

Aus dem CharitéCentrum 13 für Innere Medizin
Medizinische Klinik m.S. Nephrologie und Internistische Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. U. Frei

Habilitationsschrift

Neue Aspekte zu Epidemiologie und Management der Sepsis

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Vorgelegt von
Dr. med. Michael Oppert

Eingereicht: September 2009

Dekanin: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachterin: Prof. Dr. Thea Koch
2. Gutachter: Prof. Dr. Karl Werdan

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Bedeutung der Sepsis	4
1.2 Definitionen	5
1.3 Pathophysiologie	8
1.4 Aktuelle Therapieansätze im Septischen Schock	13
1.4.1 Supportive Therapie	14
1.4.2 Adjunktive Therapien	15
1.5 Zusammenfassung der Ausgangslage und offene Fragen	17
2. Eigene Arbeiten	19
2.1. Intensive Care Med. 2007 Apr;33(4):606-18	19
2.2. Nephrol Dial Transplant. 2008 Mar;23(3):904-9	34
2.3. N Engl J Med. 2008 Jan 10;358(2):125-39 – Volumentherapie	42
2.4. Intensive Care Med. 2000 Dec;26(12):1747-55	60
2.5. Crit Care Med. 2005 Nov;33(11):2457-64	71
2.6. N Engl J Med. 2008 Jan 10;358(2):125-39 – Insulintherapie	80
2.7. Crit Care. 2008 Aug 18;12(4):R107	82

3. Diskussion	92
3.1. Epidemiologie der Sepsis	92
3.2. Supportive Therapie	94
3.2.1. Notwendigkeit der frühen Volumentherapie	94
3.2.2. Einfluss der Nierenfunktionsstörung auf das outcome septischer Patienten	98
3.3. Adjunktive Sepsistherapie	100
3.3.1. Hydrokortison	101
3.3.2. Intensivierte Insulintherapie	108
3.3.3. Zukünftige Forschungsthemen	111
4. Zusammenfassung	115
5. Literatur	120
6. Genehmigungen	128
7. Danksagungen	129
8. Anlagen	

3. Diskussion	92
3.1. Epidemiologie der Sepsis	92
3.2. Supportive Therapie	94
3.2.1. Notwendigkeit der frühen Volumentherapie	94
3.2.2. Einfluss der Nierenfunktionsstörung auf das outcome septischer Patienten	98
3.3. Adjunktive Sepsistherapie	100
3.3.1. Hydrokortison	101
3.3.2. Intensivierte Insulintherapie	108
3.3.3. Zukünftige Forschungsthemen	111
4. Zusammenfassung	115
5. Literatur	120
6. Genehmigungen	128
7. Danksagungen	129
8. Anlagen	

1. Einleitung

1.1. Bedeutung der Sepsis

Die schwere Sepsis und der septische Schock zählen zu den häufigsten Todesursachen auf nicht-kardiologischen Intensivstationen. Trotz intensiver Forschung und Entwicklung neuer supportiver und adjunktiver Therapieverfahren ist es nicht gelungen, die Sterblichkeit in den letzten Jahrzehnten deutlich zu senken. So liegt die Mortalität der schweren Sepsis nahezu unverändert zwischen 20% und 40%¹⁻⁵, die des septischen Schocks bei bis zu über 50%⁶. Dabei verstirbt ein großer Teil der Patienten nicht direkt an der Sepsis, sondern an verschiedenen Co-Morbiditäten und Organkomplikationen. Dies bedeutet, dass sich die Forschung einerseits mit genauen Definitionen und epidemiologischen Fragestellungen, andererseits auch mit supportiven als auch adjunktiven Therapien beschäftigen muss.

Ergebnisse der Grundlagenforschung insbesondere zur Pathophysiologie der Sepsis haben die Komplexität der Erkrankung zunehmend verstehen lassen. Daher wissen wir auch, dass die selektive Blockade einzelner Mediatoren und Zytokine, wie sie noch vor wenigen Jahren im Interesse der Forschung stand, nicht erfolgreich sein kann^{3;7;8}.

Erst in jüngerer Vergangenheit konnten einige wenige Arbeiten zu supportiver und adjunktiver Therapie eine Verbesserung der Prognose der Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock zeigen. Dabei standen die Gerinnung (aktiviertes Protein C)², die frühe zielgerichtete Volumentherapie⁹ und die intensivierete Insulintherapie^{10;11} im Mittelpunkt des Interesses.

Da die Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks ein hohes Maß an menschlichen und finanziellen Ressourcen des öffentlichen Gesundheitssystems beansprucht⁵ und eine Zunahme der Erkrankung in den letzten Jahren zu verzeichnen war¹², ist die wissenschaftliche Erforschung des Krankheitsbildes nach wie vor von immenser Bedeutung.

Ziel der vorliegenden Arbeit soll es sein, einerseits die neuesten Aspekte der Epidemiologie der schweren Sepsis und des septischen Schocks an Hand einer repräsentativen Querschnittstudie zu zeigen und andererseits Fragen zur supportiven sowie adjunktiven Therapie zu beantworten.

1.2. Definitionen

Nach der klassischen Definition von Schottmüller (1914) liegt eine „Sepsis“ (griechisch: Fäulnis) dann vor, „wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Keime in den Blutkreislauf gelan-

gen, derart, dass durch diese Invasion subjektiv und objektiv Krankheitserscheinungen ausgelöst werden". Dieser Definition liegt der Nachweis von Keimen in der Blutbahn zu Grunde. Noch bis in die 90iger Jahre des letzten Jahrhunderts wurden Begriffe wie *Sepsis*, *Septikämie* und *Bakteriämie* synonym verwandt. Dies führte zu einer erheblichen Unschärfe der Definition der Sepsis und zwangsläufig auch zu unterschiedlichen Patientenkollektiven in klinischen und epidemiologischen Untersuchungen. Aus diesem Grunde wurden 1992 auf einer Konsensuskonferenz unter der Leitung von Roger Bone die unten aufgeführten Definitionen erarbeitet¹³. Dabei war die Definition der Sepsis unabhängig von dem Nachweis einer positiven Blutkultur. Aus großen klinischen Sepsisstudien weiß man, dass eine Bakteriämie oder positive Blutkultur nicht vorliegen muss, um an einer schweren Sepsis (im Volksmund auch Blutvergiftung genannt) zu erkranken^{1;2;14}. Dabei war auch das outcome nicht abhängig vom Vorliegen einer Bakteriämie. Die Ergebnisse der Konsensuskonferenz wurden in den Richtlinien des "American College of Chest Physicians" und der "Society of Critical Care Medicine" veröffentlicht¹³:

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

Ein SIRS liegt vor, wenn der Organismus auf ein auslösendes Ereignis (Trauma, Verbrennung, Infektion, Pancreatitis, Reoxygenierung) mit einer systemischen Entzündung reagiert. Dabei müssen per definitionem mindestens zwei der folgenden vier Kriterien erfüllt sein.

- Hyperthermie ($>38^{\circ}$ C.) oder Hypothermie ($<36^{\circ}$ C.), gemessen als Körperkerntemperatur
- Zeichen der respiratorischen Insuffizienz (Atemfrequenz $>25/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$) oder Notwendigkeit der mechanischen Beatmung
- Tachykardie (Herzfrequenz $> 90/\text{min}$)
- Leukozytose $> 12000/\mu\text{l}$ oder Leukopenie $< 4000/\mu\text{l}$ oder mehr als 10% unreife Vorstufen der weißen Blutreihe (Linksverschiebung)

Sepsis

Von einer Sepsis spricht man, wenn einem SIRS eine Infektion zu Grunde liegt (Infektion plus SIRS = Sepsis). Dabei kann eine Infektion klinisch vermutet (z. B. Pneumonie bei Fieber, Husten, Atemnot und Auswurf), klinisch bestätigt (Pneumonie wie oben und ein positives Röntgenbild) oder mikrobiologisch bestätigt (z. B. Nachweis von Bakterien in normalerweise sterilen Sekreten) sein.

Schwere Sepsis

Eine schwere Sepsis liegt vor, wenn eine Sepsis zu einer infektionsfernen Organdysfunktion führt. Die einzelnen Organdysfunktionen können sich in unterschiedlicher Weise präsentieren. Zu ihnen gehören u. a. Enzephalopathie, akutes Nierenversa-

gen, Lungenversagen, Gerinnungsversagen, Leberversagen, Kreislaufversagen und Laktatazidose.

Septischer Schock

Von einem septischen Schock spricht man, wenn auf Grund der Sepsis ein Kreislaufversagen eintritt, bei dem trotz ausreichender Flüssigkeitssubstitution der systolische arterielle Blutdruck unter 90 mmHg bleibt. Dabei ist zu beachten, dass Patienten unter Vasopressortherapie mit normalem Blutdruck auch als Patienten mit septischem Schock klassifiziert werden.

Wenn im Folgenden von Sepsis gesprochen wird, ist – der Einfachheit halber - immer die schwere Sepsis und der septische Schock gemeint.

1.3. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Sepsis ist komplex und auch bisher nur unvollständig verstanden. Bei der Sepsis kommt es zu einer komplizierten Interaktion zwischen dem invadierenden Mikroorganismus, der Infektabwehr des Wirtes und der Koagulation. Sowohl die Immunantwort als auch die Charakteristika der Mikroorganismen bestimmen hierbei das outcome der Patienten.

Immunantwort

Die Invasion pathogener Mikroorganismen bewirkt eine Aktivierung des innate Immunsystems. Dabei interagieren Bakterienbestandteile wie Lipopolysaccharide mit auf Immunzellen vorhandenen Oberflächenrezeptoren (z. B. toll-like Rezeptoren; TLR). Diese Interaktion führt zu einer raschen Aktivierung einer Reihe intrazellulärer Signalwege über zum Beispiel NF kappa B, welche in der Produktion pro-inflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-1 β und anti-inflammatorischen Zytokinen wie IL-10 mündet.

Lange Zeit war man der Meinung, dass eine überschießende Immunantwort der Ausgangspunkt der pathophysiologischen Veränderungen ist^{15;16}. Diese Vermutung basierte insbesondere auf Tierversuchsmodellen, die möglicherweise die Realität im Menschen nicht adäquat widerspiegelten¹⁷⁻²⁰. In diesen Studien wurden hohe Gaben von Endotoxin oder Bakterien verwendet, die konsequenterweise zu hohen Zytokinspiegeln von z. B. TNF α führten. In diesen Modellen führte eine anti-inflammatorische Therapie zwar zu einer Reduktion der Letalität¹⁸⁻²⁰, der Situation beim Menschen wurde aber nur unzureichend entsprochen. Daher war auch die Reproduktion von anti-Zytokintherapien beim Menschen nicht möglich^{7;14;21;22}. Obwohl die Zytokine einerseits als die Hauptverantwortlichen gelten, haben sie andererseits zweifelsohne auch hilfreiche Effekte. So führte die Blockade von TNF α im Tiermodell der Peritonitis zu einem schlechteren Überleben^{23;24}. Gegen Endotoxin resistente knock-out Mäuse hatten ein schlechteres outcome als Tiere, die nicht resistent waren^{25;26}. Insofern sind die Gründe, warum eine anti-inflammatorische

Therapie mit TNF α -Antikörpern, IL-1 Antikörpern oder hochdosierten Steroiden bislang nicht erfolgreich war, komplex.

Bei septischen Patienten sieht man nicht nur den gerade beschriebenen Zytokinsturm, sondern auch Zeichen der Immunsuppression mit der Unfähigkeit, einer Infektion kompetent zu begegnen und daher für nosokomiale Infektionen prädisponiert zu sein. Besonders in der Frühphase sind pro-inflammatorische Zytokine deutlich erhöht. Es kann jedoch schon relativ früh zu einer Verschiebung hin zu einer anti-inflammatorischen Antwort kommen²⁷. CD4 positive T-Zellen sind dabei so programmiert, dass sie entweder pro-inflammatorische (TNF- α , Interferon- γ , IL-2) oder anti-inflammatorische Zytokine (IL-4, IL-10) produzieren^{28;29}. Die pro-inflammatorisch programmierten T-Zellen sind so genannte Th1 Zellen, während die anti-inflammatorischen T-Zellen als Th2 Zellen bezeichnet werden. Kommt es also zu einer Verschiebung in Richtung Th2-Antwort, überwiegt die Anti-Inflammation. Ein Überwiegen der Anti-Inflammation ist dabei grundsätzlich durch weitere Mechanismen möglich. Was genau dazu führt, dass einzelne T-Zellen eine Th1-oder Th2-Antwort ausbilden, ist weitgehend unklar, mag aber durch die Menge oder Art der Pathogene beeinflusst werden²⁸. Im Extremfall verhalten sich die Immunzellen anerg, das heißt, sie zeigen keinerlei Zytokinproduktion auf einen Antigenstimulus. Desweiteren kann die Expression von HLA DR in der Sepsis reduziert sein, was in der Folge zu einer beeinträchtigten Infektabwehr führen kann^{27;30}.

