

# Was ist gesichert bei den neuen Sepsis-Medikamenten (CME 2/04)?

*New medication for the treatment of sepsis: Is there a rationale for the use of these novel substances?*

A. Meier-Hellmann

Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, HELIOS Klinikum Erfurt GmbH  
(Chefärzte: PD Dr. H. Liedloff / PD Dr. A. Meier-Hellmann)

Die Zertifizierung der freiwilligen Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 60% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Insgesamt können Sie mit diesem Verfahren jährlich 10 Fortbildungspunkte erzielen. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei. Vor der erstmaligen Teilnahme ist eine Registrierung erforderlich, bei der das Zugangskennwort vergeben wird. Auf Wunsch kann den Nutzern des Online-Verfahrens der jeweils aktuelle Stand des Fortbildungskontos automatisch mitgeteilt werden.

**Zusammenfassung:** Sepsis, septischer Schock und Sepsis induziertes Multiorganversagen haben den höchsten Anteil an der Mortalität von Patienten auf chirurgischen Intensivstationen. Ausgehend von einer Infektion führt eine komplexe Interaktion von Komponenten des inflammatorischen und koagulatorischen Systems zu einem Schockgeschehen mit peripherer Minderperfusion, Gewebhypoxie und Organdysfunktion. Therapeutische Strategien, die ein Eingreifen auf der Ebene des inflammatorischen Systems oder des Gerinnungssystems oder aber eine direkte Beeinflussung der peripheren Zirkulation ermöglichen, erscheinen deshalb sinnvoll. Obwohl in den letzten Jahren viele dieser Ansätze Gegenstand intensiver experimenteller und auch klinischer Forschung waren, ist Drotrecogin- $\alpha$  zurzeit die einzige Substanz, deren Wirksamkeit in einer großen klinischen Studie gesichert wurde und die heute dem Kliniker zur Verfügung steht. Aufgrund der schwerwiegenden Effekte auf das koagulatorische System müssen hier jedoch eine Reihe von Kontraindikationen streng beachtet werden. Ferner ist die Anwendung von Drotrecogin- $\alpha$  mit erheblichen Kosten verbunden und die Wirksamkeit nur bei schweren Verlaufsformen der Sepsis mit einem Versagen von mindestens zwei Organsystemen gesichert.

Darüber hinaus gibt es deutliche Hinweise dafür, dass eine Substitutionstherapie mit niedrig dosiertem Hydrocortison einen positiven Effekt bei Patienten im septischen Schock hat, weshalb dieser therapeutische Ansatz heute empfohlen wird. Bezüglich dieser Therapie sind jedoch noch eine Reihe von Fragen offen, die zur Zeit in einer großen Multicenterstudie untersucht werden.

Bestimmte Katecholamine wie z.B. Dopexamin, aber auch andere Substanzen wie z.B. N-Acetylcystein oder Prostacyclin sind theoretisch in der Lage, die periphere Perfusion und Oxygenierung zu verbessern. Für all diese Substanzen gilt jedoch, dass es zurzeit keine gesicherten Daten gibt, die einen Einsatz in der klinischen Routine rechtfertigen würden. Wesentliches Prinzip zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Gewebepfusion ist deshalb eine frühzeitige und konsequente Stabilisierung der globalen Hämodynamik.

**Summary:** Sepsis, septic shock, and sepsis-related multiple organ failure are the most frequent causes of death in surgical intensive care units. Triggered by infection, a cascade of complicated interactions between the inflammatory system and the coagulation system induces tissue hypoperfusion and hypoxia leading to organ dysfunction. Therapeutic approaches to interfere with this intricate network of inflammatory and coagulation processes or to directly affect tissue perfusion may therefore be expected to evolve as beneficial strategies in the treatment of sepsis. Although many of these approaches have been evaluated both in experimental and clinical studies, drotrecogin alfa (activated) is the only substance so far which has been proven successful in a large clinical trial and which is currently available for clinical use. Unfortunately, various contraindications have to be strictly considered due to the associated severe side effects on the coagulation system. Moreover, the use of drotrecogin alfa (activated) is very expensive and the beneficial effect has only been demonstrated in septic patients with failure of at least two organs.

