedizin bzw. den Intensivmediziner dar. Während Therapieentscheidungen früher v. a. auf persönlicher Erfahrung beruhen, ermöglichen zahlreiche klinische Therapiestudien der letzten Jahre heute

z. T. ein evidenzbasiertes Management des Patienten mit Sepsis. Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit ist es auf der Basis aktueller Studien und Richtlinien von Expertengremien praktische Empfehlungen zum klinischen Management bei Patienten mit Sepsis zu geben.

## Definition und Epidemiologie der Sepsis

Die Definition der Sepsis erfolgt derzeit noch nach den im Folgenden aufgeführten Kriterien des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) aus dem Jahr 1992 [26].

## Systemic inflammatory response syndrome

Ein „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) kann verschiedene klinische Ursachen haben und ist durch mindestens 2 der nachfolgenden Symptome definiert:

- Körpertemperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  oder  $<36^{\circ}\text{C}$ ,
- Herzfrequenz  $>90$  Schläge/min,
- Atemfrequenz  $>20$  /min oder  $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg oder

© Springer-Verlag 2003

Die Autoren haben bereits eine Arbeit zu einem ähnlichen Thema verfasst, die in der Zeitschrift *Medizin im Dialog* erschienen ist.

Dr. med., DEAA M. A. Weigand  
Klinik für Anaesthesiologie,  
Universitätsklinikum Heidelberg,  
Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg  
E-Mail: Markus\_Weigand@  
med.uni-heidelberg.de

M. A. Weigand · H. J. Bardenheuer  
B. W. Böttiger

## Clinical management of patients with sepsis

### Abstract

Sepsis and septic shock are the leading causes of death in non-cardiological intensive care units in developed countries despite recent advances in critical care medicine. Sepsis is the systemic inflammatory response to infection, often associated with hypoperfusion followed by tissue injury and organ failure. Activation of monocytes/macrophages and neutrophils with consecutive release of proinflammatory mediators and activation of the coagulation cascade, seem to play a key role in the pathogenesis of sepsis. Elimination of the septic focus, antimicrobial therapy and supportive treatment are the cornerstones of sepsis therapy. Adequate and rapid volume replacement and if necessary application of catecholamines are of highest priority to optimize tissue perfusion. Norepinephrine is the vasopressor of choice and dobutamine the preferred inotropic agent. Most experts recommend hemoglobin levels of 8–10 g/dl in severe sepsis. In addition, lung protective ventilatory strategies as well as enteral and parenteral nutrition are part of the clinical management of septic patients. In mechanically ventilated patients intensive insulin therapy to maintain blood glucose at a level between 80 and 110 mg/dl has significantly reduced mortality. Furthermore, prophylaxis of deep vein thrombosis and of stress ulcer bleeding are individually applied to septic patients. Treatment of septic patients with anti-mediator strategies or high dose AT III were not successful so far. In contrast, now two new promising treatment options may be emerging: application of small doses hydrocortisone and activated protein C [drotrecogin alfa (activated)]. Large and in part multicentric studies especially in the last 2 years now allow the practicing clinician to perform a partially evidence-based management of patients with sepsis. In addition, for the first time two options for specific therapy of sepsis, application of small doses hydrocortisone and activated protein C [drotrecogin alfa (activated)], are available which may further improve prognosis for septic patients.

### Keywords

Sepsis · Septic shock · Therapeutic management · Inflammation · Coagulation · Hydrocortisone · Protein C

## Leitthema

$p_aO_2/FiO_2 < 200$  bei maschineller Beatmung,

- ▶ Leukozytenzahl  $> 12.000$  Zellen/ $mm^3$  oder  $< 4.000$  Zellen/ $mm^3$  oder  $> 10\%$  unreife Formen.

### Sepsis

Eine Sepsis liegt vor, wenn eine mikrobiologisch oder klinisch nachgewiesene Infektion die Ursache eines SIRS ist.

### Schwere Sepsis

Die schwere Sepsis ist eine Sepsis mit Zeichen der Organdysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotension. Zeichen der Hypoperfusion sind:

- ▶ Laktatazidose,
- ▶ Oligurie  $< 30$  ml/h,
- ▶ Akute Verwirrtheit und Bewusstseinsstörungen ohne andere Ursache.

### Septischer Schock

Der septische Schock ist eine schwere Sepsis mit einer Hypotension trotz ausreichender Volumensubstitution definiert als:

- ▶ ein systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg,
- ▶ ein Blutdruckabfall von  $> 40$  mmHg vom Ausgangswert ohne andere Ursache,
- ▶ der Einsatz von Vasopressoren.

Von großer Bedeutung für den Verlauf und die Therapie einer Sepsis sind der *Infektionsort* und die Anzahl an Organen mit Funktionsversagen. Die Lunge ist hierbei der häufigste Infektionsherd, gefolgt vom Abdomen und dem Harntrakt. In 20–30% der Sepsisfälle bleibt der primäre Infektionsort jedoch unbekannt [22, 153]. Während früher die gramnegative Sepsis dominierte, haben die *gramnegative* und die *grampositive* Sepsis heute eine vergleichbar hohe Inzidenz. In ca. 14% der Sepsisfälle liegt eine Mischinfektion vor. Pilze, v. a. *Candidaspezies*, verursachen etwa 5% der Sepsisfälle [23, 153].

### Diagnostik der Sepsis

Eine Sepsis wird diagnostiziert, wenn eine mikrobiologisch oder klinisch nach-

gewiesene Infektion die Ursache eines SIRS ist. Zur Diagnose einer Infektion und als Standardverlaufsparameter während antimikrobieller Therapie werden in der klinischen Routine die *Temperatur* sowie laborchemisch die *Leukozytenzahl* und das *C-reaktive Protein (CRP)* herangezogen. Häufig findet sich zusätzlich bereits im Frühstadium der Sepsis ein Abfall der Thrombozytenzahl und des AT III. Neue diagnostische Marker sind das *Prokalcitonin* und das Komplementspaltprodukt *C3a*. Eine Überlegenheit des Prokalcitonin gegenüber dem CRP zur Diagnose von septischen Zuständen konnte bisher in Studien nicht überzeugend belegt werden; die Ergebnisse hierzu sind kontrovers. Deshalb ist derzeit aufgrund der deutlich höheren Kosten für die Prokalcitonin- gegenüber der CRP-Bestimmung die routinemäßige Bestimmung von Prokalcitonin nicht gerechtfertigt [24, 107].

Als Infektionsherd muss bei Patienten mit Sepsis, insbesondere mit zunehmender Beatmungsdauer, an eine ventilatorassoziierte Pneumonie, eine intraabdominelle Infektion bzw. eine Infektion im Operationsbereich, eine Infektion des zentralen Venenkatheters, eine akute Cholezystitis, eine Sinusitis oder an eine invasive Candidainfektion gedacht werden [100]. Unbedingt sollte die erste Abnahme von *Blutkulturen* durch eine frische Venenpunktion vor Beginn der Antibiotikatherapie unter streng aseptischen Bedingungen erfolgen. Es sollten pro Abnahmezyklus mindestens 2 bis maximal 3 Blutkultursets abgenommen werden; hierbei muss beim kritisch kranken Patienten kein Intervall zwischen den Abnahmen liegen. In der Sepsis sind Blutkulturen allerdings nur bei ca. 30% der Patienten positiv [24, 100]. Zur mikrobiologischen Diagnostik einer ventilatorassoziierten Pneumonie sollte primär *Bronchialsekret* über den endotrachealen Tubus gewonnen werden. Zusätzlich erscheint die Gewinnung von Probenmaterial aus dem unteren Respirationstrakt durch *Bronchoskopie* und Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) oder die Probengewinnung mit einer geschützten Bürste (PSB) gerechtfertigt. So konnten Fagon et al. [60] in einer randomisierten Multizenterstudie an 413 Patienten mit vermuteter ventilatorassoziiierter Pneumonie eine signifikant niedrigere Letalität nach 14 Tagen für das in-

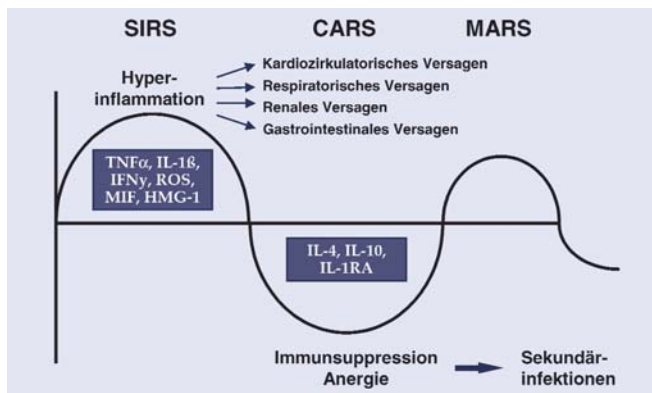


Abb. 1 Phasen der Sepsis

vasive Verfahren mit bronchoskopisch gewonnenem Probenmaterial gegenüber einem nichtinvasiven Vorgehen (16,2% vs. 25,8%) nachweisen. Allerdings konnte nicht in allen Studien ein Benefit für die invasive Diagnostik gezeigt werden [150].

Das gewonnene Probenmaterial dient zur Durchführung einer Gramfärbung und dem Ansetzen von Bakterien- und Pilzkulturen. Weniger gesichert ist die Bedeutung der Punktion und Aspiration von Flüssigkeit bei einem Pleuraerguss von mehr als einem Zentimeter Breite zur mikrobiologischen Diagnostik. Neu auftretende Verschattungen in der Röntgenthoraxaufnahme können verschiedene Ursachen haben und sind somit kein sicheres Kriterium einer ventilatorassozierten Pneumonie. Zur weiteren Diagnostik von Infektionen am Operationsort sollten Wundabstriche durchgeführt werden. Das Verfahren der ersten Wahl zur Sicherung einer intraabdominellen Infektion ist die Ultraschalluntersuchung. Die Computertomographie besitzt zur Diagnose kleinerer Infektionsfoci allerdings eine höhere Sensitivität. Darüber hinaus ist mit der Computertomographie auch die Detektion eines retroperitonealen Abszesses möglich. Die Ischämie des sigmoiden Kolons als Ursache einer Sepsis, z. B. nach der Operation von Aortenaneurysmen, kann mit Hilfe der Sigmoidoskopie erkannt werden. Laborchemisch stellt Laktat einen sensitiven Marker der intestinalen Ischämie dar.

Die Unterscheidung zwischen invasiver Candidainfektion und Kolonisation des Intensivpatienten ist oft schwierig. Allerdings steigt die Wahrscheinlichkeit einer invasiven Candidainfektion bei Patienten, die in hohem Maße mit Candida kolonisiert sind. Der Nachweis

von Candida aus primär sterilen Körperflüssigkeiten, wie Blut oder Liquor, ist jedoch im Hinblick auf eine invasive Infektion als signifikant zu betrachten [100].

Prognostisch ungünstig ist das Versagen mehrerer Organsysteme in der Sepsis. So steigt das durchschnittliche Letalitätsrisiko um 15–20% mit jedem zusätzlichen Organ mit Funktionsversagen. Kardiovaskuläres und pulmonales Funktionsversagen tritt hierbei früh in der Sepsis auf. Funktionsstörungen der Gerinnung, des zentralen Nervensystems und das Leberversagen treten meist erst Stunden bis Tage nach Sepsisbeginn auf [104, 160].

## Pathophysiologie der Sepsis

### Zyklischer Krankheitsverlauf der Sepsis

In der frühen Phase der Sepsis steht SIRS bedingt durch eine Überaktivierung des nichtspezifischen Immunsystems und das konsekutive Multiorganversagen im Vordergrund (Abb. 1). Hauptursache der sog. Frühletalität von Patienten in dieser Phase ist der kardiozirkulatorische Kollaps. Überleben Patienten diese frühe Phase aufgrund verbesserter Therapiemaßnahmen, so kommt es durch Freisetzung antiinflammatorischer Faktoren, wie z. B. Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-10 (IL-10), Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1RA), Kortison und Adenosin, zu einer kompensatorischen antiinflammatorischen Gegenreaktion (CARS, „compensatory anti-inflammatory response syndrome“). Bei Überschießen dieser Gegenregulation kann es zu einer Immunsuppression oder Anergie kommen. In dieser Phase ist der Patient besonders

anfällig für Sekundärinfektionen, die zur sog. Spätletalität der Sepsis beitragen können. Sowohl SIRS als auch CARS können sich im weiteren Sepsisverlauf abwechseln. Man spricht dann vom „mixed antagonistic response syndrome“ (MARS).

### Dysregulation der Immunantwort

Neue Ergebnisse aus der Grundlagenforschung haben in den letzten Jahren zu entscheidenden Erkenntnissen über die pathophysiologischen Mechanismen der Sepsis geführt. So wird die Immunantwort auf akute bakterielle Infektionen vorwiegend durch neutrophile Granulozyten sowie Monozyten/Makrophagen vermittelt. Diese werden von den eindringenden Mikroorganismen über spezifische Oberflächenrezeptoren, wie CD14 und Mitglieder der Toll-like-Rezeptorfamilie, aktiviert. Die Stimulation der Monozyten/Makrophagen führt dann in der Sepsis zu einer exzessiven Produktion proinflammatorischer Mediatoren, wie Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), „macrophage migration inhibitory factor“ (MIF) [34] und „high mobility group-1“ (HMG-1) [151], zu einer Hochregulation von Adhäsionsmolekülen [155] und TREM-1 [28] sowie zur Bildung von Sauerstoffradikalen [156]. Diese überschießende Immunantwort auf eindringende Erreger führt zu den charakteristischen hämodynamischen Veränderungen während Sepsis, Gewebeschädigung, Multiorganversagen und letztlich zum Tod des Patienten.

### Kardiozirkulatorische Veränderungen

Kardiozirkulatorische Veränderungen in der Sepsis sind durch intravaskuläre Volumendepletion, periphere Vasodilatation, myokardiale Depression und Perfusionsheterogenitäten im Endstromgebiet verursacht. Verantwortlich hierfür könnten proinflammatorische Mediatoren, wie TNF- $\alpha$ , vasoaktive Faktoren, wie Stickstoffmonoxid (NO) und Endothelin, und/oder die Aktivierung ATP-sensitiver Kaliumkanäle sein [94]. Die Ausprägung hämodynamischer Veränderungen bei Sepsis reicht bis zum septischen Schock. Charakteristisch ist hierbei eine Störung der mikrovaskulären Perfusion bei normalem bis erhöhtem Herzindex. Hypotension und globa-



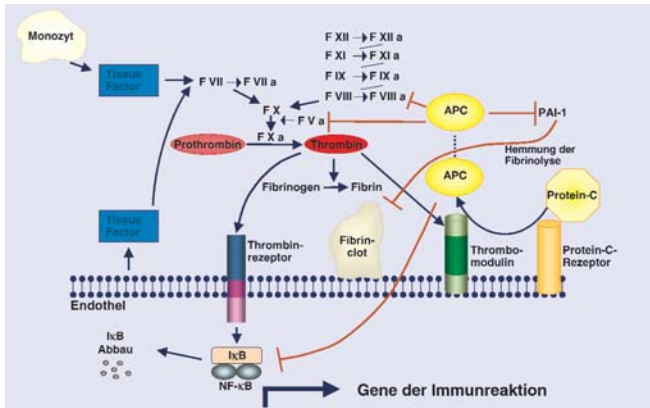


Abb. 2 ◀ Gerinnungsaktivierung bei Sepsis

le Gewebshypoxie können zu Oligurie, Verwirrtheit, verzögerter kapillärer Füllungszeit und Laktatazidose führen. Insbesondere die Blutlaktatkonzentrationen scheinen hierbei auch prognostisch von Bedeutung zu sein [17]. So können in der Sepsis die aerobe Glykolyse mit gesteigerter Laktatproduktion erhöht und die Laktatclearance in der Leber erniedrigt sein [82, 87]. Darüber hinaus ist ein Anstieg der Laktatkonzentration in der Sepsis jedoch nicht nur durch eine Gewebshypoxie bedingt, sie wird häufig auch durch einen metabolisch zellulären Defekt („cytopathic hypoxia“) in der Sepsis aggraviert [29, 63].