Zusammengefasst kommt es bei der Sepsis zu einer Imbalance der pro- und anti-inflammatorischen Antwort. Steht in der Frühphase noch die dramatisch erhöhte pro-inflammatorische Zytokinproduktion im Vordergrund, so ist schnell mit einer sogenannten Immunparalyse zu rechnen, bei der der Patient in der Infektabwehr erheblich beeinträchtigt ist.

Gerinnung

Ein weiterer wichtiger pathophysiologischer Aspekt der Sepsis ist die alterierte Blutgerinnung der Patienten mit einem Überwiegen der Prokoagulation über die Antikoagulation. Durch LPS vermittelte Endothelaktivierung kommt es zu einer Thrombingenerierung, die die Koagulation aktiviert. Nachfolgend wird Fibrinogen in Fibrin umgewandelt und die intravaskuläre Thrombosierung angeregt, welche die Endothelschädigung weiter unterhält.

Antikoagulatorische Gerinnungsfaktoren wie Protein C, Protein S, Antithrombin III und tissue factor pathway inhibitor (TFPI) modulieren die Gerinnung. Aktiviertes Protein C, aber auch Protein S inaktivieren die Faktoren Va und VIIIa und inhibieren damit letztlich die Thrombingeneration und Thrombusbildung. Außerdem soll insbesondere das aktivierte Protein C die Apoptose, die Leukozytenadhäsion und die Zytokinproduktion vermindern⁴. Kommt es bei der Sepsis nun zu einem deutlichen Abfall dieser Faktoren, hat dies unter anderem eine gestörte Antikoagulation und Fibrinolyse zur Folge.

Eine wichtige Erkenntnis war die Tatsache, dass die Immunantwort und das Gerinnungssystem eng zusammenhängen und beide Systeme in ihrer Antwort durch Ischämie (im Rahmen des Schocks) und Hypoxie verstärkt werden können.

Multiorganversagen

Die oben beschriebenen Vorgänge münden fließend ein in das, was Intensivmediziner Multiorganversagen nennen. Dabei kann jedes Organsystem in unterschiedlicher Intensität gestört sein und weitere Beeinträchtigungen nach sich ziehen.

Das septische Kreislaufversagen ist durch einen vasodilatatorischen Umverteilungsschock charakterisiert. Die ausgeprägte Vasodilatation führt zu einem relativen Volumenmangel. Trotz des NO vermittelten niedrigen Gefäßwiderstandes kommt es häufig zu einer kardialen Störung im Sinne einer septischen Kardiomyopathie. Das septische Kreislaufversagen ist durch eine hohe zentralvenöse Sättigung (eine ausreichende kardiale Vorlast vorausgesetzt) und dennoch erhöhte Laktatwerte charakterisiert.

Das akute Lungenversagen ist durch eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilitätsstörung mit pulmonaler Überwässerung, intrapulmonalen Shunts sowie gestörter Compliance und Resistance gekennzeichnet.

Das akute Nierenversagen (ANV) ist in den allermeisten Fällen funktioneller Natur. Wahrscheinlich ist die renale Autoregulation gestört. Möglicherweise kommt es zu einer deutlichen Vasokonstriktion mit hohen renalen Widerständen. Wenn der Patient die Grunderkrankung überlebt, ist die Prognose des akuten Nierenversagens in aller Regel gut und in diesem Fall erholt sich die Nierenfunktion bei den meisten Patienten nahezu vollständig, wenn zuvor keine relevante Nierenfunktionseinschränkung vorlag. Die Prognose der Patienten scheint sich allerdings durch das Auftreten eines ANV weiter zu verschlechtern.

Beim akuten Leberversagen kommt es zunächst zu einem Abfall der exkretorischen Funktion mit einem konsekutiven Anstieg des Bilirubins. Im weiteren Verlauf kann auch die Synthese von Gerinnungsfaktoren und Albumin gestört sein.

1.4. Aktuelle Therapieansätze

Zur Behandlung der Sepsis sind kürzlich Leitlinien publiziert worden^{31;32}. Dabei kann man zwischen zwei Zeitphasen der Behandlung unterscheiden, der initialen (innerhalb der ersten sechs Stunden nach Diagnose der Schwere Sepsis) Notfallphase und der weiteren Phase auf der Intensivstation. Bei der supportiven Therapie wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit auf die Volumentherapie eingegangen. Für die weitere supportive Therapie (Katecholamintherapie, Beatmung, Nierenersatztherapie) wird auf die einschlägigen Studien und Leitlinien³³

hingewiesen. Hinsichtlich der adjunktiven Therapie stehen die niedrig dosierte Hydrokortisontherapie und die intensivierete Insulintherapie im Vordergrund. Weitere adjunktive Therapieansätze (insbesondere das aktivierte Protein C) sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Es wird auf die Publikationen ² und Leitlinien verwiesen³³.

1.4.1. Supportive Therapie

Volumentherapie

Ziel der hämodynamischen Stabilisierung ist das Erreichen eines adäquaten zellulären Sauerstoffangebotes unmittelbar nach der Diagnosestellung.

Die erste Maßnahme hierbei ist, nicht erst seit der bahnbrechenden Arbeit von *Rivers et al.*⁹ zur frühen zielgerichteten Kreislauftherapie, die Volumengabe. Eine an der zentralvenösen Sauerstoffsättigung orientierte Volumentherapie zur Optimierung der kardialen Vor- und Nachlast sowie der kardialen Kontraktilität ist der nicht auf diese Weise kontrollierten Therapie signifikant überlegen. Die früh zielgerichtet therapierten Patienten zeigten sowohl eine schnellere Stabilisierung des Blutdrucks als auch ein signifikant verbessertes langfristiges (60 Tage) Überleben (44,3% vs. 56,9%; $p=0,03$). Als Volumentherapie kamen in dieser Arbeit kristalloide und kolloidale Lösungen zum Einsatz.

Die Frage nach der optimalen Volumenersatzlösung ist allerdings weiter ungeklärt. Traditionell wird in Europa einer auf Hydroxyethylstärke (HES) basierten Volumentherapie der Vorzug gegeben. In Nordamerika hingegen werden überwiegend kristalloide Lösungen verabreicht. Für beide Regime gibt es theoretische Vorteile. So soll HES zu einer schnelleren Kreislaufstabilität führen und die Rheologie verbessern. Es hat aber bekannte negative Auswirkungen auf Niere und Gerinnung. Zudem kann das Allergiepotezial problematisch sein. Kristalloide Lösungen haben diese Nachteile nicht, sie wirken aber auf Grund der kürzeren intravasalen Verweildauer nicht so schnell und lange. Eine entsprechend größere Volumenmenge muss infundiert werden.

Kommt es trotz ausreichender Flüssigkeitstherapie nicht zu einer suffizienten Kreislaufstabilisierung, müssen Katecholamine eingesetzt werden. Dabei ist das Noradrenalin der Vasopressor der Wahl, während Dobutamin bei einem zu niedrigen Herzminutenvolumen eingesetzt werden sollte. Die Therapie mit Adrenalin scheint der Kombinationstherapie mit Noradrenalin/Dobutamin gleichwertig zu sein³⁴. Es konnte allerdings eine verminderte intestinale Perfusion unter Adrenalin im Vergleich zu Dobutamin/Noradrenalin gezeigt werden³⁵.

1.4.2. Adjunktive Therapie

Steroidtherapie:

Ein Zusammenhang zwischen Steroiden sowie Infektionen bzw. Sepsis wurde bereits in den 30er Jahren des vorherigen Jahrhunderts beschrieben. Ein zentrales Element war die Feststellung, dass eine funktionslose Nebennierenrinde mit einer erhöhten Infektanfälligkeit und Sterblichkeit einherging.

Nachdem das Sepsismodell der 60er Jahre von einer überschießenden Immunreaktion ausging, wurden Steroide in hohen Dosen über einen kurzen Zeitraum eingesetzt. Die erste Arbeit hierzu erschien 1976³⁶. Es folgten weitere prospektive randomisierte Studien zu hochdosierter Steroidtherapie bei schwerer Sepsis und septischen Schock³⁷⁻³⁹. Allen Studien war gemein, dass sie keinen positiven Effekt hatten.

Nach einer kritischen Metaanalyse zur hochdosierten Steroidtherapie bei Sepsis⁴⁰, entstand in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts ein erneutes Interesse⁴¹⁻⁴³. Jetzt wurden deutlich niedrigere Dosen über einen längeren Zeitraum gegeben. Die sogenannte ‚low-dose‘ Hydrokortisontherapie (IdHC) verstand sich als eine mögliche Substitutionstherapie bei fraglicher Nebennierenrindeninsuffizienz (NNR-I). Erste Arbeiten zeigten vielversprechende Ergebnisse insbesondere im Hinblick auf die Hämodynamik der Patienten⁴⁴⁻⁴⁶.

Ein Einfluss auf die Sterblichkeit konnte in mehreren kleineren Studien nicht nachgewiesen werden. In einer größeren Arbeit war das Überleben unter IdHC besser bei den Patienten, bei denen eine NNR-I diagnostiziert wurde. Die Sicherheit

dieser Therapie und ob Nebenwirkungen zu erwarten waren, wurde aber auch in dieser Arbeit nicht ausreichend untersucht.

Intensivierte Insulintherapie

In einer weit beachteten Studie zur prophylaktischen intensivierten Insulintherapie (IIT) bei postoperativen kardiochirurgischen Intensivpatienten war das Überleben der Patienten unter IIT signifikant besser als unter konventioneller Insulintherapie (KIT)¹⁰. Die Rate an infektiösen und septischen Komplikationen ließ sich unter IIT im Vergleich zu KIT signifikant senken. Eine weitere Studie zur prophylaktischen IIT an deutlich schwerer kranken internistischen Intensivpatienten konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen¹¹. Dennoch ist die IIT auch als therapeutische Maßnahme vielfach empfohlen worden und fand sich sogar in den Leitlinien der Surviving Sepsis campaign³¹. Ob die IIT als therapeutische Intervention bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock geeignet ist, gilt allerdings als noch nicht geklärt. Insbesondere ist die Problematik von potentiellen Hypoglykämien bislang unzureichend untersucht.

1.5. Zusammenfassung der Ausgangslage und Zielsetzung der Arbeit:

Die Sepsis ist eine Erkrankung, deren Inzidenz zunimmt und die mit einer hohen Sterblichkeit einhergeht. Die Kosten der Sepsis auf der Intensivstation nehmen bis

zu 30% der Gesamtkosten in Anspruch⁴⁷. Trotz intensiver Bemühungen ist die klinische und grundlagenwissenschaftlich orientierte Forschung nicht in der Lage gewesen, die Prognose der Sepsis in den letzten Jahrzehnten deutlich zu verbessern.

Die oben genannten Erkenntnisse sind im Wesentlichen auf dem Stand des Beginns meiner eigenen Arbeiten (ca. 2000). Ich habe mich im Wesentlichen mit folgenden Themen beschäftigt:

1. Verbesserung der epidemiologischen Erkenntnisse der Sepsis und dem Einfluss des akuten Nierenversagens auf das outcome
2. Optimierung der Volumenersatztherapie bei Sepsis
3. Bedeutung der niedrig dosierten Steroidgabe beim septischen Schock als adjunktive Therapiemaßnahme
4. Bedeutung der intensivierten Insulintherapie als adjunktive Therapie bei Sepsis

2. Kurze Darstellung eigener Originalarbeiten

Im Folgenden werden einige Originalarbeiten zu den genannten Problemstellungen zusammenfassend dargestellt. In der Diskussion werden die gewonnenen Erkenntnisse vor dem Hintergrund der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen vergleichend besprochen.

Eigene Arbeiten zur Epidemiologie

(in thematischer Reihenfolge)

2.1. “Epidemiology of sepsis in Germany: Results from a national prospective multicenter study.”