Furthermore, the use of hydrocortisone in low doses is presently recommended for the treatment of septic shock, because there is clear evidence in favour of such a strategy. Nevertheless, several questions on hydrocortisone treatment are still unanswered, but these are being addressed in an ongoing multicentre trial. Special catecholamines such as doxamine or other drugs such as N-acetylcysteine or prostacyclins may be theoretically assumed to directly improve tissue perfusion and oxygenation, but when investigated in appropriate studies, they did not show the desired beneficial

effects. Therefore, the most important strategy to improve tissue oxygenation at present is a timely and consequent stabilization of the global haemodynamics.

**Schlüsselwörter:** Sepsis – Multiorganversagen – Drotrecogin- $\alpha$  – Hydrocortison – Antithrombin III

**Key words:** Sepsis – Multiple Organ Failure – Drotrecogin alfa (activated) – Hydrocortisone – Antithrombin III.

## 1. Einleitung

Sepsis, septischer Schock und Sepsis induziertes Multiorganversagen haben den höchsten Anteil an der Mortalität von Patienten auf chirurgischen Intensivstationen. Trotz vieler Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Intensivmedizin hat sich die Letalität der Sepsis (35 - 70%) in den letzten Jahren nicht wesentlich geändert [1].

Die verschiedenen Aspekte der Pathophysiologie bei Sepsis sind Thema unzähliger Untersuchungen und Veröffentlichungen der letzten Jahre. Obwohl viele dieser Erkenntnisse dazu beigetragen haben, das Krankheitsbild der Sepsis besser zu verstehen, haben bislang nur wenige dieser Einsichten in die Pathophysiologie auch neue oder verbesserte Therapieansätze hervorgebracht. So sind das Zusammenspiel und die Bedeutung der verschiedenen Mediatoren des inflammatorischen Systems heute wesentlich besser bekannt. Sich daraus ergebende therapeutische Optionen liegen jedoch nur wenige vor.

## 2. Definition und Diagnose der Sepsis

Der Begriff der Sepsis bzw. deren Definition hat in den letzten Jahren eine erhebliche Änderung erfahren. Die klassische Definition des Chirurgen *Schottmüller* mit dem strengen Postulat eines primären Sepsisherdes und einer davon ausgehenden hämatogenen Streuung, deren Nachweis für die Diagnose einer Sepsis obligat war, ist einer Definition gewichen, die das inflammatorische Geschehen in den Vordergrund rückt. So sind heute entscheidende Merkmale einer Sepsis das Vorhandensein einer Infektion und das Auftreten einer Infektionsortfernen Organbeteiligung im Sinne der Tatsache, dass die Infektion eine den ganzen Organismus betreffende systemische Bedeutung erlangt hat.

Unter Sepsis wird eine akute inflammatorische Wirtsantwort infektiöser Ätiologie verstanden, die dadurch charakterisiert ist, dass es dem Wirt nicht gelingt, die Entzündungsantwort mit ihren destruktiven Teilkomponenten lokal zu begrenzen.

1992 wurden durch zwei große amerikanische Fachgesellschaften eine Definition der Sepsis und eine Schweregradeinteilung mit klaren diagnostischen Kriterien vorgeschlagen [2]. Eine wesentliche Neuerung war, dass die systemische Wirtsantwort (Systemic Inflammatory Response Syndrom / SIRS) erstmals als eigenständige inflammatorische Reaktion auf eine Reihe verschiedener Provokationen (Verbrennung, Trauma, Pankreatitis usw.) bewertet wurde. Ein SIRS ist demnach gegeben, wenn zwei der vier SIRS-Kriterien (Tab. 1) erfüllt sind:

Eine Sepsis liegt vor, wenn die Ursache des SIRS eine Infektion ist. Kommt eine Organbeteiligung hinzu, spricht man von schwerer Sepsis und bei Auftreten eines Kreislaufversagens vom septischen Schock. Dies bedeutet, dass dem bis dahin in Europa gebräuchlichen Sepsisbegriff mit Organfunktionsstörungen nun die Begriffe schwere Sepsis und septischer Schock zugeordnet wurden.

Im klinischen Alltag sind die genannten Kriterien nicht unbedingt hilfreich. So sind die SIRS-Kriterien zwar sehr sensitiv, aber leider auch sehr unspezifisch, so dass mehr als zwei Drittel der Patienten einer Intensivstation SIRS-Kriterien erfüllen [3].

