F.M. Brunkhorst
F. Wagner
K. Reinhart

Therapie der Sepsis – was ist gesichert?

Therapy of sepsis – the present situation

■ **Schlüsselwörter** Sepsistherapie
– kardiochirurgische Intensivme-
dizin

■ **Key words** Sepsis therapy –
cardiosurgical intensive care

Eingegangen: 8. September 2003
Akzeptiert: 30. September 2003

Dr. med. Frank Martin Brunkhorst (✉)
Prof. Dr. med. Konrad Reinhart
Klinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Klinikum der Friedrich-Schiller-
Universität Jena
Bachstr. 18
07743 Jena, Germany
Tel.: +49(0)36 41/9-3 46 10
Fax: +49(0)36 41/9-3 32 56
E-Mail:
Frank.Brunkhorst@med.uni-jena.de

PD Dr. med. Frank Wagner
Deutsches Herzzentrum Berlin
Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin, Germany

Hintergrund

Die Sepsis-Letalität ist mit ca. 40% unverändert hoch, nach vorläufigen Schätzungen versterben in Deutschland jährlich ca. 40 000–80 000 Menschen an der Sepsis und ihren Folgen. Während in der Grundlagenforschung erhebliche Fortschritte erzielt wurden, konnte in mehr als 70 randomisierten klinischen Studien, die in den letzten zwei Jahrzehnten durchgeführt wurden, keine Letalitätsreduktion durch neue Medikamente und Interventionen nachgewiesen werden. In den letzten 3 Jahren sind jedoch erstmals Meilensteine erreicht worden, die Anlass zur Hoffnung geben, dass die Sepsissterblichkeit innerhalb der nächsten Jahre um bis zu 25% reduziert werden kann, vorausgesetzt, dass diese Behandlungsprinzipien auch in die klinische Praxis implementiert werden.

Der Zeitpunkt der Diagnose und damit die frühzeitige Initiierung der Therapie ist die entscheidende Determinante der Letalität septischer Patienten [1]. Die Defizite in der Frühdiagnose der Sepsis – auf Aufnahmestationen-, peripheren Stationen, aber auch Intensivstationen – limitieren jedoch immer noch weitgehend alle potenziellen Behandlungserfolge. Die Definitionen des

American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) [sog. ACCP/SCCM-Kriterien] [2] der schweren Sepsis und des septischen Schocks (Tab. 1), die in zahlreichen Phase-II/III-Studien zur Sepsistherapie als Einschlusskriterien verwendet wurden, haben in der vertikalen medizinischen Versorgungsebene wenig Verbreitung gefunden. In einer jüngst von der SCCM und der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) durchgeführten Befragung äußerten 87% der befragten Intensivmediziner Zweifel an der Validität dieser Kriterien im klinischen Alltag [3]. Trotz der diagnostischen Unschärfe dieser Definitionen, sollten diese jedoch zunächst als Arbeitswerkzeuge weiter verwendet werden.

Neben den kausalen antimikrobiellen bzw. operativ-interventionellen Maßnahmen zur Herdsanierung, muss in der Sepsistherapie zwischen den supportiven intensivmedizinischen und den adjunktiven Therapieverfahren unterschieden werden. Adjunktive Therapieverfahren sind Maßnahmen, die zusätzlich und parallel zur Standardtherapie einer Erkrankung zur Anwendung kommen. Wesentliche Fortschritte sind jedoch auch in der Prophylaxe der Sepsis gemacht worden.

Prophylaxe

■ Selektive Darmdekontamination (SDD)

Während bezüglich des Stellenwertes standardisierter Hygiene-Protokolle keine evidenzbasierten Daten vorliegen, ist die selektive Darmdekontamination in über 50 randomisierten Studien gut untersucht [4]. Krüger und Mitarbeiter [5] konnten kürzlich zeigen, dass durch die prophylaktische Verabreichung von 400 mg Ciprofloxacin i.v. über 4 Tage sowie die oropharyngeale und intestinale Verabreichung von Gentamycin und Polymyxin über den gesamten ITS-Verlauf nosokomiale Infektionen verhindert werden können, ein Überlebensvorteil durch SDD konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden. SDD sollte bei Vorliegen endemischer (Poly)resistenz auf der ITS vermieden werden [6]. Multicenterstudien zum Stellenwert von SDD in der Prophylaxe septischer Komplikationen stehen bisher aus.