### Pathologische Gerinnungsaktivierung und Inflammation

Die Aktivierung des Gerinnungssystems ist ein nahezu universelles Phänomen in der Sepsis (Abb. 2). Hierbei besteht eine sehr enge Beziehung zwischen dem Gerinnungssystem und der inflammatorischen Reaktion. So kommt es nach Aktivierung von Monozyten zu einer Freisetzung von Gewebsthromboplastin („tissue factor“) mit nachfolgender Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems und zur Bildung von Thrombin, das die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert. Weiterhin produzieren aktivierte Monozyten den Inhibitor des Plasminogenaktivators („plasminogen activator inhibitor-1“, PAI-1). Hierdurch kommt es zu einer Hemmung der endogenen Fibrinolyse. Unter physiologischen Bedingungen erfolgt als kompensatorische Gegenregulation zur Gerinnungsaktivierung nach Bindung von Thrombin an Thrombomodulin am Endothel die Konversion von Protein C zu aktiviertem Protein C. Diese Reaktion wird durch den Thrombin-Thrombo-

modulin-Komplex katalysiert. Aktiviertes Protein C entfaltet seine protektiven Wirkungen in der schweren Sepsis durch Interaktion mit dem Gerinnungs-/Inflammationssystem. Die klassische Wirkung des aktivierten Protein C zusammen mit seinem Kofaktor Protein S, das entweder frei oder in einem Komplex mit dem Komplementregulationsprotein C4bBP zirkuliert, besteht in der Hemmung einer überschießenden Thrombinbildung durch Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa, die zwei wichtige Faktoren in der Gerinnungskaskade darstellen [59, 136]. Darüber hinaus fördert aktiviertes Protein C durch Hemmung von PAI-1 die Fibrinolyse. Pathophysiologische Veränderungen während einer Sepsis führen allerdings dazu, dass das Endothel proinflammatorisch, prothrombotisch und antifibrinolytisch wird. So kommt es zu einer Downregulation und Internalisierung von Thrombomodulin. Thrombin bindet v. a. an den Thrombinrezeptor und induziert die Aktivierung von NFκB sowie die Freisetzung von Tissue factor und PAI-1 [47, 166]. Dies kann in der Sepsis zu generalisierter Fibrinbildung mit der Folge von

Mikrothromben, disseminierter intravaskulärer Gerinnung (DIC) und Mikro-zirkulationsstörungen führen.

### Therapie der Sepsis

Die vier Eckpfeiler des therapeutischen Managements von Patienten mit Sepsis, die Herdsanierung, die antimikrobielle Therapie, supportive Maßnahmen und die spezielle Sepsistherapie, sind in Abb. 3 dargestellt.

### Herdsanierung

Die *Herdsanierung* stellt einen wichtigen Eckpfeiler der Sepsistherapie dar. Grundlage ist die aggressive Identifizierung des Sepsisherds. Zur Herdsanierung gehören z. B. die Abszessdrainage sowie die Entfernung von nekrotischem Gewebe oder infiziertem Fremdmaterial. So sollten zentrale Venenkatheter entfernt werden, wenn die Einstichstelle stark gerötet oder eitrig ist oder aber Sepsissymptome ohne definierten Infektionsherd auftreten. Der routinemäßige Wechsel des zentralen Venenkatheters ohne Hinweis auf eine Infektion führt jedoch zu keiner Reduktion einer katheterbedingten Bakteriämie [83].

Von großer Bedeutung für die chirurgische Herdsanierung ist das *optimale Timing* der Intervention. So muss das Risiko des chirurgischen Eingriffs gegenüber dem Benefit der definitiven Fokuskontrolle sorgfältig abgewogen werden. Die rasche und adäquate Stabilisierung des Patienten durch supportive Maßnahmen, wie die Volumengabe, kann in vielen Fällen das perioperative Risiko deutlich reduzieren. Die Rolle des Timings der chirurgischen Intervention für den Outcome septischer Patienten ist

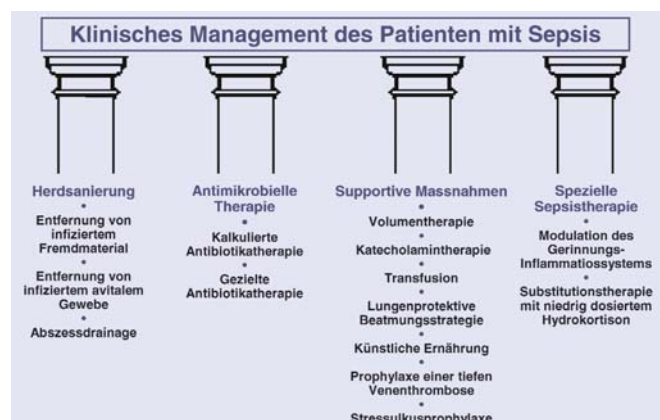


Abb. 3 ▶ Eckpfeiler der Sepsistherapie

bisher in Studien zur nekrotisierenden Faszitis und zur nekrotisierenden Pankreatitis untersucht worden. Während bei nekrotisierender Faszitis ein frühzeitiges Débridement von infiziertem avitalem Gewebe erfolgen sollte, ist bei nekrotisierender Pankreatitis ein deutlich konservativeres Vorgehen indiziert [83]. Derzeit empfehlen die meisten Autoren eine rasche operative Sanierung nur beim Nachweis von *infizierten* Pankreasnekrosen [18, 32, 96].

Bei abdominalen Infektionsherden stehen die intraabdominelle Abszessdrainage und die radiologisch gesteuerte perkutane Abszessdrainage zur Verfügung. Während die perkutane Abszessdrainage bei unilokulären gut definierten Abszessen zumindest initial durchgeführt werden kann, sollte bei schlecht definierten Abszessen oder beim Vorliegen avitalen Gewebes eine Laparotomie durchgeführt werden. Eine Laparotomie ist auch dann indiziert, wenn sich die Symptome trotz perkutaner Abszessdrainage nicht bessern. (Eine detaillierte Diskussion zur Strategie der operativen Herdsanierung ist nicht Gegenstand dieser Arbeit und kann z. B. bei Jimenez u. Marshall [83] oder Danielson u. West [49] nachgelesen werden.)

### Antimikrobielle Therapie

Die adäquate antimikrobielle Therapie führt zu einer Reduktion der Letalität und ist unabdingbare Voraussetzung einer Therapie der Sepsis [160]. Allerdings kann die Antibiotikatherapie durch Freisetzung mikrobieller Produkte, wie Endotoxin, vorübergehend zu einer Aggravierung der Sepsissymptome führen [115, 137]. Die Kenntnis des Sepsisherds und die Gramfärbung sind zunächst die wichtigsten Anhaltspunkte, um die Antibiotikatherapie zu beginnen. In der Sepsis werden die Antibiotika prinzipiell hoch dosiert und nur parenteral eingesetzt. Pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten von Antibiotika existieren für den septischen Patienten, der ein deutlich höheres Verteilungsvolumen besitzen kann, nur in geringem Ausmaß. Insbesondere für Aminoglykoside sollte deshalb die erforderliche Dosis durch Antibiotikaspiegelbestimmung angepasst werden. Da viele Antinfektiva zu einem großen Teil renal ausgeschieden werden, muss bei Nieren-

insuffizienz eine Dosisadaptation entsprechend der Kreatininclearance in Betracht gezogen werden.

Bei unbekanntem Erreger erfolgt die Antibiotikatherapie zunächst kalkuliert mit einem Breitspektrumantibiotikum nach den Richtlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft [24]. Azylaminopenicilline zusammen mit einem  $\beta$ -Lactamaseinhibitor, wie das Kombinationspräparat Tazobac® (Piperacillin/Tazobactam), oder Carbapeneme, wie Imipenem/Cilastatin (Zienam®) und Meropenem (Meronem®), allein oder in Kombination sind bei fast allen, insbesondere nosokomial erworbenen, septischen Zuständen mit unbekanntem Erreger in den Therapieempfehlungen enthalten [23, 24]. Carbapeneme sind nur im Falle der Gallenwege als Infektionsherd nicht in den Therapieempfehlungen zur nosokomialen Sepsis enthalten. Bei unbekanntem Infektionsherd können sowohl Azylaminopenicilline/ $\beta$ -Lactamaseinhibitor wie auch Carbapeneme mit Fluorchinolonen der Gruppe 2/3, z. B. Ciprofloxacin (Ciprobay®) oder Levofloxacin (Tavanic®), oder mit einem Aminoglykosid, z. B. Netilmicin (Certomycin®), kombiniert werden. Die Kombination mit einem Aminoglykosid wird auch bei einer Infektion der Atemwege mit unbekanntem Erreger empfohlen. Handelt es sich um eine ambulant erworbene Pneumonie als Sepsisursache, so ist die Kombination mit einem Makrolid, z. B. Erythromycin (Erythrocin®), möglich. Im Falle einer katheterassozierten Infektion muss zusätzlich mit einem Glykopeptid, wie Vancomycin (Vancomycin®) oder Teicoplanin (Targocid®), therapiert werden [24].

Antimykotika sollten nicht routinemäßig zur empirischen Therapie des Patienten mit Sepsis eingesetzt werden. Zur Behandlung einer Pilzsepsis bei hämodynamisch instabilen Patienten sollte bei unbekannter Resistenztestung Amphotericin B (Amphotericin B®) eingesetzt werden. Bei Candida- oder Aspergillussepsis wird die Kombination mit Flucytosin (Ancotil®) empfohlen. Die Toxizität von Amphotericin B kann durch die Applikation zusammen mit Fetten und der Einstellung hoch normaler Plasmanatriumspiegel reduziert werden.

Sobald mikrobiologische Daten verfügbar sind, kann die antibiotische Therapie eingeeignet werden und richtet sich nach dem Erreger. Eine Übersicht der

Therapieempfehlungen zur gezielten Antibiotikatherapie bei bekanntem Erreger ist ebenfalls in den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft enthalten [24].

In den letzten Jahren finden sich, insbesondere bei Intensivpatienten, vermehrt multiresistente Staphylokokken. Hier können die Glykopeptide Vancomycin (Vancomycin®) und Teicoplanin (Targocid®) eingesetzt werden. Auch bei diesen Antibiotika sollte ein Drugmonitoring durch Spiegelbestimmung erfolgen. Als neue Therapieoption bei multiresistenten Staphylo- oder Enterokokken steht das Kombinationspräparat Quinupristin/Dalfopristin (Synercid®) aus der Gruppe der Streptogramine oder Linezolid (Zyvox®), ein Oxazolidinon, zur Verfügung. Eine mögliche Strategie, um zukünftig weitere Resistenzbildungen zu verhindern, stellt das „antibiotic cycling“ dar. Ob der routinemäßige Wechsel der Antibiotikaklassen in bestimmten Zeitintervallen allerdings zu einer verminderten Resistenzbildung führt, ist derzeit aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht belegt [89].

### Supportive Maßnahmen

#### Hämodynamisches Management des Patienten

**Volumentherapie in der Sepsis.** Charakteristischerweise sind der zentralvenöse Druck (ZVD) und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) deutlich erniedrigt. Aus diesem Grund ist der erste Schritt der Sepsistherapie die *ausreichende Volumengabe*. In dieser Initialphase benötigen die meisten Patienten 4–6 l Kristalloide oder 1,5–3 l Kolloide, um ausreichende kardiale Füllungsdrücke zu erreichen. Die Volumentherapie sollte neben dem ZVD bzw. PCWP anhand von Richtgrößen, wie Blutdruck, Herzfrequenz, Herzindex, linksventrikulärem Schlagarbeitsindex, kapillärer Perfusion und Urinproduktion, titriert werden. Häufig sind bei Sepsis hoch normale Füllungsdrücke erforderlich. In der Studie von Rivers et al. [132] zur frühen, auf Zielgrößen ausgerichteten Therapie der Sepsis wurde der ZVD durch frühzeitige Flüssigkeitssubstitution auf Werte von 8–12 mmHg angehoben. Zur weiteren Steuerung der hämodynamischen Therapie kann ein pulmonalkatheter indiziert sein, insbesondere bei Patienten mit myokardialer, pulmonaler

oder renaler Dysfunktion. Es ist jedoch unklar, ob hierdurch auch eine Verbesserung der Prognose erreicht werden kann [42, 127, 149, 160]. Eine Maximierung des Herzzeitvolumens (HZV) wird bei den meisten Patienten bei Werten von 12–15 mmHg für den PCWP erreicht [119, 145]. Zur Pufferung einer Azidose wird häufig Natriumbikarbonat bei einem pH-Wert unter 7,2 eingesetzt, obwohl benefizielle Effekte auf die Hämodynamik bei Intensivpatienten mit Laktatazidose nicht nachgewiesen werden konnten [46].

**Kristalloide vs. Kolloide zur Flüssigkeitssubstitution in der Sepsis?** Die Flüssigkeitssubstitution kann mit Kristalloiden, mit Kolloiden oder mit einer Kombination der beiden Lösungen durchgeführt werden. Während in den USA Kristalloide bevorzugt werden, werden in Europa häufig Kolloide eingesetzt. Bisher konnte jedoch keine Überlegenheit von Kristalloiden oder Kolloiden gezeigt werden. Aufgrund sehr begrenzter Erfahrung mit der Anwendung von „Small-volume-resuscitation-Lösungen“ (hyperton-hyperonkotischen Lösungen) zur Initialtherapie können hierzu derzeit keine Empfehlungen gegeben werden.

Als Kolloide stehen die Hydroxyethylstärke (HES), Gelatinepräparate, Dextrane und verschiedene Albuminpräparationen zur Verfügung. Derzeit werden am häufigsten HES und Gelatinepräparate eingesetzt. Vorteil der kolloidalen Lösungen ist ein deutlich niedrigeres Substitutionsvolumen. Für HES wurde außerdem eine Reduktion der endothelialen Aktivierung gezeigt [55]. Allerdings fanden Schortgen et al. [134] in einer randomisierten Studie an 129 septischen Patienten für HES 200/0,6–0,66 eine erhöhte Anzahl von akutem Nierenversagen im Vergleich zu einer 3%igen Gelatinelösung. Nichtunterschiedlich waren jedoch die Notwendigkeit zum Einsatz eines Nierenersatzverfahrens und das Überleben der Patienten.

Für die Applikation von Humanalbumin bei Hypalbuminämie, Hypovolämie und Verbrennungen wurde in einer Metaanalyse von 30 Studien durch die Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers sogar eine erhöhte Letalität gefunden [39]. Entgegen den Ergebnissen der Metaanalyse der Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers konnte in einer aktuellen Metaanalyse zur Applika-

tion von Albumin kein Effekt auf die Sterblichkeit nachgewiesen werden [162]. Eine immer noch relevante Indikation für Albumin könnte z. B. die spontane bakterielle Peritonitis bei Patienten mit Leberzirrhose darstellen. So konnten Sort et al. [141] zeigen, dass die Applikation von 1,5 g/kg Körpergewicht und Tag Albumin zu einer Verbesserung der renalen Funktion und einer geringeren Letalität führte. Wichtige Eigenschaften von Albumin könnten hierbei seine antioxidativen und antiinflammatorischen Funktionen sein. So ist Albumin die größte extrazelluläre Quelle von Protein-Thiolen, die bedeutende Funktionen im Redox-Stoffwechsel haben.

Die Indikation zur Humanalbumingabe und der minimal tolerable Albuminplasmaspiegel beim kritisch kranken Patienten bleiben derzeit dem Intensivmediziner vorbehalten. Die oben dargestellten Studien lassen unseres Erachtens nur die Schlussfolgerung zu, dass Albumin als ein Medikament mit spezifischer Wirkung betrachtet werden sollte, dessen Indikationen z. Z. nicht klar definiert werden können.

