

# Therapie mit vasoaktiven Substanzen

M. WESTPHAL, B. ELLGER

## Einleitung

Die moderne Intensivmedizin ermöglicht das Überleben schwerer Krankheiten bzw. Traumen, die noch vor wenigen Jahren tödlich verlaufen sind. Auch wenn primär häufig nur ein Organsystem geschädigt ist, wird sekundär vielfach auch die Funktion anderer Organsysteme beeinträchtigt. Neben kurativen Interventionen (z.B. Revaskularisierung, Antibiotikatherapie, operative Sanierung) bestehen die Aufgaben des Intensivmediziners unter anderem darin, dieses „sekundäre Organversagen“ zu verhindern, bzw. zu therapieren und Organfehlfunktionen zu unterstützen um Zeit bis zur Heilung der Grunderkrankung zu gewinnen. Ein klinisches Dilemma besteht jedoch darin, dass die meisten intensivmedizinischen Interventionen unerwünschte Wirkungen mit sich bringen, so dass die Intensivmedizin per se zu Komplikationen führt, die wiederum intensive medizinische Therapie notwendig machen. Somit kann ein *circulus vitiosus* entstehen.

Der Einsatz vasoaktiver Substanzen die in der Therapie der hämodynamischen Insuffizienz eingesetzt werden ist Thema dieses Übersichtsartikels. Da die Frage, wann ein Patient hämodynamisch instabil ist und vermeintlich vasoaktive Substanzen braucht (s. Abbildung 1) nicht leicht zu beantworten ist, wird in diesem Übersichtsartikel auf einige Surrogatparameter zur klinischen Einschätzung der Hämodynamik des Patienten eingegangen sowie eine Auswahl der klinisch gebräuchlichen vasoaktiven Substanzen charakterisiert und deren Wirkspektrum kritisch dargestellt.

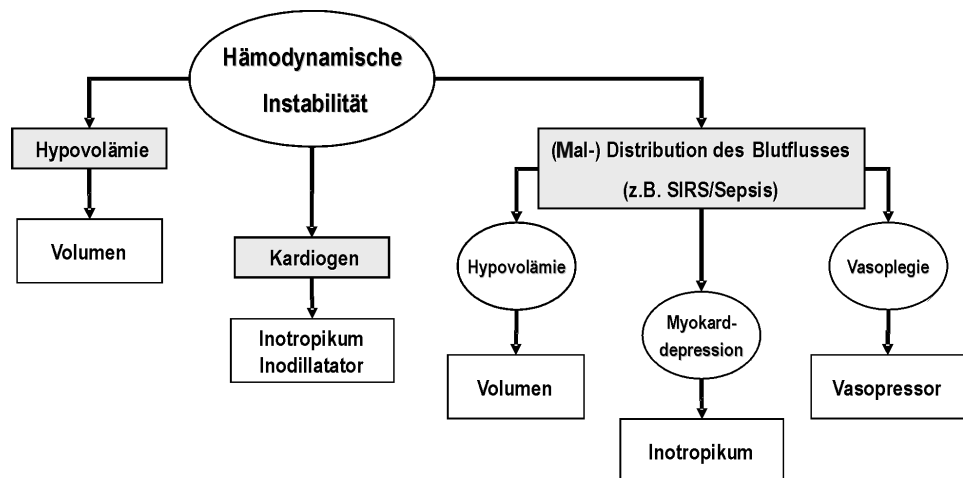


Abbildung 1: Übersicht über Ursachen hämodynamischer Instabilität und Differenzialeinsatz von kardiovaskulär wirksamen Substanzen.

## Kritische Anmerkungen zum Einsatz vasoaktiver Substanzen

Nach einer Tibiafraktur wird man das Behandlungskonzept so wählen, dass die Fraktur zunächst ruhiggestellt wird, um eine Heilung zu ermöglichen. Während ein Waldlauf in der Initialphase der Behandlung nicht sinnvoll erscheint, kann dieser im Rahmen der Rehabilitation (nach Konsolidierung der Fraktur) durchaus in das Therapiekonzept einfließen. Trivial ist die Einsicht, dass der initialen Frakturheilung die Bewegung nicht

förderlich sein wird, auch wenn ein laufender Patient prinzipiell einen guten Eindruck macht. Eine Brille mag sicherlich die Sehkraft erhöhen, steckt aber ein Splitter im Auge und schränkt den Visus ein, so erscheint es unmittelbar plausibel, erst den Splitter zu entfernen, das Auge steril abzudecken und eine Heilung abzuwarten, bevor eine Brille zum Verbessern der Sehkraft angepasst wird.

Ähnlich ist es auch mit dem kardiovaskulären System: Das Konzept zur Therapie einer gestörten myokardialen Funktion, z.B. nach Myokardinfarkt, sollte zunächst auf das Beheben der zugrunde liegenden Ursache zielen, also z.B. auf der Revaskularisation. Durch Entlastung des Herzens sollte seine Rekonvaleszenz ermöglicht werden, also z.B. durch systematisches Senken der Nachlast und Optimieren der Vorlast. Das Herz durch Inotropika zu Höchstleistungen anzuspornen mag zwar auf dem Monitor neben dem Intensivtherapiebett Surrogatparameter der kardiovaskulären Funktion kurzfristig „verbessern“, ob aber dem Patienten mit kritischer myokardialer Sauerstoffversorgung geholfen wird, ist mehr als fraglich, da die Medikamente meist den Sauerstoffbedarf des Herzens erhöhen und Arrhythmien verursachen können. Kortikoide stabilisieren in der Sepsis den Blutdruck und ermöglichen das Entwöhnen von Vasopressoren, verursachen aber potenziell eine Dysregulation der Glukosehomöostase, Wundheilungsstörungen und Polyneuropathien.

Intensivmediziner müssen sich stets vergegenwärtigen, dass die klinisch zur Verfügung stehenden vasoaktiven Substanzen nicht kurativ wirken und potenziell unerwünschte, deletäre Arzneimittelwirkungen entfalten können. Sie dürfen folglich nur passager zur Stabilisierung des Patienten eingesetzt werden, um Zeit zu gewinnen und sekundären Organdysfunktionen vorzubeugen, bis eine kurative Therapie greift.

Merke: Wir können von den eingesetzten Substanzen keinen Therapieerfolg erwarten, vielmehr müssen die Substanzen und ihre Dosierung so ausgewählt werden, dass sie möglichst effektiv in der individuellen Situation wirken und dabei möglichst wenige Nebenwirkungen verursachen. Der Einsatz von kardiovaskulär wirksamen Substanzen ist keine kurative Intervention!

## Monitoring bei hämodynamischer Instabilität

Die notwendige Diagnostik bei hämodynamischer Instabilität stützt sich auf eine Vielzahl von Surrogatparametern, die erst in der Zusammenschau einen Aufschluss über den hämodynamischen Zustand liefern. Vorsicht ist geboten bei der Formulierung von Zielparametern der Therapie. Der Zielwert für einen Surrogatparameter, der für eine Patientengruppe sinnvoll erscheint, kann bei einer anderen Pathologie deletär sein. Als Beispiel sei hier der Patient in der Sepsis genannt, bei dem ein Herzzeitvolumen (HZV) von 8 bis 10 l/min als therapeutisches Ziel sinnvoll sein kann und, als Gegenbeispiel, der Patient im kardiogenen Schock, bei dem man mit einem weit geringeren HZV zufrieden sein sollte. Bei einem herzgesunden Patient sollte eine gemischtvenöse Sauerstoffsättigung von 50 % Anlass zur Besorgnis geben; bei einem Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III ist eine gemischtvenöse Sauerstoffsättigung von 50 % mehr als zufriedenstellend. „Normwerte“ oder Zielgrößen der Surrogatparameter müssen also immer vor dem individuellen Hintergrund des Patienten betrachtet werden.

Ein Hauptziel des eingesetzten Monitorings der hämodynamischen Insuffizienz ist die Differenzierung zwischen kardialer und vaskulärer Pathologie, die zur hämodynamischen Insuffizienz eines Patienten beitragen.

Zum Screening der Patienten und zur Routineüberwachung sind der klinische Eindruck und nicht-invasiv erhobene Variablen ausreichend. Hilfreich sind z.B. die Beurteilungen des neurologischen Zustand, der Pulsfrequenz, des Blutdrucks, der Urinausscheidung, der Hauttemperatur und der Hautfeuchtigkeit. Ein invasives Monitoring ist häufig zur Dia-

gnostik, als Verlaufparameter und zur Therapiekontrolle einer Kreislaufinsuffizienz sinnvoll (s. Abbildung 2) [1]. Bei allem hämodynamischen Monitoring darf die Suche nach der primären Ursache der hämodynamischen Insuffizienz und ihre kausale Therapie jedoch nicht außer Acht gelassen werden.