■ Normalisierung des Blutzuckers durch Insulin

Eine Hyperglykämie geht bei hospitalisierten Nichtdiabetikern mit einer erhöhten Krankenhausletalität einher [7]. Van den Berghe et al. konnten bei einem vorwiegend kardiochirurgisch ausgerichteten Krankengut durch eine intensiviertere Insulintherapie (Glukosekonzentration im Serum: 80–110 mg/dl) eine Normoglykämie erzielen und damit die Sterblichkeit im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv, bei dem eine Glukosekonzentration bis zu 215 mg/dl toleriert wurde, von 8,0 auf 4,6% ($p < 0,04$) senken. Bei Patienten mit einer Liegedauer von mehr als 5 Tagen war dieser Unterschied noch deutlicher (10,6 ver-

Tab. 1 Diagnosekriterien für SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock, modifiziert nach einem Konsensus-Vorschlag der Arbeitsgruppe Sepsis der European Society of Intensive Care Medicine [2]

I. Infektiologische Genese der Infektion

Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

II. Systemisches Inflammationssyndrom (SIRS)

- Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^\circ\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale Messung.
- Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$.
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) o. Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa} / \leq 33 \text{ mmHg}$).
- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) o. $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild.

III. Akute Organdysfunktion

- **Akute Enzephalopathie:** eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- **Arterielle Hypotension:** Systolischer Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ oder mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 70 \text{ mmHg}$ für mind. 1 Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr; andere Schockursachen ausgeschlossen.
- **Relative oder absolute Thrombozytopenie:** Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung muss ausgeschlossen sein.
- **Arterielle Hypoxämie:** $\text{PaO}_2 \leq 10 \text{ kPa} (\leq 75 \text{ mmHg})$ unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $\leq 33 \text{ kPa} (\leq 250 \text{ mmHg})$ unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- **Renale Dysfunktion:** Eine Diurese von $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
- **Metabolische Azidose:** Base Excess $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
- **SIRS:** mindestens 2 Kriterien II
- **Sepsis:** Kriterien I und mindestens 2 Kriterien II,
- **Schwere Sepsis:** Kriterien I, mindestens 2 Kriterien II und mindestens 1 Kriterium III
- **Septischer Schock:** Kriterien I und mindestens 2 Kriterien II sowie für wenigstens 2 Stunden ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 70 \text{ mmHg}$ oder ein notwendiger Vasopressoreinsatz¹, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 70 \text{ mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch eine andere Schockform zu erklären.

¹ Dopamin $\geq 5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ bzw. Noradrenalin, Adrenalin, Phenylepinephrin oder Vasopressin unabhängig von der verabreichten Dosierung

sus 20,2%, $p = 0,005$). Normoglykämische Patienten benötigten weniger häufig ein Nierenersatzverfahren (4,8 versus 8,2%, $p = 0,007$) und wiesen eine geringere Rate von Bakteriämien (4,2 versus 7,8%, $p = 0,003$) und seltener eine Critical-Illness-Polyneuropathie (28,7 versus 51,9%, $p < 0,001$) auf. Auch die Dauer einer maschinellen Beatmung war bei normoglykämischen Patienten, die länger als 5 Tage auf der Intensivstation verblieben geringer (10 Tage versus 12 Tage, $p = 0,006$) [8]. Am deutlichsten war der Letalitätsunterschied bei einer Subgruppe von Patienten

mit mikrobiologisch dokumentierter Sepsis und Multiorganversagen (8 versus 33 verstorbene Patienten). Eine intensiviertere Insulintherapie ist daher nach der bisher vorliegenden Datenlage eine Maßnahme, welche septische Komplikationen verhindert (Prophylaxe); der Stellenwert in der Therapie des manifest septischen Patienten ist jedoch nicht geklärt. Eine engmaschige bettseitige Kontrolle der Blutglukose unter intensivierter Insulintherapie ist bei diesen Patienten zwingend erforderlich. Aufgrund der mangelnden Präzision (Variationskoeffizient $> 20\%$) und geringen

Sensitivität im normoglykämischen Messbereich der auf den Intensivstationen gegenwärtig verfügbaren Messgeräte zur Bestimmung der Glukosekonzentration im Vollblut, sollten nur Geräte zur Anwendung kommen, welche die sichere Detektion einer Hypoglykämie ermöglichen [9].