Aufgrund der Kritik an der Sepsisdefinition von 1992 wird derzeit an besseren Definitionen bzw. Kriterien gearbeitet. Zum einen soll einem phasenhaften Verlauf des inflammatorischen Systems mit einer überschießenden, aber auch einer paralyisierten Immunantwort Rechnung getragen werden [4]. Zum anderen sollen direkte Parameter der inflammatorischen Wirtsantwort zur Diagnosestellung herangezogen werden. Welche diese sind und wie eine bessere Sepsisdefinition genau aussehen wird, ist zur Zeit noch offen. Insofern muss die vorliegende Definition der Konsensuskonferenz von 1992 noch als Standard bezeichnet werden.

Das Vorliegen unauffälliger etablierter Parameter einer Infektion (Körpertemperatur, Leukozytenzahl, Blutkultur) schließt eine Sepsis nicht aus.

Eine anderweitig nicht zu erklärende Organfunktionsstörung in Zusammenhang mit einer Infektion muss immer an das Vorliegen einer Sepsis denken lassen. Insbesondere auch akute Veränderungen der Vigilanz und Desorientiertheit, Symptome, die häufig als

Seite 83 - Anzeige!!!

Medikamenten- oder Alkoholentzug fehlgedeutet werden, können erste Zeichen einer septischen Enzephalopathie sein.

Das Vorliegen unauffälliger etablierter Parameter einer Infektion (Körpertemperatur, Leukozytenzahl, Blutkultur) schließt eine Sepsis nicht aus. Verwirrtheit und Vigilanzstörungen können erste Zeichen einer septischen Enzephalopathie sein.

### 3. Pathophysiologie der Entzündung

Verschiedene Triggersubstanzen (z.B. Endotoxin) aktivieren zelluläre (Monozyten-Makrophagen, Lymphozyten, Endothelzellen usw.) und humorale (Komplementsystem, Gerinnungssystem, Kininsystem) Abwehrsysteme. Die Aktivierung dieser Systeme führt u.a. über die Freisetzung von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen zu einer direkten Zellschädigung. Außerdem kommt es zu einer Veränderung des nutritiven Blutflusses mit einer konsekutiven Gewebhypoxie mit sekundärer Zellschädigung. Ein direktes Eingreifen in dieses kompliziert vernetzte System ist Gegenstand vieler neuer therapeutischer Strategien gewesen. Mit wenigen Ausnahmen konnte jedoch eine Wirksamkeit dieser Therapien nicht belegt werden. Im Folgenden soll deshalb nur auf die pathophysiologischen Aspekte, die für die intensivmedizinische Therapie von Bedeutung sind, eingegangen werden.

### 4. Das kardiovaskuläre System bei Sepsis

Im Rahmen der Sepsis kommt es zu einem absoluten und relativen intravasalen Volumendefizit. Ursächlich hierfür sind eine Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens durch venöses Pooling und ein Verlust von intravasaler Flüssigkeit durch eine pathologisch erhöhte Kapillarpermeabilität.

Die früher gebräuchliche Unterscheidung eines hypo- und hyperdynamen Schocks ist heute nicht mehr üblich. Der hypodynamische Schock ist Ausdruck des oben genannten intravasalen Volumenmangels und kann durch adäquate Volumensubstitution vermieden werden. Eine Ausnahme hiervon stellen Patienten dar, die aufgrund einer primär eingeschränkten myokardialen Funktion nicht in der Lage sind, trotz ausreichendem Flüssigkeitsangebot einen hyperdynamen Kreislauf aufzubauen.

Die Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion beim septischen Patienten hat unter dem Begriff der "septischen Kardiomyopathie" Einzug in die Literatur gefunden.

