

Aktuelle Konzepte zur Reduktion der Mortalität bei schwerer Sepsis und Multiorganversagen*

Current concepts for the reduction of mortality in severe sepsis and multiple organ failure

A. Sablotzki¹, T. Klöss², J. Radke¹ und S. Grond¹

¹ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg, Halle/Saale (Direktor: Prof. Dr. J. Radke)

² Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin, Allgemeines Krankenhaus Harburg, Hamburg (Chefarzt: PD Dr. T. Klöss)

Zusammenfassung: Nach einer langen Zeit der Stagnation konnten in den letzten Jahren beträchtliche Fortschritte bei der Entwicklung therapeutischer Konzepte zur Reduktion der Mortalität bei Sepsis und septischem Schock erreicht werden. Einige der Interventionen zielen auf die Modulation oder Unterbrechung der Sepsis-Kaskade, um dadurch die Ursachen des folgenden Multiorganversagens auszuschalten (z.B. TNF-alpha-Antikörper, High-Flow-Hämofiltration, Anti-Elastasen, Modulatoren der Gerinnung), andere setzen den Schwerpunkt auf die Optimierung der intensivmedizinischen Maßnahmen. In der folgenden Übersichtsarbeit werden vier aktuelle Konzepte vorgestellt, die auf dem diesjährigen Kongreß der Society of Critical Care Medicine (SCCM, San Antonio/Texas, USA, 28.01. - 02.02.2003) als besonders geeignet beschrieben wurden, die inakzeptabel hohe Mortalität der Sepsis nachhaltig zu senken.

Summary: In the past few years, considerable progress has been made in the development of therapeutic concepts to reduce mortality in sepsis and septic shock.

Some of these approaches attempt to modulate or interrupt the cascade effects of sepsis in order to stop the causes of multiple organ failure (e.g. TNF-alpha antibodies, high-flow haemofiltration, antielastases, modulators of coagulation), while others focus on the improvement of ICU management of organ dysfunction. This review reports about four new concepts, presented on the 32nd Congress of the Society of Critical Care Medicine (SCCM, San Antonio/Texas, USA, 28th January – 2nd February 2003) as very apt and promising new interventions for the ICU setting to decrease the unacceptably high mortality rate in patients with severe sepsis.

Schlüsselwörter: Sepsis – Mortalität – Multiorganversagen – Drotrecogin Alfa, Aktiviert – Kortikosteroide – Insulin

Key Words: Sepsis – Mortality – Multiple Organ Failure – Drotrecogin Alfa Activated – Corticosteroids – Insulin.

Einleitung

In den letzten Jahren hat sich die schwere Sepsis zur zehnthäufigsten Todesursache in den USA entwickelt (16). Mit einer durchschnittlichen Mortalität von 28 - 50% ist sie damit für den Tod von mehr als 215.000 Patienten pro Jahr allein in den USA verantwortlich (2). Ursächlich für die steigende Inzidenz der schweren Sepsis zeichnet eine ganze Zahl verschiedener Einflußfaktoren, wie beispielsweise die Ausweitung chirurgischer Indikationen, die mit dem steigenden Alter der Patienten zunehmende Zahl an Begleiterkrankungen und das erweiterte Spektrum an invasivdiagnostischen Maßnahmen.

Unter ökonomischen Gesichtspunkten nimmt die Therapie der schweren Sepsis ebenfalls eine herausragende Stellung ein: In einer retrospektiven Analyse von 385 Patienten mit schwerer Sepsis an den Universitäten Göttingen, Jena und Halle/Wittenberg aus den Jahren 1997 - 2000 wurden die Kosten pro behandeltem Patient mit 23.297 ± 18.631 Euro ermittelt, interessanterweise verursachten dabei die überle-

benden Patienten deutlich weniger Kosten als die versterbenden (26). Die Gesamtkosten belaufen sich in Deutschland pro Jahr auf 1,0 - 2,2 Mrd. Euro, das sind 19 - 42% der Gesamtkosten deutscher Intensivstationen (26).

Die genannten Gründe machen es zwingend erforderlich, die schwere Sepsis stärker in den Mittelpunkt unserer intensivmedizinischen Bemühungen zu stellen und standardisierte, evidenzbasierte Therapiekonzepte zu entwickeln und in die vorhandenen Behandlungskonzepte zu integrieren. Die vorliegende Übersichtsarbeit berichtet über die vom 28.01. - 02.02.2003 auf dem diesjährigen Kongreß der Society of Critical Care Medicine (SCCM) in San Antonio Texas vorgestellten Konzepte zur Therapie von schwerer Sepsis

* Zusammenfassung der Vorträge zur evidenzbasierten Therapie der Sepsis auf dem 32. Congress of the Society of Critical Care Medicine, San Antonio, Texas, 28.01. - 02.02.2003.

und Multiorgan-Insuffizienz, die sich unter evidenzbasierten Gesichtspunkten als wirksam erwiesen haben.

Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock – Definitionen

Nachdem über viele Jahrzehnte hinweg die Definition der Sepsis keinerlei einheitlichen Kriterien unterlag, empfahlen die Mitglieder der Consensus Conference des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) 1992 erstmalig standardisierte Definitionen (Tab. 1) (10). Mit diesen Empfehlungen sollte die klinische Diagnostik vereinfacht und eine verbesserte Vergleichbarkeit erhobener Daten geschaffen werden. Die Mitglieder der Consensus Conference waren sich aber auch darüber im klaren, daß hiermit keine "perfekte Terminologie" geschaffen werden konnte.

Intensivierte Insulintherapie

Hyperglykämische Episoden, hervorgerufen durch eine Insulinresistenz in Leber und Muskulatur, sind bei kritisch kranken Patienten häufig anzutreffen, auch wenn kein vorbestehender Diabetes bekannt ist. Dieses kann als adaptiver Prozeß angesehen werden, um mehr Glukose für Hirn, Blut und Wundheilung bereitzustellen, und wird im allgemeinen nur dann behandelt, wenn der Blutzuckerspiegel das Normalmaß um ein Erhebliches übersteigt.

Mehrere Autoren wiesen in den letzten Jahren jedoch darauf hin, daß eine ausgeprägte Hyperglykämie durchaus zu Komplikationen führen kann (14, 22). Bei diabetischen Patienten mit akutem Myokardinfarkt konnte erstmalig gezeigt werden, daß eine dauerhafte Reduktion der Blut-Glukosespiegel unter 215 mg/dl (11,9 mmol/l) die Langzeit-Überlebensrate signifikant verbessert (20). Darüber hinaus konnte auch bei nicht-diabetischen Patienten gezeigt werden, daß hohe Serumspiegel des "insulin-like growth factor-binding protein 1" (Ausdruck einer fehlenden Ansprechbarkeit von Hepatozyten auf Insulin) als Prädiktoren einer erhöhten Mortalität angesehen werden können (27).

Die Arbeitsgruppe um *van den Berghe* stellte die Hypothese auf, daß eine Hyperglykämie oder ein relativer Insulinmangel auf direktem oder indirektem Wege zur Prädisposition für Komplikationen im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung führt, und überprüfte diese These anhand einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Untersuchung an insgesamt 1.548 Intensivpatienten. Mit einer intensivierten Insulintherapie, mit der Blut-Glukosespiegel innerhalb der ersten sechs intensivmedizinischen Behandlungsstunden auf Werte unterhalb von 110 mg/dl (< 6,1 mmol/l) eingestellt wurden, gelang es, die Mortalität der so behandelten kritisch

kranken Patienten einer chirurgischen Intensivstation signifikant zu senken (28). Die Analyse der Daten zeigt, daß hauptsächlich die Patienten von der Therapie profitierten, die länger als fünf Tage auf der Intensivstation behandelt werden mußten und bei denen ein septischer Fokus als Ursache des Multiorganversagens nachgewiesen werden konnte (Tab. 2). Dabei war es erstaunlicherweise ohne Belang, ob die Patienten einen vorbestehenden Diabetes hatten oder nicht.

Zusätzlich konnte gezeigt werden, daß auch die Inzidenz schwerer Komplikationen deutlich gesenkt werden konnte; so war die Beatmungszeit, die Rate an Nierenersatzverfahren, der Transfusionsbedarf und der Antibiotikaverbrauch in der Gruppe der Patienten mit intensivierter Insulintherapie signifikant geringer (28).

Die exakten pathophysiologischen Mechanismen, die der nachhaltigen Reduktion von Mortalität und Morbidität zugrundeliegen, können zur Zeit noch nicht sicher angegeben werden; insbesondere kann zwischen den Effekten erniedrigter Blutglukosespiegel oder erhöhter Insulinspiegel nicht unterschieden werden. Als mögliche Ursachen müssen Einflüsse auf die Funktion immunkompetenter Zellpopulationen und des Endothels sowie der zellulären Integrität (Sepsis, Nierenversagen, Antibiotikaverbrauch) ebenso diskutiert werden wie die Vermeidung von Polyneuropathien (Beatmungszeit) (9, 15, 23). Ein Beleg für das Letztere ist in dem Ergebnis zu sehen, daß im Rahmen der Studie eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Glukosespiegel und dem Auftreten von Polyneuropathien aufgezeigt werden konnte.

Insgesamt kann anhand der Ergebnisse dieser Studie das Konzept der intensivierten Insulintherapie für die Intensivmedizin und insbesondere für Patienten, für die ein längerer Intensivaufenthalt absehbar ist, nachhaltig empfohlen werden.

Drotrecogin alfa (aktiviert) – Xigris®

In den letzten Jahren wurden die Zusammenhänge zwischen inflammatorischen Erkrankungen und dem Gerinnungssystem immer intensiver untersucht. Die Patienten mit letalem Ausgang der Sepsis zeigten dabei eine deutlich verstärkte Aktivierung der Gerinnung bei gleichzeitiger Inhibierung der Fibrinolyse (19). Die enge Verflechtung von Inflammation und Gerinnung wird heute als einer der zentralen pathophysiologischen Faktoren für die Initiierung und Aufrechterhaltung von Organinsuffizienzen in der Sepsis angesehen (21).