**Katecholamintherapie in der Sepsis.** Kann durch Gabe von ausreichenden Mengen an Flüssigkeit kein adäquater arterieller Mitteldruck erreicht werden, ist die Applikation eines Vasopressors indiziert. Als Mittel der Wahl wird Noradrenalin in der Regel in einer Dosierung von 0,2–1,3 µg/kg/min eingesetzt [105, 110, 149]. Noradrenalin, das v. a.  $\alpha$ -Adrenozeptoren und in geringerem Maße auch  $\beta_1$ -Adrenozeptoren stimuliert, erhöht, insbesondere beim hyperdynamen septischen Schock, mit niedrigem peripheren Widerstand den mittleren arteriellen Druck. Dies führt häufig ohne zusätzliche Applikation von Diuretika zu einem Wiedereinsetzen der Urinproduktion. Früher wurde Noradrenalin aufgrund der Angst vor potenziell negativen Auswirkungen auf die renale und intestinale Organfunktion durch Vasokonstriktion in diesen regionalen Gefäßsystemen nur als Mittel der letzten Wahl bei Sepsis eingesetzt. Im Gegensatz dazu wird heute die frühe Applikation von Noradrenalin zur Normalisierung des mittleren arteriellen Drucks empfohlen. Zwar können die vasokonstriktorisches Eigenschaften von Noradrenalin beim hypovolämischen Patienten zu deutlichen Verschlechterungen der

renalen Hämodynamik bis zur renalen Ischämie führen, allerdings liegt bei volumentherapierten Patienten mit hyperdynamen septischen Schock eine andere pathophysiologische Konstellation vor. Hier sistiert die Urinproduktion hauptsächlich aufgrund eines verminderten renalen Perfusionsdrucks. Bei diesen Patienten kann Noradrenalin den renalen Gefäßwiderstand und die renale Perfusion optimieren und damit zu einer Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und zum Wiedereinsetzen der Urinproduktion führen [145, 149].

Noradrenalin sollte allerdings nur angewandt werden, um *Normalwerte bzw. Werte im unteren Normbereich* für den mittleren arteriellen Blutdruck und den systemischen Gefäßwiderstand wiederherzustellen. Der Mindestwert für den anzustrebenden mittleren arteriellen Blutdruck scheint ca. 60–65 mmHg zu sein [132, 149]. Dieser Blutdruck reicht bei vielen Patienten aus, um ein Wiedereinsetzen der Urinproduktion zu induzieren. Andere Patienten benötigen allerdings einen mittleren arteriellen Blutdruck von mehr als 75 mmHg. Zu bedenken ist, dass bei manchen Patienten trotz Normalisierung der hämodynamischen Variablen aufgrund einer renalen Schädigung keine Urinproduktion erreicht werden kann. Eine vorsichtige Titration der Therapie mit Vasopressoren zur Steigerung des mittleren arteriellen Drucks ist auch deshalb geboten, da es durch eine zu starke periphere sowie pulmonale Vasokonstriktion zu einer Verschlechterung sowohl der links- als auch der rechtsventrikulären Herzfunktion kommen kann.

Die Messung des pHi hat aufgrund methodischer Probleme keinen Stellenwert mehr zur hämodynamischen Therapiesteuerung bei Sepsis [149]. Die Bestimmung des gastralarteriellen CO<sub>2</sub>-Gaps stellt hier methodisch eine Verbesserung dar; der Nutzen dieses Monitoringverfahrens wird jedoch aufgrund geringer Sensitivität und Spezifität kontrovers beurteilt [139].

Lange Zeit wurde Dopamin als bevorzugter Vasopressor bei Sepsis eingesetzt. In einer Dosierung kleiner als 5 µg/kg/min stimuliert es vorwiegend dopaminerge DA<sub>1</sub>-Rezeptoren, die zu einer renalen, mesenterialen und koronaren Vasodilatation führen. In einer Dosierung von 5–10 µg/kg/min stimuliert Dopamin hauptsächlich  $\beta_1$ -Adrenozeptoren



toren. Dies führt zu einem Anstieg der myokardialen Kontraktilität und der Herzfrequenz. Über 10 µg/kg/min induziert Dopamin durch α-Adrenozeptorstimulation eine Vasokonstriktion mit Blutdruckerhöhung. In neueren Studien zeigten sich jedoch eine Reihe von Nebenwirkungen. So kann es unter Dopamin zu einer Umverteilung des nutritiven Blutflusses im Splanchnikusgebiet von der besonders hypoxiegefährdeten Mukosa zur Muskularis, zu erhöhter Arrhythmogenität, zu Funktionsstörungen der Schilddrüse und zu einer Reduktion von Prolaktin kommen; hierdurch kann die Lymphozyten- und Makrophagenfunktion beeinträchtigt werden [16, 116]. Daher sollte auch keine routinemäßige niedrig dosierte Dopaminapplikation zur Nierenprotektion erfolgen. In einer großen randomisierten Multizenterstudie bei kritisch kranken Patienten mit dem Risiko eines Nierenversagens konnte diesbezüglich zudem keine klinisch signifikante Protektion hinsichtlich einer renalen Dysfunktion gezeigt werden [15]. In den Empfehlungen der Task Force des American College of Critical Care Medicine und der Society of Critical Care Medicine ist Dopamin allerdings aufgrund der großen klinischen Erfahrung mit dieser Substanz nach wie vor das Katecholamin der ersten Wahl zur Steigerung des Blutdrucks sowohl bei Erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten mit Sepsis [35, 145].

Eine zukünftige Therapieoption könnte die niedrig dosierte Applikation von Vasopressin zur Normalisierung der pathologischen Vasodilatation in der Sepsis darstellen. Mittlerweile konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass mit Hilfe von Vasopressin in einer Dosierung von 1–6 U/h und seiner Analoga eine katecholaminrefraktäre Hypotension bei septischen Patienten in einem hohem Prozentsatz durchbrochen werden kann [95, 117, 148]. In einer kleinen randomisierten Studie, in der der Effekt einer 4-stündigen Infusion von Vasopressin mit Noradrenalin beim septischen Schock verglichen wurde, führte Vasopressin darüber hinaus zu einem signifikanten Anstieg der Urinausscheidung und der Kreatininclearance [121]. Aus diesem Grund wird Vasopressin in den Richtlinien der American Heart Association und des International Liaison Committee on Resuscitation bereits als Klasse-IIb-Empfehlung beim konventio-

nell therapierefraktären septischen Schock geführt [57]. Der verbesserten Makrozirkulation stehen allerdings potenziell negative Auswirkungen auf die Mikrozirkulation insbesondere im gastrointestinalen Bereich entgegen [56, 111]. Aus diesem Grund sollte Vasopressin in der Sepsis unseres Erachtens derzeit nur bei sonst nichttherapierbarem, katecholaminrefraktärem Schock eingesetzt werden. Die Blockade der NO-Synthase und gleichzeitig der Guanylatzyklase durch 2 mg/kg Methylenblau [126] ist als rein experimentelle Therapie zu betrachten und im Hinblick auf die Erhöhung der Letalität durch eine unselektive NO-Blockade [74] als sehr kritisch zu bewerten.

In der Sepsis kommt es häufig zu reduzierter myokardialer Kontraktilität, ventrikulärer Dilatation und verminderter Ejektionsfraktion, an deren Genese multiple Faktoren, wie z. B. TNF-α oder IL-1β, beteiligt sind [90, 91]. Welche Rolle hierbei eine myokardiale Nekrose spielt, wird derzeit noch kontrovers diskutiert [165]. Aus diesem Grund benötigen einige Patienten, insbesondere diejenigen mit vorbestehender Herzinsuffizienz, nach adäquater Volumentherapie zusätzlich zu Vasopressoren eine Therapie mit inotropen Substanzen. Indikationen für Inotropika stellen die eingeschränkte myokardiale Pumpfunktion und/oder ein Herzindex <2,5 l/min/m<sup>2</sup> dar [145]. Dobutamin wird als Katecholamin der Wahl zur Kontraktilitätssteigerung angesehen [145, 149]. Ziel der Therapie ist zunächst die *Wiederherstellung physiologischer Werte* für den Herzindex. Zeigt sich eine globale Hypoperfusion in einer Reduktion der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>), so ist die SvO<sub>2</sub> zusätzlich zum Herzindex für die Therapiesteuerung hilfreich. Auch hier werden Normalwerte (≥70%) angestrebt. Sofern kein Pulmonalkatheter zur Verfügung steht, kann auch die Anhebung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung über 70% als Therapieziel herangezogen werden [132]. Zu bedenken ist, dass die zentralvenöse Sättigung immer etwa 5–13% höher als die gemischtvenöse Sättigung ist [97]. Zwar sind die Ursachen für eine Laktatazidose in der Sepsis komplex; die Normalisierung des Serumlaktats ist allerdings ein gutes prognostisches Zeichen. Eine alternative und weniger invasive Methode zur Bestimmung des HZV

und der daraus abgeleiteten Parameter ist die kontinuierliche Pulskonturanalyse. Für diese Methode konnten Haas et al. [75] erstmals eine akzeptable Übereinstimmung zwischen der kontinuierlichen Messung des HZV mit der Pulskonturanalyse und der Thermodilutionsmethode mit dem Pulmonalkatheter beim Patienten mit katecholaminpflichtigem septischen Schock zeigen. Wichtige Informationen zur Einschätzung der myokardialen Funktion beim septischen Patienten und zur Therapiesteuerung können darüber hinaus auch mit der transösophagealen Echokardiographie gewonnen werden [31].

Die hämodynamische Stabilisierung der Makrozirkulation kann in der Sepsis auch mit Adrenalin erreicht werden. Aufgrund der möglichen deletären Verschlechterung der intestinalen Perfusion und des Anstiegs der Blutlaktatkonzentration sollte Adrenalin aber sehr zurückhaltend eingesetzt werden [99, 149]. Eine mögliche Indikation stellt die refraktäre Hypotension oder die schwere Herzinsuffizienz dar [145]. Unerwünschte Nebenwirkungen beim Einsatz aller Katecholamine sind Herzrhythmusstörungen, insbesondere Tachykardien. Diese treten v. a. bei Patienten mit unzureichender Flüssigkeitstherapie auf.

Bisher gibt es nur wenige Studien, die systematisch den Einsatz von Phosphodiesteraseinhibitoren bei Sepsis untersucht haben. Bei pädiatrischen [19] und bei erwachsenen Patienten [85] führte die Therapie mit Phosphodiesteraseinhibitoren zu einem Anstieg von Herzindex und linksventrikulärem Schlagarbeitsindex. Darüber hinaus führte Enoximon im Vergleich zu Dobutamin zu einer verbesserten hepatischen Funktion [85]. Ob der Einsatz von Dopexamin beim septischen Patienten im Hinblick auf die Hämodynamik und die regionale Organperfusion von Vorteil ist, kann aufgrund unzureichender und z. T. widersprüchlicher Studien derzeit nicht schlüssig beurteilt werden [112, 145, 149].

In der Sepsis kommt es häufig zu einem Abfall der ionisierten Kalziumkonzentration [169]. Allerdings konnten durch die Substitution von Kalzium keine konsistent günstigen hämodynamischen Effekte erzielt werden [163]. Im Gegenteil, tierexperimentelle Studien weisen sogar auf eine deletäre Wirkung

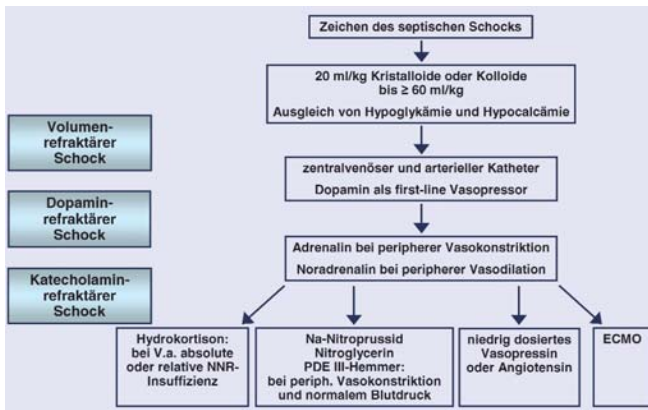


Abb. 4 ◀ **Hämodynamisches Management bei pädiatrischen Patienten mit Sepsis. Empfehlungen zum stufenweisen hämodynamischen Management des septischen Schocks bei Kindern.** (Mod. nach Carcillo et al. [35])

der Kalziumsubstitution im Hinblick auf die Letalität der Sepsis hin [101, 170].

Während die Vasoparalyse bei Erwachsenen die Haupttodesursache der Sepsis darstellt, ist in der überwiegenden Zahl der Fälle ein erniedrigter Herzindex die entscheidende Determinante für den Outcome von pädiatrischen Patienten. Aus diesem Grund wird bei der Behandlung der Sepsis des pädiatrischen Patienten deutlich häufiger Adrenalin eingesetzt. Zudem fehlen Daten, die bei Kindern auf eine intestinale Schädigung durch Adrenalin in der Sepsistherapie hinweisen. Empfehlungen zum hämodynamischen Management des Kindes mit Sepsis sind in Abb. 4 dargestellt. Eine detaillierte Übersicht zu diesem Thema wurde von Carcillo et al. [35] zusammengestellt.

**Zielgrößenorientierte Sepsistherapie.** Ein wichtiger Baustein der hämodynamischen Sepsistherapie könnte die sog. frühe zielgrößenorientierte Therapie sein (Abb. 5). In einer randomisierten Studie verglichen Rivers et al. [132] den Effekt einer frühen hämodynamischen Optimierung septischer Patienten nach Klinikaufnahme mit der Zielgröße einer zentralvenösen Sättigung  $\geq 70\%$  mit einer Standardtherapie. Diese zielgrößenorientierte Therapie führte zu einer signifikanten Reduktion der Krankenhaussterblichkeit von 46,5% in der Standardtherapiegruppe auf 30,5%. Diese Daten stehen jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen von Gattinoni et al. [70], die bei kritisch kranken Patienten keinen benefiziellen Effekt einer Normalisierung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung zeigen konnten. Als mögliche Ursache ihrer positiven Ergebnisse der hämodynamischen Optimie-

rung in ihrer Studie im Gegensatz zu Gattinoni et al. [70] erachten die Autoren den frühen Therapiezeitpunkt. Somit könnten ein kardiovaskulärer Kollaps und die längerfristigen Auswirkungen einer protrahierten Gewebshypoxie verhindert worden sein. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse einer Metaanalyse zur hämodynamischen Optimierung bei Hochrisikopatienten gestützt. Kern u. Shoemaker [86] konnten zeigen, dass die zielgrößenorientierte hämodynamische Optimierung nur bei den Hochrisikopatienten die Letalität reduzierte, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns noch kein Organversagen aufwiesen.

Die routinemäßige pharmakologische Induktion *supranormaler* Werte für den Herzindex ( $>4,5$  l/min/m<sup>2</sup>), für das Sauerstoffangebot ( $>600$  ml/min/m<sup>2</sup>) und für den Sauerstoffverbrauch ( $>170$  ml/min/m<sup>2</sup>) durch Katecholamine sollte nicht mehr durchgeführt werden. Für diesen sog. supranormalen Ansatz der hämodynamischen Sepsistherapie zeigte sich in einer großen randomisierten Studie entweder kein benefizieller Effekt [70], oder aber hohe Dosen an Katecholaminen führten sogar zu einer Verschlechterung des Outcome [77]. Hiervon unberührt bleibt allerdings, dass Patienten, die auf Volumengabe und inotrope Therapie mit einem adäquaten Anstieg des Herzindex, des Sauerstoffangebots und des Sauerstoffverbrauchs reagieren, eine günstige Prognose aufweisen [78].

**Der ideale Hämatokrit des septischen Patienten?** In der bisher einzigen großen prospektiv randomisierten Studie zur Transfusionsstrategie bei 838 Intensivpatienten wurde ein restriktives mit ei-

nem liberalen Transfusionsregime verglichen [80]. Kritisch kranke Patienten wurden in der restriktiven Transfusionsgruppe bei einem Hb-Wert  $<7$  g/dl auf Werte zwischen 7 g/dl und 9 g/dl transfundiert. In der liberalen Transfusionsgruppe wurden Erythrozytenkonzentrate bei einem Hb-Wert  $<10$  g/dl bis zum Anstieg auf 10–12 g/dl gegeben. Hinsichtlich der 30-Tage-Letalität zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Transfusionsgruppen. Die Sterblichkeitsrate während des Krankenhausaufenthalts war allerdings in der restriktiven Transfusionsgruppe signifikant niedriger (22,2% vs. 28,1%). Insbesondere Patienten  $<55$  Jahre mit einer weniger schweren Erkrankung (APACHE II  $<20$ ) scheinen von einer restriktiven Transfusionsstrategie zu profitieren, da in dieser Gruppe bereits die 30-Tage-Letalität signifikant vermindert war.