Die pathophysiologischen Veränderungen sind in erster Linie durch eine eingeschränkte myokardiale Pumpleistung und einen erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand gekennzeichnet. Sie stehen einer gesteigerten Anforderung an das kardiozirkulatori-

**Tabelle 1:** Definition des Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS)

1. Fieber: Temperatur  $> 38^{\circ}\text{C}$  oder Hypothermie: Temperatur  $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Tachykardie: Herzfrequenz  $> 90/\text{min}$
3. Tachypnoe:  $> 20$  Atemzüge/min oder Hyperventilation:  $\text{PaCO}_2 < 4,3 \text{ kPa}$  ( $= 33 \text{ mmHg}$ ), Beatmungspflichtigkeit (dieses Kriterium ist in der Originalpublikation nicht genannt, wurde in den letzten Jahren aber ebenfalls benutzt)
4. Leukozytose  $> 12.000/\mu\text{l}$  oder Leukopenie  $< 4.000/\mu\text{l}$  oder Linksverschiebung im Differentialblutbild (unreife/Gesamtzahl der neutrophilen Granulozyten  $> 0,1$ ).

sche System entgegen, denn aufgrund der metabolischen Veränderungen im Rahmen der Sepsis muss ein gesteigerter Substratbedarf gedeckt werden. Der Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstandes kann in gewissen Grenzen durch eine kompensatorische Steigerung des Herzminutenvolumens Rechnung getragen werden, so dass die Pumpfunktionsparameter häufig im oder sogar oberhalb des Normalbereiches liegen. Eine ausreichende Kompensation mit einer adäquaten Gewebepfusion und Oxygenierung wird in der Regel jedoch nicht erreicht.

### 5. Bedeutung des regionalen Blutflusses

Das Nierenversagen und das gastrointestinale Versagen sind häufige Komplikationen im Rahmen der Sepsis. Insbesondere der adäquaten Oxygenierung des Splanchnikusgebietes wird von einigen Autoren eine besondere Bedeutung zugeschrieben. Es wird diskutiert, dass ein gastrointestinales Versagen über den Mechanismus einer Keim-Translokation eine bestehende Sepsis unterhalten bzw. neue septische Episoden induzieren kann.

### 6. Neue Ansätze zur Verbesserung von Hämodynamik und Mikrozirkulation

Unter der Vorstellung, dass ein wesentlicher Grund für das Organversagen im Rahmen einer Sepsis eine regionale Minderperfusion ist, ist nachvollziehbar, dass Strategien, die eine Verbesserung der regionalen Perfusion und Oxygenierung zum Ziel haben, prinzipiell erfolgsversprechend sind. Hier gibt es zum einen lange bekannte Substanzen wie z.B. Prostacyclin und N-Acetylcystein, die immer wieder neu diskutiert werden, und es gibt die primär vasoaktiven Substanzen, von denen als neuere Substanzen nur Dopexamin und Vasopressin besprochen werden sollen. Der sinnvolle

Seite 83 - Anzeige!!!

Einsatz der klassischen Katecholamine ist nicht Thema dieser Arbeit.

### 6.1 Dopexamin

Dopexamin führt bei septischen Patienten zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens (HZV). Bezüglich der häufig postulierten Zunahme der Nieren- und Splanchnikusdurchblutung unter Dopexamin muss herausgestellt werden, dass diese Befunde an nicht-septischen Patienten erhoben wurden. Es handelt sich hierbei nicht um selektive Effekte auf die regionale Zirkulation, sondern um eine Zunahme des regionalen Blutflusses im Rahmen der globalen Erhöhung des HZV [5]. Ein solcher Effekt, eine Erhöhung des HZV ohne selektiven Effekt auf die regionale Perfusion, wurde erst kürzlich von Kiefer et al. demonstriert [6]. Die glomeruläre Filtrationsrate und die Natriumauscheidung sind unter Dopexamin nur unwesentlich verändert.

Einige Untersuchungen rechtfertigen die Spekulation, dass Dopexamin über einen  $\beta_2$ -Adrenozeptorvermittelten Effekt eine Umverteilung des Blutflusses von der Muskularis zur Mukosa des Darmes bewirkt bzw. den Splanchnikusblutfluss insgesamt steigert [7, 8]. In histologischen Untersuchungen von Leberbiopsien zeigten mit Dopexamin behandelte Tiere eine geringere Zellschädigung und Endothelzellschwellung als mit Dobutamin behandelte Tiere [9]. Ebenfalls tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass Dopexamin dosisabhängig den mittels Oberflächenelektroden gemessenen  $PO_2$  an verschiedenen intestinalen Organen nach Induktion eines septischen Schocks anzuheben vermag [10]. Eine weitere tierexperimentelle Untersuchung hat gezeigt, dass der mittels Intravitalmikroskopie gemessene intestinale Blutfluss durch 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Dopexamin nach Endotoxingabe aufrechterhalten werden kann, wohingegen in einer Placebogruppe eine deutliche intestinale Minderperfusion zu verzeichnen war [11].