Das daraus entstandene therapeutische Konzept, über eine Modulation der Gerinnung den Verlauf einer schweren Sepsis günstig zu beeinflussen, ist mittlerweile in zahlreichen großen, multizentrischen, randomisierten Studien überprüft worden (PROWESS/rekombinantes humanes aktiviertes Protein C, OPTI-

Tabelle 1: Definitionen der ACCP/SCCM Consensus Conference (nach 10).**Infektion:**

Mikrobiologisches Phänomen, charakterisiert durch eine inflammatorische Antwort auf die Gegenwart von Mikroorganismen oder die Invasion von diesen Organismen in normalerweise sterile Gewebe.

Bakteriämie:

Gegenwart von lebensfähigen Bakterien im Blut.

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS):

Systemische inflammatorische Antwort auf eine Vielzahl verschiedener klinischer Insulte, charakterisiert durch zwei oder mehr der folgenden Kriterien:

- Temperatur > 38° C oder < 36° C
- Herzfrequenz > 90 Schläge/Minute
- Atemfrequenz > 20/Minute oder pCO₂ < 32 mmHg
- Leukozyten > 12.000/mm³, < 4000/mm³ oder > 10% unreife Formen

Sepsis:

Die systemische Antwort auf eine vermutete oder nachgewiesene Infektion, einhergehend mit mindestens zwei der beschriebenen SIRS-Kriterien.

Schwere Sepsis:

Sepsis, einhergehend mit einer akuten Dysfunktion eines oder mehrerer Organsysteme.

Septischer Schock:

Sepsis mit Hypotension, die trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution persistiert und mit klinischen Perfusionsstörungen (Laktatazidose, Oligurie, mentale Alterationen) einhergeht.

MIST/rekombinanter humaner tissue-factor-pathway-inhibitor, KYBERSept/AT-III), jedoch konnte nur im Rahmen der Therapie mit aktiviertem Protein C (24µg/kgKG/h für 96 Stunden) die Mortalität der Sepsis signifikant gesenkt werden (7).

Die Wirkungen von Drotrecogin alfa (aktiviert) sind vielfältig: Die Gerinnungsinhibition umfaßt eine Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa sowie die Inhibierung der Thrombinbildung. Darüber hinaus wird die Inaktivierung des PAI-1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1) als einer der entscheidenden wirkungsvermittelnden Mechanismen angesehen (Abb. 1). Weiterhin läßt sich in vivo eine Verminderung der IL-6 Expression und in vitro die Synthesehemmung zahlreicher anderer proinflammatorischer Zytokine nachweisen.

Mittlerweile sind über die PROWESS-Studie hinaus auch die Daten der nachfolgenden offenen multizentrischen Studie (ENHANCE) mit Drotrecogin alfa (aktiviert) weitgehend analysiert und bestätigen die guten Therapieergebnisse. Die Mortalität der mit Drotrecogin alfa (aktiviert) in allen durchgeführten Studien behandelten Patienten mit schwerer Sepsis, einem Apache II-Score ≥ 25 und Mehrorganversagen betrug 25,3% (706/2.786) und bestätigt die Ergebnisse der PROWESS-Studie, in der die Mortalität der behandelten Patienten bei 25,1% lag (236/940) (6). Eine Therapie mit Drotrecogin alfa (aktiviert) reduziert damit das absolute Risiko zu sterben um 6,1%, das relative Risiko wird um 19,4% reduziert (7). Die "number needed to treat (NNT)", also die Zahl der Patienten, die behandelt werden muß, um einen Tod zu verhindern, liegt bei Xigris mit 16 deutlich günstiger

Tabelle 2: Ergebnisse der intensivierten Insulintherapie (28).

Mortalität	Konventionelle Insulintherapie (n = 783)	Intensivierte Insulintherapie (n = 765)	p-Wert
Gesamt ICU	63/783 (8,0%)	35/765 (4,6%)	0,005
ICU-Dauer < 5 Tage	14/783 (1,8%)	13/765 (1,7%)	0,9
ICU-Dauer > 5 Tage	49/243 (20,2%)	22/208 (10,6%)	0,005
MOV mit Sepsis	33	8	0,02