Valide und repräsentative epidemiologische Daten zur schweren Sepsis und zum septischen Schock sind von größter Bedeutung, um die Erkrankungshäufigkeit und das outcome zu beurteilen. Auch können Ergebnisse klinischer Therapiestudien besser in den klinischen Kontext eingeordnet und bewertet werden. Dies seinerseits kann die Therapie und die Planung von Studien in der Zukunft verbessern.

Ziel unserer Arbeit war es, Daten zur Epidemiologie der schweren Sepsis und des septischen Schocks in Deutschland zu erheben. Wir haben eine prospektive cross-sectional Punktprävalenzstudie durchgeführt. In einem aufwendigen Verfahren wurde darauf geachtet, dass ein repräsentativer Querschnitt aller deutschen Intensivstationen erfasst wurde.

Die Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks betrug 11% (95% Konfidenzintervall: 9,7% - 12,2%), die Intensivsterblichkeit lag bei 48,4% und die Krankenhaussterblichkeit bei 55,2%. Die Prävalenz war in großen Krankenhäusern und in Universitätskliniken signifikant höher als in kleineren und nicht universitären Einrichtungen. Die Zahl der Neuerkrankungen lag bei 76 bis 110 pro 100000 Einwohner. Mit dieser Arbeit konnten für Europa erstmals repräsentative, nach saisonalen Schwankungen bereinigte und nach Krankenhausgröße stratifizierte Prävalenzdaten zur schweren Sepsis und zum septischen Schock präsentiert werden. Die Sterblichkeit war deutlich höher als aus anderen Registern oder aus Therapiestudien zu erwarten war.

(C Engel; FM. Brunkhorst; HG Bone; R Brunkhorst; H Gerlach; S Grond; M Gruending; G Huhle; U Jaschinski; S John; K Mayer; **M Oppert**; D Olthoff; M Quintel; M Raggaller; R Rossaint; F Stuber; N Weiler; T Welte; H Bogatsch; C Hartog , M Loeffler; and K Reinhart for the German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive Care Med. 2007 Apr;33(4):606-18)

2.2. “Acute Renal Failure in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock- A significant independent risk factor for mortality”

Das akute Nierenversagen (ANV) auf der Intensivstation ist in der überwiegenden Mehrheit der Fälle Teil des Multiorgandysfunktionssyndroms bei schwerer Sepsis. Es wird noch immer sehr häufig als ein Organversagen betrachtet, welches mittels Nierenersatztherapie überwunden werden kann. Dabei ist die Sterblichkeit von Patienten mit akutem Nierenversagen sehr hoch (bis 70%). Patienten, die ein akutes Nierenversagen erleiden, versterben allerdings überzufällig häufig. Ob das Nierenversagen nun nur Ausdruck der Schwere der Erkrankung ist oder ob es einen eigenständigen Einfluss auf das outcome der Patienten hat, ist unklar. Ziel dieser Arbeit war es, die Daten der Prävalenzstudie hinsichtlich (1) der Prävalenz des ANV bei schwerer Sepsis und septischem Schock zu erfassen und (2) den Einfluss des ANV auf die Sterblichkeit zu untersuchen.

Die Prävalenz des ANV lag bei 39%. Der Einfluss des ANV auf die Sterblichkeit war erheblich. Während von den septischen Patienten ohne ANV 43% starben, lag die Rate mit 68% bei den Patienten mit ANV signifikant höher. Zwar waren Marker der Krankheitsschwere wie APACHE II score und SOFA score bei den Patienten mit Nierenversagen signifikant höher, dennoch hatte das ANV auch nach Adjustierung für Krankheitschwere und Alter in der Multivarianzanalyse einen direkten Einfluss auf die Sterblichkeit. Interessanterweise war das ANV das einzige Organversagen, das die Mortalität beeinflusste. Das Sterberisiko der Patienten mit ANV war über zweifach höher, verglichen mit Patienten ohne ANV (OR: 2,39; 95% CI: 1,5-3,82).

Diese Arbeit verdeutlichte erneut, dass das ANV nicht nur Teil des Multiorganversagens bei Sepsis ist, sondern vielmehr eine enorme Bedeutung für das outcome septischer Patienten hat.

(Michael Oppert, Christoph Engel, Frank-Martin Brunkhorst, Holger Bogatsch, Konrad Reinhart, Ulrich Frei, Kai-Uwe Eckardt and Stefan John for the German Competence Network Sepsis (SepNet)). Neph Dial Transpl; 2007

Eigene Arbeiten zur supportiven Therapie

2.3. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis

In dieser Studie wurden in einem bifaktoriellen Design zwei Interventionen, die von einander vollkommen unabhängig sind, gleichzeitig geprüft. Es gab in dieser Untersuchung vier Arme: 1. Volumentherapie mit HES und intensivierete Insulintherapie, 2. Volumentherapie mit HES und konventionelle Insulintherapie, 3. Volumentherapie mit Ringer-Laktat und intensivierete Insulintherapie und 4. Volumentherapie mit Ringer-Laktat und konventionelle Insulintherapie. Es wurden allerdings nicht die vier Arme miteinander verglichen, sondern die beiden Interventionen: 1. Volumentherapie mit HES vs. Ringer-Laktat und 2. intensivierete Insulintherapie vs. konventionelle Insulintherapie. Zunächst wird jetzt der Volumenteil zusammengefasst, unter der adjunktiven Therapie wird der Insulinteil vorgestellt.

Volumenteil

Die Volumentherapie ist seit Jahrzehnten ein wesentlicher Eckpfeiler der Kreislauftherapie bei schwerer Sepsis. Insbesondere nach den eindrucksvollen Arbeiten von *Rivers et al.* wurde durch die frühzeitige Volumentherapie eine erhebliche Senkung der Mortalität nachgewiesen. Als Volumenersatzlösungen bieten sich kolloidale (HES, Gelantine, Albumin) und kristalloide (Kochsalz, Ringer-Lactat) Lösungen an. Ein

Vorteil für die Indikation schwere Sepsis ist weder für die eine noch die andere Art der Volumenersatzlösung gezeigt worden.

Kolloidale Lösungen verbleiben länger in der Zirkulation, haben einen größeren Volumeneffekt und erzielen die gewünschten Kreislaufeffekte schneller als kristalloide Lösungen. Andererseits können die kolloidalen Lösungen, insbesondere die HES-Präparate, nicht unerhebliche Nebenwirkungen auf Nierenfunktion und Gerinnung haben. Um der Frage nach der optimalen Volumenersatzlösung bei schwerer Sepsis und septischem Schock nachzugehen, wurde diese Studie durchgeführt. Dabei wurden 537 Patienten prospektiv in entweder kristalloide (Ringer-Lactat) oder kolloidale (HES 10%, 200; 0,5) Volumenersatztherapie randomisiert. 28-Tage Sterblichkeit und der Grad der Organdysfunktionen waren die primären Endpunkte. Es zeigte sich, dass die 28-Tage Sterblichkeit in beiden Gruppen gleich hoch war. Interessanterweise war das Ausmaß der Organdysfunktionen Niere und Gerinnung bei den mit HES behandelten Patienten signifikant schwerer ausgeprägt. Die 90-Tage Sterblichkeit zeigte einen deutlichen Trend zur Übersterblichkeit bei den HES-Patienten (41% HES vs. 33,9% Ringer; $p=0,09$). Mit dieser Arbeit wurde das erste Mal die Art der Volumentherapie bei schwerer Sepsis untersucht. Nach den jetzt vorliegenden Daten sollte HES 10% (200; 0,5) zur Volumentherapie dem Ringer-Lactat nicht vorgezogen werden.

(K Reinhart, C Engel, F Bloos, A Meier-Hellmann, M Ragaller, M Quintel, N Weiler, M Gruendling, **M. Oppert**, S Grond, D Olthoff, H Forst, K-U Eckhardt, R Rossaint, T Welte, M Schaefer, P Kern, E Kuhnt, C Hartog, M Loeffler and FM Brunkhorst for the

German Competence Network Sepsis (SepNet)). N Engl J Med. 2008 Jan
10;358(2):125-39

Eigene Arbeiten zur adjunktiven Therapie

2.4. Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock.

Glucocorticoide haben potente anti-inflammatorische Effekte, sollen die endotheliale Integrität schützen und den Körper möglicherweise vor einer überschießenden Immunantwort schützen. Die hämodynamischen Änderungen in der Frühphase der Sepsis ähneln denen der akuten Nebennierenrindeninsuffizienz (NNR-I). Aus früheren kontrollierten Studien weiß man, dass eine hoch dosierte Steroidtherapie mit einer schlechteren Prognose einhergeht. So konnte zwar die frühe Sterblichkeit verbessert werden, die 28 Tage Mortalität war aber unverändert. Möglicherweise tragen späte infektiöse Komplikationen dazu bei. In der vorliegenden Arbeit wurde die funktionelle Reserve der Nebennierenrinde (NNR) untersucht und die hämodynamische Verbesserung unter niedrig dosiertem Hydrocortison (ldHC) beurteilt und mit der NNR-Funktion verglichen. Diejenigen Patienten, bei denen eine relative NNR-I diagnostiziert wurde, wiesen eine schnellere hämodynamische Stabilisierung unter ldHC auf, als die Patienten mit intakter NNR. Insofern konnten hinsichtlich der Rationale einer ldHC Therapie wertvolle zusätzliche Informationen gewonnen werden.

(M Oppert, A Reinicke, K-J Gräf, D Barckow, U Frei and K-U Eckardt. Intensive Care
Med. 2000 Dec;26(12):1747-55)

2.5. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock

Die Erkenntnisse der eben beschriebenen Arbeit wurden in dieser Studie vertieft. Es wurde jetzt die IdHC Therapie in einer randomisierten kontrollierten doppel-blind Studie untersucht. Dabei sollten drei Hauptfragen beantwortet werden: 1. Zeigt sich tatsächlich ein hämodynamischer Vorteil unter IdHC im Vergleich zu Placebo? 2. Gibt es einen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne NNR Insuffizienz? 3. Wie verhalten sich pro- und anti-inflammatorische Zytokine unter der IdHC Therapie und gibt es Abhängigkeiten vom Zustand der NNR?

Es kam erstens zu einer signifikant schnelleren hämodynamischen Stabilisierung unter IdHC im Vergleich mit Placebo und zweitens war dieser Unterschied bei Patienten mit relativer NNR-I tendenziell (aber nicht signifikant) stärker ausgeprägt als bei Patienten ohne Nachweis einer NNR-I. Drittens zeigte sich die pro-inflammatorische Zytokinantwort unter IdHC im Vergleich zu Placebo gedämpft, nicht aber die anti-inflammatorische. Ein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne diagnostizierter NNR-I ließ sich nicht nachvollziehen.

(M Oppert, R Schindler, C Husung, K Offermann, K-J Gräf, O Boenisch, D Barckow, U Frei and K-U Eckardt. Crit Care Med. 2005 Nov;33(11):2457-64)

2.6. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis

Insulinteil

Wie bereits oben erwähnt wurde, ließ sich bei postoperativen überwiegend (kardio)chirurgischen Patienten durch eine IIT die Intensiv- und Hospitalsterblichkeit signifikant senken. Besonders eindrucksvoll war dieser Effekt bei den Patienten, die länger als 5 Tage auf der ITS verblieben. Auffallend war weiter, dass infektiöse Komplikationen seltener auftraten. In diesem Teil der Arbeit sollte untersucht werden, ob diese Erkenntnis auch auf Patienten mit etablierter Sepsis zutrifft.

In unserer VISEP Studie wurde die IIT in einem randomisierten offenen Multicenteransatz untersucht. Im Vergleichskollektiv wurde bei den Patienten die KIT durchgeführt. Die Blutzuckerwerte in der IIT Gruppe konnten innerhalb von 24 Stunden auf den gewünschten Bereich von 80 - 110 mg /dl gesenkt werden. Hinsichtlich des primären Endpunktes (28-Tage Überleben und Absenken des mittleren SOFA Score) gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch konnte die Rate an sekundären Infekten unter IIT nicht gesenkt werden. Unter IIT kam es allerdings zu einer signifikanten Steigerung an schweren Hypoglykämien (< 40 mg/dl) von 4,6% unter KIT, auf 17,6% unter IIT. Aus diesem Grunde wurde der Arm der IIT vorzeitig beendet. Die IIT bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock kann also nach heutiger Datenlage nicht empfohlen werden.