In zwei Untersuchungen an septischen Patienten bewirkte Dopexamin eine Verbesserung eines zuvor pathologisch erniedrigten pH-Wertes der Magenumukosa (pHi) [12, 13], wobei dieser Effekt in erster Linie auf einer Stabilisierung der globalen Hämodynamik zu beruhen scheint.

Andererseits konnte sowohl bei septischen [14] als auch bei kardiochirurgischen Patienten [15] eine Verschlechterung des pHi unter Therapie mit Dopexamin beobachtet werden. Ob hierfür eine Umverteilung des Blutflusses auf Ebene der Mikrozirkulation - wie für Dopamin beschrieben - die Ursache ist, ist ungeklärt. In einer Untersuchung an 24 Patienten im septischen Schock, die ausschließlich Noradrenalin erhielten, führte eine Addition von Dopexamin im Vergleich zu Dobutamin zu keinen Effekten, die eine Routiniegabe von Dopexamin rechtfertigen könnten [16].

Die Effekte von Dopexamin auf die regionale Zirkulation, insbesondere auf das Splanchnikusgebiet, sind somit noch relativ widersprüchlich. Klinische Untersuchungen, die die Gabe von Dopexamin zur selektiven Verbesserung der Splanchnikusperfusion rechtfertigen, liegen nicht vor.

Obwohl es tierexperimentelle Hinweise gibt, dass Dopexamin die Mikrozirkulation aufrechterhalten kann, sind die klinischen Daten noch widersprüchlich. Ungünstige Effekte, wie von Dopamin bekannt, sind auch für Dopexamin nicht auszuschließen. Der Einsatz in der klinischen Routine ist damit nicht gerechtfertigt.

### 6.2 Vasopressin

Vasopressin führt zu einer V1-Rezeptor vermittelten Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration. Eine Reihe von Untersuchungen hat zeigen können, dass Vasopressin zur hämodynamischen Stabilisierung bei Patienten mit septischem Schock eingesetzt werden kann, insbesondere auch dann noch, wenn mit Noradrenalin keine adäquate Stabilisierung zu erreichen ist. Diese eindrucksvollen Effekte, die in der Regel mit dem synthetischen Vasopressin-Analog Terlipressin erreicht wurden, sollten jedoch nicht zu einem unkritischen Einsatz dieser Substanz führen. Im Rahmen einer längerfristigen Anwendung von Vasopressin bleibt eine Reihe von Fragen offen. Eine wichtige Frage ist, ob Vasopressin zur Therapie einer Hypotonie im Sinne eines Vasopressors oder aber zur Substitution bei einem absoluten oder relativen Vasopressinmangel eingesetzt werden sollte. Dass ein solcher Vasopressinmangel bei septischen Patienten sehr häufig vorliegt, ist gut belegt [17]. Ob eine Substitutionstherapie sinnvoll ist und ob es einen qualitativen Unterschied zwischen einer niedrig dosierten Substitutionstherapie und einer höher dosierten Vasopressortherapie gibt, bleibt Spekulation, solange entsprechende Untersuchungen nicht vorliegen. Obwohl mittlerweile eine Reihe von Daten zeigen, dass Vasopressin bei schwersten Schockzuständen eine Stabilisierung der globalen Hämodynamik ermöglicht, ist völlig unklar ob, dies mit einer Verschlechterung der Perfusionsverhältnisse auf Ebene der Mikrozirkulation erkauft wird. Es gibt jedoch sowohl tierexperimentelle [18] als auch klinische Hinweise [19] dafür, dass Vasopressin insbesondere die gastrointestinale Perfusion verschlechtert. Aufgrund der Unkenntnis der Effekte von Vasopressin auf die Mikrozirkulation, also letztendlich der Effekte, die entscheidend das Auftreten eines Organversagens und damit das Überleben des Patienten beeinflussen können, sollte Vasopressin im Rahmen der hämodynamischen Therapie bei Sepsis als längerfristige Medikation nur mit äußerster Zurückhaltung eingesetzt werden.