Die Aussagekraft dieser Studie für Patienten mit schwerer Sepsis wird jedoch kontrovers beurteilt [157]. So lag der Anteil der Patienten mit Infektionen in der Studie von Hébert et al. [80] nur bei 26%, der mit Sepsis bei 5% und der mit einem Versagen von 3 oder mehr Organsystemen lediglich bei 9%. In einer nachfolgend publizierten Subgruppenanalyse zum Effekt der Transfusionsstrategien bei kardiovaskulären Erkrankungen zeigte sich ebenfalls kein Unterschied in der 30-Tage-Letalität zwischen der restriktiven und der liberalen Trans-

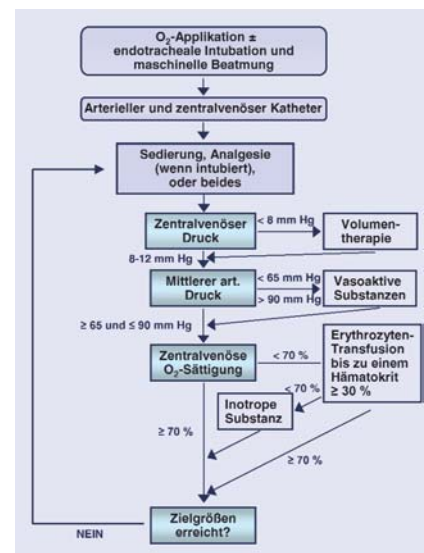


Abb. 5 ▲ **Algorithmus der frühen zielgrößenorientierten Therapie.** (Mod. nach Rivers et al. [132])



fusionsgruppe (23% vs. 23%) [81]. In der Subgruppe von Patienten mit schwerer ischämischer Herzerkrankung zeigte sich jedoch in der liberalen Transfusionsgruppe eine nichtsignifikante Letalitätsreduktion. Wichtig scheint es bei kritisch kranken Patienten die Transfusion von mehr als 15 Tage alten Erythrozytenkonzentraten zu vermeiden, da Marik u. Sibbald [103] zeigten, dass zwischen dem Alter der transfundierten Konserve und der Abnahme des pH<sub>i</sub>-Werts eine signifikante Korrelation besteht.

Mit den derzeitigen Erkenntnissen können folgende Richtgrößen für den Hämoglobinwert bei septischen Patienten formuliert werden: Der minimale Hämoglobinwert für septische Patienten sollte 7–8 g/dl sein; Hämoglobinwerte von 8–10 g/dl werden von den meisten Experten für diese Patientengruppe empfohlen [145, 149]. Für Patienten mit schwerer ischämischer Herzerkrankung, Ischämiezeichen im EKG, exzessiver Tachykardie oder sehr niedriger gemischtvenöser Sauerstoffsättigung kann die Anhebung des Hb-Werts auf über 10 g/dl erforderlich sein.

### Respiratorischer Support des Patienten mit Sepsis

Die Lunge stellt ein häufig betroffenes Organ in der Sepsis dar. So benötigen ca. 85% der Patienten ein Beatmungsregime und 25–42% der Patienten erfüllen die Kriterien des „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) [21, 106]. Das ARDS ist definiert durch akutes Auftreten, bilaterale Infiltrate im Röntgenbild, einem  $p_aO_2/FiO_2 \leq 200$  und einem PCWP <18 mmHg. Zwar ist die funktionelle Erholung bei Überleben eines ARDS im Hinblick auf das Langzeitergebnis gut, dennoch findet sich häufig eine bleibende Beeinträchtigung der Lungenfunktion hinsichtlich des Funktionszustands vor dem Auftreten des ARDS [51].

Für keine therapeutische Intervention des Lungenversagens bei Sepsis wurde bisher in größeren Studien eine Reduktion der Letalität gezeigt. Ansonsten sollten zur Therapie des septisch bedingten ARDS die generell für ARDS-Patienten geltenden Behandlungsrichtlinien angewendet werden [106, 147, 152]. Indikation zur Beatmung ist eine Atemfrequenz über 30–35/min, eine Erschöpfung der Atemmuskulatur oder eine refraktäre Hypoxämie <60 mmHg trotz

maximaler Sauerstoffsufflation. Intubation und Beatmung stellen dabei per se keine Therapie der Lungenschädigung dar. Sie dienen jedoch der Sauerstoffversorgung des Organismus, reduzieren die Aspirationsgefahr bei septischer Enzephalopathie und vermindern den Sauerstoffverbrauch der Atemmuskeln. Dies kann bei Sepsis zur Vermeidung eines Missverhältnisses von  $O_2$ -Angebot zu  $O_2$ -Bedarf beitragen. Mögliche Risiken einer invasiven Beatmung sind das Auftreten einer ventilatorassoziierten Pneumonie und eine beatmungsinduzierte Verschlechterung der Lungenschädigung.

Die Wirksamkeit einer nichtinvasiven Überdruckbeatmung konnte bei Sepsis nicht belegt werden [7, 122]. Aus diesem Grund und um den Beginn der maschinellen Ventilation nicht unnötig zu verzögern, sollte in der Sepsis auf die nichtinvasive Überdruckbeatmung verzichtet werden [106]. Die maschinelle Ventilation sollte, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, primär über einen orotrachealen Tubus begonnen werden. In einer großen randomisierten Studie des ARDS-Network [5] konnte eindeutig die Überlegenheit der Beatmung mit kleinen Tidalvolumina von 6 ml/kg gegenüber 12 ml/kg bezogen auf das Idealgewicht belegt werden (Sterblichkeitsrate nach 180 Tagen: 31,0% vs. 39,8%). In dieser Studie war die Sepsis mit 27% die zweithäufigste Ursache der Lungenschädigung, die zum Studieneinschluss der Patienten führte. Die Wahl des PEEP-Niveaus erfolgte in dieser Studie anhand eines definierten Protokolls abhängig von der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration. Der endinspiratorische Plateaudruck sollte auf weniger als 30 cmH<sub>2</sub>O begrenzt werden. Um die Beatmung mit kleinen Tidalvolumina durchzuführen, wird einerseits eine Erhöhung der Beatmungsfrequenz bis 30–35/min toleriert und andererseits eine permissive Hyperkapnie in Kauf genommen. Sofern der  $p_aCO_2$ -Wert langsam steigt und es nicht zu einer starken Azidose mit einem pH-Wert <7,2 kommt, wird die permissive Hyperkapnie vom Patienten gut toleriert. Vorsicht ist allerdings bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck oder mit schlechter rechtsventrikulärer Funktion geboten. Definitive Obergrenzen für den tolerierbaren  $p_aCO_2$ -Wert existieren derzeit nicht. In Fällen einer schweren Azidose kann Bikarbonat ver-

abreicht werden, hierdurch wird allerdings der  $p_aCO_2$ -Wert weiter erhöht. Eine Alternative zur Bikarbonattherapie der schweren Azidose stellt daher TRIS-Puffer dar. Die Applikation eines PEEP führt zu einer deutlichen Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses und damit zu einer Erhöhung des  $p_aO_2$ -Werts. Idealerweise sollte das PEEP-Level bezogen auf die Druck-Volumen-Kurve oberhalb des unteren „inflection point“ gesetzt werden, da so ein alveolärer Kollaps in der Expiration vermieden werden kann. Allerdings ist die bettseitige Bestimmung der Druck-Volumen-Kurve derzeit noch sehr schwierig und wird in der Routine nicht durchgeführt. Softwaremodifikationen der Beatmungsgeräte könnten hier in Zukunft eine Verbesserung bringen. Um die Lunge durch die Sauerstofftoxizität nicht weiter zu schädigen, wird eine arterielle Sauerstoffsättigung von 88–92% toleriert. Dies entspricht etwa einem  $p_aO_2$  von 60 mmHg [106, 147, 152].

Eine weitere Verbesserung der lungenprotektiven Beatmungsstrategie könnte das „Open-lung-Konzept“ darstellen [92]. Ziele sind zunächst die alveoläre Reexpansion atelektatischer Alveoli und das Offenhalten der Alveolen durch Modifikationen der Beatmungsparameter. Für dieses Konzept zeigten Amato et al. [8] eine Reduktion der Letalität bei ARDS durch kleine Tidalvolumina, druckkontrollierte Beatmung und einen PEEP oberhalb des unteren Inflektionspunkts der Druck-Volumen-Kurve, um ein optimales alveoläres Rekrutement sicherzustellen.

Liegen keine Kontraindikationen vor, kann eine Bauchlagerung in Betracht gezogen werden. Bei ca. 65% der Patienten führt diese zu einer signifikanten Verbesserung der Oxygenierung. Allerdings konnte für die dorsoventrale Wechsellagerung bei Patienten mit Lungenversagen keine Reduktion der Letalität gezeigt werden, sodass die routinemäßige Durchführung dieser Wechsellagerung nicht gerechtfertigt ist [71]. In einer retrospektiven Subgruppenanalyse bei Patienten mit einem  $p_aO_2/FiO_2 \leq 88$  fand sich jedoch eine signifikant niedrigere Sterblichkeit in der Bauchlagerungsgruppe. Für diese Patientengruppe sollte die Rolle der dorsoventralen Wechsellagerung in weiteren prospektiven Studien überprüft werden. Untersuchungen bei Patienten mit

ARDS weisen darauf hin, dass eine restriktive Flüssigkeitstherapie den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen kann [135]. Beim septischen Patienten darf die Flüssigkeitsrestriktion jedoch nur mit klinischem Augenmaß durchgeführt werden, um ein Nierenversagen oder eine hämodynamische Verschlechterung zu vermeiden. Die Inhalation von  $\beta_2$ -Agonisten führte beim ARDS zu einer Verminderung des Inspirationsdrucks und verbessert die Lungencompliance, zeigte jedoch keinen Effekt auf den Patientenoutcome [164]. Eine generelle Therapie des ARDS mit inhalativem NO hat sich bezüglich einer Reduktion der Letalität als unwirksam erwiesen [52]. Die Inhalation von NO sollte der Krisenintervention bei lebensbedrohlicher Hypoxie oder bei pulmonaler Hypertonie mit Rechtsherzversagen vorbehalten bleiben. Weitere Therapieansätze in klinischer Erforschung sind die Inhalation von Prostazyklin, die partielle Flüssigkeitsventilation und die Applikation von Surfactant.

### Künstliche Ernährung

Patienten mit Sepsis zeigen einen deutlich erhöhten Bedarf an Protein und Kalorien. Eine vorbestehende Mangelernährung ist häufig. Trotz dieser pathophysiologischen Veränderungen ist der benefizielle Effekt einer künstlichen Ernährung nicht eindeutig erwiesen. Aus diesen Gründen kann auf eine künstliche Ernährung des septischen Patienten zumindest initial durchaus für 1–2 Tage bis zur hämodynamischen Stabilisierung verzichtet werden. Generell gehört die künstliche Ernährung jedoch zum Standardkonzept [113, 123, 160]. Nachfolgend sind spezifische Richtlinien zur Ernährung des septischen Patienten dargestellt [9, 10, 72, 88]:

- ▮ Kalorienaufnahme: 25–30 Nichtprotein Kalorien pro kg Normalgewicht pro Tag, d.h. die zur Deckung des Proteinbedarfs verabreichten Aminosäuren werden in diese Kalorienberechnung nicht miteinbezogen.
- ▮ Aminosäuren: 1,3–2,0 g/kg/Tag. Bei steigenden Harnstoff- oder Ammoniakspiegeln im Blut sollte eine Reduktion der Aminosäurezufuhr in Betracht gezogen werden.
- ▮ Kohlenhydrate: 60–70% der Nichtprotein Kalorien; hierbei sollten die

Serumglukosespiegel  $<225$  mg/dl bleiben. Hierzu kann auch bei nichtdiabetischen Patienten mit Sepsis eine begleitende Insulintherapie erforderlich sein. In einer Studie an beatmeten Intensivpatienten konnten van den Berghe et al. [20] sogar eine signifikante Letalitätsreduktion der Patienten durch eine intensivierete Blutglukoseeinstellung mit Insulin auf Werte zwischen 80–110 mg/dl erzielen.

- ▮ Fette: 30–40% der Nichtprotein Kalorien. Mehrfache ungesättigte proinflammatorische  $\omega 6$ -Fettsäuren sollten auf 7% der totalen Kalorien bzw. 1 g/kg/Tag begrenzt werden.
- ▮ Spezifische Angaben zur Dosierung und Applikation von Spurenelementen und Vitaminen bei Sepsis sind in den oben genannten Empfehlungen nicht enthalten.

Obwohl die Studienergebnisse nicht eindeutig sind, ist, wann immer möglich, die *enterale* der *parenteralen* Ernährung vorzuziehen [37, 160, 168]. Enterales und parenterales Ernährung schließen sich hierbei jedoch nicht aus, sondern können sich gegenseitig ergänzen. Die enterale Ernährung führt möglicherweise zu einer verminderten Permeabilität der Darmmukosa, durch Puffern der Magensäure zu einer Prophylaxe von Stressulzera, zu einer verbesserten Wundheilung, zu niedrigeren Infektionsraten und zu niedrigeren Kosten [76, 113, 123]. Für den Beginn einer enteralen Ernährung ist beim septischen Patienten das Vorhandensein von Darmgeräuschen oder Stuhlgang nicht erforderlich. Umstritten ist nach wie vor der benefizielle Effekt der Applikation von spezifischen Ernährungsbestandteilen, wie  $\omega 3$ -Fettsäuren, Glutamin, Arginin, Fischöl, Selen, Zink usw. So konnte in Studien zwar z. T. eine Reduktion der Morbidität bei immunmodulatorischer Ernährung gezeigt werden, nicht aber eine Reduktion der Letalität [123, 168]. Allerdings scheint aufgrund verschiedener Untersuchungen insbesondere die Applikation von Glutamin zur Aufrechterhaltung der Integrität der Darmmukosa wichtig.

### Prophylaxe einer tiefen Venenthrombose

Es existiert bisher keine große Studie, die den Effekt der Prophylaxe einer tiefen

Venenthrombose bei Patienten mit Sepsis im Hinblick auf den Outcome untersucht. Allerdings ist das Konzept der Thromboseprophylaxe bei postoperativen Patienten mit Risikofaktoren, wie sie gerade auch septische Patienten aufweisen, generell akzeptiert. Der benefizielle Effekt einer Thromboseprophylaxe für septische Patienten kann aus Studien impliziert werden, deren Studienkollektive eine große Anzahl von septischen Patienten beinhalten [50, 123]. So zeigen insbesondere Intensivpatienten eine erhöhte Rate an thromboembolischen Komplikationen [33]. Bei diesen Patienten führte die Durchführung einer Thromboseprophylaxe zu einer signifikanten Reduktion tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien [33, 125].

Eine Thromboseprophylaxe kann beim septischen Patienten ohne Kontraindikationen mit der zwei- bis dreimaligen Low-dose-Applikation von 5.000 IU s.c. unfraktioniertem Heparin durchgeführt werden. Alternativ kann niedermolekulares Heparin in der vom Hersteller angegebenen Dosierung angewandt werden. Bei höher dosierter Katecholamingabe sollte die intravenöse Applikation von Low-dose-Heparin in Betracht gezogen werden, da die subkutane Resorption dann unkalkulierbar erscheint. Bei akuter Blutung oder starker Abnormalität der Gerinnung stellt die mechanische Beinkompression die bevorzugte Alternative der Prophylaxe einer tiefen Beinvenenthrombose dar [123].