(K Reinhart, C Engel, F Bloos, A Meier-Hellmann, M Ragaller, M Quintel, N Weiler, M Gruending, **M Oppert**, S Grond, D Olthoff, H Forst, K-U Eckhardt, R Rossaint, T Welte, M Schaefer, P Kern, E Kuhnt, C Hartog, M Loeffler and FM Brunkhorst for the German Competence Network Sepsis (SepNet)). N Engl J Med. 2008 Jan 10;358(2):125-39

2.7. Hyperosmotic stress enhances cytokine production and decreases phagocytosis in vitro

In verschiedenen Studien konnte ein positiver Effekt von intensivierter Insulintherapie auf Morbidität und Mortalität bei kritisch kranken Patienten nachgewiesen werden. Patienten unter IIT wiesen deutlich weniger sekundäre Infektionen auf und starben weniger häufig an septischen Komplikationen. Die Ursache für die beobachtete Verbesserung war unklar. Insbesondere wurde in der oben genannten VISEP Studie gezeigt, dass bei septischen Patienten eine Verbesserung des Outcome nicht zu belegen ist. In verschiedenen in-vivo Modellen konnte jedoch eine beeinträchtigte Immunfunktion unter Hyperglykämie beschrieben werden. Die genauen zellulären Effekte insbesondere auf die Monozyten können aber nur in vitro untersucht werden. Aus diesem Grund haben wir ein in vitro Modell entwickelt, bei dem Monozyten gesunder Probanden unter verschiedenen Glukose – und Insulinkonzentrationen mit LPS stimuliert wurden. Die Produktion der Zytokine IL-1 und IL-6 wurde gemessen. Außerdem wurde an gesunden Probanden ex vivo die Phagozytosefähigkeit und der respiratorische Burst unter verschiedenen Glukosekonzentrationen gemessen.

Die Zytokinantwort stieg signifikant und proportional zur höheren Glukosekonzentration im Medium konzentrationsabhängig an. Ein ähnlicher Anstieg war auch unter erhöhter Osmolarität mit Mannitol zu beobachten. Die Phagozytose und der Respiratorische Burst sind unter steigender Glukose signifikant vermindert.

Diese Ergebnisse können die beobachteten klinischen Effekte erklären, dass eine metabolische Optimierung möglicherweise in der Lage ist, theoretische Vorteile für den Patienten zu bringen.

(Natalie Otto, Ralf Schindler, Andreas Lun, Olaf Boehnisch, Ulrich Frei, **Michael**

Oppert), Crit Care. 2008 Aug 18;12(4):R107

3. Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der eigenen Arbeiten vor dem Hintergrund der Literatur besprochen. Zunächst soll die Epidemiologie der Sepsis und der Einfluss des ANV auf das outcome diskutiert werden.

3.1. Epidemiologie

Interessanterweise gibt es bislang nur wenige prospektive Erhebungen zur Prävalenz und Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks⁴⁸⁻⁵⁵. Die meisten Arbeiten^{5;53-55} sind retrospektiver Natur mit den damit behafteten Problemen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankung in den verschiedenen Untersuchungen höchst unterschiedlich angegeben wird. Die Prävalenz liegt hier zwischen 6,3% und 17%. Die Inzidenz schwankt zwischen 51 Fällen pro 100000 Einwohner und Jahr⁵⁵ bis zu 300 Fällen pro 100000 Einwohner und Jahr⁵. Die Sterblichkeit liegt je nach Definition und Studie zwischen 30% und 60%. Da die Resultate einiger epidemiologischer Arbeiten in ausgewählten Zentren erhoben wurden, stellt sich die Frage nach einem Selektionsbias und der Repräsentativität. Andere Untersuchungen waren auf einen relativ kurzen Zeitraum beschränkt⁵⁰.

In unserer Prävalenzstudie konnte gezeigt werden, dass 35% aller am Stichtag untersuchten Patienten mit einer Infektion aufgenommen wurden. Diese Zahl liegt zwischen den von *Alberti et al* (21%) und *Vincent et al* (45%) erhobenen Befunden^{48;56}. In der erstgenannten Untersuchung wurde der Infektionsstatus nur

innerhalb der ersten 24 Stunden dokumentiert, in der Arbeit von *Vincent et al* wurden Patienten, die weniger als 24 Stunden auf der ITS blieben, ausgeschlossen⁵⁶. Die Infektionen waren in unserer Studie zu 39,1% ambulant, zu 13,8% im Krankenhaus und zu 32,9% auf der ITS erworben. Diese Raten liegen in etwa in dem Bereich einer anderen Studie⁵⁷, aber deutlich niedriger als in der EPIC Studie⁵⁶. Dies mag an dem unterschiedlichen Studiendesign, an verschiedenen Patientenpopulationen oder auch anderen Strukturen im Gesundheitssystem liegen. Insgesamt kann man aber behaupten, dass die durch uns gewonnenen Daten genauer sind, da bei der Planung und Durchführung der Untersuchung auf das Erheben einer repräsentativen landesweiten Stichprobe besonders geachtet wurde.

Die Sepsismortalität steigt mit dem Alter an⁵. Unsere Patienten waren im Median 68 Jahre alt und damit älter als in anderen Erhebungen (61-65 Jahre). Dies mag erklären, warum die von uns gefundene Mortalität mit 55% deutlich höher liegt als in anderen Untersuchungen (29% bis 47%)^{5;50;54;55;58}. In unserer Erhebung waren allerdings die Patienten in universitären Einrichtungen jünger waren als diejenigen in nicht-universitären Krankenhäusern. Möglicherweise liegt den Unterschieden zwischen unserer Studie und den anderen Erhebungen eine gewisse Überrepräsentation universitärer Patienten in den genannten Untersuchungen zu Grunde, welche diese Differenzen erklären könnte. Diese Tatsache muss auch bei der Interpretation von klinischen interventionellen Sepsisstudien berücksichtigt werden, da auch in denen sowohl Alter (58-61 Jahre) als auch Mortalität (31% bis 39%) deutlich unterschiedlich zu unserer Studie waren^{2;59;60}.

Zusammenfassend kann Folgendes festgestellt werden: die Prävalenz und Mortalität der Sepsis in Deutschland ist deutlich höher als angenommen wurde. Sowohl Krankenhaus – und Intensivsterblichkeit als auch Alter der Patienten sind höher, was darauf zurückzuführen sein kann, dass ein höherer Anteil an nicht-universitären Krankenhäusern in unsere Untersuchung mit aufgenommen wurde, um einen repräsentativen Querschnitt aller Intensivbetten zu erhalten. Das Ergebnis dieser Studie unterstreicht die Notwendigkeit, die Methodik von Sepsisstudien im internationalen Kontext so weit wie möglich zu harmonisieren, um eine bessere Versorgungsforschung und schließlich Behandlung der Patienten zu erreichen.

3.2. Supportive Therapie

Als supportive Therapie wird diejenige Therapie bezeichnet, die einzelne Organ-dysfunktionen unterstützt und nicht kausal eine Erkrankung behandelt. Supportive Therapiemaßnahmen sind also solche wie Beatmung bei respiratorischer Erschöpfung, Nierenersatztherapie bei akutem Nierenversagen und die Kreislauftherapie im Schock. Die Herdsanierung und antibiotische Therapie sind kausale Maßnahmen. Im Folgenden soll näher auf die Volumentherapie eingegangen werden.

3.2.1. Notwendigkeit der frühen Volumentherapie

Die Hämodynamik bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ist durch eine Vasoplegie mit absolutem und relativem Volumenmangel gekennzeichnet. Sofortiges Wiederherstellen des zirkulierenden Plasmavolumens führt zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens⁹. Seit mehr als 20 Jahren ist die Volumenexpansion ein Eckpfeiler der supportiven Sepsistherapie³¹. In den aktuellen Leitlinien zur Therapie der schweren Sepsis und septischem Schocks wird die Gabe von kristalloiden und/oder kolloidalen Volumenersatzlösungen empfohlen³³. Ein Vorteil der einen über die andere Lösung ist bislang nicht gezeigt worden.

Ein theoretischer Vorteil soll für die kolloidalen Lösungen darin liegen, dass die hämodynamische Stabilisierung schneller zu erreichen ist. Interessanterweise ist bis heute aber keine Studie publiziert, die einen Überlebensvorteil für die kolloidale Volumenexpansion zeigen konnte. An über 7000 kritisch Kranken wurde die Gabe von 4%iger Humanalbuminlösung mit physiologischer Kochsalzlösung verglichen⁶¹. Es zeigte sich kein Unterschied im outcome der Patienten. In der Subgruppe der septischen Patienten gab es einen nicht-signifikanten Trend zu einem besseren Überleben bei der mit Albumin behandelten Gruppe.

Hydroxyethylstärke (HES) wurde als kostengünstige künstliche Alternative zu den natürlichen Kolloidalen entwickelt. In polytraumatisierten Patienten konnte eine vergleichbare Wirksamkeit und ein ähnliches outcome im Vergleich zu Albumin gesehen werden. In experimentellen Ansätzen führte die Gabe von HES zu einer verbesserten Mikrozirkulation unter Endotoxinämie⁶² und weniger

Gewebeschäden⁶³. Auch hat HES bekannte Nebenwirkungen auf die Blutgerinnung und die Nierenfunktion^{64;65}.

In der oben geschilderten VISEP Studie zur Volumenersatztherapie bei schwerer Sepsis und septischem Schock konnten wir folgendes zeigen:

1. die hämodynamische Stabilisierung mit einer Ringer-Laktat Lösung ist vergleichbar der mit HES
2. unter HES Therapie kommt es signifikant häufiger zu akuten Nierenversagen im Vergleich zu Ringer-Laktat
3. die kumulative HES Dosis hat einen signifikanten Einfluss auf die Nierenfunktion
4. die langfristige Prognose (90 Tage Überleben) ist bei den Patienten mit Ringer-Laktat im Trend besser

In der Vergangenheit wurde immer wieder postuliert, dass die Volumenexpansion mit Kolloiden im Vergleich zu Kristalloiden wesentlich wirksamer sein soll. Die Zeit zur hämodynamischen Stabilisierung soll unter HES kürzer als unter Kristalloiden sein, auch soll bei der Anwendung der Kristalloide ein Vielfaches an Infusionsmenge benötigt werden. In der VISEP Studie gelang die initiale hämodynamische Stabilisierung unter beiden Regimen in ähnlich erfolgreicher Weise. Auch ist nur die etwa 1,5 fache Volumenmenge in dem rein kristalloid basierten Arm infundiert worden.

Die Tatsache, dass die Gabe von HES zu einer höheren Inzidenz von akuten Nierenversagen führen kann, ist nicht neu. Bei chirurgischen Intensivpatienten, bei Patienten nach Kardiochirurgie, nach Nierentransplantation und sogar in Nieren von mit HES behandelten hirntoten Organspendern konnte ein Einfluss von HES auf die Nierenfunktion nachgewiesen werden⁶⁶⁻⁶⁸. Es gibt allerdings auch Berichte, dass HES die Nierenfunktion nicht verschlechtert⁶⁹⁻⁷⁴. Diese Untersuchungen waren teilweise retrospektiver Natur, in der Zahl ihrer Probanden begrenzt oder aber zeigten einen Nachbeobachtungsraum von nur wenigen Tagen.

*Schortgen und Mitarbeiter*⁶⁶ konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass die Gabe von HES im Vergleich zu einer Gelatinegabe zu einem signifikant höheren Anteil an Patienten mit ANV führte. Es handelte sich hierbei um eine kleine monozentrische Studie mit einem HES Präparat mit einem relativ hohen Substituierungsgrad (200; 0,6). Trotz der Verwendung einer „modernerer“ HES Lösung, einer gleichzeitigen Gabe von Kristalloiden zum Ausgleich von Flüssigkeitsverlusten und Sicherstellung eines ausreichenden zentralen Venendrucks, kam es in unserer VISEP Studie zu einem noch höheren Anteil an Patienten mit einem ANV. Hiermit konnte das erste Mal gezeigt werden, dass die Gabe von HES bei septischen Patienten zu einer Nierenfunktionsverschlechterung führt. Desweiteren war die Notwendigkeit, ein Nierenersatzverfahren einzusetzen in der HES Gruppe signifikant höher. Die kumulative HES Dosis hatte einen signifikanten negativen Einfluss auf die Nierenfunktion¹. Ein solcher Zusammenhang war bei den Ringer-Laktat Patienten nicht nachweisbar.