Obwohl gezeigt werden konnte, dass bei septischen Patienten von einem Vasopressinmangel ausgegangen werden muss und obwohl Vasopressin eindrucksvolle, die Hämodynamik stabilisierende Effekte haben kann, sollte diese Substanz nur mit äußerster Zurückhaltung eingesetzt werden. Potenziell ungünstige Effekte von Vasopressin auf die regionale Perfusion sind noch nicht ausreichend untersucht. Wenn überhaupt, sollte Vasopressin deshalb nur als Ultima ratio bei anderweitig nicht zu stabilisierenden Patienten in Betracht gezogen werden.

### 6.3 Prostacyclin

Prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) ist ein potenter Vasodilatator mit einer dosisabhängigen Wirkung an allen Gefäßen, wobei die Wirkung auf arterielle Gefäße stärker ist als auf venöse Gefäße. Darüber hinaus besitzt PGI<sub>2</sub> eine Thrombozyten aggregationshemmende Wirkung und hemmt ebenfalls die Bindung von Thrombozyten und Leukozyten am Gefäßendothel. In klinischen Untersuchungen an septischen Patienten konnte gezeigt werden, dass PGI<sub>2</sub> zu einer Erhöhung des globalen Sauerstoffangebotes (DO<sub>2</sub>) und häufig damit einhergehend auch zu einer Erhöhung des globalen Sauerstoffverbrauches (VO<sub>2</sub>) führt. Dieser Effekt wird mit einer Rekrutierung zusätzlicher Kapillaren, die durch die Effekte verschiedener Mediatoren verschlossen waren, erklärt. Als wesentliche Nebenwirkungen von PGI<sub>2</sub> sind an erster Stelle die ausgeprägte Vasodilatation zu nennen, die zum einen zu einer Zunahme der pulmonalvenösen Beimischung mit Abfall des PaO<sub>2</sub> und zum anderen zu einem massiven Blutdruckabfall führen kann. Dadurch wird der Einsatz von PGI<sub>2</sub> insbesondere bei Patienten im septischen Schock erheblich limitiert. Insgesamt liegen zurzeit noch zu wenige Befunde vor, die einen routinemäßigen Einsatz von PGI<sub>2</sub> zur Verbesserung der Mikrozirkulation bei Sepsis rechtfertigen würden. Es konnte zwar gezeigt werden, dass Prostacyclin bei septischen Patienten mit einer Verbesserung des Splanchnikusblutflusses einhergeht [20] und dass Prostacyclin zu einer verbesserten Leberfunktion führen kann [21], ob diese potenziell günstigen Effekte tatsächlich mit einer geringeren Inzidenz von Organversagen einhergehen ist jedoch ungewiss [22].

### 6.4 N-Acetylcystein (NAC)

NAC ist ein O<sub>2</sub>-Radikal-Fänger und führt über eine Erhöhung des intrazellulären reduzierten Glutathion zu einer vermehrten Freisetzung von NO. NO, einer der potentesten Vasodilatoren, hat einen entscheidenden Anteil an der Aufrechterhaltung des nutritiven Blutflusses bei Sepsis. In einer klinischen Untersuchung an septischen Patienten konnte gezeigt werden, dass ein mittels Hyperoxie induzierter Abfall des pH-Wertes durch Vorbehandlung mit NAC verhindert werden kann [23]. In einer weiteren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit NAC bei septischen Patienten bei ca. der Hälfte der behandelten Patienten zu einem Anstieg des VO<sub>2</sub> und des pH führt, was als Ausdruck einer verbesserten Mikrozirkulation gewertet wurde. Diese so genannten NAC-Responder waren Patienten, die relativ früh nach Eintritt der Sepsis in die Untersuchung eingeschlossen wurden, was die Vermutung zulässt, dass die potenziell günstigen Effekte von NAC auf die Mikrozirkulation nur in der frühen Phase der Sepsis zum Tragen kommen [24]. Ferner führte NAC bei septischen Patienten zu einer verbesserten hepatischen Funktion und zu einem Anstieg des Splanchnikusblutflusses [25]. Ähnlich wie für den Einsatz von PGI<sub>2</sub> liegen zur Zeit sicherlich noch zu wenige Befunde vor, die einen routinemäßigen Einsatz von NAC zur Verbesserung der Mikrozirkulation bei Sepsis rech-

fertigen würden. Insbesondere ist zur Zeit nicht überprüft, ob die potenziell günstigen Effekte auf die Mikrozirkulation tatsächlich mit einer verbesserten Organfunktion bzw. einer geringeren Inzidenz von Organversagen einhergehen.