Anzeige Fresenius
Kabi von
gesonderter Datei
belichten

Achtung Logo mit
Unterschrift:
Caring for Life

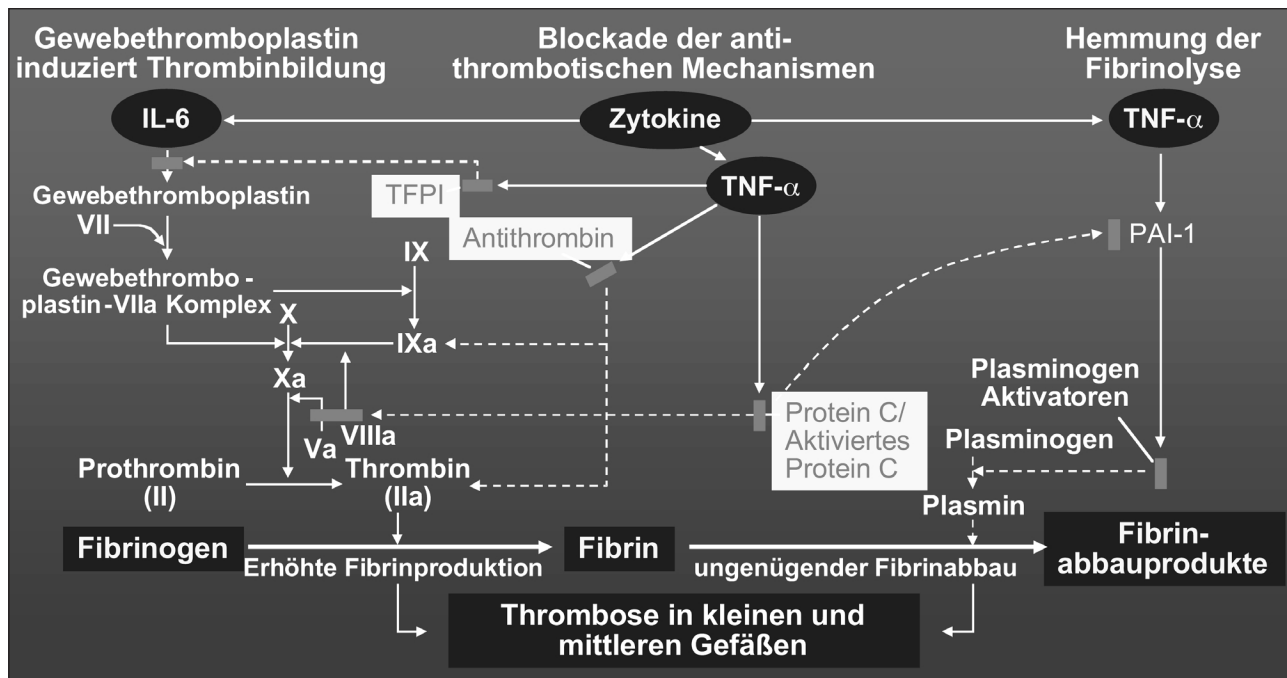


Abbildung 1: Einfluß von Gerinnungsmodulatoren auf die Gerinnungskaskade (mit freundlicher Genehmigung der Lilly Deutschland AG).

als z.B. bei der ISIS-2 Studie, nach der 36 Patienten mit Streptokinase behandelt werden müssen (NNT = 36), um einen kardiovaskulären Tod zu verhindern (17).

In der Analyse der Langzeitdaten konnte gezeigt werden, daß auch noch drei Monate nach der Behandlung mit Drotrecogin alfa (aktiviert) die Überlebensrate der behandelten Patienten signifikant höher war als die der Placebogruppe (Abb. 2) (1).

Die Analyse der Effektivität von Drotrecogin alfa (aktiviert) hinsichtlich verschiedener Subgruppen (z.B. Alter, Geschlecht, Apache-II-Score, Zahl der Organversagen, Art der Infektion oder des Mikroorganismus) zeigt durchgängig signifikante Verbesserungen. Dabei war die Reduzierung des relativen Risikos zu sterben unabhängig von der Protein-C-Serumkonzentration vor Beginn der Behandlung; somit ist es nicht notwendig, Protein-C-Spiegel zu bestimmen, um mögliche "Responder" zu verifizieren (7).

Bei den aufgetretenen, unerwünschten Wirkungen standen entsprechend des Wirkungsmechanismus der Substanz die Blutungskomplikationen im Vordergrund, welche in der überwiegenden Zahl aber mit der Durchführung invasiver Prozeduren assoziiert waren. Insgesamt kam es bei 2,5% der Patienten (71/2.786) zu schweren Blutungskomplikationen (gegenüber 1% in der Placebogruppe), in 5 der 13 Fälle von intrazerebralen Hämorrhagien waren diese mit einer Thrombozytenzahl $< 30.000/\text{mm}^3$ vergesellschaftet (7).

Von besonderem Interesse waren die Auswertungen des unabhängigen Surgical Evaluation Committee, das sich speziell mit den Ergebnissen der Anwendung von Drotrecogin alfa (aktiviert) bei chirurgischen Pati-