Die 28 Tage Mortalität war zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich, nach 90 Tagen zeigte sich jedoch ein nicht-signifikanter Trend zu einer Übersterblichkeit der HES Gruppe (41% vs. 33%; $p=0,09$). Offensichtlich hat das Auftreten eines ANVs einen Einfluss auf das outcome der Patienten weit über den 28. Tag hinaus.

3.2.2. Einfluss der Nierenfunktionsstörung auf das outcome septischer Patienten

Die Mortalität von Patienten mit dialysepflichtigem ANV liegt je nach Untersuchung zwischen 50% und 70 %^{75,76}. Gleichzeitig haben Patienten, die ein ANV erleiden, ein signifikant schlechteres outcome als vergleichbare Patienten ohne ANV. Dies konnte unter anderem für Patienten nach Herzinfarkt⁷⁷, Kardiochirurgie⁷⁸⁻⁸⁰ und Kontrastmittelexposition⁸¹ sowie für Intensivpatienten im Allgemeinen⁸² und für septische Patienten im Speziellen⁵⁰ nachgewiesen werden. Unklar blieb aber die Frage, ob es sich bei dem beobachteten Einfluss des ANV auf das outcome lediglich um eine Schweregradsteigerung der Erkrankung handelt (und damit der schwerer erkrankte Patient auch das schlechtere outcome hat) oder ob das ANV einen eigenständigen Risikofaktor für das Überleben darstellt.

Um dies zu untersuchen wurde die oben angesprochene Untersuchung zur Epidemiologie und dem Einfluss einer bereits relativ milden Form der Nierenfunktionsverschlechterung durchgeführt⁸³.

Wir konnten für Deutschland erstmals repräsentative und valide Daten zur Epidemiologie der Nierenfunktionsstörung bei septischen Patienten präsentieren. Nach diesen Zahlen erleiden von den 401 Patienten mit schwerer Sepsis 166 Patienten ein ANV (41,4%). Bei diesen Patienten mit ANV steigt die Hospitalsterblichkeit auf 67,3% signifikant an im Vergleich zu einer Hospitalsterblichkeit von 42,8% bei Patienten ohne ANV ($p < 0,001$). Auch nach multivariater Analyse ist das Mortalitätsrisiko bei den Patienten mit Nierenfunktionsstörung mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu den Patienten ohne Nierenfunktionsstörung (OR 2,11; $p = 0,004$). Diese odds ratio ist niedriger als in anderen Studien^{50;82}. In diesen Arbeiten wurden jedoch Patienten mit deutlich schwererem ANV eingeschlossen. Es bestand entweder die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder der renale SOFA Score war 3 oder höher. In unsere Studie wurden bereits Patienten mit relativ milder Nierenfunktionsstörung (korrespondierend zu RIFLE I und F) aufgenommen. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf das outcome. Die Nierenfunktionsstörung war im Übrigen in diesem Modell das einzige Organversagen, das einen eigenständigen Risikofaktor für das Überleben dieser Patienten darstellte.

Zusammenfassend kann folgendes festgehalten werden: die Volumentherapie stellt den Eckpfeiler der frühen Kreislauftherapie bei septischen Patienten dar. Die Wahl des Volumenersatzmittels ist dabei von besonderer Bedeutung. Wir konnten zeigen, dass die Gabe von einem 10%igen HES Präparat (200; 0,5) mit einem deutlichen und signifikanten negativen Einfluss auf die Nierenfunktion der Patienten im Vergleich

zur Gabe von Ringer-Laktat einhergeht. Interessanterweise führt eine ansteigende kumulative HES Dosis zu einem signifikanten Anstieg der Sterblichkeit. Dieser Effekt tritt bei steigender Dosis von Ringer-Laktat nicht auf.

Aus anderen, aber auch aus eigenen Arbeiten wissen wir weiterhin um die hohe Brisanz einer Nierenfunktionsverschlechterung in verschiedenen Patientenkollektiven. Bei septischen Patienten stellt nach unseren Untersuchungen selbst eine relativ milde Nierenfunktionsstörung einen erheblichen Risikofaktor für das Überleben der Patienten dar. Insofern ist es nicht verwunderlich, dass in der VISEP Studie die Gabe von HES 10% erstens zu einer deutlich höheren Anzahl an Patienten mit ANV führte, zweitens die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie signifikant höher war und drittens die 90 Tage Sterblichkeit tendenziell schlechter war. Insofern ist die Gabe von 10%igen HES Präparaten bei Risikopatienten sehr kritisch zu sehen. Ob andere modernere HES Präparate besser sind, bleibt abzuwarten. Die Gabe von kristalloiden Lösungen sollte präferiert werden.

3.3. Adjunktive Therapie

Als adjunktive Therapieformen werden solche bezeichnet, die zusätzlich zur Standardtherapie gegeben werden. Dies betrifft in der Behandlung der Sepsis heute insbesondere die niedrig dosierte Hydrokortison Gabe (IdHC), die intensivierete Insulintherapie (IIT) und partiell auch die Gabe von rekombinantem aktiviertem Protein C. Im Folgenden werden die niedrig dosierte Hydrokortisontherapie (IdHC)

Gabe und die IIT besonders besprochen, da sie elementarer Bestandteil dieser Habilitationsschrift sind.

3.3.1. Hydrokortison

Die zentrale Stellung von Kortisol als Stresshormon bildete seit Jahrzehnten die pathophysiologische Grundlage, Steroide in die Therapieoptionen bei schweren Infektionen einzubinden. Unter der Vorstellung, eine überschießende Immunreaktion bei septischen Patienten günstig zu beeinflussen, wurde in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts eine hochdosierte kurze Glukokortikoidgabe (6-12 mg/kg KG Dexametason oder 30-120 mg/kg KG Methylprednisolon) untersucht³⁷⁻³⁹. Allen Studien war gemeinsam, dass ein Überlebensvorteil nicht gezeigt werden konnte. In der Studie von *Bone et al* hatten die mit dem Verum behandelten Patienten eine höhere Inzidenz von ANVs und eine signifikant höhere Rate an letalen sekundären Infektionen³⁷. In der Arbeit von Sprung et al war die Schockdauer unter Steroiden signifikant kürzer als unter Placebo. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei den Patienten, die früh behandelt wurden und die mindestens zwölf Stunden überlebten. Zwischen der 133. und 150. Stunde war die Überlebensrate der Verumpatienten sogar signifikant höher³⁸. Diese zeitlich begrenzten Effekte führten dazu, dass das Konzept der Hochdosis-Steroidtherapie in der Folge verlassen wurde. Allerdings wurde nun auch spekuliert, dass eine längere Gabe von niedrigeren Dosen möglicherweise besser sei.

Es wurde postuliert, dass bei Patienten im septischen Schock das Zusammenspiel der Hypothalamus-Hypophysen–Nebennierenrinden Achse zusammengebrochen sei^{84;85}. Dies wurde durch teilweise sehr niedrige Kortisolspiegel begründet, die sich auch nach Gabe von ACTH nicht stimulieren ließen⁸⁵. Den Patienten wurde eine absolute, in den meisten Fällen aber eine relative NNR-I unterstellt⁴¹⁻⁴³. Nach Überwindung des septischen Schocks wiesen die Patienten teilweise wieder normal stimulierbare Kortisolspiegel auf⁸⁶. Es stellte sich also die Frage, ob mit IdHC das outcome günstig zu beeinflussen wäre.

In unserer ersten Arbeit zu IdHC im septischen Schock hatten diejenigen Patienten, die nach ACTH Stimulation nicht mit einem Anstieg des Kortisols reagierten (Anstieg nach ATCH von < 250 nmol/l), eine signifikant schnellere Schockumkehr unter der Therapie mit IdHC⁸⁷ im Vergleich zu den Patienten mit potenziell intakter Nebennierenrindenfunktion. Es handelte sich bei dieser Arbeit zwar nicht um eine kontrollierte Studie, aber immerhin schien die Erholung der Kreislauffunktion unter IdHC von der endogenen Kortisolproduktion und dem Funktionszustand der NNR abzuhängen. Diese Erkenntnis stand im Einklang mit den Daten aus anderen Studien zur Gabe von Hydrokortison im septischen Schock^{43;45;46;88}. *Anname et al.* konnte desweiteren zeigen, dass Patienten im septischen Schock und mit relativer NNR-I zwar eine deutlich reduzierte Empfindlichkeit auf Vasopressoren aufwiesen, diese aber durch die Gabe eines Kortisolbolus erheblich verbessert werden konnte⁸⁹. Es schien also bei einigen Patienten eine sogenannte relative NNR-I vorzuliegen, die mit IdHC überwunden werden konnte.

In zwei weiteren Arbeiten wurde die Bedeutung der IdHC bei Patienten im septischen Schock betont^{90,91}. In der vielbeachteten großen (n=299) französischen Studie von *Annane et al* hatten Patienten mit einer NNR-I (sog. non-responder) unter einem Regime mit 200 mg Hydrokortison täglich ein signifikant besseres Überleben hatten als die Placebopatienten⁹⁰. Ein Überlebensvorteil unter IdHC ließ sich für die Patienten mit intakter NNR (sog. Responder) allerdings nicht nachweisen⁹⁰. Erstmals konnte also ein eindeutiger gemeinsamer Effekt der Funktion der NNR-Achse und der IdHC auf das Überleben gezeigt werden.

In der Arbeit von *Keh et al.* wurden in einem cross-over Ansatz hämodynamische und immunologische Parameter bei 40 Patienten im septischen Schock untersucht⁹¹. Pro-inflammatorische Zytokinspiegel (insbesondere IL-1 und IL-6) fielen unter der Gabe von IdHC signifikant ab. Auch unter den anti-inflammatorischen Zytokinen kam es zu einem – wenn auch geringeren – Abfall. In dieser kleineren Arbeit wurden Messungen über den Funktionszustand der NNR nicht vorgenommen⁹¹.

Aufbauend auf unserer ersten Arbeit zu IdHC⁸⁷ und auf Grund der Tatsache, dass der Einfluss von IdHC auf Zytokinspiegel in Abhängigkeit der NNR Funktion nicht bekannt waren, haben wir unsere zweite Untersuchung⁹² zu IdHC im septischen Schock durchgeführt. In dieser Arbeit wurde prospektiv randomisiert der Einfluss von IdHC im Vergleich zu Placebo auf Hämodynamik und zum ersten Mal auch auf Zytokinspiegel untersucht. Im Einklang mit anderen Untersuchungen ließ sich die

Schockumkehr unter IdHC signifikant beschleunigen und zwar besonders für jene Patienten, die mittels ACTH Test als non-responder klassifiziert wurden. Bei den Respondern kam es zu keiner Verbesserung der Hämodynamik. Diese Ergebnisse haben also die Beobachtungen der *Ananne-Studie* bestätigt. Ein Einfluss auf das Überleben war nicht nachweisbar.

Pro-inflammatorische Zytokinspiegel (IL-1 und IL-6) ließen sich in unserer Arbeit unter IdHC in ähnlicher Weise senken wie schon bereits durch *Keh et al* beschrieben. Das anti-inflammatorische Zytokin IL-10 war interessanterweise unter IdHC im Vergleich zu Placebo nicht wesentlich unterschiedlich. Es kam also, wie auch schon früher vermutet,⁹³ zu einer differenzierten Immunmodulation. Eine Abhängigkeit von der NNR Funktion konnte nicht beobachtet werden.

Da es zunehmend Kritik an der *Ananne-Studie* gab⁹⁴, mehrere kleinere Studien (auch gepoolt) keinen Überlebensvorteil belegen konnten^{45;46;92}, die Frage der Nebenwirkungen, insbesondere einer möglichen Immunsuppression, wenig beantwortet war und eine Harmonisierung der NNR Funktionstests notwendig erschien, wurde eine große Europa weite Multicenterstudie zur IdHC durchgeführt (*CORTICUS-Studie*)⁹⁵. Der primäre Endpunkt war das 28 Tage Überleben unter den non-respondern unter 200 mg HC im Vergleich zu Placebo. Die Rekrutierung musste nach 499 Patienten (geplant waren 800 Patienten) beendet werden. Das 28 Tage Überleben bei den non-respondern (Primärer Endpunkt) war unter IdHC im Vergleich zu Placebo nicht unterschiedlich (39,2% vs. 36,1%). Bei den Respondern

und im Gesamtkollektiv gab es ebenfalls keine Unterschiede im Überleben in Anhängigkeit von IdHC. Die hämodynamische Stabilisierung war unter IdHC signifikant besser im Vergleich zu Placebo. Dies betraf aber nicht nur die non-responder, sondern insbesondere auch die responder. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse kam zu den gleichen Schlussfolgerungen⁹⁶

Wie kommt es zu so gegensätzlichen Ergebnissen zwischen der Annane Studie und CORTICUS bei Patienten im vasopressorpflichtigen septischen Schock?