**Merke:** Wichtig sind die Suche nach einem septischen Fokus und die frühzeitige zielgerichtete Antibiotikatherapie.

Wird ein invasives Monitoring notwendig, so ist das Verfahren individuell so zu wählen, dass die patientenspezifische Fragestellung hinreichend genau beantwortet werden kann. Da jedes Verfahren Risiken und Limitationen hat, ist eine generelle Empfehlung nach dem Prinzip „jeder Intensivpatient braucht einen zentralvenösen Katheter (ZVK), eine invasive Blutdruckmessung, ein Echo und einen Pulmonalkatheter (PAK)“ nicht sinnvoll. Eine invasive Blutdruckmessung bringt wenige Komplikationen mit sich und kann wichtige Informationen über den Volumenstatus (systolic pressure variation, SPV) und den Perfusionsdruck geben, so dass die Indikation großzügig gestellt werden sollte. Der ZVK hat vor allem eine Bedeutung für die Gewinnung von zentralvenösen Blutproben und bietet zusätzlich die Möglichkeit, hochwirksame Pharmaka zu applizieren. Der diagnostische Wert des zentralvenösen Drucks (ZVD) liegt eher in der Abschätzung des kardialen Rückwärtsversagens oder der (postoperativen) Perikardtamponade als in der Diagnostik eines Volumenmangels [2]. Da er aber für die medikamentöse Therapie z. T. notwendig ist, sollte auch hier die Indikation großzügig gestellt werden [3;4].

## Herzleistung und systemischer Sauerstofftransport

Ein Abschätzen der Herzleistung kann durch die gemischtvenöse ( $SvO_2$ ) oder zentralvenöse Sauerstoffsättigung ( $ScvO_2$ ) relativ gut erfolgen, da sie die Balance zwischen Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) und Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$ ) repräsentiert. Aufgrund zahlreicher Einflussgrößen (z. B. arteriovenöses Shunting, Hämoglobin, Herz-Zeit-Volumen (HZV),  $O_2$ -Sättigung) sollte die regionale Perfusion jedoch unbedingt im Zusammenhang mit laborchemischen und organspezifischen Zusatzparameter evaluiert werden, insbesondere bei hyperdynamer Kreislaufsituation mit Maldistribution des Blutflusses. Die Echokardiographie liefert wenig invasiv neben globalen Parametern von Herzleistung (linker und rechter Ventrikel, intravaskulärer Füllungszustand) und systemischer und pulmonaler Zirkulation auch die Möglichkeiten zur Diagnostik morphologischer Pathologien (Klappendysfunktionen, segmentale Wandbewegungsstörungen, Lungenarterienembolie); allerdings erfordert sie die Hand eines geübten Untersuchers. Der apparative Aufwand, vor allem wenn das Verfahren als „online“ Verlaufsmonitoring verwendet wird, limitieren die Anwendung [5].

Auch wenn die gewonnene Information weniger umfassend ist, mag hier der PAK einfacher und ebenso sicher zu verwenden sein, vor allem wenn seine Indikation sorgfältig gestellt wird und die gewonnene Information in der Zusammenschau mit anderen Parametern evaluiert wird [6].

**Merke:** Monitoring heilt den Patienten nicht, bringt aber mögliche Komplikationen mit sich! Daher ist das hämodynamische Monitoring der individuellen Situation des Patienten anzupassen und ständig neu zu überdenken.

## **Klinische Ziele und Endpunkte zur Behandlung des Kreislaufversagens**

Das Kreislaufversagen ist durch ein Versagen der Mikrozirkulation mit konsekutiver Kompromittierung von Sauerstoffversorgung und Organnutrition sowie einer Einschränkung des Abtransports von Stoffwechselprodukten charakterisiert, in dessen Folge es zu Zell- und Organschäden kommt. Ultimatives Ziel der hämodynamischen Therapie ist es deshalb, die Gewebedurchblutung wieder herzustellen und den zellulären Metabolismus zu normalisieren.

Hierfür ist es unmittelbar notwendig, zu differenzieren, in welchem Maß ein myokardiales Pumpversagen oder eine Maldistribution des Blutflusses bei ausreichender Herzleistung zu dem kritischen Zustand beiträgt.

### **Myokardiales Pumpversagen**

Das myokardiale Pumpversagen ist keine eindeutige Diagnose, sondern ein Zustandsbild, bei dem das Herz nicht genügend Blut in Menge oder Geschwindigkeit so im Körper zirkulieren lassen kann, dass der aktuelle Bedarf an Stoffwechsel- und Energiesubstraten für Organe und Körpergewebe gedeckt wird. Es kann akut bei sonst herzgesunden Patienten (z.B. Myokardinfarkt, Myokarditis, postoperativ) oder auf dem Boden einer kardiovaskulären Grunderkrankung auftreten. Pathophysiologisch sind die häufigsten Gründe für eine myokardiale Schädigung die koronare Herzerkrankung, die arterielle Hypertonie, Herzklappenfehler sowie unterschiedliche Formen der Kardiomyopathie; weniger häufig sind Perikardtamponade, Herzrhythmusstörungen, pulmonale Hypertonie, Lungenarterienembolie, fehlerhafte Flüssigkeitsbilanzierung und hypertensive Krisen. Durch eine erhöhte Ausschüttung endogener Katecholamine kann es akut zur Tachykardie ( $> 110$  Schläge/min) und erniedrigtem HZV (Cardiac Index =  $CI < 2,2 \text{ L/min/m}^2$ ) bei gleichzeitig erhöhtem systemischen Gefäßwiderstand (SVR, als Surrogat für myokardialen Wandstress  $> 1.000 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) kommen (sog. Acute Low Cardiac Output Syndrome; ALCOS). Häufig ist die arterielle Laktatkonzentration erhöht ( $> 2 \text{ mmol/l}$ ), die Diurese vermindert ( $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ ) und der Blut-pH reduziert ( $< 7,35$ ). Pathophysiologisch und klinisch wird das erheblich verringerte HZV mit vermindertem Blutausswurf in die arterielle Strombahn („Vorwärtsversagen“) vom Rückstau des Blutes mit mangelhafter Entleerung einer oder beider Herzkammern („Rückwärtsversagen“) unterschieden.

Der myokardiale Energie- und Sauerstoffverbrauch hängt direkt von der Nachlast ab. Die Nachlast des Ventrikels entspricht der Wandspannung, die aufgebracht werden muss, um das Schlagvolumen auswerfen zu können. Sie steigt nach dem Laplace-Gesetz mit dem Durchmesser des Ventrikels und verhält sich umgekehrt proportional zur Wanddicke. Für den versagenden Ventrikel, der auf der Druck-Volumenkurve im Bereich des Plateaus arbeitet und für eine Volumenzunahme keine Leistungssteigerung erwirtschaften kann, gilt, dass sich die Wandspannung durch eine Erhöhung der Vorlast erhöhen kann, da das endsystolische Ventrikelvolumen ansteigt. Der versagende Ventrikel kann durch Erhöhung der Vorlast seine Leistung nicht steigern; bei Erhöhung der Vorlast nimmt dann lediglich die Wandspannung aufgrund eines erhöhten intraventrikulären Volumens zu. Eine Erhöhung der Vorlast kann also unmittelbar zur Erhöhung der Nachlast und damit, ohne das HZV zu steigern, zum erhöhten myokardialen Energie- und Sauerstoffverbrauch führen. Der erhöhte Vasomotorentonus und damit der erhöhte SVR, der sich im ALCOS einstellt, ist ein weiterer Faktor, der die myokardiale Wandspannung beeinflusst. Ein schwer geschädigtes Myokard wird demnach durch eine Reduktion der Nachlast entlastet, in dessen Folge der myokardiale Sauerstoff- und der Energieverbrauch sinken.

## Therapie der myokardialen Insuffizienz

Das kompromittierte Myokard profitiert von einer unmittelbaren Nachlastsenkung. Um dieses Ziel zu erreichen, müssen unter Umständen im Vergleich zur „normalen“ Situation deutlich niedrigere systemische Blutdrücke akzeptiert werden, wenn der koronare und der zerebrale Perfusionsdruck nicht kritisch unterschritten werden sollen. In der Regel ist ein arterieller Mitteldruck (MAP) von 60 mm Hg ausreichend, solange es keine kritischen Strömungshindernisse in der koronaren, zerebralen oder gastrointestinalen Strombahn gibt. Es ist jedoch schwierig, Messwerte als Zielparameter für die Therapie der akuten myokardialen Insuffizienz anzugeben, da der ideale Blutdruck bzw. das optimale HZV situationsabhängig ist und bis dato nicht definiert ist. Es ist davor zu warnen, um jeden Preis eine „normale“ Häodynamik aufrecht zu erhalten. Wird ein Patient mit kritischer Myokardperfusion mit Inotropika zur Erhöhung des HZV und mit Vasopressoren zur Erhöhung des MAP behandelt, so resultiert eine erhöhte Herzarbeit (Kontraktilität, Vorlast und Nachlast steigen), die mit erhöhtem Arrhythmierisiko, erhöhtem  $\text{VO}_2$  und vermindertem  $\text{DO}_2$  assoziiert ist. In dieser Situation sollte vielmehr Wert auf eine Myokardprotektion gelegt werden, um eine Dekompensation zu verhindern.