Kausale Therapie

■ Herdsanierung

Die operative Herdsanierung bildet weiterhin den wichtigsten Grundpfeiler der Sepsistherapie. Die Entfernung von Implantaten, die Inzision bzw. CT-gestützte Drainage von Abszessen, die Wunderöffnung und Nekrektomie, Amputation, Fasziotomie und die operative Behandlung einer Peritonitis, Anastomoseninsuffizienz oder eines Ileus durch Peritoneallavage, Drainage oder Enterostomie stellen die Basismaßnahmen dar, auf deren Hintergrund alle anderen Interventionen gesehen werden müssen. Allerdings liegt bei über 40% der Patienten mit Sepsis ein chirurgisch nicht sanierbarer Fokus vor. So stellt die bakterielle Pneumonie mit 44% die häufigste Sepsisursache dar, gefolgt von Infektionen der Harnwege und Geschlechtsorgane (9,1%) und Infektionen der Bauchorgane (8,6%) [10].

■ Antibiotikatherapie

Eine inadäquate Antibiotikatherapie stellt einen wesentlichen Risikofaktor für die Krankenhausletalität septischer Patienten dar. In einer Studie von Kollef und Mitarbeitern betrug die Krankenhausletalität 42% bei Patienten, die eine nicht adäquate Antibiotikatherapie erhielten gegenüber 17,7% bei Patienten, die kalkuliert

antibiotisch behandelt wurden [11].

Eine nicht adäquate Antibiotikatherapie gefährdet zudem die potenziellen Behandlungserfolge moderner adjunktiver Therapieverfahren. In der multizentrischen PROWESS-Studie betrug die Letalitätsreduktion, die durch eine Behandlung mit rekombinantem aktiviertem Protein C (rhAPC) im Vergleich zu Placebo erreicht werden konnte lediglich 5,4% bei Patienten, die eine inadäquate Antibiotikatherapie erhielten, gegenüber 14,5% bei Patienten mit adäquater Antibiotikatherapie [12]. Die 5 Regeln der sog. „Tarragona-Strategie“, die kürzlich von einer spanischen Arbeitsgruppe publiziert wurden [13], sollten in den Richtlinien zur Antibiotikatherapie der Sepsis Beachtung finden (Tab. 2). Die häufig durchgeführte routinemäßige – und kostspielige – Verabreichung von Antimykotika als kalkulierte Therapie der schweren Sepsis ist ebenso wie eine empirische antimykotische Therapie bei Risikopatienten bisher durch keine Daten belegt [14].

Auch der Zeitpunkt des Therapiebeginns und die intensivmedizinische Qualifikation der behandelnden Ärzte haben Einfluss auf die Sterblichkeit [1, 15].

Supportive Therapiemaßnahmen

■ Beatmungstherapie

Bei ca. 25–42% der Patienten mit schwerer Sepsis tritt ein akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS) auf [16]. In einer Multicenterstudie des nordamerikanischen *ARDS-Networks* konnte durch eine Beatmung mit niedrigen Atemzugvolumina (6 ml/kg Körpergewicht) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe

mit höheren Atemzugvolumina (12 ml/kg Körpergewicht) die Sterblichkeit von Patienten mit ARDS von 39,8 auf 31,0% ($p=0,007$) gesenkt werden [17].

■ Kreislauftherapie

Ziel der Kreislauftherapie der Sepsis ist die Aufrechterhaltung bzw. Gewährleistung einer adäquaten zellulären Sauerstoffversorgung. Trotz unauffälliger globaler Parameter (mittlerer arterieller Blutdruck, zentraler Venendruck) kann aufgrund kompensatorischer neurohumoraler Mechanismen bereits eine manifeste Gewebshypoxie vorliegen. Die frühzeitige Diagnose und Therapie einer latenten „Sauerstoffschuld“ („kryptischer Schock“) ist von wesentlicher prognostischer Bedeutung, entsprechende Monitorverfahren stehen allerdings bisher nicht zur Verfügung. Ein ebenso effektiver wie einfacher physiologischer Parameter könnte die in der Vena cava superior kontinuierlich gemessene zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($ScvO_2$) darstellen.