Ogleich in beide Studien Patienten mit septischem Schock eingeschlossen wurden, unterscheiden sich die Patientenkollektive und die Studienmethodik erheblich. Die Unterschiede sind in der Tabelle aufgeführt.

Insgesamt wurden in die französische Studie Patienten eingeschlossen, die eine schwerere Form des septischen Schocks aufwiesen, als die CORTICUS Patienten.

Tabelle: Unterschiede zwischen der CORTUCUS-Studie und der Annane-Studie

	CORTICUS-Studie	Ananne-Studie
Einschlußfenster	< 72 Stunden	< 8 Stunden
Patientenverteilung	50%/50%	40%/60%
(Chir./internistisch)		
responder/non-responder	50%/50%	30%/70%
Placebosterblichkeit	30%	60%

In diesen Zusammenhang stellt sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit der Einteilung in responder und non-responder. Die totalen Kortisolmessungen korrelieren mit dem freien Kortisol nur schlecht. Insbesondere bei Patienten mit einer Hypalbuminämie (wie sie bei Patienten im septischen Schock nicht selten anzutreffen ist) kommt es zu deutlichen Veränderungen der freien und totalen Kortisolwerte⁹⁷. Hinzu kommt, dass die einzelnen Testkits nur eine unzureichende Korrelation untereinander aufweisen. Auf Grund dieser Tatsache werden über 20% aller Patienten falsch als responder bzw. non-responder klassifiziert⁹⁸. Bevor man also weitreichende Konsequenzen aus den Ergebnissen zieht und bei sogenannten non-respondern die IdHC Gabe propagiert, muss geklärt werden, ob die Einteilung ohne größere Probleme gewährleistet ist. Nach dem heutigen Stand der Kenntnis scheint dies nicht der Fall zu sein.

Ein wichtiger Aspekt der CORTICUS Studie war die Sicherheit dieser Intervention. Unter IdHC kam es zu einer signifikanten Zunahme von erneuten Superinfektionen inklusive neuer Sepsis und neuem septischen Schock. Offensichtlich ist auch die protrahierte niedrige Gabe von Steroiden mit einem relevanten Risiko einer Immunsuppression verbunden. Die HLA-DR Expression (als ein Marker für die immunologische Kompetenz der Monozyten) ist in der Arbeit von *Keh et al* zwar als nicht verändert unter HC beschrieben, liegt aber während der gesamten Studiedauer unter einem kritischen Level⁹¹. Eine Arbeitsgruppe hat sich dieser Fragestel-

lung im Rahmen der CORTICUS Studie erneut gestellt. Es scheint jedoch so zu sein, dass das klinische Phänomen der signifikant häufigeren sekundären Sepsisfälle auch im Labor nachvollzogen werden kann⁹⁹. In unseren eigenen Arbeiten konnten wir feststellen, dass die Insulintherapie deutlich intensiviert werden musste, ebenso war eine Tendenz zur Hypernatriämie zu sehen⁹². Auf Grund der limitierten Patientenzahl in den eigenen Arbeiten kann das Auftreten von sekundären Sepsisfällen nicht kommentiert werden.

Zusammenfassend kann Folgendes festgestellt werden:

1. Unter IdHC gelingt die Schockumkehr schneller als unter Placebo. Hierbei ist allerdings eine Schockumkehr als ein Beenden der Vasopressor-medikation definiert. Der Austausch des einen Medikamentes (Noradrenalin) gegen ein anderes (Hydrokortison) gilt also als Schockumkehr, während die kontinuierliche Gabe von Noradrenalin als persistierender Schock gewertet wird. Eine Einteilung in responder und non-responder erscheint nicht sinnvoll.
2. Das Gesamtüberleben ist unter IdHC gegenüber Placebo nicht verbessert.
3. Unter IdHC kommt es zu signifikant mehr unerwünschten Ereignissen, insbesondere zu statistisch signifikant mehr sekundären Sepsisfällen.

Daher sollte die IdHC Gabe routinemäßig bei Patienten im septischen Schock nicht angewandt werden. Ob eine Gabe beim volumen – und vasopressorrefraktärem Schock sinnvoll ist, kann aus den vorhandenen Daten nur spekulativ beantwortet

werden. Eine generelle Gabe kann jedoch sicher nicht uneingeschränkt befürwortet werden.

3.3.2. Intensivierte Insulintherapie

In der ersten Studie von *van den Berghe et al.* (Leuven I) konnte bei chirurgischen Intensivpatienten eine intensivte Insulintherapie (IIT) mit dem Ziel der Normoglykämie die Krankenhausmortalität von 10.9% auf 7,2% senken¹⁰. Insbesondere wurde die Wahrscheinlichkeit, an einem septischen Multiorganversagen zu versterben, reduziert. Über 60% der Patienten dieser Untersuchung waren Patienten nach Kardiochirurgie, die einer hohen intravenösen Glukosebelastung (8g - 12g pro Stunde) ausgesetzt waren und die eine erstaunlich hohe Sterblichkeit in der Kontrollgruppe hatten (5,1%). Die zweite Studie von *van den Berghe et al.* (Leuven II) an internistischen Patienten, die nicht einer derartigen Glukosebelastung ausgesetzt waren, zeigte keine Verbesserung der Sterblichkeit¹¹. Es kam jedoch zu einer signifikanten Erhöhung von unerwünschten Ereignissen, insbesondere Hypoglykämien.

Obwohl es vollkommen unklar ist, ob eine IIT bei Intensivpatienten mit schwerer Sepsis sinnvoll und indiziert ist, hat sich deren Durchführung bei vielen Intensivmedizinern bereits als etabliert durchgesetzt. So gaben Leiter der Intensivstationen in Deutschland im Rahmen der Prävalenzstudie¹⁰⁰ in über 65% der Fälle an, eine IIT bei

septischen Patienten immer oder zumindest häufig durchzuführen. Sogar in den guidelines zur Therapie der Sepsis³¹ wurde die IIT empfohlen.

Die von uns durchgeführte VISEP Studie befasst sich neben der Frage der Volumenersatztherapie (s.o.) auch insbesondere mit der Fragestellung der IIT bei schwerer Sepsis.

Auf Grund von signifikant mehr Hypoglykämien unter IIT im Vergleich zur KIT (4,1% vs. 17,0%; $p < 0,001$) in der ersten Sicherheitsanalyse wurde dieser Arm vorzeitig abgebrochen. Es fand sich kein Vorteil durch die IIT hinsichtlich Überleben (90 Tage Mortalität 35,4% bei KIT vs. 39,7% bei IIT; $p=0,31$) oder Morbidität (mittlerer SOFA Score 7,7 vs. 7,8). Auch weitere sekundäre Endpunkte waren unter IIT nicht verbessert. Eine COX Regressionsanalyse zeigte vielmehr, dass das Auftreten einer Hypoglykämie ein unabhängiger Risikofaktor für das nicht-Überleben der Patienten darstellte.

Bei genauer Betrachtung stehen die von uns erhobenen Ergebnisse nicht im Widerspruch zu den Beobachtungen von der Gruppe um *van den Berghe et al.*. In der zweiten Studie¹¹ wie auch in unserer Arbeit ist es nicht gelungen, einen messbaren Vorteil für die Patienten unter IIT im Vergleich mit KIT zu zeigen. Im Gegenteil, die Rate an schweren Hypoglykämien war unter IIT signifikant höher als unter KIT und in Leuven II nahezu identisch mit der VISEP Studie.

Diese Ergebnisse stehen zunächst im klaren Gegensatz zu Leuven I. Ein positiver Effekt konnte hier allerdings auf die Hospitalsterblichkeit bei länger als fünf Tage auf der Intensivstation liegenden Patienten nach überwiegend kardiochirurgischen Eingriffen gesehen werden, denen eine Glukosebelastung von 200-300g pro 24 Stunden verabreicht wurde. Möglicherweise ist genau bei diesen Patienten eine prophylaktische Insulintherapie sinnvoll.

Aus anderen aber auch eigenen Arbeiten wissen wir, dass eine akute, aber auch chronische, Hyperglykämie negative Auswirkungen auf das Immunsystem haben kann¹⁰¹. Daher haben wir uns in diesem Zusammenhang mit der Frage der LPS stimulierten monozytären Zytokinproduktion und der granulozytären Phagozytosefähigkeit unter steigenden Glukosekonzentrationen beschäftigt¹⁰². An einem in-vitro Modell konnten wir zeigen, dass nach LPS Stimulation die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine wie IL-6 und IL-1 β dosisabhängig steigt, wenn die Glukosekonzentration im Medium zunimmt. Offenbar ist eine Hyperglykämie (verbunden mit erhöhtem osmotischen Stress) in der Lage, die Sezernierung von pro-inflammatorischen Zytokinen zu fördern. Die Phagozytose war unter steigender Glukose im Medium signifikant vermindert¹⁰².

Die exakten zellulären Hintergründe sind bisher nicht geklärt. Es gibt allerdings einige mögliche Mechanismen, die zumindest partiell die Zytokinregulation erklären könnten. So scheint die Protein Kinase C involviert zu sein¹⁰³. Desweiteren scheinen andere *mitogen activated protein* (MAP) Kinasen und *nuclear factor kappa-B* (NF-

κB) eine Rolle zu spielen¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. In diabetischen Mäusen konnten *Sherry et al.* die TNF-α Produktion blockieren, in dem sie die p38 MAP Kinase inhibierten¹⁰⁷.

Im klinischen setting, in dem eine hohe Glukosebelastung eine wesentliche Rolle spielt (wie bei den Patienten in Leuven I), mag die prophylaktische Insulintherapie daher durchaus positive Auswirkungen haben. Dies macht auch im Kontext mit den durch uns erhobenen in-vitro Befunden durchaus Sinn, insbesondere, wenn das Risiko einer Hypoglykämie bei den ansonsten relativ „gesunden“ kardiochirurgischen Patienten gering ist. Hier scheint der Vorteil einer IIT, die potentiellen Nebenwirkungen aufzuwiegen.

Anders verhält es sich mit den deutlich schwerer kranken Patienten wie in Leuven II und VISEP. Bei diesen schwer septischen Patienten ist der Vorteil einer IIT nicht bewiesen, und das Risiko einer schweren Hypoglykämie ist 5-6 fach erhöht. Man kann nicht ausschließen, dass auch bei diesen Patienten ein potentieller Vorteil durch IIT möglich wäre. Jedoch ist momentan das Risiko einer schweren Hypoglykämie (mit den dadurch erwachsenen negativen Auswirkungen auf das outcome) zu groß, als dass eine IIT gerechtfertigt erscheint. Eine prophylaktische Insulintherapie bei postoperativen (kardio)chirurgischen Patienten erscheint denkbar, eine adjunktive Insulintherapie mit dem Ziel der Normoglykämie ist bei kritisch kranken (septischen) Patienten derzeit nicht sinnvoll.

3.3.3. Zukünftige Forschungsthemen

Die Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks werden kontinuierlich kritisch hinterfragt und weiterentwickelt. Dabei ist die Suche nach dem *magic bullet*, wie Roger Bone es formulierte, mit hoher Wahrscheinlichkeit frustrierend. Vielmehr wird die Suche nach weiterer optimaler supportiver wie adjunktiver Therapie eine Verbesserung der Prognose der Patienten mit sich bringen. Daneben ist die Frage der Herdsanierung mittels optimaler Antibiotikatherapie noch immer nicht geklärt. Obwohl es ausreichende Hinweise dafür gibt, dass eine frühe wirksame Antibiotikatherapie das Überleben der Patienten signifikant und nachhaltig positiv beeinflussen kann^{108;109}, gibt es bislang wenige Untersuchungen zu diesem Thema. Unsere Arbeitsgruppe setzt sich daher momentan und in naher Zukunft mit verschiedenen Aspekten der Sepsistherapie im Rahmen von Forschungsverbänden auseinander. Diese sollen im Folgenden kurz skizziert werden. Im Wesentlichen handelt es sich hierbei um kausale und weitere adjunktive Therapien.