Die kausale Therapie des akuten Herzversagens orientiert sich an der zugrunde liegenden Erkrankung. Bei einem Myokardinfarkt erfolgt beispielsweise die Akut-PTCA (Verfahren der Wahl) oder die Thrombolyse. Bei der Lungenarterienembolie mit konsekutivem Rechtsherzversagen erfolgt die Thrombolyse oder Thrombektomie.

Die erhöhte Nachlast, die Tachykardie, die eingeschränkte Kontraktilität und die neurohumorale Entgleisung stellen die Ziele der Pharmakotherapie dar. Fast immer ist bei akutem Herzversagen eine balancierte Therapie aus der Applikation positiv inotroper Substanzen, Frequenzkontrolle, Volumenmanagement und Nachlastsenkung notwendig. Die Therapie muss von einer ständigen Re-Evaluierung des Patienten und seiner Reaktion auf Änderungen und Anpassungen des Therapieregimes begleitet werden. Detaillierte Algorithmen sind in entsprechenden Leitlinien der Fachgesellschaften veröffentlicht [7].

Merke: Das Therapieprinzip der myokardialen Insuffizienz besteht aus einer Verbesserung der myokardialen Sauerstoffbilanz, unter anderem durch Optimieren der Vorlast und Senken der Nachlast.

## Distributiver Schock

Im septischen Schock, als Prototyp des distributiven Schocks, bewirkt eine systemische Inflammation eine Vasoplegie und damit einen erniedrigten systemvaskulären Widerstand, eine erhöhte Kapillarpermeabilität, zelluläre/metabolische Entgleisungen und Perfusionsstörungen auf mikrovaskulärer Ebene, wie z.B. das Eröffnen arterio-venöser Shunts [8]. Die Alterationen in der Makrohämodynamik entsprechen jedoch nicht den Veränderungen in der Mikrozirkulation. Die Maldistribution des Blutflusses kann folglich trotz normalem oder erhöhtem HZV und MAP zur inadäquaten Organdurchblutung und -nutrition führen. Auch wenn es nicht zu erwarten ist, dass eine derart komplexe Pathologie ausschließlich durch eine Verbesserung der (Makro-)Hämodynamik zu korrigieren ist, orientiert sich die organunterstützende Therapie in praxi hauptsächlich an Zielvariablen, die die globale Perfusion widerspiegeln (z. B. MAP und HZV). Die Beurteilung der (mikro-)regionalen Perfusion erfolgt anhand einer Reihe von Surrogatparametern (Diurese, „capillary refill“, Laktat, Blut-pH,  $\text{ScVO}_2/\text{SvO}_2$ , BE, Bilirubin, Transaminasen, Kreatinin, Harnstoff, Lipase, Amylase, Kreatinkinase, Troponin und Gerinnung) oder methodisch, z. B. mit Hilfe der gastralen Tonometrie, Mikrodialyse oder sublingualen Kapnometrie erfolgen, wobei die letztgenannten Verfahren für den klinischen Routine-Einsatz (noch) nicht etabliert sind [9]. Da die Interpretation der aufgezeigten Variablen bzw.

Methodiken durch Störgrößen und/oder pathophysiologische Veränderungen in der Sepsis erschwert ist, ist es sinnvoll, nicht Absolutwerte als Basis für das Therapiekonzept zu benutzen, sondern Veränderungen im Verlauf zu analysieren.

In einer randomisierten klinischen Studie von Rivers und Mitarbeitern konnte gezeigt werden, dass durch eine frühzeitige, an Zielparametern orientierte Kreislauftherapie von septischen Patienten (innerhalb der ersten sechs Stunden nach Klinikaufnahme) das Outcome verbessert werden kann („Early goal directed therapy“). Durch aggressive Volumensubstitution, Vasopressoren und Inotropika wurden die Zielparameter ZVD 8 - 12 mm Hg, MAP  $\geq$  65 mm Hg und eine ScvO<sub>2</sub>  $\geq$  70% bei einem Hämatokrit von mindestens 30 % angestrebt. Durch dieses schnelle, zielgerichtete Vorgehen wurde die Krankenhaussterblichkeit im Vergleich zur Standardtherapiegruppe von 46,5 % auf 30,5 % reduziert [10].

Zumindest in der Initialphase des maldistributiven Schocks ist davon auszugehen, dass die Myokardfunktion normal und das HZV relativ hoch ist, so dass zum Therapieprinzip neben der Volumentherapie vor allem vasopressorisch wirkende Substanzen und ggf. Inotropika gehören [11].

## **Volumentherapie**

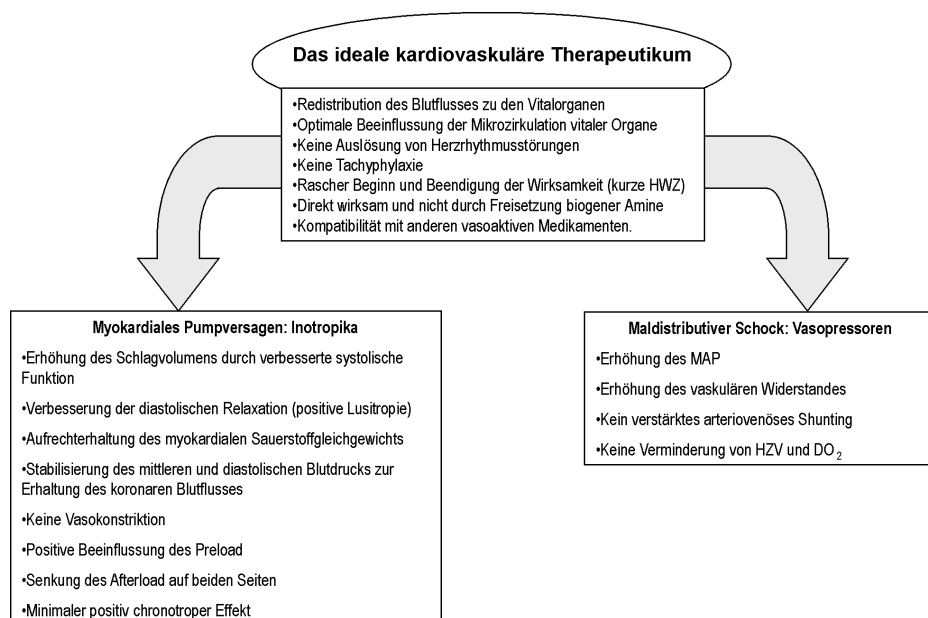
Für einen sicheren klinischen Einsatz kardiovaskulär wirksamer Substanzen, vor allem Vasopressoren, muss ein Volumendefizit ausgeglichen werden, um eine „vasokonstriktormaskierte Hypovolämie“ zu verhindern. Intravaskuläre Flüssigkeitsdefizite können durch kristalloidale oder kolloidale Lösungen und bei Indikation durch Blutprodukte ausgeglichen werden. Im maldistributiven Schock können 6 - 10 Liter kristalloidale Lösungen oder 2 - 4 Liter kolloidale Flüssigkeiten innerhalb der ersten 24 Stunden erforderlich sein. Durch eine derart aggressive Intervention ist es oftmals möglich, nicht nur die myokardiale Performance und den Sauerstofftransport zu verbessern, sondern ebenso die anaerobe Stoffwechsellage in eine aerobe zu konvertieren. Da Flüssigkeitsüberladungen ebenfalls zu kardiopulmonalen Komplikationen führen können, wird (je nach Indikation) eine intermittierende Bolusgabe von 250 - 500 ml kristalloidaler oder kolloidaler Lösung mit kurzfristiger Evaluation der Therapieeffekte empfohlen. Der Therapieerfolg kann auch hier wieder nur in der Zusammenschau wichtiger klinischer Parameter wie z. B. der Veränderungen von Herzfrequenz (HF), HZV, MAP, ScvO<sub>2</sub> oder SvO<sub>2</sub>, Oxygenierung, Laktat und Stundendiurese evaluiert werden. Während kardiale Füllungsdrücke (ZVD, PAWP) schlechte Parameter zur Abschätzung des Volumenstatus sind, scheinen die „systolic pressure variation“ (mit dem Atemzyklus assoziierte Undulation des arteriellen Drucks) und echokardiographisch ermittelte Parameter valider zu sein [12]. Obwohl bis dato kein optimaler Hämoglobin-Wert definiert worden ist, erscheint 7 g/dl als Transfusionstrigger gerechtfertigt zu sein [13].