Rivers und Mitarbeiter konnten kürzlich erstmals zeigen, dass eine frühzeitige und aggressive Kreislaufoptimierung entlang des Zielparameters $ScvO_2$ die Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock deutlich reduziert [18]. Die Kontrollgruppe wurde in den ersten 6 Stunden mittels Standardtherapie so behandelt, dass ein ZVD zwischen 8 und 12 mmHg, ein arterieller Mitteldruck von 65 mmHg und eine Urinausscheidung von mehr als 0,5 ml/kg/h hergestellt werden konnte. In der „Early Goal Directed Therapy“ (EGDT)-Gruppe wurde innerhalb der ersten 6 Stunden als wesentlicher Unterschied zur Standardtherapiegruppe eine $ScvO_2$ von mindestens 70% angestrebt. Gelang es durch Volumentherapie und

Tab. 2 Die 5 Regeln der „Tarragona“-Strategie, modifiziert nach [9]

- „Look at your patient“: individuelle Risikofaktoren berücksichtigen
- „Listen to your hospital“: interne Resistenzstatistiken beachten
- „Hit hard“: frühe Hochdosis-Breitspektrumtherapie einsetzen
- „Get to the point“: effektive Gewebespiegel erzielen
- „Focus, focus, focus“: De-Eskalationstherapie, kurze Behandlungsdauer

dem Einsatz von Katecholaminen (meist Dobutamin) nicht eine ScvO₂ von mindestens 70% zu erreichen, wurde der Hämatokrit mittels Bluttransfusion auf 30% angehoben. Nach 6 Stunden wiesen 39,8% der Kontrollgruppe vs. 5,1% der EGDT-Gruppe immer noch Anzeichen einer Gewebshypoxie (ScvO₂ < 70% und Laktaterhöhung) auf.

Die 28-Tage Letalität in der Standardtherapiegruppe betrug 46,5%, in der EGDT-Gruppe hingegen 30,5% ($p < 0,009$). Diese Unterschiede waren auch noch nach 60 Tagen statistisch signifikant.

■ Volumentherapie

Es ist bisher unklar, ob ein kolloidaler Volumenersatz kristalloiden Lösungen überlegen ist. Der Stellenwert von Humanalbuminlösungen zur Volumenersatztherapie wurde kürzlich in zwei Metaanalysen hinsichtlich eines potentiell letalitätssteigernden Effektes kontrovers bewertet [19, 20]. In einer im Jahre 2002 durchgeführten multizentrischen europäischen Observations-Studie (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients – SOAP) wiesen Intensivpatienten, die mit Albumin behandelt wurden, eine höhere 30-Tage-Letalität auf, als solche, die kein Albumin erhielten (matched-pair-Analyse mit je 343 Patienten, Letalität 34,7 versus 20,7%, $p = 0,001$) [21]. Humanalbuminlösungen sollten in der primären Volumenersatztherapie der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks keine Verwendung finden.

■ Transfusionstherapie

Der optimale Hämatokrit für den Patienten mit Sepsis ist nicht bekannt. Das *International Sepsis Forum (ISF)* empfiehlt bei Patienten mit schwerer Sepsis einen Hb von 7–8 g/dl und für Patienten mit septischem Schock einen Hb von 9–10 g/dl [14].

■ Katecholamintherapie

Besteht trotz Volumentherapie weiterhin eine eingeschränkte kardiale Pumpfunktion, so ist Dobutamin das Katecholamin der ersten Wahl. In Dosierungen zwischen 2–28 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ können Erhöhungen des Herzzeitvolumens erreicht werden. Wenn die Volumentherapie nicht ausreicht, einen adäquaten arteriellen Mitteldruck bzw. die Organperfusion aufrecht zu erhalten, sollte ein Vasopressor eingesetzt werden. Eine Vasopressortherapie mag bei lebensbedrohlichen Hypotensionen kurzfristig auch dann notwendig sein, wenn die kardialen Füllungsdrücke niedrig sind. Die amerikanischen Richtlinien benennen Dopamin und die europäischen Richtlinien sowohl Dopamin wie auch Noradrenalin als Vasopressor in der Sepsistherapie.