Kausale Therapie

Mit der unnötigen Verzögerung einer adäquaten Antibiotikatherapie verschlechtert sich das Überleben von Patienten im septischen Schock signifikant¹⁰⁹. Jede Stunde, um die eine Therapie verzögert wird, lässt die Sterblichkeit um ca. 7% steigen. Von daher ist es nicht verwunderlich, dass eine breite kalkulierte antibiotische Therapie umgehend mit der Diagnose der schweren Sepsis begonnen werden muss. Theoretisch hat eine sinnvolle Kombinationstherapie (z.B. aus einem Chinolon und einem

Betalaktamantibiotikum) den Vorteil, dass sich Resistenzen weniger schnell entwickeln können. Ob dies tatsächlich zutrifft und ob eine Monotherapie nicht doch ausreichend ist, wird momentan im Rahmen einer großen Multicenterstudie (MAXSEP) untersucht. Hierbei wird bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock entweder kalkuliert mit einer Monotherapie mit Meropenem oder mit einer Kombinationstherapie mit Meropenem und Moxifloxacin begonnen. Es ist geplant, die Rekrutierung von geplanten 800 Patienten im nächsten Jahr beenden zu können.

Wie lange eine Antibiotikatherapie gegeben und nach welchen Regeln sie beendet werden sollte, ist Gegenstand einer weiteren Studie (SISPCT), die im ersten Quartal 2009 begonnen werden soll. Hierbei wird nach einem bestimmten Algorithmus unter Verwendung von seriellen Procalcitonin (PCT) Messungen und nach klinischen Kriterien die Antibiotikatherapie beendet. Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, inwieweit sich die Dauer der Antibiotikatherapie verkürzen lässt, ohne die Patienten zu gefährden.

Adjunktive Therapien

Nach den oben geschilderten Ausführungen ist die IdHC bei Patienten im septischen Schock nach derzeitiger Datenlage nicht zu empfehlen. Interessanterweise gibt es eine Untersuchung zur prophylaktischen Gabe von IdHC bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie¹¹⁰. Hier wurde den Patienten, die noch keinen Schock hatten, aber auf der Intensivstation behandelt werden mussten, doppel-blind randomisiert entweder IdHC oder Placebo verabreicht. In der Verumgruppe entwi-

ckelte kein Patient einen Schock, und es starb auch kein Patient. Dieser in einem kleinen Kollektiv gezeigte Ansatz soll nun in einer großen Multicenterstudie (HYPRESS) überprüft werden. Es wird entweder 200 mg HC als kontinuierliche Infusion über 24 Stunden für fünf Tage oder Placebo verabreicht. Primärer Endpunkt ist die Entwicklung eines septischen Schocks. Der Beginn der Rekrutierung ist im 4. Quartal 2008.

Das Spurenelement Selen ist seit einiger Zeit Gegenstand verschiedener Untersuchungen als weiteres adjunktives Therapeutikum bei schwerer Sepsis. In einer Monozentrischen Studie an kritisch kranken Intensivpatienten konnte gezeigt werden, dass das outcome bei Patienten mit einem besonders hohen Schweregradscore durch die Gabe von Selen gebessert werden kann¹¹¹. Diese Befunde konnten kürzlich in einer weiteren Monocenterstudie nicht bestätigt werden¹¹². Im Rahmen der SISPCT Studie wird neben der angesprochenen Steuerung der Antibiotikatherapie mittels PCT in einem 4-armigen Design die Gabe von Natriumselenit gegen Placebo untersucht.

4. Zusammenfassung

Die schwere Sepsis und der septische Schock sind auch heute noch von immenser Bedeutung für die Patienten und das Gesundheitssystem. Das Erfassen von validen Daten zur Epidemiologie und das Verstehen der komplexen Zusammenhänge bleiben unerlässlich in der Diagnostik und Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einerseits valide repräsentative Daten zur Inzidenz und Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks in Deutschland zu erfassen und andererseits auf neue supportive und adjunktive Therapieverfahren einzugehen.

Im ersten Teil der Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Epidemiologie der Sepsis an Hand von überwiegend retrospektiven Analysen nur unzureichend eingeschätzt werden kann. Wir konnten an Hand einer repräsentativen Ein-Punkt Prävalenzstudie gut nachweisen, dass die Prävalenz der schweren Sepsis mit fast 12% aller Intensivpatienten deutlich höher ist als bislang angenommen wurde. Desweiteren war die Sterblichkeit von 52% erheblich über dem Wert, der in der Literatur und insbesondere in klinischen Studien vermutet wird^{1;2;95}. Offensichtlich kam es bei den bisherigen Analysen zu einer Überrepräsentation von Akademischen Krankenhäusern, in denen das Patientenalter niedriger als in unserer Prävalenzstudie ist (61 Jahre vs., 68 Jahre). Da das Alter einen wesentlichen Einfluss auf das outcome der Patienten hat, ist es nicht verwunderlich, dass in solchen Studien die Sterblichkeit niedriger ist, in denen die Patienten jünger sind. Insofern ist es von großer

Wichtigkeit über genaue epidemiologische Daten zur schweren Sepsis zu verfügen, um einerseits Ressourcen gut zu steuern, aber um andererseits auch klinische Studien richtig interpretieren zu können.

Ein weiterer Aspekt dieses ersten epidemiologischen Teils war es, den Einfluss des akuten Nierenversagens (ANV) auf das outcome der Patienten mit schwerer Sepsis einzuschätzen. Wir konnten eindrucksvoll zeigen, dass das ANV bei ca. 40% aller septischen Patienten vorkommt und dass es das Überleben der Patienten deutlich vermindert. Auch nach multivariater Analyse war das Auftreten eines ANV bei diesen Patienten mit einer verdoppelten Sterbewahrscheinlichkeit verbunden.

Der zweite Teil dieser Habilitationsschrift war der supportiven und adjunktiven Therapie der schweren Sepsis gewidmet. Es ging einerseits um die Frage der Volumentherapie andererseits um die adjunktive Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison (IdHC) und Insulin (intensivierte Insulintherapie [IIT]).

Im Rahmen der vielbeachteten VISEP Studie führte die Gabe von HES 10% (200; 0,5) nicht zu einer hämodynamischen Verbesserung oder einem günstigeren outcome im Vergleich mit Ringer-Laktat. Im Gegenteil, die Studie musste wegen des signifikant häufigeren Auftretens eines ANV aus Sicherheitsgründen abgebrochen werden. Die 90 Tage Sterblichkeit zeigte hier bereits einen Trend zur Übersterblichkeit im Arm der mit HES behandelten Patienten (41,0% vs. 33,9%; $p=0,09$). Die kumulative Gesamtdosis an HES hatte einen signifikanten negativen

Einfluss auf das Auftreten eines ANV und das Überleben, während dies für Ringer-Laktat nicht zutrif. Diese Arbeit war ein wichtiger Beitrag zur Frage der optimalen Volumenersatztherapie bei Sepsis und hat die Diskussion um künstliche Kolloide erheblich beeinflusst.

Die Diskussion über den Stellenwert der Steroidtherapie bei Sepsis wird seit Jahrzehnten leidenschaftlich geführt. Nach drei großen randomisierten Studien zur hochdosierten kurzen Anwendung von Kortison, wurde dieser Weg verlassen. In den späten 90er Jahren des letzten Jahrhunderts erlebte die länger dauernde niedrig dosierte Hydrokortisontherapie eine Renaissance. Mit zwei eigenen Studien zu diesem Thema und der Beteiligung an der CORTICUS Studie konnten wir wichtige Beiträge leisten. Eine Verbesserung der Hämodynamik konnten wir bereits relativ früh nachweisen, wobei es so schien, als ob die Funktion der Nebennierenrinde (NNR) hierbei entscheidend sein könnte. In der Tat hatten in unserer zweiten Arbeit die Patienten mit einer sogenannten relativen Nebennierenrindeninsuffizienz (NNR-I) eine signifikant schnellerer hämodynamische Verbesserung unter IdHC als Patienten ohne relative NNR-I. Einen Überlebensvorteil konnten wir mit den zwei kleinen Studien nicht nachweisen. Zumindest die hämodynamischen Ergebnisse waren im Einklang mit den Befunden der großen französischen Multicenterstudie von *Annane et al.* Die bislang größte Studie zu diesem Thema (CORTICUS) konnte ein verbessertes Überleben nicht nachweisen und die hämodynamische Verbesserung war unabhängig von dem Funktionszustand der NNR. Insofern kann die Steroidtherapie beim septischen Schock nicht generell empfohlen werden.

Inwieweit die Entwicklung eines septischen Schocks durch eine prophylaktische Gabe von IdHC verhindert werden kann wird derzeit im Rahmen der HYPRES Studie, an deren Design wir maßgeblich beteiligt waren, deutschlandweit untersucht.

Die intensivierete Insulintherapie (IIT) als adjunktive Therapie bei schwerer Sepsis kann nach dem derzeitigen Kenntnisstand nicht empfohlen werden. Nach den Ergebnissen der VISEP Studie war das outcome der Patienten durch IIT nicht verbessert. Vielmehr zeigte sich, dass die Rate an schweren Hypoglykämien signifikant ansteigt. Das Auftreten einer Hypoglykämie seinerseits wurde als ein unabhängiger Risikofaktor für das Nicht-Überleben identifiziert. Diese Ergebnisse stehen nicht im Widerspruch zu den Befunden der zweiten Arbeit von *van den Berghe et al.* Auch hier konnte das Gesamtüberleben nicht verbessert werden und die Hypoglykämierate war mit etwa 17% vergleichbar mit VISEP. Der Benefit der prophylaktischen IIT bei überwiegend kardiochirurgischen Intensivpatienten ist dadurch erklärbar, dass diesen Patienten sehr früh postoperativ eine hohe Glukosebelastung zugemutet wurde. Da bekanntermaßen akute Hyperglykämien das Immunsystem negativ beeinflussen können, ist es nicht verwunderlich, dass die Gabe von Insulin (und damit die Therapie einer Hyperglykämie) das outcome positiv beeinflusst. Dies konnten wir experimentell gut nachvollziehen, in dem wir bei Monozyten ex vivo nachweisen konnten, dass die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen proportional mit zunehmender Glukosebelastung steigt. Außerdem war die Phagozytoseleistung unter steigender Glukose signifikant vermindert.

Nach den Ergebnissen unserer Arbeiten kann Folgendes festgehalten werden:

1. die schwere Sepsis ist wesentlich häufiger auf unseren Intensivstationen anzutreffen und geht mit einer erheblich höheren Sterblichkeit einher als bislang angenommen wurde und aus der Literatur ersichtlich war.
2. Das ANV ist ein wesentliches und das outcome der Patienten maßgeblich beeinflussendes Organversagen (Verdoppelung der Sterblichkeit).
3. Bei der Volumentherapie mit HES 10% (200; 0,5) ist Vorsicht geboten. Dieses Präparat hat in unseren Untersuchungen einen erheblichen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion. Die Gabe von Ringer-Laktat ist vorzuziehen.
4. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist bei Patienten im septischen Schock die adjunktive Therapie mit Hydrokortison nicht zu empfehlen
5. Die intensivierete Insulintherapie als adjunktive Therapie mit dem Ziel der Normoglykämie ist auf Grund vermehrter Hypoglykämien bei schwerer Sepsis momentan nicht indiziert. Ob besseres Glukosemonitoring die Situation verbessert, bleibt abzuwarten.