## **Kardiovaskulär wirksame Substanzen**

Die Anforderungen an kardiovaskulär wirksame Medikamente sind komplex und zum Teil (in Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden Pathologie) konträr (Abbildung 3). Um über die Differenzialindikationen für die Anwendung von kardiovaskulär aktiven Substanzen entscheiden zu können, ist eine detaillierte Kenntnis der Rezeptorwirkungen der verwendeten Pharmaka im Organismus eine essentielle Voraussetzung.

Die wichtigste in der Medizin eingesetzte Gruppe sind die adrenergen Substanzen.





**Abbildung 2:** Anforderungen an die ideale kardiovaskulär aktive Substanz (MAP: mittlerer arterieller Druck, HZV: Herzzeitvolumen,  $DO_2$ : Sauerstoffangebot).

## Adrenerge Substanzen

Adrenerg wirkende Pharmaka werden in Katecholamine oder direkt wirkende Sympathomimetika (= Adrenorezeptoragonisten mit überwiegend postsynaptischem Angriffspunkt) und Nichtkatecholamine oder indirekt wirkende Sympathomimetika (präsynaptischer Angriffspunkt) eingeteilt. Letztere setzen aufgrund struktureller Ähnlichkeit Noradrenalin aus den Vesikeln noradrenerger Neurone frei. Adrenerge Substanzen lösen ihre Wirkungen über die Stimulierung von Adrenozeptoren aus, während die nichtadrenergen Substanzen ähnliche klinische Wirkungen haben, jedoch den Rezeptor umgehen.

## Adrenorezeptoren

### *$\alpha$ -Rezeptoren*

$\alpha_1$ -Rezeptoren befinden sich postsynaptisch und vermitteln primär die Kontraktion in den glatten Gefäßmuskelzellen der Arteriolen sowie von Haut, Uterus, Bronchiolen und Intestinaltrakt. Neuere Studien weisen auf die Existenz von  $\alpha$ -Rezeptoren am Herzen hin. Sie steigern auf noch ungeklärte Weise die Kontraktilität des Herzens, ohne die HF dabei zu erhöhen.

$\alpha_2$ -Rezeptoren befinden sich vorwiegend präsynaptisch und halten über einen Feedback-Mechanismus die Freisetzung des Noradrenalins in relativ engen Grenzen. Postsynaptische  $\alpha_2$ -Rezeptoren sind an der glatten Gefäßmuskulatur lokalisiert, wo sie wie die  $\alpha_1$ -Rezeptoren eine Vasokonstriktion verursachen. Weiterhin findet man sie an der Längsmuskulatur des Magen-Darm-Trakts (Erschlaffung), im Fettgewebe (Hemmung der Lipolyse), im Pankreas (Hemmung der Insulinfreisetzung), in Thrombozyten (Aggregationssteigerung), in Mastzellen (Steigerung der Degranulation) und in der Medulla oblongata (Sensibilisierung des Barorezeptorenreflexes).  $\alpha_2$ -adrenerge Substanzen bewirken durch Eröffnung langsamer  $Ca^{2+}$ -Kanäle den Einstrom von  $Ca^{2+}$  aus dem Extrazellulärraum in das Zytosol, was letztlich via Aktivierung der Myosinleichtkettenkinase zur Vasokonstriktion führt.

### *β-Rezeptoren*

Für den β-Rezeptor fungiert zyklisches 3',5'-Adenosinmonophosphat (cAMP) als intrazellulärer Mediator. Durch die Bindung des Katecholamins mit dem β-Rezeptor wird die Adenylatcyclase (AC) aktiviert. Die AC katalysiert die Konversion von ATP zu cAMP, und cAMP überführt inaktive Proteinkinasen in aktive Kinasen, die ihrerseits durch Phosphorylierung inaktive Enzyme in aktive Enzyme umwandeln (z. B. Phosphorylasen, Triglyceridlipasen) et vice versa. cAMP wird schließlich durch Phosphodiesterasen (PDE) zu inaktiven Metaboliten (AMP) hydrolysiert.

Die zelluläre Antwort der Phosphorylierung ist gewebespezifisch: Nach Stimulierung von β<sub>1</sub>-Rezeptoren an der Herzmuskelzelle wird durch die Phosphorylierung von Kanalproteinen der Ca<sup>2+</sup>-Influx gesteigert. Die erhöhte zytosolische Ca<sup>2+</sup>-Konzentration ist die Ursache der positiv inotropen, chronotropen und dromotropen aber auch der negativ lusitropen Wirkungen der β-Sympathomimetika. Der transmembranöse Ca<sup>2+</sup>-Flux spielt ferner eine wichtige Rolle in der Regulation der Gefäßkontraktilität. Hier verursacht die β-Rezeptoren-Stimulation und damit die Aktivierung der AC eine Vasorelaxation. Der Grund liegt in einer Aktivierung zellulärer Komponenten, die die Ca<sup>2+</sup>-Eliminierung aus dem Zytosol steigern. An der Niere führt die Stimulierung von β<sub>1</sub>-Rezeptoren zu gesteigerter Freisetzung von Renin aus juxtaglomerulären Zellen. Die Aktivierung von β<sub>2</sub>-Rezeptoren ist mit einer Erschlaffung der glatten Muskulatur von Gefäßen, Uterus, Bronchiolen, Magen-Darm- und Urogenitaltrakt verbunden. Die Toleranzentwicklung nach chronischer Katecholamingabe wird durch Reduktion der α- und β<sub>1</sub>-Adrenozeptordichte sowie einer potenziellen Konfigurationsänderung (Down-Regulation) verursacht. Durch die Alterationen der β<sub>1</sub>-Population wird die Wirkung der β<sub>1</sub>-Agonisten, z. B. Dopamin und Dobutamin, sukzessive vermindert.

### *Dopaminrezeptoren*

DA<sub>1</sub>-Rezeptoren findet man postsynaptisch im glatten Gefäßmuskel. Sie vermitteln renale, koronare, zerebrale, hepatische und mesenteriale Vasodilatation. DA<sub>2</sub>-Rezeptoren sind präsynaptisch lokalisiert und inhibieren die Noradrenalinfreisetzung. Stimulation der präsynaptischen DA-Rezeptoren führt zu einer Abnahme des Gefäßtonus und damit zu einer passiven Vasodilatation. Verschiedene DA-Rezeptor-Subtypen sind ebenfalls im Hypothalamus und den Basalganglien vorhanden.



## Katecholamine

Zu den häufig eingesetzten Katecholaminen zählen: Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin, Adrenalin und Dopexamin. Die relative Wirkstärke an den verschiedenen Adrenozeptoren wird in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

Katecholamin	Dosis [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ]	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	DA <sub>1</sub>	DA <sub>2</sub>
<b>Noradrenalin</b>	0,01-3	+++	+++	++	+	-	-
<b>Dopamin</b>	0-3	-	-	+	-	++	++
	3-5	+	+	+++	++	+++	+++
	> 5	+++	+	+++	+	+++	+++
<b>Dobutamin</b>	2-20	+	-	+++	+++	-	-
<b>Adrenalin</b>	0,02-0,05	+	+	++	++	-	-
	0,05-0,2	++	++	+++	+++	-	-
	> 0,2	+++	+++	+++	+++	-	-
<b>Dopexamin</b>	0,5-1	-	-	+	+++	++	+

**Abbildung 3:** Wirkungsprofil von Katecholaminen auf  $\alpha$ - und  $\beta$ -Adrenorezeptoren und auf Dopaminrezeptoren (DA) in Abhängigkeit von der Dosierung.

## Noradrenalin

Da Noradrenalin eine höhere Affinität zu  $\alpha$ - als zu  $\beta$ -Rezeptoren besitzt, stehen die Effekte der  $\alpha$ -adrenergen Stimulation im Vordergrund. Noradrenalin (HWZ ca. 3 min) führt via  $\alpha_1$ -Adrenorezeptorstimulation zu einer Konstriktion der Arteriolen und damit zu einem deutlichen Anstieg des peripheren Gefäßwiderstands. Der positiv chronotrope Effekt von Noradrenalin wird durch eine Reflexbradykardie (Stimulation der Barorezeptoren) abgeschwächt, so dass es nur zu einer geringfügigen Erhöhung der HF kommt. Während das HZV durch Noradrenalin um 10 - 20 % und das Schlagvolumen (SV) um 10 - 15 % erhöht werden, kommt es in klinisch üblichen Dosierungen zu keiner wesentlichen Veränderung der pulmonalen Hämodynamik. Wird eine Normovolämie sichergestellt, so bewirkt Noradrenalin keine Schädigung von Organsystemen.

Indikation: Der Einsatz von Noradrenalin ist gerechtfertigt, wenn andere Therapieverfahren, insbesondere repetitive Volumengaben, keinen ausreichenden Blutdruck sicherstellen.