Das *ISF* hat ebenso wie eine deutsche Expertenkommission den Einsatz von Adrenalin und Dopamin zur Therapie des septischen Schocks zurückhaltend bewertet, da sowohl Adrenalin als auch Dopamin eine mesenteriale Minderperfusion induzieren können [14, 22]. Mittel der Wahl ist

hingegen Noradrenalin, ob in Monotherapie oder in Kombination mit Dobutamin, ist nicht geklärt. In der bereits zitierten *SOAP*-Studie hatten die Patienten, die mit Dopamin als primärem Vasopressor behandelt wurden, eine signifikant schlechtere Prognose, als die Patienten, die mit anderen Vasopressoren, zumeist Noradrenalin behandelt wurden (44,5 versus 36,9%, $p = 0,03$) [23].

Das häufig zur „renalen Protektion“ verwendete „low-dose-Dopamin“ hat nach jüngsten Studien weder Effekte auf die Inzidenz eines Nierenversagens, noch auf die Letalität [24]. Vorteile durch eine Behandlung mit dem synthetischen Katecholamin Dopexamin sind bisher nicht nachgewiesen. Vasopressin in einer Dosis von 0,06 U/min vermag zwar den arteriellen Blutdruck zu steigern [25], führt jedoch zu einer deutlichen Reduktion regionaler Blutflüsse und sollte bis zum Vorliegen weiterer Studien daher keine Verwendung finden.

Adjunktive Therapiemaßnahmen

■ Immunonutrition

Falls möglich, sollten alle Patienten mit schwerer Sepsis enteral ernährt (EN) werden, eine additive oder totale parenterale Ernährung (TPN) sollte durchgeführt werden, falls eine ausreichende enterale Ernährung nicht möglich ist. Der Kalorienbedarf sollte an den Krankheitsverlauf angepasst werden; in der Akutphase sollten 15–20 kcal/kg KG, später 25–35 kcal/kg KG verabreicht werden [26].

Eine adjunktive enterale Immunonutrition hat nach jüngsten Studien verglichen mit einer Standard-EN bzw. sogar TPN eine Übersterblichkeit zur Folge (44,4 versus 14,3%, $p = 0,03$; bzw. 38,5

versus 0%) [27, 28]. Gemeinsam war bei diesen Studien die Verwendung von L-Arginin. Immun-nutritive Formeln unter Verwendung von L-Arginin sollten bei Patienten mit schwerer Sepsis nicht zur Anwendung kommen.

■ Hämofiltration

Eine Reduktion von Zytokinspiegeln und eine Verbesserung der Hämodynamik durch Hämofiltration wird bei Patienten mit Sepsis kontrovers beurteilt [29, 30]. Ronco und Mitarbeiter konnten durch eine Hochvolumen-Hämofiltration verglichen mit konventioneller Hämofiltration die Letalität von Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen reduzieren; in einer Subgruppe von Patienten mit Sepsis war dieses nur als Trend nachweisbar [31]. Bisher sind keine kontrollierten Studien mit ausreichender Fallzahl verfügbar, die den Einsatz einer prophylaktischen Hämofiltration als Sepsistherapie bei Patienten ohne Nierenversagen außerhalb von klinischen Studien rechtfertigen.

■ Hydrokortison

Durch eine begleitende Therapie mit niedrig-dosiertem Hydrokortison kann in der Behandlung des septischen Schocks eine raschere hämodynamische Stabilisierung erreicht werden [32]. In einer französischen Multicenter-Studie bei 300 Patienten mit septischem Schock konnte kürzlich gezeigt werden, dass durch eine über insgesamt 7 Tage verabreichte Substitutionstherapie mit 200 mg Hydrokortison pro Tag bei nachgewiesener relativer Nebennierenrindeninsuffizienz die 28-Tage-Letalität gesenkt werden kann (53 versus 63%, $p=0,02$). Eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz („Non-Responder“) wurde in dieser Studie durch einen Kortiko-

tropin-Test nachgewiesen (≤ 9 ug/dL Anstieg im Plasma-Cortisol nach 30 oder 60 min).

Dieser Effekt war jedoch erst nach einer Adjustierung der Rohdaten um 6 Variablen nachweisbar und traf nicht für Patienten zu, die eine physiologische Antwort im Kortikotropin-Test aufwiesen (sog. „Responder“). Bei diesen Patienten war sogar ein Trend zu einer höheren Sterblichkeit nachweisbar (61 versus 53%, n.s.) [33]. Zur Zeit kann eine adjunktive Therapie des septischen Schocks mit Hydrokortison nur empfohlen werden, wenn durch einen pathologischen Kortikotropin-Test eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz gesichert werden kann. Die Empfehlung, mit der Hydrokortisongabe schon vor den Ergebnissen des ACTH-Tests zu beginnen [34] ist ebenso wenig durch Studien gesichert, wie die zunehmend übliche Praxis niedrig dosiertes Hydrocortison bei Patienten mit anderen als septisch bedingten Schockformen und bei Patienten mit schwerer Sepsis (ohne septischen Schock) einzusetzen.