### Stressulkusprophylaxe

Ähnlich der Datenlage zur Prophylaxe einer tiefen Venenthrombose existieren keine großen randomisierten Studien zur Stressulkusprophylaxe bei Sepsis. Insgesamt zeigte sich in neueren Studien eine deutliche Reduktion der durch Stressulkusblutungen hervorgerufenen Letalität der Patienten im Vergleich zu älteren Untersuchungen. Dies ist wahrscheinlich durch die allgemein verbesserte Intensivtherapie, insbesondere durch die Anwendung moderner Beatmungsformen, bedingt. In den Metaanalysen von Lacroix et al. [93] und Cook et al. [44] konnte eine signifikante Reduktion von manifesten Stressulkusblutungen bei Sepsis gezeigt werden. Auch wenn dies keinen Einfluss auf die Letalität der Patienten hatte, scheint dennoch

Tabelle 1

**Antizytokinstudien als Therapieansatz bei Sepsis**

Interventionsstrategie	Publikation	Patientenzahl	Behandlungseffektivität [%]
Endotoxinneutralisation	Ziegler et al. [171]	543	+4 (ns)
	Greenman et al. [73]	486	+1 (ns)
	Schedel et al. [133]	55	+28 ( $p < 0,05$ )
	McCloskey et al. [109]	2199	-2 (ns)
	Bone et al. [27]	830	(ns)
Anti-TNF-Antikörper	Fisher et al. [65]	80	(ns)
	Dhainaut et al. [53]	42	(ns)
	Abraham et al. [1]	971	(ns)
	Cohen et al. [40]	553	+3 (ns)
	Abraham et al. [3]	1878	+3 (ns)
	Reinhart et al. [128]	122	-6 (ns)
	Gallagher et al. [69]	48	+31 (nd)
	Reinhart et al. [129]	446 <sup>a</sup>	+4 (ns)
	Panacek et al. [120]	2634	+4 ( $p < 0,05$ )
Löslicher TNF-Rezeptor	Fisher et al. [68]	141	-15 ( $p < 0,05$ )
	Abraham et al. [2]	498	+1 (ns)
IL-1-Rezeptorantagonist	Fisher et al. [67]	99	+20 ( $p < 0,05$ )
	Fisher et al. [66]	893	+4 (ns)
	Opal et al. [118]	696	+3 (ns)

<sup>a</sup>Patienten mit einem Interleukin-6-Wert  $\geq 1000$  pg/ml. Die angegebene Patientenzahl ist die Gesamtzahl der in der jeweiligen Untersuchung mit Studienmedikation behandelten Patienten. Die Behandlungseffektivität gibt die prozentuale Veränderung der 28-Tage-Letalität durch die zytokinneutralisierende Substanz im Vergleich zur Placebogruppe an. Ein positiver prozentualer Benefit bedeutet dabei ein erhöhtes Überleben in der mit der zytokinneutralisierenden Substanz behandelten Gruppe; nd Signifikanz nicht untersucht; ns kein signifikanter Unterschied;  $p < 0,05$ , der Unterschied ist signifikant. TNF Tumor-Nekrose-Faktor; IL-1 Interleukin-1.

die Durchführung einer Stressulkusprophylaxe von Vorteil zu sein [123]. Aufgrund dieser Erwägungen ist in vielen Institutionen die Stressulkusprophylaxe eine generelle Routinemaßnahme bei septischen Patienten.

In einer Multizenterstudie untersuchten Cook et al. [43] Risikofaktoren für eine Stressulkusblutung in einer Kohorte von 2.252 Intensivpatienten. Nur maschinelle Beatmung (>48 h) und Koagulopathie wurden als unabhängige, signifikante Risikofaktoren identifiziert. Die Hypotension als Risikofaktor verfehlte in dieser Studie nur knapp das Signifikanzniveau. Darüber hinaus war keiner der anderen Risikofaktoren, wie Sepsis, Glukokortikoidtherapie, Leber- oder Nierenversagen, allein signifikant, allerdings stieg die Inzidenz von Stressulkusblutungen bei einer Zunahme der Anzahl von Risikofaktoren an. Hatten die Patienten entweder eine längere maschinelle Beatmung und/oder eine Koagulopathie, so war das Risiko einer

Stressulkusblutung 3,7%, in der Gruppe ohne diese beiden Risikofaktoren 0,1%. Trat bei Patienten eine Stressulkusblutung auf, so war die Letalität gegenüber den Patienten ohne Blutung deutlich erhöht (48,5% vs. 9,1%).

Medikamente zur Stressulkusprophylaxe sind H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, Antazida, Sucralfat oder Protonenpumpenhemmer. In einer Metaanalyse untersuchten Cook et al. [44] H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, Antazida und Sucralfat im Hinblick auf die Prophylaxe von Stressulkusblutungen, auf das Auftreten von Pneumonien und auf die Sterblichkeit von Intensivpatienten. In dieser Metaanalyse verminderten H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten signifikant die Rate an Stressulkusblutungen im Vergleich zu Placebo. Im Vergleich zu Sucralfat bestand kein signifikanter Unterschied; Sucralfat war jedoch mit einer signifikant niedrigeren Rate an Pneumonien und einer signifikant niedrigeren Letalität assoziiert. Auf Basis dieser Metaanalyse vergli-

chen Cook et al. [45] die Applikation von 1 g Sucralfat 4-mal täglich über die Magensonde mit 50 mg Ranitidin 3-mal täglich i.v. in einer randomisierten placebokontrollierten Multizenterstudie an 1.200 beatmeten Intensivpatienten. Die Gabe von Ranitidin führte in dieser Studie zu einer signifikant niedrigeren Inzidenz von klinisch bedeutsamen gastrointestinalen Blutungen im Vergleich zu Sucralfat. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Pneumonierate oder die Letalität. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass mit Hilfe von H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten eine effektive Prophylaxe von Stressulkusblutungen bei Intensivpatienten durchgeführt werden kann. Der Nachteil von H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten liegt jedoch in der Toleranzentwicklung bei Einsatz dieser Substanzen innerhalb von 72 h. Eine weitere Verbesserung könnten Protonenpumpenhemmer darstellen. Bisher konnte in kleinen Studien bereits eine effektive Erhöhung des Magen pH-Werts für mehr als eine Woche bei Intensivpatienten durch Protonenpumpenhemmer gezeigt werden [142]. Der mögliche klinische Vorteil einer Stressulkusprophylaxe mit Protonenpumpenhemmern muss jedoch erst in weiteren großen Studien belegt werden.

Eine Stressulkusprophylaxe sollte derzeit insbesondere bei Sepsispatienten mit längerer maschineller Beatmung >48 h, Koagulopathie und/oder Hypotension durchgeführt werden. In jedem Fall sollten die günstigen Effekte einer enteralen Ernährung auf die Prophylaxe eines Stressulkus in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden [123, 142, 160].

### Spezielle Sepsistherapie

#### Antimediatorstrategien bei Sepsis

Die kausale Beteiligung proinflammatorischer Faktoren an der Genese eines septischen Multiorganversagens ist unbestritten, so dass die Blockade dieser Mediatoren als ein viel versprechender Therapieansatz erschien. Eine Reduktion der Sterblichkeit septischer Patienten durch Antizytokintherapien konnte bis heute jedoch in großen klinischen Studien (Tabelle 1) nicht überzeugend belegt werden. Allerdings konnte in der bisher nur als Abstract



publizierten [120] MONARCS-Studie für die Therapie mit einem Anti-TNF-Antikörper bei septischen Patienten eine signifikante Reduktion der Letalität gezeigt werden.

Enttäuschend waren auch viele andere Studien zur Blockade proinflammatorischer Mediatoren in der Sepsis. So führte z. B. die Therapie mit Ibuprofen [21], einem Antagonisten des Rezeptors für den Plättchen-aktivierenden Faktor (PAF) [54] und einem Bradykinin-antagonisten [62] zu keiner Reduktion der Letalität. Ebenso ergibt sich derzeit keine Indikation für die frühe Hämofiltration zur Mediatorelimination bei Sepsis, solange kein akutes Nierenversagen vorhanden ist [41]. Eine Phase-III-Studie, die den Effekt einer NO-Blockade durch L-NAME bei septischen Patienten untersuchte, wurde wegen einer signifikant höheren Sterblichkeit in der L-NAME-Gruppe abgebrochen [74, 114]. Ebenso führte die Behandlung septischer Patienten mit Wachstumshormonen zu einer Erhöhung der Letalität [144]. Für die meisten anderen Therapieoptionen, wie z. B. die Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIg), existieren keine größeren Studien, die deren Einsatz rechtfertigen. Zur Verfügung stehen hier reine polyvalente IgG- und IgM-angereicherte Immunglobulinpräparate. Jedoch konnte in klinischen Studien bisher keine Überlegenheit der einen oder anderen Präparation überzeugend gezeigt werden [124]. In einer Metaanalyse von 492 Patienten aus 11 verschiedenen Studien zur Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIgG) konnte zwar eine Reduktion der Letalität gezeigt werden [6], die Aussagekraft dieser Studie ist jedoch aufgrund methodischer Mängel der einbezogenen Studien äußerst umstritten. In dieser Metaanalyse nicht enthalten sind die Ergebnisse der SBITS-Studie („score-based immunoglobulin treatment in sepsis“), in die 653 Patienten mit einer definierten Schwere der Sepsiserkrankung eingeschlossen wurden [159]. In dieser Studie konnte keine Verbesserung der 28-Tage-Letalität durch die Gabe von intravenösen Immunglobulinen im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse wird außer beim angeborenen Immundefekt keine Therapie der Sepsis mit intravenösen Immunglobulinen empfohlen [36, 159].

### Niedrig dosierte Substitutionstherapie mit Hydrokortison

Aufgrund ihrer antiinflammatorischen Eigenschaften wurden Kortikoide bereits sehr früh auf ihre therapeutische Wirkung bei Sepsis untersucht. Die Analyse aller durchgeführten Studien zeigte jedoch, dass zumindest die hoch dosierte Kortikoidtherapie keinen prognostisch günstigen Effekt bei Patienten mit Sepsis hat [48, 98].

Im Gegensatz hierzu wird seit Anfang der 90er-Jahre das Konzept der niedrig dosierten Therapie mit Kortikosteroiden bzw. Hydrokortison im septischen Schock diskutiert und evaluiert. Verwendung finden hier sog. Stressdosen von Hydrokortison, also Dosierungen, wie sie auch physiologischerweise in Stresssituationen von den Nebennieren sezerniert werden. Tierexperimentell lässt sich die protektive Wirkung von endogenem Kortisol in der Sepsis eindrucksvoll nachweisen. Wird der Glukokortikoidrezeptor nach Induktion einer bakteriellen Peritonitis pharmakologisch blockiert, so kommt es zu einer signifikant erhöhten Letalität der Tiere (Abb. 6, eigene bisher unveröffentlichte Daten). Darüber hinaus ist bei septischen Patienten eine deutliche Reduktion der stimulierten Kortisolfreisetzung von weniger als 9 µg/dl mit einer Letalität von 87% vs. 26% in der Gruppe mit adäquatem Kortisolanstieg nach Stimulation assoziiert [13]. Außerdem konnte in 2 kleinen, randomisierten Studien ein gewisser benefizieller Effekt von niedrig dosiertem Hydrokortison gezeigt werden. Bollaert et al. [25] behandelten randomisiert 41 Patienten im septischen Schock mit täglich 300 mg Hydrokortison für 5 Tage bzw. mit Placebo. Sie fanden einen signifikant positiven Effekt der Hydrokortisontherapie im Hinblick auf eine hämodynamische Stabilisierung innerhalb von 7 Tagen (68% vs. 21%) und zusätzlich auch einen positiven Trend hinsichtlich der 28-Tage-Überlebensrate (68% vs. 37%). Im Rahmen einer ähnlichen Untersuchung fanden Briegel et al. [30] eine deutlich geringere mediane Zeitdauer einer Therapie mit Vasopressoren (2 Tage vs. 7 Tage) bei septischen Patienten, die mit Stressdosen von Hydrokortison behandelt wurden. Potenziell benefizielle Mechanismen einer Hydrokortisontherapie in der Sepsis sind die Erhöhung der Ansprechbarkeit der Gefäße auf Vaso-

pressoren [12] und antiinflammatorische Eigenschaften, wie die Hemmung der induzierbaren NO-Synthetase, die Verminderung von NF-κB und die Reduktion proinflammatorischer Zytokine [11].

Kürzlich wurde die bisher größte Studie zur niedrig dosierten Hydrokortisonsubstitution bei Patienten mit Sepsis beendet und publiziert [14]. Im Rahmen dieser französischen, randomisierten Multizenterstudie wurden 300 Patienten mit septischem Schock innerhalb von 8 h nach Auftreten des Schocks eingeschlossen. Anschließend wurde ein kurzer Kortikotropinstimulationstest durchgeführt; hierbei erfolgte die laborchemische Bestimmung der stimulierten Kortisolspiegel erst später. Nach Abschluss des Tests wurden die Patienten entweder mit 50 mg Hydrokortison i.v. alle 6 h in Kombination mit 50 µg Fludrokortison einmal täglich über die Magensonde oder Placebo für 7 Tage behandelt. Im Kortikotropintest zeigten 76% der Patienten einen Anstieg der stimulierten Kortisolfreisetzung von weniger als 9 µg/dl und wurden als Nonresponder bezeichnet. In dieser Patientengruppe konnte durch die Hydrokortison-Fludrokortison-Substitution im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Letalität erreicht werden (53% vs. 63%). Kein signifikanter Unterschied war in der Gruppe der Responder, Patienten mit einem stimulierten Kortisolanstieg von mehr als 9 µg/dl, vorhanden. Bei der statistischen Analyse aller Patienten verfehlte die Therapie mit Hydrokortison-Fludrokortison verglichen mit Placebo im Hinblick auf die Letalität nur knapp das Signifikanzniveau (55% vs. 61%). Die Bedeutung von Fludrokortison in der Substitutionstherapie kann aufgrund dieser Daten nicht bewertet werden. Die optimale Dosis und Dauer der Hydrokortisontherapie sollte in weiteren Studien evaluiert werden.

Zu einer endgültigen Beurteilung einer Therapie des septischen Patienten mit Stressdosen von Hydrokortison müssen zumindest noch die Ergebnisse der derzeit laufenden europäischen Multizenterstudie CORTICUS abgewartet werden.

Aufgrund der Daten scheint derzeit die niedrig dosierte Gabe von 50 mg Hydrokortison 4-mal täglich oder die kontinuierliche Infusion von 300 mg Hydrokortison über 24 h für 5–7 Tage oder evtl. länger mit anschließender langsamer

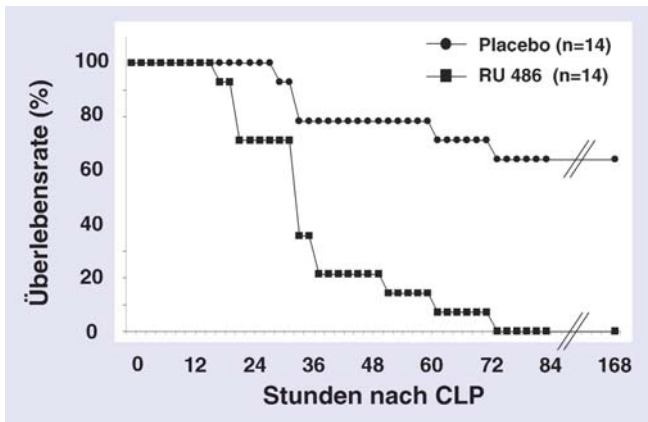


Abb. 6 ▲ Glukokortikoidrezeptorblockade ist deletär bei akuter bakterieller Peritonitis. Um den Effekt einer Glukokortikoidrezeptorblockade bei Sepsis zu untersuchen, wurde bei weiblichen C57BL/6-Mäusen eine Zökalligation und Panktion (CLP), wie von uns beschrieben [28] in Ketamin-Rompun-Narkose durchgeführt. Unmittelbar nach der CLP injizierten wir entweder 2,5 mg RU 486 (Sigma) oder Placebo intraperitoneal. Nach 7 Tagen war keine mit RU 486 behandelte Maus mehr am Leben, im Gegensatz zu 64% in der Placebogruppe (eigene, bisher unveröffentlichte Daten)

Dosisreduktion entsprechend dem Bedarf der Vasopressoren und der Hämodynamik beim Patienten mit catecholaminpflichtigem septischem Schock gerechtfertigt zu sein [14, 36].