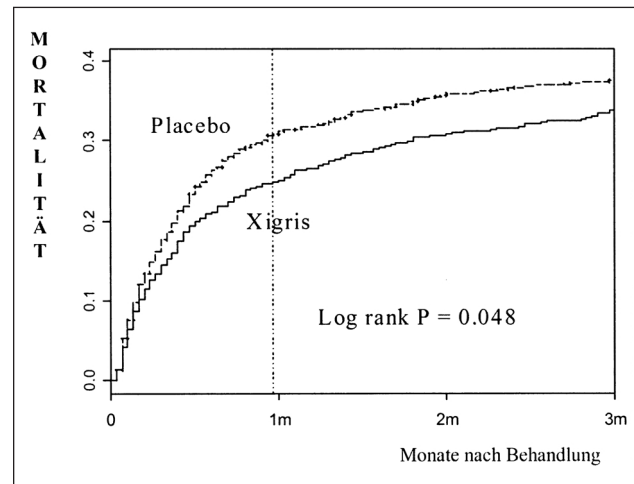


Abbildung 2: Mortalität der Placebo- und Behandlungsgruppe im Zeitraum von drei Monaten nach Beginn der Therapie mit Drotrecogin alfa (aktiviert) (mit freundlicher Genehmigung der Lilly Deutschland AG).

enten beschäftigte. In die Analyse gingen insgesamt 474 Patienten ein, das sind 28% der im Rahmen der PROWESS-Studie behandelten Patienten (Tab. 3).

Die Analyse der Ausgangsdaten zeigt dabei, daß die chirurgischen Patienten signifikant häufiger Vasopressoren und mechanische Beatmung benötigten und eine höhere Zahl an Organinsuffizienzen zu Beginn der Behandlung aufwiesen. Im Gegensatz zu den nicht-chirurgischen Patienten, bei denen die Lunge der häufigste Ausgangsort der Infektion war, standen bei den chirurgischen Patienten eindeutig die intra-abdominellen Infektionen im Vordergrund.

Tabelle 3: Chirurgische Patienten – Surgical Evaluation Committee
Biometrische Daten und Basis-Charakteristika der Patienten.

Parameter	Chirurgische Patienten (n = 474)	Nicht-chirurgische Patienten (n = 1216)	p-Wert
Geschlecht			
männl. (n)	261 (55,1%)	703 (57,8%)	
weibl. (n)	213 (44,9%)	513 (42,2%)	
Alter (a ± SE)	62,5 ± 0,7	59,8 ± 0,8	0,002
Schweregrad			
Vasopressoren (n)	315 (66,5%)	742 (61%)	0,04
Beatmung (n)	432 (91,1%)	843 (69,3%)	< 0,001
Apache II (mw ± SE)	23,5 ± 0,36	25,3 ± 0,22	< 0,001
Ausgangslabor			
IL-6 (median)	599,5	418,5	< 0,001
% Protein-C-Aktivität	41	50	< 0,001
Organdysfunktionen			
Gesamtzahl (mw ± SE)	2,6 ± 0,05	2,3 ± 0,03	< 0,001
Thrombopenie (n)	94 (19,8%)	174 (14,3%)	0,005
Renal (n)	237 (50%)	473 (38,9%)	< 0,001
metabol. Azidose (n)	193 (40,7%)	388 (31,9%)	< 0,001
Infektionsquelle			
Lunge (n)	95 (20,3%)	790 (67,5%)	< 0,001
Intraabdominell (n)	295 (63%)	68 (5,8%)	< 0,001
Urogenital (n)	23 (4,9%)	179 (15,3%)	< 0,001

Obwohl die Anwendung von Drotrecogin alfa (aktiviert) in der Gesamtpopulation der chirurgischen Patienten zu einer Reduktion des absoluten Risikos führt, zeigt die Analyse der verschiedenen Subgruppen, daß insbesondere abdominal- und kardiochirurgische Patienten am ehesten von der Behandlung profitieren (Tab. 4).

Gerade bei der Anwendung von Drotrecogin alfa (aktiviert) bei chirurgischen Patienten ist das Sicherheitsprofil der Substanz von besonderem Interesse. Dabei zeigte sich, daß nur während der 96-stündigen

Behandlungsphase mit Drotrecogin alfa (aktiviert) signifikant mehr Blutungsereignisse auftraten als in der Placebogruppe (3,1% vs. 0%, p = 0,006), jedoch führte keines dieser Blutungsereignisse zum Tod. Betrachtet man den gesamten 28-Tage-Zeitraum, so unterschieden sich die Blutungsereignisse zwischen Behandlungs- und Placebogruppe nicht signifikant (3,5% vs. 1,6%).

Zusammenfassend kann anhand der vorhandenen Daten von 2.786 mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten festgestellt werden, daß die

Tabelle 4: Chirurgische Patienten – Surgical Evaluation Committee: Sterblichkeit der chirurgischen Subgruppen.

Subgruppe	Anzahl N	Sterblichkeit in % drotrecogin alfa (aktiviert)	Placebo	Absolute Risikoreduktion in %
PROWESS gesamt	1690	24,7	30,8	6,1
Chirurgische Patienten gesamt	474	28,1	31,3	3,2
Abdominalchirurgie	315	21,5	30,6	9,1
Kardiochirurgie	17	20,0	25,0	5,0

Mortalität der schweren Sepsis durch den kombinierten antithrombotischen, profibrinolytischen und anti-inflammatorischen Wirkungsmechanismus der Substanz signifikant gesenkt werden kann. Bei einem vertretbaren Blutungsrisiko konnte die Reduktion des Risikos, an der Sepsis zu versterben, nun auch für Patienten mit intraabdominellen Infektionen und kardiochirurgische Patienten bestätigt werden.