■ Aktiviertes Protein C

In der multizentrischen PROWESS-Studie ($n=1690$) hat rekombinant hergestelltes aktiviertes Protein C (Drotrecogin α [aktiviert]) in einer Dosierung von $24 \mu\text{g/kgKG/ Stunde}$ über 96 Stunden bei erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis zu einer Senkung der 28-Tage-Letalität geführt (24,7 versus 30,8%; $p=0,005$, relative Letalitätsreduktion 19%) [35]. Dieser Effekt war unabhängig von der Protein-C-Plasmakonzentration vor Einleitung der Therapie. Mittlerweile liegen vorläufige Mitteilungen vor, nach denen auch nach 30 Monaten bei Patienten mit einem initialen APACHE-II-Score >25 ein Überlebensvorteil besteht ($p<0,0005$) [36].

Die Letalitätsreduktion war mit 13% (31 versus 44%) am deutlichsten bei Patienten mit einem Alter >50 Jahre, einem APACHE-II-Score >25 Punkten, einem Mehrorganversagen und Schock zum Zeitpunkt der Behandlung mit Drotrecogin α (aktiviert). In der Subgruppe von Patienten mit initial mindestens zwei akuten Organdysfunktionen betrug die Sterblichkeit in der Drotrecogin- α (aktiviert)-Gruppe 26,5% (168 von 634 Patienten) gegenüber 33,9% in der Placebo-Gruppe (216 von 637 Patienten). Bei einem APACHE II-Score <25 Punkten war der Überlebensvorteil nicht signifikant. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat daher die Indikation zunächst auf erwachsene Patienten mit einem hohen Letalitätsrisiko (z.B. einem APACHE-II-Score >25) beschränkt und eine zusätzliche Studie für Patienten mit einem geringeren Risiko (z.B. einem APACHE-II-Score <25) zur Auflage gemacht. Die europäischen Zulassungsbehörden schränken die Indikation zusätzlich zur Standardtherapie auf erwachsene Patienten mit einem Versagen von mindestens zwei Organen ein.

Die antithrombotische Wirkung von Drotrecogin α (aktiviert) geht mit einer leicht erhöhten Blutungsneigung einher (3,5% schwere Blutungsereignisse in der Behandlungsgruppe versus 2,1% in der Placebogruppe; $p=0,06$); die Kontraindikationen sind daher zu beachten. Die Therapiekosten liegen pro Patient zur Zeit bei ca. 7500 Euro und limitieren gegenwärtig noch häufig die Anwendung dieser Substanz im klinischen Alltag.

Die Kosten sind allerdings auf dem Hintergrund der hohen Wirksamkeit von Drotrecogin α (aktiviert) zu sehen, so beträgt die „Number needed to treat (NNT)“, d.h., die Anzahl von Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Leben zu retten

16, bzw. lediglich 8, wenn Patienten mit einem APACHE-II-Score von >25 behandelt werden. Im Vergleich dazu beträgt beispielsweise die NNT bei Verwendung von GPIIb/IIa-Rezeptorblockern in der Behandlung des akuten Koronarsyndromes 153, bei Therapiekosten von 1800 Euro. Ein Alogarithmus zum differenzierten Einsatz von Drotrecogin α (aktiviert), der zwischen „fast und slow entry“-Kriterien unterscheidet wurde jüngst von Laterre vorgeschlagen (Tab. 3) [37].

■ Antithrombin III

Positive Trends einer AT-III-Substitution in Phase-II-Studien mit geringer Patientenzahl konnten in der multizentrischen KyperSept-Studie (n=2314) nicht bestätigt werden (28-Tage-Letalität: 38,9 versus 38,7%, p=0,9). In einem Subkollektiv von Patienten, die keine begleitende Heparintherapie erhielten, zeigte sich allerdings bezüglich der 90-Tage-Mortalität ein positiver Effekt zu Gunsten der mit AT III behandelten Patienten (p<0,05) [38]. In den aktuellen internationalen Therapieempfehlungen findet AT III zur Zeit keine positive Bewertung [14].