#### Modulation des Gerinnungs-/Inflammationssystems

Aufgrund der direkten Interaktion des Gerinnungssystems mit der Inflammationskaskade rückte die pathologische Gerinnungsaktivierung in der Sepsis als Ziel einer Therapie in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus [108].

Klinisch wird die primäre Hämostase mit der Bestimmung der Thrombozytenzahl und der Blutungszeit eingeschätzt. Die sekundäre Hämostase wird durch Quick-Wert und PTT überwacht. Bei Sepsis kommt es häufig zu einem deutlichen Abfall von Thrombozyten, AT III und Protein C. Insbesondere der Protein-C-Spiegel ist ein guter prognostischer Marker für den Outcome [64, 167] Protein C ist deutlich mehr reduziert als andere Gerinnungsfaktoren. Die enge Korrelation der Protein-C-Reduktion mit dem Outcome bei Sepsis ließ die Applikation von Protein C als mögliche Therapieoption bei diesem Krankheitsbild erscheinen. Aufgrund positiver Ergebnisse im Tierexperiment [146] und der placebokontrollierten Phase-II-Studie wurde die Wirkung von rekombinant hergestelltem, humanem, aktiviertem Protein C [drotrecogin alfa (aktiviert)] in einer großen internatio-

nen Multizenterstudie (PROWESS-Studie, „protein c worldwide evaluation in severe sepsis“) an 1.690 erwachsenen Patienten mit Sepsis und mindestens einem Organversagen evaluiert [22]. Die Gabe von drotrecogin alfa (aktiviert; Xigris®, Eli Lilly and Company) führte hier zu einer signifikanten Reduktion der Letalität von 30,8% in der Placebogruppe auf 24,7% in der Drotrecogin-alfa-(aktiviert)-Gruppe. Die Effektivität von drot-

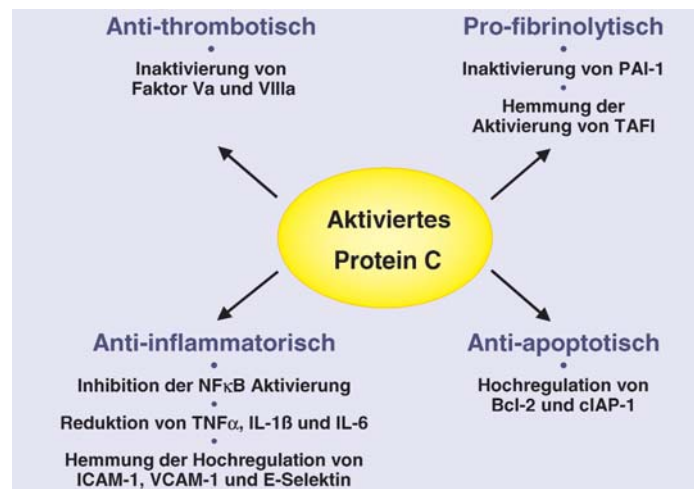


Abb. 7 ▲ Wirkungsweise von aktiviertem Protein C. Aktiviertes Protein C entfaltet seine protektiven Wirkungen in der schweren Sepsis durch Interaktion mit dem Gerinnungs-/Inflammationssystem. Neben der klassischen Wirkung als Hemmer einer überschießenden Thrombinbildung durch Inaktivierung von Faktor Va und VIIIa verfügt aktiviertes Protein C durch Inaktivierung des Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und durch Hemmung der Aktivierung des Thrombin-aktivierbaren-Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI) über pro-fibrinolytische Eigenschaften. Darüber hinaus vermindert aktiviertes Protein C die Produktion pro-inflammatorischer Faktoren und die in der Sepsis pathologisch gesteigerte Leukozyten-Endothelinteraktion. Neue in-vitro Daten weisen darüber hinaus auf eine Endothelprotektion durch Hochregulation der Apoptose inhibierenden Proteine Bcl-2 und cIAP-1 (Inhibitor des Apoptose-Protein-1) hin [22, 84, 130]

recogin alfa (aktiviert) war hierbei sowohl bei Patienten mit einer Protein-C-Verminderung bei Studieneinschluss als auch bei Patienten mit normalen Protein-C-Plasmaspiegeln vorhanden. Als Nebenwirkung der Therapie mit drotrecogin alfa (aktiviert) kam es jedoch zu einem Anstieg der Rate an schwerwiegenden Blutungen von 2% in der Placebogruppe auf 3,5% in der Drotrecogin-alfa-(aktiviert)-Gruppe. Dieser Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz. Eine begleitende Thromboseprophylaxe mit Heparin führte zu keiner Erhöhung der Rate an schwerwiegenden Blutungen. Allerdings waren nur 27% der in die PROWESS-Studie eingeschlossenen Patienten chirurgische Patienten.

Der positive Effekt von drotrecogin alfa (aktiviert) bei schwerer Sepsis kann durch seine antithrombotischen, profibrinolytischen, antiinflammatorischen und antiapoptotischen Eigenschaften erklärt werden (Abb. 7). Die protektiven Effekte auf die Endothelzelle werden hierbei durch die Koaktivierung des endothelialen Protein-C-Rezeptors und des Protease-aktivierten-Rezeptors vermittelt [84, 130]. Als Ausdruck der antiinflammatorischen Wirkung von drotrecogin alfa (aktiviert) zeigte sich in der PROWESS-Studie eine signifikante Reduktion der Interleukin-6-Spiegel.

Wie in Abb. 2 dargestellt ist, findet die Umwandlung von Protein C zu aktiviertem Protein C nach Bindung an den Protein-C-Rezeptor und gleichzeitiger Bindung von Thrombin an Thrombomodulin statt. Somit wäre theoretisch in der Sepsis auch die Substitution von nichtaktiviertem Protein C möglich, das endogen bedarfsadaptiert am Endothel bei überschießender Gerinnungsaktivierung aktiviert wird und im Sinne eines negativen Feedback die Gerinnungskaskade inhibiert. Diesem Ansatz stehen allerdings Daten von Faust et al. [61] gegenüber, die die endotheliale Expression von Thrombomodulin und des Protein-C-Rezeptors bei 21 Kindern mit Meningokokkensepsis untersuchten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hautbiopsien von 5 Kindern während eines chirurgischen Routineeingriffs) war die Oberflächenexpression sowohl von Thrombomodulin als auch des Protein-C-Rezeptors erniedrigt. Darüber hinaus konnte bei 2 Patienten nach Gabe von nichtaktiviertem Protein-C-Konzentrat keine Aktivierung nachgewiesen werden. Die Autoren folgerten hieraus, dass bei schwerer Meningokokkensepsis möglicherweise die Gabe von aktiviertem Protein C erforderlich ist, um die gestörte endotheliale Funktion und die damit verbundene eingeschränkte Aktivierung von Protein C zu umgehen. Diese Hypothese wurde jedoch in einem „letter to the editor“ von Hazelzet et al. [79] kritisiert, die in einer Dosisfindungsstudie mit nichtaktiviertem Protein-C-Konzentrat eine Aktivierung bei Kindern mit Meningokokkensepsis detektieren konnten. Protein-C-Konzentrat (CEPROTIN®, Baxter) wird aus Plasma gewonnen und erhielt die Zulassung von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) für die Behandlung von Purpura fulminans und cumarininduzierter Hautnekrosen bei schwerem kongenitalem Protein-C-Mangel. Die Sicherheit einer Substitutionstherapie mit Protein-C-Konzentrat ist in Fallserien und „Open-label-Studien“ bei infektionsinduzierter Purpura fulminans untersucht bzw. belegt worden [131, 140, 161]. Diese Untersuchungen weisen auf die Effektivität dieser Substitutionstherapie mit Protein-C-Konzentrat für diese Indikation hin. So behandelten White et al. [161] 36 konsekutive Patienten mit Meningokokkensepsis und Purpura fulminans mit einem mittleren Alter von 12

Jahren (3–72 Jahre) mit Protein-C-Konzentrat. Nur 8% dieser Patienten starben verglichen mit einer prognostizierten Sterblichkeit von 50%. Außerdem war mit 12% die Amputationsrate deutlich unter dem vorhergesagten Risiko von 30%. Allerdings liegt bisher keine (placebo)kontrollierte Studie vor, die die Effektivität einer Substitutionstherapie mit Protein-C-Konzentrat bei infektionsinduzierter Purpura fulminans untersucht hat.

Aufgrund seiner antikoagulatorischen und antiinflammatorischen Eigenschaften wurde auch die Substitution von AT III bei Sepsis in einer großen Multizenter-Phase-III-Studie untersucht [153]. In diese doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie wurden 2.314 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock eingeschlossen, die entweder 30.000 IU AT III (Aventis Behring) über 4 Tage oder Placebo erhielten. AT III stieg in der Behandlungsgruppe im Durchschnitt auf Werte von 180% der Norm an, während es in der Placebogruppe zu keinen signifikanten Veränderungen kam. Vor der Gabe der Studienmedikation waren zwischen AT-III- und Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede vorhanden; insgesamt wiesen mehr als 50% der Patienten einen AT-III-Spiegel von weniger als 60% auf. Trotz dieser deutlichen Anhebung der AT-III-Spiegel in der AT-III-Gruppe war kein Unterschied in der 28-Tage-Letalität zwischen den Gruppen nachweisbar („Intention-to-treat-Auswertung“: AT-III-Gruppe 38,9% vs. 38,7% in der Placebogruppe). In der vordefinierten Subgruppe von Patienten ohne begleitende Heparintherapie war die 28-Tage-Letalität in der AT-III-Gruppe nicht signifikant niedriger als in der Placebogruppe (AT-III-Gruppe 37,8% vs. 43,6% in der Placebogruppe). Nach 90 Tagen konnte in dieser Subgruppe eine signifikante Reduktion der Letalität durch AT III erreicht werden (AT-III-Gruppe 44,9% vs. 52,5% in der Placebogruppe). Dies entspricht einer relativen Reduktion der Sterblichkeit von 15%. Dagegen stieg bei Patienten mit begleitender Heparintherapie und AT-III-Gabe das Blutungsrisiko signifikant an (23,8% in der AT-III-Gruppe vs. 13,5% in der Placebogruppe). Der Einfluss einer alleinigen Low-dose-Heparinapplikation auf die 28-Tage-Letalität konnte aufgrund der vorliegenden Daten nicht ver-

lässlich interpretiert werden, da Heparin kein randomisierter Studienfaktor war. Aufgrund des möglichen Überlebensvorteils von Patienten ohne Heparinapplikation durch hoch dosierte AT-III-Gabe könnte diese spezifische Subgruppe Ziel weiterer Untersuchungen sein. Aus den vorhandenen Studienergebnissen lässt sich derzeit für diese Patientensubgruppe nur eine Therapieoption, jedoch keine gesicherte Indikation zur hoch dosierten Substitutionstherapie mit AT III bei Sepsis ableiten.

Die Freisetzung von Tissue factor mit nachfolgender Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems ist ein zentraler Mechanismus der pathologischen Gerinnungsaktivierung in der Sepsis. Aus diesem Grund wurde der Effekt eines künstlich hergestellten „tissue factor pathway inhibitors“ (rTFPI) untersucht. In der Phase-II-Studie zeigte sich eine nichtsignifikant niedrigere Letalität durch rTFPI im Vergleich zu Placebo [4]. Die Ergebnisse der Multizenter-Phase-III-Studie sind bisher noch nicht publiziert; die Firma Chiron [38] gab aber bekannt, dass durch die Applikation von rTFPI (Tifacogin, Chiron) keine signifikante Senkung der 28-Tage-Letalität bei schwerer Sepsis erzielt werden konnte.

Es bleibt abzuwarten, ob neben der Gabe von drotrecogin alfa (aktiviert) auch für andere, die Gerinnung modulierende Therapien eine Reduktion der Sepsisletalität belegt werden kann.

**Risikostratifizierter Einsatz von drotrecogin alfa (aktiviert) bei Patienten mit schwerer Sepsis.** Nach umfangreicher Datenanalyse durch Ärzte und Wissenschaftler der FDA und intensiven Diskussionen mit einer von der FDA unabhängigen Expertenkommission wurde drotrecogin alfa (aktiviert) am 21. November 2001 von der FDA zur Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis und einem hohem Sterblichkeitsrisiko (z. B. bestimmt mit APACHE-II-Score) bei 10 Für- und 10 Gegenstimmen zugelassen [138, 154, 158]. Zum ersten Mal überhaupt wurde damit von der FDA ein Medikament zur Anwendung auf der Basis eines auf physiologischen Werten und dem chronischen Gesundheitsstatus der Patienten beruhenden Scores zugelassen.

Die geäußerten Bedenken vor der Zulassung waren eine etwa in der Mitte der Studienlaufzeit durchgeführte und



genehmigte Änderung des Studienprotokolls im Hinblick auf die Einschlusskriterien, der Wechsel auf eine neue Master-Zell-Bank zur Produktion von drotrecogin alfa (aktiviert) und Bedenken darüber, für welche Patientengruppe der benefiziale Effekt die Risiken einer Therapie deutlich überwiegt. So war der protektive Effekt von drotrecogin alfa (aktiviert) nach der Protokolländerung und dem Wechsel auf die neue Master-Zell-Bank ausgeprägter. Die Risikostratifizierung der Patienten mit dem APACHE-II-Score  $\geq 25$ , die vorwiegend von drotrecogin alfa (aktiviert) profitierten, erfolgte zudem durch eine Post-hoc-Analyse der FDA aus den Daten der PROWESS-Studie. Aufgrund dieser fraglichen Punkte vertreten Warren et al. [154] die Auffassung, dass drotrecogin alfa (aktiviert) erneut im Rahmen einer prospektiven Folgestudie unter Einbeziehung eines prognostischen Scoresystems, wie dem APACHE-II-Score, auf seine Wirksamkeit getestet werden sollte.

Die Effektivität und Sicherheit von drotrecogin alfa (aktiviert) zur Therapie der schweren Sepsis wurde allerdings bereits in der PROWESS-Studie gezeigt. So führte die Therapie mit drotrecogin alfa (aktiviert) zu einer Senkung der Letalität um 6,1% [22]. Die weiterführende Analyse der vordefinierten Subgruppe von Patienten mit einem APACHE-II-Score  $\geq 25$  zeigte sogar eine 13%ige Sterblichkeitsreduktion [138]. In vielen verschiedenen Subgruppen von Patienten mit schwerer Sepsis, wie z. B. bei Patienten mit dem Versagen von 2 oder mehr Organen oder bei Patienten mit septischem Schock, war die Therapie sicher und effektiv [58, 138, 154]. Die genehmigte Studienprotokolländerung hinsichtlich der Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten wurde von Ely et al. [58] dargestellt und sollte zum Einschluss von Patienten mit einer hohen sepsisbedingten Sterblichkeit führen. Eine genaue Analyse der Daten lässt allerdings vermuten, dass durch die veränderten Einschlusskriterien gerade Patienten ausgeschlossen wurden, die vermutlich von einer Therapie mit drotrecogin alfa (aktiviert) profitiert hätten. Die Post-hoc-Analysen der FDA weisen zudem darauf hin, dass ein Therapieeffekt mit drotrecogin alfa (aktiviert) auch bei Patienten mit ernsthaften Vorerkrankungen zu erwarten ist. Eli Lilly hat sich zur Durchführung

von weiteren kontrollierten Studien, mit insgesamt mehr als 13.000 Patienten, verpflichtet. In diesen Studien sollen die Sicherheit und die Wirksamkeit von drotrecogin alfa (aktiviert) bei Patienten mit schwerer Sepsis und niedrigem Sterberisiko, bei pädiatrischen Patienten und die Interaktion mit niedrig dosiertem Heparin untersucht werden.

Bisher wurden insgesamt mehr als 2.786 Patienten im Rahmen von kontrollierten und „Open-label-Studien“ mit drotrecogin alfa (aktiviert) behandelt [58]. Die Gesamtleitfähigkeit aller behandelten Patienten lag dabei zwischen 25,1% und 26,1%. Das Risiko einer intrakraniellen Blutung während eines Behandlungszyklus betrug in der Analyse von Ely et al. [58] 0,5% (13 von 2.786 Patienten). Hierbei hatten 9 dieser 13 Patienten eine Thrombozytenzahl  $< 30.000/\text{mm}^3$  und/oder eine Meningitis. Aus diesem Grund sollten keine Patienten mit Kontraindikationen gegen drotrecogin alfa (aktiviert), keine Patienten mit ausgeprägter Thrombozytopenie und/oder keine Patienten mit einem deutlich vermindertem Quick-Wert mit drotrecogin alfa (aktiviert) behandelt werden [58].