Niedrig dosierte Kortikosteroide

Der Stellenwert von Kortikoiden wurde in den vergangenen Jahren sehr kontrovers diskutiert. Einige gut konzipierte, randomisierte und kontrollierte Multizenterstudien konnten keine Vorteile einer Steroid-Therapie im Hinblick auf die Mortalität aufzeigen (12, 18). Dabei sind allerdings ausschließlich hohe Dosen über einen kurzen Zeitraum hinweg appliziert worden. Trotz dieser enttäuschenden Ergebnisse gibt es immer noch genügend Gründe, über die Anwendung von Kortikosteroiden in der Sepsis nachzudenken, denn eine relative Nebennierenrinden-Insuffizienz ist bei septischem Schock in 50 - 75% anzutreffen (4). Darüber hinaus gibt es eine ganze Reihe von Hinweisen, daß Sepsis und septischer Schock von einer ausgesprochenen Kortikoid-Resistenz peripherer Gewebe gekennzeichnet sind (11). Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die Gabe moderater Steroid-Dosen die zelluläre Sensitivität gegenüber Vasopressoren verbessert (8).

In einer multizentrischen, randomisierten und kontrollierten französischen Studie an 300 Patienten wurde daraufhin untersucht, ob eine moderate Kortikosteroid-Therapie das Überleben bei Patienten mit septischem Schock und NNR-Insuffizienz beeinflussen kann. Patienten, die auf den ACTH-Test nicht mit einem adäquaten Anstieg der Kortisolspiegel reagierten (Non-Responder), wiesen dabei eine signifikant höhere Überlebensrate unter der Steroid-Substitution auf (3).

Die Substitution von niedrig dosiertem Hydrokortison (50 mg Hydrokortison i.v. alle 6 h + 50µg Fludrokortison p.o. für 7 Tage) sollte demnach bei refraktärem septischen Schock erwogen werden, insbesondere bei Nachweis einer relativen NNR-Insuffizienz.

Dazu wird ein ACTH-Test vor Beginn der Therapie empfohlen.

Early Goal-Directed Therapy of Sepsis (EGDT)

An der Entwicklung vom systemischen Inflammations-Syndrom (SIRS) bis hin zum schweren septischen Schock haben die Veränderungen der systemischen Zirkulation entscheidenden Anteil: Intravaskuläre Volumenverschiebungen, periphere Vasodilatation, Myokarddepression und ein gesteigerter Metabolismus führten zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch mit der Konsequenz einer globalen Gewebhypoxie (5). Die Arbeitsgruppe um *Emanuel Rivers* propagiert deshalb bereits in der Frühphase des septischen Geschehens eine definierte Behandlungsstrategie, die eine zielorientierte ("goal-directed") Beeinflussung von kardialer Kontraktilität sowie Vor- und Nachlast beinhaltet, um eben eine solche Balance zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch zu gewährleisten. Als Zielgrößen der therapeutischen Interventionen werden gemischtenvenöse Sauerstoffsättigung, arterielle Laktatkonzentration, Basendefizit und pH genannt (13). Alternativ zu den Fällen, in denen ein Pulmonalarterienkatheter nicht verwendet werden kann, scheint auch die zentral-venöse Sauerstoffsättigung einen hinreichenden Informationsgehalt zu haben (24).

Rivers und die "Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group" haben nun in einer prospektiven, randomisierten Studie an 263 Patienten untersucht, ob eine frühzeitige zielgerichtete Standardtherapie das Auftreten von Multiorganinsuffizienz und die Mortalität beeinflussen kann (Therapie-Algorithmus) (Abb. 3).

Die Ergebnisse zeigen eindrucksvoll, daß die Mortalität der Patienten unter der zielgerichteten Therapie signifikant niedriger war als die unter der Standardtherapie, dies gilt sowohl für die 28- wie auch die 60-Tage-Mortalität (Tab. 5) (25). Diese Ergebnisse resultieren hauptsächlich aus der Tatsache, daß die nach den Richtlinien der zielgerichteten Therapie behandelten Patienten innerhalb der ersten sechs

Tabelle 5: Ergebnisse der "Early Goal-Directed Therapy of Sepsis" (nach 25).

Mortalität	Standard-Therapie (n = 133)	Early goal-directed Therapie (n = 130)	p-Wert
Gesamt (In-Hospital)	59 (46,5 %)	38 (30,5 %)	0,009
28-Tage-Mortalität	61 (49,2 %)	40 (33,3 %)	0,01
60-Tage-Mortalität	70 (56,9 %)	50 (44,3 %)	0,03
rapides Herzversagen	25/119 (21 %)	12/117 (10,3 %)	0,02