■ Immunglobuline

In einer Metaanalyse von 413 Patienten aus insgesamt 8 Studien wurde ein Überlebensvorteil bei septischen Patienten, die mit polyvalenten Immunglobulinen (IvIg) behandelt wurden, beschrieben [39]. Diese Metaanalyse berücksichtigt allerdings nicht die negativen Ergebnisse der größten (n=653) und bisher nicht veröffentlichten SBITS-Studie zum Stellenwert von IvIg bei septischen Patienten [40]. Derzeit kann deshalb der Einsatz von Immunglobulinen bei der Sepsis nicht als gesichert gelten. Aus diesem Grund wird in

Tab. 3 Therapiealgorithmus zur Anwendung von Drotrecogin α (aktiviert) bei Patienten mit schwerer Sepsis¹ und septischem Schock, modifiziert nach [33]

■ Sofortige Behandlung („fast entry“) Behandlung von Infektion und assoziierten Organversagen, aber Behandlung setzt spät ein (> 24 Stunden), outcome nicht vorhersagbar, z.B.:   – Purpura fulminans   – Toxic shock syndrome   – Weichteilinfektionen ohne unmittelbare chirurgische Indikation   – Ambulant erworbene Pneumonie   – Meningitis
■ Reevaluierung alle 3–6 Stunden bis zur Behandlung („slow entry“) Behandlung von Infektion und assoziierten Organversagen, klinische Besserung nach 6–12 Stunden wahrscheinlich, z.B.:   – Pyelonephritis mit/ohne Obstruktion   – Ascendierende Cholangitis   – Kathetersepsis   – Abszesse   – Intraabdominelle Infektion > 12 Std
■ „Rescue“-Therapie   – ≥ 3 Organversagen, Letalitätsrisiko > 30%: Behandlung immer erwägen   – (zeitlich) fortgeschrittenes Multiorganversagen: keine Behandlung

¹ Bei Vorliegen von ≥ 2 Organdysfunktion(en), unter Beachtung der Kontraindikationen

Diagnose schwere Sepsis / septischer Schock ¹

Standardtherapie

Kausale Therapie

- Adäquate **Antibiotikatherapie**
- Herdsanierung (chirurgisch, interventionell)

Supportive Therapie

- Frühe Beatmung
  - ARDS: TV 6ml/kg KG
- Frühe Kreislaufstabilisierung
  - *Early goal directed therapy*
  - Adäquate Volumentherapie
  - Diff. Katecholamintherapie
- Erhaltung der Homöostase u.a. Insulintherapie ²
- Frühe enterale Ernährung

Adjunktive Therapie

- rhAPC bei ≥ 2 Organversagen bzw. hohem Letalitätsrisiko (APACHEII-Score ≥ 25) bei Ausschluss von Kontraindikationen
- Low-dose HC nur bei septischem Schock + nachgewiesener NNR-Insuffizienz

¹ Biomarker hilfreich: z. Zt. Procalcitonin (PCT)

² Indikation bei schwerer Sepsis/septischem Schock z. Zt. nicht gesichert

Abb. 1 Therapieempfehlungen bei schwerer Sepsis und septischem Schock (www.sepsis-gesellschaft.de), TV=Tidalvolumen, rhAPC=rekombinantes aktiviertes Protein C, HC=Hydrokortison, NNR=Nebennierenrinde

internationalen Empfehlungen die Anwendung von IvIg nicht empfohlen [14].

Schlussfolgerungen

Eine frühzeitige Diagnosestellung mit konsekutiver Einleitung einer

kalkuliert antimikrobiellen und gezielt herdsanierenden Therapie sind für die Prognose von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ebenso bestimmend wie frühzeitig eingeleitete supportive intensivmedizinische Maßnahmen. Die Herstellung einer Normoglykämie mittels einer

intensivierten Insulintherapie führt bei postoperativen Intensivpatienten zu einer geringeren Inzidenz von Bakteriämien und septischem Multiorganversagen, der Stellenwert einer intensivierten Insulintherapie bei manifester Sepsis ist allerdings derzeit ungeklärt. Eine Substitutionstherapie

mit Hydrokortison ist bei Patienten mit septischem Schock und nachgewiesener Nebennierenrindeninsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit effektiv. Drotrecogin α (aktiviert) ist ein adjunktives Therapieverfahren, das bei geeigneten Patienten zu einer wesentlichen Letalitätsreduktion bei-

trägt (Abb. 1). Für den Einsatz von Antithrombin III und Immunglobulinen sind weitere Studien erforderlich, bevor deren Einsatz bei Patienten mit schwerer Sepsis empfohlen werden kann.