Da Noradrenalin in einer Dosierung von 0,01 - 3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  den arteriellen Druck signifikant erhöht, ohne dabei den systemischen und mikroregionalen Blutdruck (cave: Normovolämie) signifikant zu drosseln, gilt es derzeit als Katecholamin der Wahl zur Behandlung des vasoplegischen (Sepsis, Anaphylaxie) Schocks [14]. Die Kombination mit Dobutamin ist besonders bei Vorliegen einer Hypotension in Assoziation mit einem erniedrigten HZV sinnvoll, da Dobutamin das HZV erhöht und zu einer Verbesserung der mikrovaskulären Perfusion führen kann [15].

Noradrenalin wird titriert, um eine suffiziente Perfusion der vitalen Organe zu erreichen. In der Sepsis scheint ein MAP von 65 mm Hg ausreichend zu sein; höhere Blutdruckwerte scheinen keinen Nutzen zu bringen [16; 17]. Während der Applikation von Noradrenalin (bzw. generell von Vasopressoren) sollten Surrogatparameter für eine adäquate Gewebepfusion intermittierend evaluiert werden.

## Dopamin

Die kardiovaskulären Wirkungen von Dopamin sind komplex, da dieses Katecholamin dosisabhängig nicht nur  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren, sondern auch DA-Rezeptoren stimuliert. Dopamin ist die biochemische Vorstufe von Noradrenalin und bewirkt zusätzlich eine Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen im Herzen. In der Peripherie wird dieser Effekt durch die Aktivierung präsynaptischer DA<sub>2</sub>-Rezeptoren (Inhibition der Noradrenalinfreisetzung) aufgehoben. Dopamin wird innerhalb weniger Minuten metabolisiert und erhöht, vor allem in niedriger Dosis, spezifisch den renalen, mesenterialen, koronaren und zerebralen Blutfluss durch Aktivierung postsynaptischer DA<sub>1</sub>-Rezeptoren. Trotzdem muss aufgrund einer Umverteilung des nutritiven Blutflusses mit einer Verschlechterung der Oxygenierung der besonders hypoxiegefährdeten Mukosa des Darmes oder der renalen äußeren Medulla gerechnet werden.

Die Wirkung von Dopamin ist individuell schwer vorher zu sagen. In niedriger Dosierung ( $0,5 - 3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) wird vor allem eine direkte renale Vasodilatation beobachtet. Hierbei scheint es grundsätzliche Unterschiede zwischen gesunden Probanden und schwer kranken Patienten zu geben. Obwohl Dopamin in experimentellen und klinischen Studien an gesunden Probanden in niedriger Dosierung den renalen Blutfluss, die glomeruläre Filtration und die Diurese verbesserte, gibt es keinen Hinweis darauf, dass Dopamin die qualitative Nierenfunktion verbessert bzw. einen renoprotektiven Effekt vermittelt. In einer klinischen Untersuchung an 328 Patienten mit systemischer Inflammation und früher renaler Dysfunktion konnte gezeigt werden, dass eine niedrig-dosierte Dopamininfusion („Dopamin in Nierendosis“,  $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) zu keiner Verbesserung der qualitativen Nierenfunktion führt [18]. Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse, in der Daten von 854 Patienten berücksichtigt wurden, veranschaulichen, dass (niedrig-dosiertes) Dopamin a) kein akutes Nierenversagen verhindert, b) kein akutes Nierenversagen therapiert und c) nicht die Notwendigkeit einer Dialyse beeinflusst [19]. Bei kritisch kranken Patienten gibt es deshalb keine Indikation, Dopamin in „Nierendosis“ zu infundieren. Gegenstand der Diskussion ist, ob Dopamin in niedriger Dosierung die Transplantatfunktion nach Nierentransplantation positiv beeinflusst.

Die hämodynamischen Effekte bei mittlerer Dosierung (bis zu  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) werden durch  $\beta_1$ -Stimulation hervorgerufen und führen zu gesteigerter myokardialer Kontraktilität und Erhöhung des HZV. Ein Anstieg der HF über 10% weist auf eine Hypovolämie hin. In diesem Dosisbereich bewirkt Dopamin eine minimale, durch  $\beta_2$ -Rezeptoren vermittelte, Vasodilatation.

Dopamin führt in höherer Dosierung ( $> 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) zur  $\alpha$ -Stimulation und damit zur peripheren Vasokonstriktion. Weiterhin kann Dopamin bei Patienten mit erhöhtem pulmonalarteriellem Verschlussdruck durch Erhöhung des venösen Rückflusses zu einem weiteren Anstieg führen. Neben Herzrhythmusstörungen und schwerwiegenden Tachykardien sind ebenso Dopamin-assoziierte Aggravationen des pulmonalen rechts-links Shunts beschrieben worden [20]. Schon in niedriger Dosis führt Dopamin zur kompletten, reversiblen Suppression der hypothalamisch-hypophysären Regulation. Das resultierende Bild einer als Low-T3-Syndrom bekannten Schilddrüsendysfunktion und eines Hyposomatotropismus tragen dazu bei, den im Rahmen kritischer Krankheit exzessiven Hyperkatabolismus weiter zu verstärken. Unter anderem durch eine Unterdrückung der Prolaktinsekre-

tion wirkt Dopamin immunsuppressiv. Organdysfunktionen und eine verzögerte Rekonvaleszenz können die Folgen sein [21].

Indikation für Dopamin: Keine [22].

## Adrenalin

Adrenalin (HWZ ca. 2 min) ist der Prototyp der sympathomimetisch wirkenden Substanzen. Die kardiovaskulären Effekte beruhen auf einer dosisabhängigen direkten Stimulation der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren. Adrenalin beschleunigt die Überleitung zwischen Sinusknoten und Vorhof und begünstigt die Reizbildung außerhalb des Sinusknoten (Ektopie). Wenn Adrenalin die Herzfrequenz innerhalb physiologischer Bereiche erhöht, verkürzt es die Systole mehr als die Diastole und führt so zu einem Anstieg der diastolischen Perfusion des Myokards. Obwohl Adrenalin den koronaren Blutfluss steigern kann, erhöht es den myokardialen  $VO_2$ , so dass es besonders beim kritisch kranken Patienten zu einem Missverhältnis zwischen  $DO_2$  und  $VO_2$  kommen kann. Adrenalin führt durch die Aktivierung von  $\beta_2$ -Rezeptoren der Bronchialmuskulatur zur Bronchodilatation und verursacht selbst in einer niedrigen Dosierung von  $0,03 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  eine renale Vasokonstriktion. Andererseits kann Adrenalin bei Patienten mit erniedrigtem HZV den renalen Blutfluss durch Steigerung des HZV anheben. Durch gesteigerte Glukoneogenese in der Leber und dosisabhängige Inhibition der Insulinfreisetzung erhöht Adrenalin via  $\beta_1$ -Rezeptoren die Plasmaspiegel von Glukose, Laktat und freien Fettsäuren. Adrenalin führt bei septischen Patienten zwar zu einem signifikanten Anstieg des MAP, begünstigt jedoch auch das Auftreten von Tachykardien, Extrasystolie und Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiets. In der Sepsis ist Adrenalin nicht kausal mit einer Verschlechterung der Prognose der Patienten verbunden und kann als vasoaktive Substanz der zweiten Wahl eingesetzt werden [23].

Mit einer Bolusinjektion von  $2 - 10 \mu\text{g}$  bei Erwachsenen erzielt man eine Erhöhung von Myokardkontraktilität, HZV, Blutdruck und Herzfrequenz für ca. 1 - 5 Minuten.

Indikation: Adrenalin ist das Medikament der ersten Wahl bei der Anaphylaxie und während der kardiopulmonalen Reanimation. Auch beim schwierigen Weaning von der extrakorporalen Zirkulation oder beim septischen Schock kann Adrenalin indiziert sein.

## Dobutamin

Dobutamin (HWZ 2,4 min) ist ein synthetisches Katecholamin, das  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - und  $\alpha_1$ -adrenerge Rezeptoren stimuliert. Die größte Affinität übt Dobutamin allerdings an den myokardialen  $\beta_1$ -Rezeptoren aus. Eine langfristige Dobutamin-Infusion führt zu einer „Down-Regulation“  $\beta_1$ -adrenerger Rezeptoren und zur Tachyphylaxie. Aufgrund der  $\beta$ -Stimulation kann Dobutamin Tachykardien und Arrhythmien verursachen. Dobutamin reduziert die Vor- und Nachlast effektiver als Dopamin. Im Gegensatz zu Dopamin kann Dobutamin die gastrale Mukosaperfusion sowie Nierenfunktion und Diurese, wahrscheinlich durch eine Erhöhung des HZV, verbessern.

Indikation: Dobutamin wird vorzugsweise bei Patienten mit verminderter Linksherzfunktion, erniedrigtem HZV, erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken und peripherer Hypoperfusion (z. B. zum Steigern der renalen und gastrointestinalen Perfusion) eingesetzt.