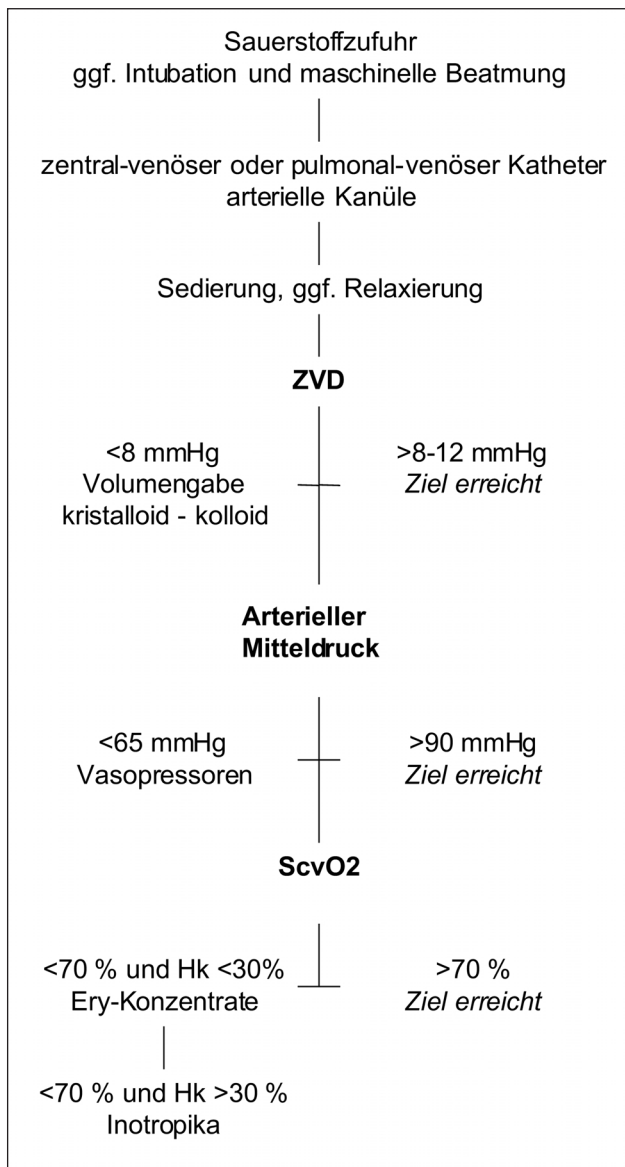


Abbildung 3: Therapie-Algorithmus der "Early Goal-Directed Therapy" (aus 25).

Behandlungsstunden signifikant mehr Volumen, mehr Erythrozytenkonzentrate und mehr positiv inotropen Support erhielten. Zusammenfassend belegen die Ergebnisse dieser Studie den hohen Stellenwert einer möglichst standardisierten und aggressiven Kreislauftherapie in der Frühphase der Sepsis.

Literatur

1. *Angus D*: Measuring sepsis mortality: predictors of short- and long-term outcome in severe sepsis. Global Medical Conference (Vortrag), 32nd Congress of the Society of Critical Care Medicine, San Antonio, Texas, 29.01.2003
2. *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: 1303-10
3. *Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troché G,*

Chaumet-Riffaut P, Ballissant E: Effect of a treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-71

4. *Annane D, Sébille V, Troché 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: 1038-45

5. *Beal AL, Cerra FB*: Multiple organ failure syndrome in the 1990s: systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994; 271: 226-33

6. *Bernard GR*: Drotrecogin alfa (activated). safety update. Global Medical Conference (Vortrag), 32nd Congress of the Society of Critical Care Medicine, San Antonio, Texas, 29.01.2003.

7. *Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helderbrand JD, Ely EW, Fisher CJ*: Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS). Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe Sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709

8. *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: 645-50

9. *Bolton CF*: Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996; 24: 1408-16

10. *Bone RC, Balk RA, Cerra FB*: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55

11. *Briegleb J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K*: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blinded, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27: 723-32

12. *Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, Fisher CJ*: Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23: 1430-9

13. *Elliott DC*: An evaluation of the end points of resuscitation. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 536-47

14. *Fietsam R Jr, Bassett J, Glover JL*: Complications of coronary artery surgery in diabetic patients. *Ann Surg* 1991; 57: 551-7

15. *Geerlings SE, Hoepelman AI*: Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 259-65

16. *Hoyert DL, Arias E, Smith BL, Murphy SL, Kochanek KD*: National Vital Statistics Reports, Sept 2001

17. *ISIS-2 Collaborative Group*: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-60

18. *Lefering R, Neugebauer EA*: Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1294-1303

19. *Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L*: Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest* 1993; 103: 1536-42

20. *Malmberg K*: Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314: 1512-5

21. *Matthay MA*: Severe sepsis – a new treatment with both anticoagulant and anti-inflammatory properties. *N Engl J Med* 2001; 344: 759-62

22. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR: Stress-induced hyperglycemia. Crit Care Clin 2001; 17: 107-24
23. Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yaeger MP: Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. Anesth Analg 1999; 88: 1011-6
24. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM: Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. Chest 1989; 95: 1216-21
25. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. New Engl J Med 2001; 345: 1368-77
26. Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H: Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. Eur J Health Econom 2002; 3: 77-82
27. Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F, Wouters P, Bowers CY, Veldhuis JD: A paradoxical gender dissociation

within the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis during protracted critical illness. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 183-92

28. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345: 1359-67.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Armin Sablotzki
Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg
Ernst-Grube-Straße 40
D-06120 Halle/Saale.