Literatur

1. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T et al (1998) Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med* 26:1020–1024
2. Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H (1995) Sepsis: ein Begriff im Wandel. Möglichkeiten und Grenzen der Diagnose anhand klinischer Kriterien. *Dtsch Med Wochenschr* 120:498–502
3. Sepsis: a study of doctor's knowledge about sepsis in five European countries and the US (2001) ESICM and SCCM
4. van Saene HKE, Petros AJ, Ramsay G, Baxby D (2003) All great truths are iconoclastic: selective decontamination of the digestive tract moves from heresy to level 1 truth. *Intensive Care Med* 29:677–690
5. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G et al (2002) Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1029–1037
6. Bonten MJ, Brun-Buisson C, Weinstein RA (2003) Selective decontamination of the digestive tract: to stimulate or stifle? *Intensive Care Med* 29:672–769
7. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N et al (2002) Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87:978–982
8. van den Berghe G, Wouters P, Weckers F et al (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–1367
9. Brunkhorst FM (2003) Insulinbehandlung bei schwerer Blutvergiftung und Schock. [www. Diabetes-Deutschland.de](http://www.Diabetes-Deutschland.de)
10. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Licker J et al (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303–1310
11. Kollef MH, Sherman G, Ward S et al (1999) Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 115:462–474
12. Kollef MH (2003) *Intensive Care Med* 29:147–149
13. Sandiumenge A, Diaz E, Bodi M et al (2003) Therapy of ventilator-associated pneumonia: a patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive Care Med* 29:876–883
14. International Sepsis Forum (2001) Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 27(Suppl 1):1–134
15. Sintchenko V et al (2001) *Internal Med J* 31, p 462
16. Balk RA, Ely EW, Goyette RE (2001) Sepsis Handbook. National Initiative in Sepsis Education. Vanderbilt University Medical Center, NISE
17. 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
18. 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
19. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C et al (2002) Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* CD001208
20. Wilkes MM, Navickis RJ (2001) Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 135:149–164
21. Vincent JL, Sakr Y, Payen D (2003) Is albumin administration associated with worse outcome? Results of the SOAP study. *Intensive Care Med* 29(Suppl 1):71
22. 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: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 23:282–287
23. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K (2003) Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the SOAP study. *Chest* (abstract)
24. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group (2000) *The Lancet*, 356:2139–2143
25. Patel BM, Chittock DR, Russell JA et al (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96:576–582
26. A.S.P.E.N. (2002) Board of Directors and The clinical guidelines task force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric Patients. *JPEN* 26 (Suppl)
27. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D et al (2003) Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial *Intensive Care Med* 29:834–840
28. Dent DL, Heyland DK, Levy H et al (2003) Immunonutrition may increase mortality in critically ill patients with pneumonia: results of a randomized trial. *Crit Care Med* 30:A17

29. Heering P, Morgera S, Schmitz FJ et al (1997) Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med* 23:288–296
30. Cole L, Bellomo R, Hart G et al (2002) A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 30:100–106
31. Ronco C, Bellomo R, Homel P et al (2000) Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356:26–30
32. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B et al (1998) Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 26:645–650
33. Annane D, Sebille 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
34. Vincent JL, Abraham E, Annane D, Bernard GR (2002) Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care* 6, p 1
35. 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
36. Angus DC, Laterre P-F, Helterbrand J et al (2002) The effects of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Chest*, in press
37. Laterre PF, Wittebole X (2003) Clinical review: Drotrecogin alfa (activated) as adjunctive therapy for severe sepsis – practical aspects at the bedside and patient identification. *Critical Care*, <http://ccforum.com/inpress/cc2342>
38. Warren BL, Eid A, Singer P et al (2001) Caring for the critically ill patient: high-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286:1869–1878
39. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB (2000) Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001090
40. Werdan K (2001) Pathophysiology of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome and various therapeutic approaches with special emphasis on immunoglobulins. *Ther Apher* 5:115–122