Vorsicht ist bei arterieller Hypotonie und Hypovolämie geboten, da der systemische Gefäßwiderstand unter Dobutamininfusion potenziell sinken kann. Es mehren sich die Hinweise, dass die Verwendung von Dobutamin im kardiogenen Schock zwar das HZV verbessern kann, aufgrund einer schlechteren Sauerstoffbilanz und einer hohen Inzidenz von Arrhythmien letztlich das Outcome der Patienten negativ beeinflusst [24]. Generell muss man Katecholamine im kardiogenen Schock wohl mit großer Zurückhaltung als „letzte Rettung, wenn nichts mehr geht“ einsetzen.

Merke: Dobutamin hat seine Indikation vor allem in der Therapie der peripheren Hypoperfusion im maldistributiven Schock.

## Dopexamin

Dopexamin ist das synthetische strukturelle Analogon von Dopamin mit  $\beta_2$ -adrenerger und dopaminerg (DA<sub>1</sub> > DA<sub>2</sub>) Aktivität. Es hat schwache  $\beta_1$ - und keine  $\alpha$ -adrenerge Aktivität. Dopexamin steigert das HZV, führt zu einem Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes mit Anstieg des renalen und mesenterialen Blutflusses. Bei Patienten mit erniedrigtem HZV und Stauungs Herzversagen steigert Dopexamin in einer Dosis von 0,5 - 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  das HZV und die HF und führt zu einem korrespondierenden Abfall des diastolischen Drucks und des periphervaskulären Widerstandes. Da die Tachyphylaxie von Katecholaminen vorwiegend durch eine abgeschwächte  $\beta_1$ -Wirkung charakterisiert ist und Dopexamin vorwiegend  $\beta_2$ -Rezeptoren stimuliert, besitzt Dopexamin theoretische Vorteile gegenüber Dopamin.

Indikation: Dopexamin wird vor allem in der Therapie des Rechtsherzversagens und der pulmonalen Hypertonie eingesetzt.

Dabei führt Dopexamin zu einer besseren Entlastung des rechten Ventrikels als intravenös infundiertes Prostacyclin. Da Dopexamin als Monotherapeutikum zu Hypotension und Tachykardie führt, wird es bei septischen Patienten in der Regel mit einem Vasokonstriktor kombiniert. Die Hemmung der Hypophysenvorderlappenhormone, wie für Dopamin beschrieben, scheint für Dopexamin (aufgrund der geringeren DA<sub>2</sub>-Wirkung) nicht im gleichen Ausmaß zuzutreffen.

## Non-adrenerge Substanzen

### Phosphodiesterasehemmer

Der positiv inotrope Wirkungsmechanismus erfolgt durch Hemmung der PDE III an der Zellmembran. Dadurch wird der Abbau von cAMP gehemmt, so dass erhöhte cAMP-Plasmaspiegel die Folge sind. Dies resultiert in einer positiven Inotropie mit direkter venöser und arterieller Dilatation (Inodilatoren: Kontraktilität $\uparrow$ , Vorlast $\uparrow$ , Nachlast $\uparrow$ ) [25]. Phosphodiesterasehemmer reduzieren die myokardiale Wandspannung und vermindern die Sauerstoffaufnahme trotz der Erhöhung der Myokardkontraktilität. Die intravenöse Applikation führt bei Patienten mit kongestivem Herzversagen zu einer Senkung des PAWP und zu einer Steigerung des HZV und verbessert außerdem die diastolische Relaxation des Herzens (positive Lusitropie). Unter Phosphodiesterasehemmern kommt es jedoch häufig zu Herzrhythmusstörungen.

Dosierung:

Amrinon (HWZ 2 - 3 h): kontinuierlich 5 - 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (evtl. 0,75-1,5 mg/kg Bolus)

Enoximon (HWZ 1 - 2 h): kontinuierlich 1,25 - 7,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$   
(evtl. 0,25 -0,5 mg/kg Bolus)

Milrinon (HWZ ca. 1 h): kontinuierlich 0,375 - 0,75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$   
(evtl. 25 - 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Bolus)

Nebenwirkungen: Arterielle Hypotonie (cave: vorbestehende Hypovolämie!), Tachykardie, ventrikuläre und supraventrikuläre Rhythmusstörungen, Perikarditis, Übelkeit und Erbrechen, Leberfunktionsstörungen, Thrombozytopenie. Bei ausgeprägter arterieller Hypotension ist zusätzlich zur Volumengabe evtl. kurzfristig die Gabe eines  $\alpha$ -Agonisten (z. B. Noradrenalin) erforderlich. Die Wirkdauer kann bei Niereninsuffizienz verlängert sein.

Indikation: Kurzfristiger Einsatz bei Herzinsuffizienz mit peripherer Hypoperfusion mit und ohne Kongestion, vor allem wenn Diuretika und Vasodilatoren ineffektiv sind.

Phosphodiesterasehemmer sind aufgrund Inotropiesteigerung auch bei Patienten mit  $\beta$ -Rezeptor-Downregulation wirksam. Ob ihre Verwendung, anders als die der Katecholamine, auch mit einem verschlechterten Outcome im kardiogenen Schock assoziiert ist, ist noch nicht hinreichend geklärt [26]. Deshalb ist Zurückhaltung bei der Indikationsstellung angebracht.

Merke: Vorsicht beim Einsatz von Katecholaminen und Phosphodiesterasehemmern bei der myokardialen Insuffizienz.

## Kalziumsensitizer

Die Kalziumsensitizer (z. B. Levosimendan = Simdax®) führen zu einer verstärkten Empfindlichkeit der kardialen Myofilamente gegenüber der sie umgebenden  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und damit zu einer Zunahme der myokardialen Kontraktilität. Die systolische Myokardfunktion wird ohne eine Steigerung des Energieverbrauchs verbessert [27]. Da im Unterschied zu den Katecholaminen keine erhöhten intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegel auftreten, kommt es nicht zur diastolischen Dysfunktion. Die inotrope Wirkung wird durch eine Inhibition der PDE III verstärkt. Kalziumsensitizer vermitteln durch Inhibition ATP-sensitiver  $\text{K}^{+}$ -Kanäle eine generalisierte Vasodilatation und eine verminderte Kalziumsensitivität in den vaskulären glatten Muskelzellen; hierdurch sinken Pre- und Afterload. Durch die Ökonomisierung der Herzarbeit, eine verbesserte myokardiale Perfusion und eine Protektion der myokardialen Mitochondrien scheinen die Kalziumsensitizer antiischämische Effekte zu haben.

Dosierung: Die Eliminationshalbwertszeit von Levosimendan beträgt etwa 1 Stunde, die seines aktiven Metaboliten OR-1896 jedoch 70 - 80 Stunden. Die Therapie wird häufig mit einem intravenösen Bolus von 6 - 24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  begonnen und dann mit einer kontinuierlichen Infusion von 0,05-0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  weitergeführt. Bei höheren Dosierungen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen (s.u.), ohne dabei zusätzliche positive Effekte zu vermitteln. Im Vergleich zu Katecholaminen wirkt Levosimendan relativ schwach positiv inotrop und muss ggf. mit anderen kardiovaskulär wirksamen Substanzen kombiniert werden. Die Kombination mit niedrig dosiertem Dobutamin kann die positive inotrope Wirkung potenzieren. Um eine übermäßige Vasodilatation zu therapieren, ist eine Kombination mit Noradrenalin sinnvoll [28].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Relevante Nebenwirkungen einer Therapie mit Levosimendan, wie Blutdruckabfall und Tachykardien, sind durch die generalisierte Vasodilatation bedingt. Schwerwiegende Herzrhythmusstörungen wie ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern sind sehr selten. Weitere Nebenwirkungen bei einer chronischen Therapie sind Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit.

Indikation: ALCOS mit systolischer und diastolischer Dysfunktion.

Im Gegensatz zu den im klinischen Alltag weitaus gebräuchlicheren Katecholaminen konnte für Levosimendan im kardiogenen Schock ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [29;30]. Der hohe Preis der Substanz erklärt wahrscheinlich die geringe Verbreitung von Kalziumsensitizern in der täglichen Praxis. Da Levosimendan ein relativ schwaches Inotropikum ist, kann es die konventionelleren Medikamente wahrscheinlich nicht ersetzen, sondern lediglich sinnvoll ergänzen. Erste Studienergebnisse weisen darauf hin, dass Levosimendan auch in der Therapie der septischen Kardiomyopathie vorteilhaft gegenüber Dobutamin sein könnte [31;32].