Wie ein Blitz aus heiterem Himmel

Dantrolen i.v.
36 Flaschen
Wo Sicherheit beginnt
Denn Maligne Hyperthermie kommt wie ein Blitz aus heiterem Himmel.

M A L I G N E H Y P E R T H E R M I E

■ Mit der Einführung des Hydantoinderivats Dantrolen konnte die Letalitätsrate fulminanter MH-Verläufe von 70–80% auf unter 10% reduziert werden.*

■ Die „DGAI-Leitlinie“ empfiehlt eine Bevorratung von mind. 10 mg/kg Dantrolen i.v. für den Erwachsenen zur Notfalltherapie der MH.

Dantrolen i.v. Wirkstoff: Dantrolen-Natrium-3 1/2 H₂O. **Zusammensetzung:** Eine Injektionsflasche (Durchstechflasche mit 3020 mg Trockensubstanz) enthält: Arzneilich wirksamer Bestandteil: 20 mg Dantrolen-Natrium-3 1/2 H₂O. Sonstige Bestandteile: Mannit, Natriumhydroxid. Lösungsmittel: Eine Durchstechflasche enthält: 60 ml Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Maligne Hyperthermie. **Gegenanzeigen:** Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei schwangeren Frauen (vitale Indikation). Bei stillenden Müttern nicht anwenden, ansonsten abstillen. **Nebenwirkungen:** Dosen von mehr als 10 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht/24 Stunden können Muskelschwäche hervorrufen. Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, allergische Reaktionen, meist der Haut sowie Thrombophlebitis können auftreten. Eine anaphylaktische Reaktion wurde bisher nur in einem Fall nach i.v. Gabe beobachtet. Bei Einsatz von oralem Dantrolen als Muskelrelaxans wurde in Einzelfällen aplastische Anämie, Leukopenie sowie in je einem Fall die Entstehung einer Herzinsuffizienz und ein lymphozytisches Lymphom beobachtet. **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:** Dantrolen i.v. und Calciumsalze dürfen auf keinen Fall gleichzeitig appliziert werden. Tierexperimente weisen auf eine Wechselwirkung von Dantrolen und Verapamil (u. U. auch anderen Calcium-antagonisten) in Form von Herzflimmern hin. Es wird empfohlen, Dantrolen i.v. und Verapamil nicht gleichzeitig anzuwenden. **Die zubereitete Dantrolen-Lösung darf nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt werden.** **Lösungsvorschrift:** Zu jeder Durchstechflasche Dantrolen i.v. werden 60 ml Wasser, das der Packung beiliegt, gegeben und es wird solange geschüttelt, bis die Lösung klar ist. Die gebrauchsfertige Lösung ist vor Licht geschützt zwischen 15 und 25°C aufzubewahren und nicht länger als 6 Stunden verwendbar. Dantrolen wird intravenös infundiert. **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Dantrolen i.v. ist kein Ersatz für bisher bekannte unterstützende Maßnahmen. Diese müssen individuell verschieden weitergeführt werden. Dantrolen i.v. darf nur intravenös infundiert werden. Wegen des hohen pH-Wertes der Lösung (pH 9,5) ist extravasale Injektion unbedingt zu vermeiden, weil sie zu Gewebnekrosen führen kann. Wegen der Gefahr von Gefäßverschlüssen sind intraarterielle Injektionen zu vermeiden. Jede Injektionsflasche Dantrolen i.v. enthält 3 g Mannit (zur Einstellung einer isotonischen Lösung). **Warnhinweise:** Vorsicht bei Auftreten von Hyperkaliämie-Symptomen (muskuläre Paralyse, EKG-Veränderungen, bradykarde Herzrhythmusstörungen) oder bei bereits bestehender Hyperkaliämie (Niereninsuffizienz, Digitalisintoxikation etc.), da im Tierversuch eine Erhöhung des Serumkaliums durch Dantrolen i.v. gezeigt wurde. **Hinweise und Angaben zur Haltbarkeit und Lagerung des Arzneimittels:** Nach Ablauf des Verfalldatums darf Dantrolen i.v. als Trockensubstanz nicht mehr angewendet werden. Trockensubstanz nicht über 25°C lagern. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Dantrolen i.v. ist in Packungen zu 1 x 12 und 3 x 12 Durchstechflaschen mit Trockensubstanz und Wasser für Injektionszwecke erhältlich. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Informationen sind der Gebrauchs- und Fachinformation zu entnehmen. **Stand:** Mai 2000.

Procter & Gamble Pharmaceuticals – Germany GmbH, Dr.-Otto-Röhm-Str. 2–4, 64331 Weiterstadt

Procter & Gamble
PHARMACEUTICALS

* Steinfath M, Wappler F, Scholz J: Maligne Hyperthermie. Allgemeine, klinische und experimentelle Aspekte, Anaesthesist 2002; 51: 328–345