Die Durchführung von einem Therapiezyklus mit drotrecogin alfa (aktiviert) kostet zur Zeit in den USA \$ 6.800. Aufgrund des z.T. hohen Anteils an septischen Patienten auf der Intensivstation fallen somit beim Einsatz von drotrecogin alfa (aktiviert) bei immer knapperen Budgets hohe zusätzliche Kosten an. In einer ökonomischen Analyse untersuchten Manns et al. [102] deshalb auf Basis der Studie von Bernard et al. [22] und den Post-hoc-Analysen der FDA die Kosteneffektivität einer Therapie mit drotrecogin alfa (aktiviert) für verschiedene Subgruppen. Der Einsatz von drotrecogin alfa (aktiviert) bei Patienten mit einem APACHE-II-Score  $\geq 25$  war mit \$ 24.484 für jedes gewonnene Lebensjahr relativ kosteneffektiv. Für diese Patientengruppe ist das Kosten-Nutzen-Verhältnis mit anderen akzeptierten medizinischen Therapien vergleichbar. Die Kosten für jedes gewonnene Lebensjahr steigen bei Patienten mit einem APACHE-Score  $\leq 24$  allerdings deutlich an und können \$ 500.000 übersteigen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es in der Sepsis zu pathologischen Veränderungen im Gerinnungssystem kommt; hierbei ist die Gerinnungsaktivierung eng mit der Entzün-

dungsreaktion gekoppelt. Die Applikation von drotrecogin alfa (aktiviert) ist die erste spezifische Sepsistherapie, für die in einer großen internationalen Multizenter-Phase-III-Studie eine Reduktion der Sterblichkeit bei einer klinisch klar definierten Gruppe von Patienten mit Sepsis belegt werden konnte. Nach Zulassung durch Zulassungsbehörden weltweit, FDA, EMEA etc., steht mit drotrecogin alfa (aktiviert) zum ersten Mal eine spezifisch auf die Pathogenese der Sepsis abzielende Therapie zur Verfügung, die zu einem verbesserten Outcome von Patienten mit schwerer Sepsis führen kann.

## Schlussfolgerung

Die Sepsis stellt nach wie vor eine der größten Herausforderungen der modernen Intensivmedizin dar. Obwohl bisher keine spezielle Sepsistherapie zur Verfügung stand, kam es glücklicherweise dennoch in den letzten Jahren zu einer geringeren Letalität. Dies ist wahrscheinlich auf eine verbesserte Behandlung der zugrunde liegenden Infektion und auf die Fortschritte in der supportiven Intensivtherapie zurückzuführen. Auf der Basis eines enorm gewachsenen pathophysiologischen Verständnisses wurden in den letzten 15 Jahren viele Behandlungsstrategien, insbesondere die Blockaden der Schlüsselzytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ , untersucht. Allerdings konnte bisher für keine dieser Antizytokinstrategien in großen Multizenterstudien eine überzeugende Reduktion der Letalität septischer Patienten gezeigt werden. Neue Daten weisen nun auf 2 viel versprechende Therapieansätze bei der Sepsis hin: die Applikation von aktiviertem Protein C [drotrecogin alfa (aktiviert)] und die niedrig dosierte Therapie mit Hydrokortison. Die kommenden Jahre werden zeigen, in welchem Ausmaß die Einbeziehung dieser beiden viel versprechenden Therapieansätze in derzeit existierende Behandlungsprotokolle die Prognose von Patienten mit Sepsis weiter verbessert.

## Fazit für die Praxis

Die schwere Sepsis bleibt mit einer Letalität von 20–50% eine der größten Herausforderungen der Intensivmedizin. Im Vordergrund des klinischen Managements

stehen zunächst die Diagnose und die Identifizierung des Infektionsherdes. Die Lunge ist hierbei der häufigste Infektionsherd, gefolgt vom Abdomen und dem Harntrakt. In 20–30% der Sepsisfälle bleibt der primäre Infektionsort jedoch unbekannt. Zur Fokussuche dienen die Röntgenthoraxaufnahme, die Ultraschalluntersuchung und die Computertomographie. Zur mikrobiologischen Diagnostik erfolgt die Abnahme von Blutkulturen, die Gewinnung von Bronchialsekret über den Tubus oder mit der Bronchoskopie und die Durchführung von Wundabstrichen. Als Marker einer Infektion und als Verlaufparameter während antimikrobieller Therapie werden in der klinischen Routine die Temperatur, die Leukozytenzahlen und das CRP herangezogen. Für die Therapie der Sepsis ist die *Herdsanierung* von hoher Priorität. Entscheidend ist hierbei der optimale Zeitpunkt der Intervention, da z. B. bei der Pankreatitis das Risiko eines chirurgischen Eingriffs deutlich reduziert werden kann. Die *antimikrobielle Therapie* erfolgt zunächst als kalkulierte Antibiotikatherapie mit einem Breitspektrumantibiotikum nach den Richtlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Azyllaminopenicilline zusammen mit einem  $\beta$ -Lactamaseinhibitor oder Carbapeneme allein oder in Kombination sind bei fast allen, insbesondere nosokomial erworbenen, septischen Zuständen mit unbekanntem Erreger in den Therapieempfehlungen enthalten. Sobald mikrobiologische Daten verfügbar sind, kann die Therapie im Sinne einer gezielten Antibiotikatherapie eingengt werden. An erster Stelle der *supportiven Maßnahmen* steht die frühe, konsequente hämodynamische Therapie. Oberste Priorität besitzt die ausreichende Volumengabe mit Kristalloiden oder Kolloiden. Bisher konnte keine Überlegenheit der Kristalloide oder Kolloide zur Flüssigkeitstherapie in der Sepsis gezeigt werden. Die Indikation zur Humanalbumingabe und der minimal tolerable Albuminplasmaspiegel beim kritisch kranken Patienten bleiben derzeit dem Intensivmediziner vorbehalten. Albumin sollte als ein Medikament mit spezifischer Wirkung betrachtet werden, dessen Indikationen derzeit nicht klar definiert werden können. Wird durch Gabe von ausreichenden Mengen an Flüssigkeit kein adäquater arterieller Mitteldruck erreicht, ist die Applikation eines Vasopressors angezeigt. Als Mittel der Wahl wird Noradrenalin eingesetzt. Nor-

adrenalin sollte allerdings nur angewandt werden, um Normalwerte bzw. Werte im unteren Normbereich für den mittleren arteriellen Blutdruck und den systemischen Widerstand wiederherzustellen. Zur myokardialen Kontraktilitätssteigerung in der Sepsis wird bevorzugt Dobutamin eingesetzt. Eine routinemäßige Applikation von Dopamin in Nierendosis oder die pharmakologische Induktion supranormaler Werte für das Sauerstoffangebot sollten nicht mehr durchgeführt werden. Der minimale Hämoglobinwert für septische Patienten sollte 7–8 g/dl betragen; Hämoglobinwerte von 8–10 g/dl werden von den meisten Experten für diese Patientengruppe empfohlen. Für Patienten mit schwerer ischämischer Herzerkrankung, Ischämiezeichen im EKG, exzessiver Tachykardie oder sehr niedriger gemischtvenöser Sauerstoffsättigung kann die Anhebung des Hb-Werts auf über 10 g/dl erforderlich sein. Besteht die Indikation zur maschinellen Ventilation sollte diese mit kleinen Tidalvolumina von 6 ml/kg, einem endinspiratorischen Plateaudruck von weniger als 30 cmH<sub>2</sub>O und einem optimierten PEEP durchgeführt werden. Eine Erhöhung der Beatmungsfrequenz bis 30–35/min und eine permissive Hyperkapnie werden hierbei toleriert. Zwar kann beim septischen Patienten zumindest initial für 1–2 Tage bis zur hämodynamischen Stabilisierung auf eine künstliche Ernährung verzichtet werden, sie gehört jedoch zum Standardtherapiekonzept bei Sepsis. Die Kalorienaufnahme beträgt 25–30 Nichtprotein-kalorien pro kg Normalgewicht pro Tag und sollte wenn möglich zumindest teilweise enteral zugeführt werden. Studienergebnisse an beatmeten Intensivpatienten weisen darauf hin, dass durch eine intensivierte Blutglukoseeinstellung mit Insulin auf Werte zwischen 80–110 mg/dl eine Sterblichkeitsreduktion erzielt werden kann. Zusätzlich sollten eine Prophylaxe einer tiefen Beinvenenthrombose und zumindest bei maschineller Ventilation, Koagulopathie und/oder Hypotension eine Stressulkusprophylaxe durchgeführt werden. Während lange Zeit keine *spezielle Sepsistherapie* zur Verfügung stand, konnte nun in einer großen Multizenter-Phase-III-Studie zur Applikation von aktiviertem Protein C [drotrecogin alfa (aktiviert)] bei Sepsis mit Organversagen eine Reduktion der Letalität gezeigt werden. Therapeutischer Angriffspunkt ist die pathologische

Gerinnungsaktivierung in der Sepsis, die eng mit der Entzündungsreaktion gekoppelt ist. Eine weitere Therapieoption stellt die Gabe von Hydrokortisonstressdosen beim catecholaminpflichtigen septischen Schock dar. Aufgrund der Daten scheint derzeit die niedrig dosierte Gabe von 50 mg Hydrokortison 4-mal täglich oder die kontinierliche Infusion von 300 mg Hydrokortison über 24 h für 5 Tage oder evtl. länger mit anschließender langsamer Dosisreduktion entsprechend dem Bedarf der Vasopressoren und der Hämodynamik beim Patienten mit catecholaminpflichtigem septischem Schock gerechtfertigt zu sein.

## Nachtrag

In Zeiten immer knapper werdenden Budgets muss jede neue Therapie bei Markteinführung auch auf Ihre Kosteneffektivität hin überprüft werden. Eine kanadische Kosten-/Nutzenanalyse von Manns et al. [102] für Xigris® (Eli Lilly and Company) zur Therapie der schweren Sepsis wurde von uns bereits dargestellt. Während des Publikationsprozesses der vorliegenden Arbeit sind nun jedoch auch erste Kosteneffektivitätsrechnungen für eine Therapie mit Xigris® auf Basis der Daten der PROWESS-Studie [22] für Deutschland durchgeführt worden.

Mit 14.400 Euro für jedes gewonnene Lebensjahr bei Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis ist Xigris® bei einer Kosten-/Nutzenanalyse für Deutschland kosteneffektiver als in der Analyse von Manns et al. [102, 113a]. Bei Anwendung von Xigris® auf Basis der europäischen Zulassung (EMA) bei Patienten mit schwerer Sepsis und dem Versagen von mindestens zwei Organen betragen die Kosten für jedes gewonnene Lebensjahr 10.400 Euro. Darüberhinaus ist die Therapie mit Xigris® ähnlich kosteneffektiv wie andere, bereits etablierte Therapien wie z.B. die Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung mit Pravastatin oder Simvastatin. Die Kosten beim Einsatz von Xigris® sind auch auf dem Hintergrund zu sehen, dass die direkten mittleren Intensivbehandlungskosten von Patienten mit schwerer Sepsis 23.297 Euro betragen und nichtüberlebende Patienten etwa 3.500 Euro mehr Kosten verursachen [110a, 131a]. Bei einer geschätzten Häufigkeit von 44.000–95.000 Patienten mit schwerer Sepsis jährlich belaufen

sich die direkten Kosten durch die Erkrankung auf 1,025 bis 2,214 Milliarden Euro. Die direkten Krankheitskosten betragen jedoch nur etwa 28% der durch die schwere Sepsis insgesamt verursachten Kosten für die Gesellschaft. Indirekte Kosten durch die Erkrankung wie Produktivitätsverlust durch frühzeitigen Tod oder Arbeitsunfähigkeit sind für 72% der Gesamtbelastung der deutschen Gesellschaft, die pro Jahr zwischen 3,647 und 7,874 Milliarden Euro beträgt, verantwortlich [131a].

Mittlerweile wurden von Angus et al. [9a] erste Langzeitüberlebensdaten der im Rahmen der PROWESS-Studie [22] behandelten Patienten publiziert. Diese Daten zeigen, dass die Applikation von Xigris® zusätzlich zur Standardtherapie auch nach 90 Tagen zu einem signifikant höheren Überleben der Patienten führt. Anschließend war die Mortalität der Patienten hauptsächlich durch das Alter und den vorbestehenden Gesundheitsstatus der Patienten bestimmt, eine niedrigere Letalität der mit Xigris® behandelten Patienten war jedoch auch nach 30 Monaten noch vorhanden. Der Benefit durch Xigris® im Hinblick auf das Langzeitüberleben von Patienten mit schwerer Sepsis war insbesondere bei Patienten mit hohem Sterblichkeitsrisiko nachweisbar.

**Danksagung** Diese Arbeit wurde unterstützt aus Fördermitteln der Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät Heidelberg an Markus A. Weigand.

## Literatur

- Abraham E, Wunderink R, Silverman H et al., TNF-alpha Sepsis Study Group (1995) Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *JAMA* 273:934–941
- Abraham E, Glauser MP, Butler T et al. (1997) p55 Tumor necrosis factor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. *JAMA* 277:1531–1538
- Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G et al. (1998) Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in treatment of septic shock. *Lancet* 351:929–933
- Abraham E, Reinhart K, Svoboda P et al. (2001) Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Crit Care Med* 29:2081–2089
- 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. *N Engl J Med* 342:1301–1308
- Alejandria MM, Langsang MA, Dans LF, Mantaring JB (2001) Intravenous immunoglobulins for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* (2), p CD001090. Cited 03.10.2002
- Alsous F, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA (1999) Noninvasive ventilation: experience at a community teaching hospital. *Intensive Care Med* 25:458–463
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al. (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347–354
- American College of Chest Physicians Consensus Statement (1997) Applied nutrition in ICU patients. *Chest* 111:769–778
- Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, Ball D, Garg R, Bernard GR (2002) The effects of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Chest* 122(Suppl):515
- American Society of Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors (1993) Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and paediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 17:15A–26SA
- Annane D (2001) Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med* 29:S117–S120
- Annane D, Bellissant E, Sèbille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael JC, Gajdos P (1998) Impaired pressor sensitivity to norepinephrine in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 46:589–597
- Annane D, Sèbille V, Troché G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E (2000) A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 283:1038–1045
- Annane D, Sèbille V, Charpentier C et al. (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862–871
- Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZIS) Clinical Trials Group (2000) Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 356:2139–2143
- Bailey AR, Burchett KR (1997) Effect of low-dose dopamine on serum concentrations of prolactin in critically ill patients. *Br J Anaesth* 78:97–99
- Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL (1991) Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 99:956–962
- Baron TH, Morgan DE (1999) Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 340:1412–1417
- Barton P, Garcia J, Kouatli A, Kitchen L, Zorka A, Lindsay C, Lawless S (1996) Hemodynamic effects of IV milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *Chest* 109:1302–1312
- Berghe G van den, Wouters P, Weckers F et al. (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–1367
- Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA et al. (1997) The effects of Ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 336:912–918
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699–709
- Bochud PY, Glauser MP, Calandra T (2001) Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med* 27:S33–S48
- Bodmann KF, Vogel F (2001) Antimikrobielle Therapie der Sepsis. *Chemotherapie J* 10:43–56
- Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A (1998) Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 26:645–650
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. (1992) ACCP/SCCM consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101:1644–1655
- Bone RC, Balk RA, Fein AM et al. (1995) A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. The E5 Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 23:994–1006
- Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M (2001) TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 410:1103–1107
- Brealey D, Brand M, Hargreaves I et al. (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 360:219–223
- Briegleb J, Forst H, Haller M et al. (1999) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 27:723–732
- Brown JM (2002) Use of echocardiography for hemodynamic monitoring. *Crit Care Med* 30:1361–1364
- Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W (2000) Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 232:619–626
- Cade JF (1982) High risk of critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 10:448–450
- Calandra T, Echtenacher B, Roy DL et al. (2000) Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nat Med* 6:164–170
- Carcillo JA, Fields AI, Task Force Committee Members (2002) Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 30:1365–1378
- Carlet J (2001) Immunological therapy in sepsis: currently available. *Intensive Care Med* 27:S93–S103