5. Literatur

Reference List

1. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F *et al.* Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-139
2. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF *et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709
3. Abraham E, Reinhart K, Opal S *et al.* Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 238-247
4. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1699-1713
5. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310
6. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG *et al.* Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 606-618
7. Abraham E, Wunderink R, Silverman H *et al.* 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. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA* 1995; 273: 934-941
8. Clark MA, Plank LD, Connolly AB *et al.* Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor-alpha on cytokine and physiologic responses in patients with severe sepsis--a randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1998; 26: 1650-1659
9. Rivers E, Nguyen B, Havstad S *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377
10. Van den BG, Wouters P, Weekers F *et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367
11. Van den BG, Wilmer A, Hermans G *et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-461
12. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35: 1244-1250
13. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101: 1481-1483
14. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA *et al.* The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 912-918
15. Kox WJ, Volk T, Kox SN, Volk HD. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 1: S124-S128
16. Warren HS. Strategies for the treatment of sepsis. *N Engl J Med* 1997; 336: 952-953

17. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-150
18. Fink MP, Heard SO. Laboratory models of sepsis and septic shock. *J Surg Res* 1990; 49: 186-196
19. Deitch EA. Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. *Shock* 1998; 9: 1-11
20. O'Reilly M, Newcomb DE, Remick D. Endotoxin, sepsis, and the primrose path. *Shock* 1999; 12: 411-420
21. Abraham E, Laterre PF, Garbino J *et al.* Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 503-510
22. Fisher CJ, Jr., Dhainaut JF, Opal SM *et al.* Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994; 271: 1836-1843
23. Eskandari MK, Bolgos G, Miller C, Nguyen DT, DeForge LE, Remick DG. Anti-tumor necrosis factor antibody therapy fails to prevent lethality after cecal ligation and puncture or endotoxemia. *J Immunol* 1992; 148: 2724-2730
24. Echtenacher B, Weigl K, Lehn N, Mannel DN. Tumor necrosis factor-dependent adhesions as a major protective mechanism early in septic peritonitis in mice. *Infect Immun* 2001; 69: 3550-3555
25. Hagberg L, Briles DE, Eden CS. Evidence for separate genetic defects in C3H/HeJ and C3HeB/FeJ mice, that affect susceptibility to gram-negative infections. *J Immunol* 1985; 134: 4118-4122
26. Hotchkiss RS, Swanson PE, Knudson CM *et al.* Overexpression of Bcl-2 in transgenic mice decreases apoptosis and improves survival in sepsis. *J Immunol* 1999; 162: 4148-4156
27. Docke WD, Hoflich C, Davis KA *et al.* Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLA-DR expression: a multicenter standardized study. *Clin Chem* 2005; 51: 2341-2347
28. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787-793
29. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117: 1162-1172
30. Monneret G, Lepape A, Voirin N *et al.* Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1175-1183
31. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873
32. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG *et al.* [Diagnosis and therapy of sepsis]. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 429-454

33. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17-60
34. Annane D, Vignon P, Renault A *et al.* Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 676-684
35. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C *et al.* Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 282-287
36. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976; 184: 333-341
37. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-658
38. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH *et al.* The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984; 311: 1137-1143
39. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-665
40. Cronin L, Cook DJ, Carlet J *et al.* Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23: 1430-1439
41. Rothwell PM, Udwardia ZF, Jackson EA, Lawler PJ. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19: 589-590
42. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991; 337: 582-583
43. Schein RM, Sprung CL, Marcial E, Napolitano L, Chernow B. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1990; 18: 259-263
44. Briegel J, Forst H, Kellermann W, Haller M, Peter K. Haemodynamic improvement in refractory septic shock with cortisol replacement therapy. *Intensive Care Med* 1992; 18: 318
45. Briegel J, Forst H, Haller M *et al.* Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27: 723-732
46. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26: 645-650
47. Moerer O, Plock E, Mgbor U *et al.* A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care* 2007; 11: R69
48. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H *et al.* Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-121

49. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J *et al.* Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274: 968-974
50. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 580-588
51. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123
52. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL *et al.* An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med* 2006; 32: 421-427
53. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554
54. Sundararajan V, Macisaac CM, Presneill JJ, Cade JF, Visvanathan K. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. *Crit Care Med* 2005; 33: 71-80
55. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31: 2332-2338
56. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM *et al.* The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-644
57. Ponce de Leon-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Dominguez-Cherit G, Rangel-Frausto MS, Vazquez-Ramos VG. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. *Crit Care Med* 2000; 28: 1316-1321
58. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 589-596
59. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1027-1030
60. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE *et al.* Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004; 32: 2173-2182
61. Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J. The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang* 2004; 87 Suppl 2: 123-131
62. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Schildberg FW, Menger MD. Hydroxyethyl starch (130 kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia. *Anesthesiology* 2002; 97: 460-470
63. Morisaki H, Bloos F, Keys J, Martin C, Neal A, Sibbald WJ. Compared with crystalloid, colloid therapy slows progression of extrapulmonary tissue injury in septic sheep. *J Appl Physiol* 1994; 77: 1507-1518

64. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 2004; 139: 552-563
65. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 527-533
66. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F *et al.* Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357: 911-916
67. Winkelmayr WC, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Hydroxyethyl starch and change in renal function in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Kidney Int* 2003; 64: 1046-1049
68. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996; 348: 1620-1622
69. Wiesen P, Canivet JL, Ledoux D, Roediger L, Damas P. Effect of hydroxyethylstarch on renal function in cardiac surgery: a large scale retrospective study. *Acta Anaesthesiol Belg* 2005; 56: 257-263
70. Liet JM, Bellouin AS, Boscher C, Lejus C, Roze JC. Plasma volume expansion by medium molecular weight hydroxyethyl starch in neonates: a pilot study. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 305-307
71. Beyer R, Harmening U, Rittmeyer O *et al.* Use of modified fluid gelatin and hydroxyethyl starch for colloidal volume replacement in major orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 1997; 78: 44-50
72. Vogt N, Bothner U, Brinkmann A, de PR, Georgieff M. Peri-operative tolerance to large-dose 6% HES 200/0.5 in major urological procedures compared with 5% human albumin. *Anaesthesia* 1999; 54: 121-127
73. Arellano R, Gan BS, Salpeter MJ *et al.* A triple-blinded randomized trial comparing the hemostatic effects of large-dose 10% hydroxyethyl starch 264/0.45 versus 5% albumin during major reconstructive surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 1846-1853
74. Sakr Y, Payen D, Reinhart K *et al.* Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2007; 98: 216-224
75. Jorres A. Extracorporeal treatment strategy in acute renal failure. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 391-396
76. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351: 159-169
77. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ *et al.* Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-1295
78. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-348

79. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005; 67: 1112-1119
80. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M *et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-1605
81. Weisbord SD, Palevsky PM. Radiocontrast-induced acute renal failure. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 63-75
82. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H *et al.* Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051-2058
83. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM *et al.* Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 904-909
84. Annane D, Raphael JC, Gajdos P. Are endogenous glucocorticoid levels adequate in septic shock? *Intensive Care Med* 1996; 22: 711-712
85. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283: 1038-1045
86. Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H, Peter K. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med* 1996; 22: 894-899
87. Oppert M, Reinicke A, Graf KJ, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1747-1755
88. Annane D. Replacement therapy with hydrocortisone in catecholamine-dependent septic shock. *J Endotoxin Res* 2001; 7: 305-309
89. Annane D, Bellissant E, Sebille V *et al.* Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 589-597
90. Annane D, Sebille V, Charpentier C *et al.* Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-871
91. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S *et al.* Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 512-520
92. Oppert M, Schindler R, Husung C *et al.* Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33: 2457-2464
93. Keh D, Goodman S, Sprung CL. Corticosteroid therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 713-719
94. Millo J. Corticosteroids for patients with septic shock. *JAMA* 2003; 289: 41-44

95. Sprung CL, Annane D, Keh D *et al.* Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111-124
96. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE *et al.* Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009; 301: 2362-2375
97. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004; 350: 1629-1638
98. Briegel J, Vogeser M, ADKDMRSMWYSCftCi. Measurement of Cortisol in septic shock: Interlaboratory harmonization. *American Review of Respiratory Critical Care Medicine* 2007;175:A436-175. 2007.
Ref Type: Generic
99. Ahlers O, SCBJeal. Immune effects of hydrocortisone in septic shock - results from the CORTICUS Berlin Study Group. *Intensive Care Med* 2007; 33, S5. 2007.
Ref Type: Generic
100. Brunkhorst FM, Engel C, Ragaller M *et al.* Practice and perception--a nationwide survey of therapy habits in sepsis. *Crit Care Med* 2008; 36: 2719-2725
101. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 256-260
102. Otto NM, Schindler R, Lun A, Boenisch O, Frei U, Oppert M. Hyperosmotic stress enhances cytokine production and decreases phagocytosis in vitro. *Crit Care* 2008; 12: R107
103. Devaraj S, Venugopal SK, Singh U, Jialal I. Hyperglycemia induces monocytic release of interleukin-6 via induction of protein kinase c- α and - β . *Diabetes* 2005; 54: 85-91
104. Fiebich BL, Schleicher S, Butcher RD, Craig A, Lieb K. The neuropeptide substance P activates p38 mitogen-activated protein kinase resulting in IL-6 expression independently from NF-kappa B. *J Immunol* 2000; 165: 5606-5611
105. Fiebich BL, Akundi RS, Biber K *et al.* IL-6 expression induced by adenosine A2b receptor stimulation in U373 MG cells depends on p38 mitogen activated kinase and protein kinase C. *Neurochem Int* 2005; 46: 501-512
106. Sheikh-Hamad D, Gustin MC. MAP kinases and the adaptive response to hypertonicity: functional preservation from yeast to mammals. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: F1102-F1110
107. Sherry CL, O'Connor JC, Kramer JM, Freund GG. Augmented lipopolysaccharide-induced TNF-alpha production by peritoneal macrophages in type 2 diabetic mice is dependent on elevated glucose and requires p38 MAPK. *J Immunol* 2007; 178: 663-670
108. Kollef MH. The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital-acquired infections. *Am J Med* 2003; 115: 582-584
109. Kumar A, Haery C, Paladugu B *et al.* The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of Escherichia coli septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis* 2006; 193: 251-258

110. Confalonieri M, Urbino R, Potena A *et al.* Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 242-248
111. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T *et al.* Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35: 118-126
112. Forceville X, Laviolle B, Annane D *et al.* Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care* 2007; 11: R73

6. Genehmigungen

Für die klinischen Untersuchungen, die monozentrisch in der Medizinischen Klinik m.S. Nephrologie/Internistische Intensivmedizin durchgeführt wurden, lagen die Genehmigungen der Ethikkommission der Charité, Campus Virchow-Klinikum vor.

Für die Multicenteruntersuchungen lag das Primärvotum der Friedrich-Schiller Universität Jena vor, dem sich die Ethikkommission der Charité, Campus Virchow-Klinikum anschloss.

7. Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Frei, Direktor der Medizinischen Klinik m.S. Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Charité, Campus Virchow-Klinikum, für die permanente großzügige Unterstützung und Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeiten.

Herr Prof. Dr. Detlef Barckow, ehemals leitender Oberarzt der Medizinischen Klinik m.S. Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Charité, Campus Virchow-Klinikum, hat mich seit dem Beginn meiner klinischen Ausbildung mit Sorgfalt, Zuwendung und Strenge geleitet. Ihm verdanke ich meine Begeisterung für die Intensivmedizin. Er hatte stets ein offenes Ohr für alle klinischen und wissenschaftlichen Fragen, wofür ich ihm sehr dankbar bin.

Herr Prof. Dr. Achim Jörres, stellvertretender Klinikdirektor der Medizinischen Klinik m.S. Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Charité, Campus Virchow-Klinikum, hat meine klinische und wissenschaftliche Entwicklung wesentlich geprägt, mich immer wohlwollend begleitet und auf jeder Etappe dieses Projektes unterstützt. Auf den von ihm geleiteten Intensivstationen sind die klinischen Studien durchgeführt worden.

Herr Prof. Dr. med. Ralf Schindler, leitender Oberarzt der Medizinischen Klinik m.S. Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Charité, Campus Virchow-

Klinikum, hat den experimentellen Teil der Arbeiten im Wesentlichen unterstützt. Er hatte immer ein offenes Ohr, wenn es um wissenschaftliche oder klinische Fragen ging. Dafür danke ich ihm sehr.

Herrn Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt, Direktor der Klinik für Nephrologie und Hypertensiologie der Universität Erlangen, danke ich sehr für die Inspiration und Begeisterung, mit denen er mich bei den Anfängen meiner wissenschaftlichen Tätigkeit begleitet hat. Ihm verdanke ich den Start in das wissenschaftliche Arbeiten.

Mein Dank gilt auch den Doktoranden und weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe, sowie den ärztlichen und pflegerischen Kollegen auf den Intensivstationen, ohne deren Hilfe die Arbeit nie zustande gekommen wäre.

Abschließend gilt mein besonderer und tiefer Dank meiner Familie und insbesondere meiner Frau und meinen Kindern. Sie haben mit unendlicher Geduld die viele Arbeit an Wochenenden und in den Ferien ertragen, mir aber andererseits die Kraft für die Durchführung dieser Arbeit gegeben. Mit diesem Dank gelobe ich in Zukunft Besserung!

Eidesstattliche Erklärung

Gemäß Habilitationordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltlichen Ermittlungen anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftler/innen und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die Habilitationsordnung bekannt ist.

Dr. med. Michael Oppert