## Vasopressin und Terlipressin

Arginin-Vasopressin (AVP), auch als antidiuretisches Hormon (ADH) bekannt, ist ein Nonapeptid, das als Prohormon in den magnozellulären Kerngebieten des Nucleus supra-opticus und Nucleus paraventricularis des Hypothalamus synthetisiert wird. An Neurophysine als Trägerproteine gebunden wird es über den Tractus hypothalamo-hypophysialis in den Hypophysenhinterlappen transportiert, wo es in Granula in den Axonendigungen gespeichert wird. Die Regulation der AVP-Freisetzung erfolgt rezeptorgebunden via osmotische und nicht-osmotische Stimuli, wie z. B. Erhöhung der Plasmaosmolalität, Hypovolämie und arterielle Hypotension. Spezifische Vasopressinrezeptoren ( $V_1$ -Rezeptoren) sind in glatten Gefäßmuskelzellen lokalisiert; ihre Stimulation bewirkt eine Vasokonstriktion.  $V_2$ -Rezeptoren befinden sich in den renalen Sammelrohren. Die Aktivierung von  $V_2$ -Rezeptoren bewirkt den Einbau vorgefertigter Wasserkanäle (Aquaporin-2-Kanäle) in die luminale Sammelrohrmembran, wodurch eine Wasserrückresorption bewirkt wird [33]. In der multizentrischen „Vasopressin and Septic Shock Trial“ (VASST) wurde der Einsatz von Vasopressin bei Patienten mit schwerer Sepsis prospektiv evaluiert. In dieser Untersuchung verbesserte AVP zwar nicht das Überleben des Gesamtkollektivs, war aber bei Patienten mit weniger stark ausgeprägter Schocksymptomatik und niedrigerem Noradrenalinbedarf mit einem Überlebensvorteil assoziiert [34]. Eine post hoc-Analyse suggeriert, dass Patienten, die AVP erhalten, gleichzeitig mit niedrig dosierten Kortikosteroiden behandelt werden sollten, da dieser Therapieansatz (im Gegensatz zur AVP-Monotherapie) die Sterblichkeit vermindert [35]. Ebenso wurde berichtet, dass der Einsatz von AVP das Voranschreiten einer Nierendysfunktion bei Patienten mit erhöhtem Risiko, ein Nierenversagen zu entwickeln, verminderte [36].

Aus zahlreichen experimentellen und klinischen Untersuchungen geht hervor, dass die progrediente Sepsis mit einem relativen AVP-Mangel assoziiert ist und das kardiovaskuläre System hypersensibel gegenüber exogenem AVP sowie dessen synthetischen Analogon Terlipressin (Triglycyl-Lysin-Vasopressin; TP) reagiert. Bei septischen Patienten steigert die exogene Zufuhr von AVP und TP zuverlässig den peripheren Gefäßwiderstand und infolgedessen den Blutdruck. Dies ist gerade dann von Bedeutung, wenn die Hypotension, wie es in der Sepsis häufig der Fall ist, mit einer verminderten Ansprechbarkeit der Gefäße gegenüber Katecholaminen einhergeht. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass AVP bei autonomer Insuffizienz möglicherweise das HZV und das  $DO_2$  senkt. Dadurch besteht die Gefahr der Minderversorgung von Organsystemen, was gerade in der Sepsis, die per se mit einem erhöhten metabolischen Umsatz assoziiert ist, kritisch zu



bewerten ist. Ferner konnte in tierexperimentellen Untersuchungen nachgewiesen werden, dass hohe, vasoaktive AVP-Dosen zwar den systemischen Blutdruck erhöhen, jedoch den mikrovaskulären Blutfluss stark kompromittieren. Klinische Studien weisen darauf hin, dass AVP nicht als Ersatz für konventionelle Vasopressoren eingesetzt werden. AVP kann jedoch in niedriger Dosierung (0,01 - 0,067 U/min) im Sinne einer Hormonersatztherapie als Ergänzung dienen [37]. Tierexperimentelle Untersuchungen lassen vermuten, dass die Kombination mit inotrop wirksamen Substanzen vorteilhaft sein könnte [38]. In einer aktuellen klinischen Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass die „first line-Therapie“ mit niedrig dosiertem AVP und TP die Hämodynamik in Patienten mit septischem Schock und adäquater Flüssigkeitstherapie zuverlässig stabilisiert. Im Vergleich zur Standardtherapie mit Noradrenalin war insbesondere der Einsatz von TP mit einer besseren hämodynamischen Stabilität und einer tendenziell verminderten Nierendysfunktion assoziiert [39].

Dosierung: Aufgrund der kurzen HWZ von 10 min (bis 35 min) wird AVP in der Regel kontinuierlich in einer konstanten Infusionsgeschwindigkeit von 0,01 - 0,04 U/min („Hormonersatztherapie“) infundiert. TP kennzeichnet sich durch eine HWZ von ca. 6 Stunden und wird deshalb meistens intermittierend als Bolus (1 mg) appliziert, kann jedoch auch kontinuierlich verabreicht werden.

## **Alternativen für die Zukunft**

Stickstoffmonoxid (NO) spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation des mikrovaskulären Blutflusses. In der Sepsis wird es vermehrt aus Arginin durch die induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase (iNOS) gebildet. Hohe NO-Konzentrationen führen zur Vasoplegie und negativen Inotropie. Obwohl der arterielle Blutdruck nach Applikation von NO-Inhibitoren effektiv gesteigert wird, führte L-Arginin-Methyl-Ester (L-NAME) in einer aktuellen Studie bei Patienten im septischen Schock zu einem verschlechterten Outcome [40].

Metaraminol wirkt auf vaskuläre Adrenorezeptoren direkt sympathomimetisch, hat aber auch indirekte sympatomimetische Eigenschaften. Es ist ähnlich effektiv wie Noradrenalin. Das Neurohormon Endothelin ist der stärkste Vasokonstriktor der zurzeit bekannt ist. Außerdem wirkt Endothelin proarrhythmogen, stimuliert die Freisetzung von Zytokinen, erhöht die vaskuläre Permeabilität und ist ein Mediator einer ischämischen renalen Schädigung. Patienten im kardiogenen Schock haben erhöhte Spiegel dieses Hormons. Tezosentan, ein Endothelin Rezeptorantagonist, führt zur erhöhten myokardialen Kontraktilität und zur verminderten Inzidenz von Arrhythmien. Ob die Substanzen positiv für das Outcome der Patienten sind, wird zur Zeit in klinischen Studien untersucht [41; 42].

Vasodilatoren, vor allem Nitrate und Natriumnitropussid, werden zur Vasodilatation und Nachlastsenkung im kardiogenen Schock eingesetzt. Nesiritide, ein Analogon des Brain Natriuretic Peptide (BNP), ist hier ähnlich effektiv. Die Verwendung von Nesiritide ist sicher, ob sein relativ hoher Preis durch ein verbessertes Outcome gerechtfertigt, ist Gegenstand aktueller Kontroversen [43]. Der Einsatz von Hämoglobinderivaten könnte im distributiven Schock sinnvoll sein, da durch einen NO-bindenden Nebeneffekt die Hämodynamik stabilisiert werden kann. Diese vielversprechende Therapieoption wird gegenwärtig klinisch evaluiert.

## Die Wahl des „geeigneten“ Vasopressors

Noch bis vor wenigen Jahren existierte das Dogma, dass der klinische Einsatz von Noradrenalin als Vasopressor aufgrund negativer Auswirkungen auf die Gewebedurchblutung um jeden Preis zu vermeiden sei.

Bei normovolämen Patienten können wir uns von diesem Dogma verabschieden, da Noradrenalin nach aggressiver Volumentherapie nicht zur Verschlechterung einer Organperfusion oder zur Beeinträchtigung von Organfunktionen führt [44]. Noradrenalin ist effektiver und sein Effekt besser vorherzusagen als die Wirkung von Dopamin [45]. Dopamin führt in der Sepsis nicht zu einer verbesserten Organperfusion; Noradrenalin, ggf. in Kombination mit Dobutamin erscheint hier effektiver zu sein [46]. Wahrscheinlich ist das umfassende Profil unerwünschter Wirkungen (endokrine Störungen, Immunsuppression [47]) dafür verantwortlich, dass der Gebrauch von Dopamin gegenüber anderen Vasopressoren eine erhöhte Mortalität verursacht [48;49]. Obwohl aktuelle US-amerikanische Guidelines immer noch einen Platz für Dopamin in der Vasopressortherapie vorsehen, jedoch wirkungsvolle „bessere“ Alternativen verfügbar sind, raten die Autoren vor dem Hintergrund aktueller Literatur von seinem Einsatz dringend ab.

Merke: Dopamin ist nicht renoprotektiv! Sein Einsatz verhindert kein Nierenversagen oder eine Hypoperfusion eines anderen Organsystems, sondern führt zu mehr Herzrhythmusstörungen im Vergleich zu Noradrenalin.

Da Adrenalin keine eindeutigen Vorteile der Kombinationstherapie Noradrenalin/Dobutamin bietet, aber eventuell eine Organperfusion vermindert und den myokardialen Sauerstoffverbrauch erhöht, sollte die Anwendung nur bei Therapierefraktarität gegenüber anderen Vasokonstriktoren erfolgen [23; 50].

Vasopressin kann in Kombination mit Dobutamin und Noradrenalin in der Sepsis eingesetzt werden, wenn durch Noradrenalin in hoher Dosis keine ausreichende Stabilisierung der Hämodynamik erreicht werden kann.