37. Cerra FB, McPherson JP, Konstantinides FN, Konstantinides NN, Teasley KM (1988) Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery* 104:727–733
38. Chiron announces results of phase III study of tifacogin in severe sepsis. Emeryville, Calif.: Chiron News 21.11.2001. Accessed October 03.2002 at <http://www.chiron.com/investor/news/index.htm>. Cited 03.10.2002
39. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers (1998) Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 317:235–240
40. Cohen J, Carlet J (1996) INTERSEPT. An international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. *Crit Care Med* 24:1431–1440
41. Cole L, Bellomo R, Hart G, Journois D, Davenport P, Tipping P, Ronco C (2002) A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 30:100–106
42. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV et al. (1996) The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 276:889–897
43. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al. (1994) Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 330:377–381
44. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, Tryba M (1996) Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: resolving discordant meta-analysis. *JAMA* 275:308–314
45. Cook D, Guyatt G, Marshall J et al. (1998) A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 338:791–797
46. Cooper DJ, Walley KR, Russell JA (1990) Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112:492–498
47. Coughlin SR (2000) Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 407:258–264
48. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, Fisher CJ Jr (1995) Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 23:1430–1439
49. Danielson D, West MA (2001) Recent developments in clinical management of surgical sepsis. *Curr Opin Crit Care* 7:367–370
50. Davidson BL, Geerts WH, Lensing AWA (2002) Low-dose heparin for severe sepsis. *N Engl J Med* 347:1036–1037
51. Davidson TA, Caldwell ES, Curtis JR, Hudson LD, Steinberg KP (1999) Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA* 281:354–360
52. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW et al. (1998) Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 26:15–23
53. Dhainaut JF, Vincent JL, Richard C et al. (1995) CD571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor-alpha: safety, pharmacokinetics, immune response, and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock. *Crit Care Med* 23:1461–1469
54. Dhainaut JF, Tenaillon A, Hemmer M et al. (1998) Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe Gram-negative bacterial sepsis. *Crit Care Med* 26:1963–1971
55. Dieterich HJ (2001) Kolloide in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 50:54–68
56. Dünser M, Wenzel V, Mayr AJ, Hasibeder WR (2002) Arginin-Vasopressin im vasodilatatorischen Schock. Ein neuer Therapieansatz? *Anaesthesist* 650–659
57. EEC Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care (2000) Part 6: advanced cardiovascular life support: section 6: pharmacology II: agents to optimize cardiac output and blood pressure. *Circulation* 102 [8 Suppl]:I129–135
58. Ely EW, Bernard GR, Vincent JL (2002) Activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 347:1035–1036
59. Esmon CT (1989) The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem* 264:4743–4746
60. Fagon JY, Chastre J, Wolff M et al. for the VAP Trial Group (2000) Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 132:621–630
61. Faust SN, Levin M, Harrison OB et al. (2001) Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 345:408–416
62. Fein AM, Bernard GR, Criner GJ et al. (1997) Treatment of severe systemic inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradykinin antagonist, deltibant (CP-0127). Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CP-0127 SIRS and Sepsis Study Group. *JAMA* 277:482–487
63. Fink MP (2002) Cytopathic hypoxia. Is oxygen use impaired in sepsis as a result of an acquired intrinsic derangement in cellular respiration? *Crit Care Clin* 18:165–175
64. Fisher CJ, Yan SB (2000) Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. *Crit Care Med* 28 [Suppl]:S49–S56
65. Fisher CJ Jr, Opal SM, Dhainaut JF et al., The CB0006 Sepsis Syndrome Study Group (1993) Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. *Crit Care Med* 21:318–327
66. Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM et al., the Phase III rHL-1ra Sepsis Syndrome Study Group (1994) Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 271:1836–1843
67. Fisher CJ Jr, Slotman GJ, Opal SM et al. (1994) Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial. The IL-1RA Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 22:12–21
68. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM et al. (1996) Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *N Engl J Med* 334:1697–1702
69. Gallagher J, Fisher C, Sherman B et al. (2001) A multicenter, open-label, prospective, randomized, dose-ranging pharmacokinetic study of the anti-TNF- $\alpha$  antibody afelimomab in patients with sepsis syndrome. *Intensive Care Med* 27:1169–1178
70. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 333:1025–1032
71. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al. for the Prone-Supine Study Group (2001) Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345:568–573
72. Genton L, Jolliet P, Pichard C (2001) Feeding the intensive care patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 14:131–136
73. Greenman RL, Schein RM, Martin MA et al., the XOMA Sepsis Study Group (1991) A controlled clinical trial of ES murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA Sepsis Study Group. *JAMA* 266:1097–1102
74. Grover R, Lopez A, Lorente J et al. (1999) Multicenter, randomized, placebo controlled, double blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival of patients with septic shock. *Crit Care Med* 27 [Suppl 1]:A33
75. Haas U, Hettrich P, Bauer H, Gust R, Martin E, Böttiger BW (2002) Kontinuierliche Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Pulskonturanalyse bei Patienten im septischen Schock. In: Abstractband der 49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, ISBN 3–9808331–1–9; 3–03.3, S 122
76. Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, Evans TW (1995) Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care* 152:1545–1548
77. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D (1994) Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330:1717–1722

78. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Watson D, Hinds CJ (1997) Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Crit Care Med* 25:926–936
79. Hazelzet JA, Kleijn ED de, Groot R de (2001) Endothelial protein C activation in meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 345:1776–1777
80. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al. (1999) A multicenter randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340:409–417
81. Hébert PC, Yetisir E, Martin C et al. (2001) Is a low transfusion threshold in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 29:227–234
82. James JH, Lechette FA, McCarter FD, Fisher JE (1999) Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 354:505–508
83. Jimenez MF, Marshall JC (2001) Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 27:S49–S62
84. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A, DeHoff B, Grinnell BW (2001) Gene expression profile of anti-thrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem* 276:11199–11203
85. Kern H, Schröder T, Kaulfuss M, Martin M, Kox WJ, Spies CD (2001) Enoximone in contrast to dobutamine improves hepatosplanchnic function in fluid-optimized septic shock patients. *Crit Care Med* 29:1519–1525
86. Kern JW, Shoemaker WC (2002) Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 30:1686–1692
87. Kirschenbaum LA, Astiz ME, Rackow EC (1998) Interpretation of blood lactate concentrations in patients with sepsis. *Lancet* 352:921–922
88. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, Twomey P (1997) Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 21:133–156
89. Kollef MH (2001) Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med* 29:N135–N142
90. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A (2002) Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 8:376–388
91. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE (1996) Tumor necrosis factor and interleukin 1b are responsible for in vitro myocardial depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 183:949–958
92. Lachman B (1992) Open the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 18:319–321
93. Lacroix J, Infante-Rivard C, Jenicek M, Gauthier M (1989) Prophylaxis of upper gastrointestinal bleeding in intensive care units: a meta-analysis. *Crit Care Med* 17:862–886
94. Landry DW, Oliver JA (2001) The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 345:588–595
95. Landry DW, Levin HR, Gallant EM et al. (1997) Vasopressin deficiency contributes to vasodilation in septic shock. *Circulation* 95:1122–1125
96. Layer P, Rünzi M, Goebell H et al. (2001) Therapie der akuten Pankreatitis. *Dtsch Arztebl* 98:B2661–B2663
97. Lee J, Wright F, Barber R, Stanley L (1972) Central venous oxygen saturation in shock: a study in man. *Anesthesiology* 36:472–478
98. Lefering R, Neugebauer EA (1995) Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med* 23:1294–1303
99. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C et al. (1997) Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock. *Intensive Care Med* 23:282–287
100. Llewelyn M, Cohen J (2001) Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 27:S10–S32
101. Malcolm DS, Zaloga GP, Holaday JW (1989) Calcium administration increases the mortality of endotoxic shock in rats. *Crit Care Med* 17:900–903
102. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C (2002) An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 347:993–1000
103. Marik PE, Sibbald WJ (1993) Effects of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 269:3024–3029
104. Marshall JC, Christou NV, Horn R, Meakins JL (1988) The microbiology of multiple organ failure. *Arch Surg* 123:309–315
105. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F (1993) Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 103:1826–1831
106. Martin GS, Bernard GR (2001) Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 27:S63–S79
107. Matot I, Sprung CL (2001) Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 27:S3–S9
108. Matthay MA (2001) Severe sepsis—a new treatment with both anticoagulant and anti-inflammatory properties. *N Engl J Med* 344:759–762
109. McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, Smith SM, Smith CR, CHESSTrial Study Group (1994) Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 121:1–5
110. Meier-Hellmann A (2000) Katecholamintherapie in der Sepsis. *Anaesthesist* 49:1069–1076
- 110a. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, Schneider H, Burchardi H (2002) Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med* 28:1440–1446
111. Meier-Hellmann A (2002) Arginin-Vasopressin im vasodilatatorischen Schock—gesicherte Therapieoption oder ultima ratio? *Anaesthesist* 51:659–660
112. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Hannemann L, Reinhart K (1999) Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med* 27:2166–2171
113. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ (1992) Early enteral feeding compared with parenteral, reduces septic complications: the results of a meta-analysis. *Ann Surg* 216:172–183
- 113a. Neilson AR, Schneider H, Chinn C, Clouth J, Burchardi H (2002) Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in Germany. *ESICM Abstract* 622, 161
114. Nasraway SA (1999) Sepsis research: we must change the course. *Crit Care Med* 27:427–430
115. Natanson C, Danner RL, Reilly JM et al. (1990) Antibiotics versus cardiovascular support in a canine model of human septic shock. *Am J Physiol* 259:H1440–H1447
116. Nevière R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Wattel F (1996) The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Resp Crit Care Med* 154:1684–1688
117. O'Brien A, Clapp L, Singer M (2002) Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 359:1209–1210
118. Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JF et al. (1997) Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis. A phase III, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit Care Med* 25:1115–1124
119. Packman MI, Rackow EC (1983) Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 11:165–169
120. Panacek EA, Marshall J, Fischkoff S, Barchuk W, Teoh L, MONARCS Study Group (2000) Neutralization of TNF by monoclonal antibody improves survival and reduces organ dysfunction in human sepsis: results of the MONARCS trial. *Chest* 118 [Suppl]:88S
121. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96:576–582
122. Patrick W, Webster K, Ludwig L, Roberts D, Wiebe P, Younes M (1996) Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1005–1011
123. Pérez J, Dellinger RP (2001) Other supportive therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 27:S116–S127
124. Pilz G, Appel R, Kreuzer E, Werdan K (1997) Comparison of early IgM-enriched immunoglobulin vs polyvalent IgG administration in score-identified postcardiac surgical patients at high risk for sepsis. *Chest* 111:419–426
125. Pingleton SK, Bone RC, Pingleton WW, Ruth WE (1981) Prevention of pulmonary emboli in a respiratory intensive care unit. *Chest* 79:647–650
126. Preiser JC, Lejeune P, Roman A, Carlier E, De Backer D, Leeman M, Kahn RJ, Vincent LJ (1995) Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med* 23:259–246
127. Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference (1997) Consensus statement. *Crit Care Med* 25:910–925

128. Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F et al. (1996) Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 24:733–742
129. Reinhart K, Menges T, Gardlund B et al. (2001) Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med* 29:765–769
130. Riewald M, Petrovan RJ, Donner A, Mueller BM, Ruf W (2002) Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway. *Science* 296:1880–1882
131. Rintala E, Kauppila M, Seppälä OP, Voipio-Pulkki LM, Pettilä V, Rasi V, Kotilainen P (2000) Protein C substitution in sepsis-associated purpura fulminans. *Crit Care Med* 28:2373–2378
- 131a. Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H (2002) Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *Eur J Health Econom* 3:77–82
132. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
133. Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig Bet al. (1991) Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 9:1104–1113
134. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357:911–916
135. Schuster DP (1993) The case for and against fluid restriction and occlusion pressure reduction in adult respiratory distress syndrome. *New Horiz* 1:478–488
136. Scully MF, Toh CH, Hoogendoorn H, Manuel RP, Nesheim ME, Solymoss S, Giles AR (1993) Activation of protein C and its distribution between its inhibitors, protein C inhibitor,  $\alpha$ 1-antitrypsin,  $\alpha$ 2-macroglobulin, in patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 69:448–453
137. Shenep JL, Morgan KA (1984) Kinetics of endotoxin release during antibiotic therapy for experimental gram-negative bacterial sepsis. *J Infect Dis* 150:380–388
138. Siegel JP (2002) Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med* 347:1030–1034
139. Silva E, De Backer D, Creteur J, Vincent JL (1998) Effects of vasoactive drugs on gastric intramucosal pH. *Crit Care Med* 26:1749–1758
140. Smith OP, White B, Vaughan D, Rafferty M, Claffey L, Lyons B, Casey W (1997) Use of protease-inhibitor concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 350:1590–1593
141. Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. (1999) Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341:403–409
142. Steinberg KP (2002) Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit. *Crit Care Med* 30:S362–S364
143. Stone R (1994) Search for sepsis drugs goes on despite past failures. *Science* 264:365–367
144. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ (1999) Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 341:785–792
145. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine (1999) Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 27:639–660
146. Taylor FB Jr, Chang A, Esmon CT, D'Angelo A, Vignano D'Angelo S, Blick KE (1987) Protein C prevents coagulation and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 79:918–925
147. Tobin MJ (2001) Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med* 344:1986–1996
148. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA (2001) Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 29:487–493
149. Vincent JL (2001) Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 27:S80–S92
150. Violán JS, Fernández JA, Benitez AB, Cendrero JAC, Castro FR de (2000) Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 28:2737–2741
151. Wang H, Bloom O, Zhang M et al. (1999) HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 285:248–251
152. Ware LB, Matthay MA (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334–1349
153. Warren BL, Eid A, Singer P et al. (2001) High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286:1869–1878 [Erratum (2002) *JAMA* 287:192]
154. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS (2002) Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 347:1027–1030
155. Weigand MA, Schmidt H, Pourmahmoud M, Zhao Q, Martin E, Bardenheuer HJ (1999) Circulating ICAM-1 as an early predictor of hepatic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* 27:2656–2661
156. Weigand MA, Snyder-Ramos SA, Mollers AG et al. (2000) Inhaled nitric oxide does not enhance lipid peroxidation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 28:3429–3435
157. Welte M (2001) Gibt es einen „kritischen Hämatokrit“? *Anaesthesist* 50 [Suppl 1]:S2–S8
158. Wenzel RP (2002) Treating sepsis. *N Engl J Med* 347:966–967
159. Werdan K (2001) Intravenous immunoglobulin for prophylaxis and therapy of sepsis. *Curr Opin Crit Care* 7:354–361
160. Wheeler A, Bernard GR (1999) Current concepts: treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 340:207–214
161. White B, Livingstone W, Murphy C, Hodgson A, Rafferty M, Smith OP (2000) An open-label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococemia. *Blood* 96:3712–3724
162. Wilkes MM, Navickis RJ (2001) Patient survival after human albumin administration. A meta analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 135:149–164
163. Woo P, Carpenter MA, Trunkey D (1979) Ionized calcium: the effect of septic shock in the human. *J Surg Res* 26:605–610
164. Wright PE, Carmichael LC, Bernard GR (1994) Effect of bronchodilators on lung mechanics in the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Chest* 106:1517–1523
165. Wu AHB (2001) Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 27:959–961
166. Yan SB, Dhainaut JF (2001) Activated protein C versus protein C in severe sepsis. *Crit Care Med* 29 [Suppl]:S69–S74
167. Yan SB, Helderbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR (2001) Low levels of protein C associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 120:915–922
168. Zaloga GP (1999) Early enteral nutritional support improves outcome: hypothesis or fact? *Crit Care Med* 27:259–261
169. Zaloga GP (2000) Ionized hypocalcemia during sepsis. *Crit Care Med* 28:266–268
170. Zaloga GP, Sager A, Black KW, Prielipp R (1992) Low dose calcium administration increases mortality during septic peritonitis in rats. *Circ Shock* 37:226–229
171. Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL et al., the HA-1A Sepsis Study Group (1991) Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 324:429–436