Merke: Nach Sicherstellen einer Normovolämie ist Noradrenalin der Vasopressor der Wahl zur Stabilisierung des systemischen Blutdrucks bei septischen Patienten. Die Kombination von Noradrenalin mit Dobutamin ist sinnvoll, um eine simultane Steigerung von MAP und HZV zu bewirken.

## Kortikosteroide

Da es im Rahmen einer progredienten Sepsis zur relativen Nebennierenrindeninsuffizienz mit konsekutiver Verschlechterung der hämodynamischen Insuffizienz kommen kann, erscheint es rational, Kortikosteroide zu verabreichen, um eine hormonale Homöostase zu re-etablieren. Da die Kortisolbestimmung im Plasma und somit auch ein ACTH-Test bei kritisch kranken Patienten zur Zeit nicht ausreichend valide durchgeführt werden kann, können weder Kortisolspiegel noch ACTH-Test als diagnostisches Hilfsmittel zur Diagnosesicherung der (relativen) Nebennierenrinden-Insuffizienz bei dieser Patientengruppe empfohlen werden. Während die hochdosierte Gabe von Methylprednisolon von 4 x täglich 30 mg/kg mit keinem Überlebensvorteil im septischen Schock assoziiert ist und Komplikationen wie Wundheilungsstörungen und Neuropathien vermehrt auftreten (hochdosierte Kortikoidtherapie ist obsolet!), erscheint niedrig dosiertes Hydrokortison von potenziellem therapeutischen Nutzen zu sein. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Hydrokortison (240 mg über 7 Tage) bei Patienten im septischen Schock die Katecholamininfusion bei stabilisiertem Blutdruck reduziert werden kann. Ob die Patienten trotz dieses vom Intensivmediziner gerne gesehenen unmittelbaren Effektes im Sinne eines Überlebensvorteils profitieren, ist jedoch fraglich. Eine

2008 publizierte multizentrische Studie [51] zeigte, dass Patienten, die Hydrokortison im septischen Schock erhielten, weder im Sinne eines Letalitätsvorteils, noch eines Morbiditätsvorteils profitieren, auch wenn das Weaning der Vasopressoren schneller erfolgte. Die aktuellen Leitlinien zur Therapie des septischen Schocks empfehlen deshalb einen zurückhaltenden Einsatz von Hydrokortison [23]. Da Kortikoide bei Patienten mit ausreichender Nebennierenfunktion möglicherweise mehr Schaden als Nutzen bringen können [52] und hohe Plasmakortisolspiegel mit schlechteren Überlebenschancen einher gehen, sollte die generelle, undifferenzierte Kortikoidgabe bei hämodynamisch instabilen Patienten unterbleiben. Wenn Hydrokortison eingesetzt wird, so sollte es über mindestens 7 Tage gegeben werden, um die Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens eines septischen Schocks zu verringern.

Merke: Auch wenn der Katecholaminbedarf nach Hydrokortisongabe sinkt und sich der Blutdruck stabilisiert, darf nicht außer Acht gelassen werden, dass Kortikoide ihre eigenen Nebenwirkungen haben! Ob Patienten im septischen Schock von Hydrokortison im Sinne eines Überlebensvorteils profitieren, ist derzeit ungewiss und Gegenstand aktueller Untersuchungen.

## Fazit für die Praxis

Für die effektive Kreislauftherapie eines Patienten mit arterieller Hypotonie ist ein zielgerichtetes, schnelles Vorgehen wichtig, das sich an Variablen der systemischen und regionalen Perfusion orientiert. Da die Therapie mit Inotropika und vasoaktiven Substanzen lediglich symptomatisch ist und das Krankheitsbild potenziell negativ beeinflussen kann (cave: myokardialer Sauerstoffverbrauch), muss immer versucht werden, die Ursache der Erkrankungen zu behandeln und die Medikamente nur zum Überbrücken eines kritischen Zustandes zu applizieren.

Ist eine myokardiale Insuffizienz Grund einer hämodynamischen Entgleisung, so kann mit Inotropika sowie Vor- und Nachlastsenkern therapiert werden. Levosimendan hat als einziges Inotropikum positive Effekte auf die Krankheitsprognose und erscheint gegenüber klassischen Katecholaminen und Inodilatoren Vorteile zu bieten. Im maldistributiven Schock stellt - nach suffizienter Volumentherapie - Noradrenalin den Vasopressor der ersten Wahl dar. Bei vermindertem HZV bzw. erniedrigter  $ScvO_2$  ist die Gabe von Dobutamin, ggf. in Kombination mit Noradrenalin, indiziert. Dopamin hat als „Renoprotektivum“ oder Vasopressor keine Indikation in der intensivmedizinischen Therapie. Die Indikation zur Applikation von Hydrokortison zur hämodynamischen Stabilisierung sollte sehr zurückhaltend gestellt werden. Der Einsatz von niedrig dosierten Vasopressinanaloga erscheint sinnvoll, wenn sich die Hämodynamik nicht durch konventionelle Vasopressoren stabilisieren lässt. Wenn AVP eingesetzt wird, sollte zeitgleich niedrig dosiertes Hydrokortison verabreicht werden.

## Literatur

1. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al.: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32: 1928-1948
2. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, et al.: Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998; 89: 1313-1321
3. 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
4. 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
5. Vignon P: Hemodynamic assessment of critically ill patients using echocardiography Doppler. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 227-234
6. Pinsky MR, Vincent JL: Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Crit Care Med* 2005; 33: 1119-1122
7. Rauch H, Motsch J, Bottiger BW: Newer approaches to the pharmacological management of heart failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 75-81
8. Ince C, Sinaasappel M: Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999; 27: 1369-1377
9. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, et al.: Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32: S455-S465
10. 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
11. 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
12. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, et al.: Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998; 89: 1313-1321
13. Vincent JL, Piagnerelli M: Transfusion in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: S96-S101
14. Theilmeier G, Booke M: Norepinephrine in septic patients--friend or foe? *J Clin Anesth* 2003; 15: 154-158
15. Reinelt H, Radermacher P, Fischer G, et al.: Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology* 1997; 86: 818-824
16. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al.: Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005; 33: 780-786
17. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, et al.: Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32: S455-S465
18. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al.: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356: 2139-2143
19. Kellum JA, Decker M: Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1526-1531
20. Debaveye YA, Van den Berghe GH: Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 2004; 98: 461-468
21. Van den Berghe G, de Zegher F: Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996; 24: 1580-1590
22. Debaveye YA, Van den Berghe GH: Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 2004; 98: 461-468
23. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al.: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327
24. Rauch H, Motsch J, Bottiger BW: Newer approaches to the pharmacological management of heart failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 75-81
25. Lehtonen LA, Antila S, Pentikainen PJ: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 187-203
26. Sharma M, Teerlink JR: A rational approach for the treatment of acute heart failure: current strategies and future options. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 254-263
27. Toller WG, Stranz C: Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 2006; 104: 556-569
28. Sharma M, Teerlink JR: A rational approach for the treatment of acute heart failure: current strategies and future options. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 254-263
29. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al.: Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-1432
30. Follath F, Cleland JG, Just H, et al.: Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202

31. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al.: Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 638-644
32. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med.* 2006; 34:2287-2293.
33. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al.: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120: 989-1002
34. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al.: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 877-887
35. Russell JA, Walley KR, Gordon AC, et al.: Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med.* 2009; 37: 811-818
36. Gordon AC, Russell JA, Walley KR, et al.: The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med* 2010; 36: 83-91
37. Delmas A, Leone M, Rousseau S; et al.: Clinical review: Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Crit Care* 2005; 9: 212-222
38. Westphal M, Sielenkamper AW, Van Aken H; et al.: Dopexamine reverses the vasopressin-associated impairment in tissue oxygen supply but decreases systemic blood pressure in ovine endotoxemia. *Anesth Analg* 2004; 99: 878-885
39. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al.: Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 2009; 13: R130
40. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, et al.: Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 21-30
41. Sharma M, Teerlink JR: A rational approach for the treatment of acute heart failure: current strategies and future options. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 254-263
42. Natalini G, Schivalocchi V, Rosano A, et al.: Norepinephrine and metaraminol in septic shock: a comparison of the hemodynamic effects. *Intensive Care Med* 2005; 31: 634-637
43. Sharma M, Teerlink JR: A rational approach for the treatment of acute heart failure: current strategies and future options. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 254-263
44. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, et al.: Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32: S455-S465
45. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al.: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103: 1826-1831
46. Ruokonen E, Parviainen I, Uusaro A: Treatment of impaired perfusion in septic shock. *Ann Med* 2002; 34: 590-597
47. Debaveye YA, Van den Berghe GH: Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 2004; 98: 461-468
48. Martin C, Viviani X, Leone M, et al.: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2758-2765
49. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al.: Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006; 34: 589-597
50. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, et al.: Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32:S455-S465
51. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al.: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111-124
52. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al.: Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004; 329: 480