### 6.5 L-N-Methylarginine (LNMA)

L-N-Methylarginine vermag die NO-Synthese kompetitiv zu hemmen, so dass der im Rahmen der Sepsis potenteste Vasodilatator NO vermindert gebildet wird. Tatsächlich konnte in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden, dass LNMA zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und zu einem Anstieg des arteriellen Blutdruckes führt, so dass die Dosierung von Vasopressoren reduziert werden konnte [26, 27]. Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist auch bekannt, dass eine zu hohe Dosierung von LNMA zu einer schweren Gewebeminderperfusion führen und somit die Letalität sogar erhöhen kann [28, 29]. Klinische Untersuchungen, die die Effektivität von LNMA beim septischen Patienten belegen, fehlen. Eine erste Phase-III-Studie wurde abgebrochen.

Zusammenfassend kann daher festgestellt werden, dass LNMA zurzeit sicherlich in der supportiven Kreislauftherapie bei septischen Patienten nicht angewandt werden sollte.

### 6.6 Methylenblau

Methylenblau hemmt die Guanylatcyclase, ein Enzym, welches bei der Vermittlung der NO-induzierten Vasodilatation eine wesentliche Rolle spielt. So wird Methylenblau z.B. in der Therapie von NO-Vergiftungen eingesetzt. Bei septischen Patienten konnte gezeigt werden, dass Methylenblau zu einem Anstieg des arteriellen Blutdruckes führt [30, 31]. Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv fehlen jedoch vollständig, so dass es für den klinischen Einsatz von Methylenblau bei septischen Patienten keine Rechtfertigung gibt.

Sämtliche therapeutische Ansätze, die eine Verbesserung der Mikrozirkulation (Prostazyklin, NAC, LMNA, Methylenblau) zum Ziel haben, müssen als nicht gesichert bezeichnet werden.

## 7. Therapie mit Corticosteroiden

Die hochdosierte Gabe von Steroiden zur Therapie der Sepsis muss eindeutig abgelehnt werden. Zwei große Studien haben keinen bzw. sogar einen ungünstigen Effekt einer solchen Therapie gezeigt [32, 33]. Ganz anders sieht die Situation jedoch bei einer so genannten Substitutionstherapie mit Steroiden aus. Obwohl bei kritisch Kranken primär im Rahmen einer Stressreaktion die Serum-Cortisol-Spiegel erhöht sind, kommt es im weiteren Verlauf häufig zu einer Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Dies führt dazu, dass eine situationsgerechte

Seite 83 - Anzeige!!!



adäquate Cortisol-Ausschüttung in späteren Phasen des septischen Schocks oft nicht mehr möglich ist.

Unter Substitutionstherapie wird in aller Regel eine Dosis von 300 mg Hydrocortison pro Tag verstanden. Hierbei ist es wichtig, auf Zeichen eines Pseudoaldosteronismus (Serum-Natrium > 150 mmol/l) zu achten und die Therapie nur langsam und schrittweise zu reduzieren. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Substitution von Hydrocortison bei Patienten im septischen Schock zu einer kürzeren Dauer einer Vasopressorentherapie führt [34]. Ferner konnte in einer Untersuchung von *Briegel et al.* [35] bei mit Hydrocortison substituierten Patienten eine kürzere Behandlungsdauer und eine geringere Inzidenz von Organversagen gezeigt werden. Auch in der geringen Dosierung von 200 - 300 mg Hydrocortison pro Tag muss mit einem Effekt auf das inflammatorische System gerechnet werden [35], dessen klinische Wertigkeit jedoch völlig unklar ist. Eine Therapieempfehlung rechtfertigend ist aber sicher eine Multicenterstudie an 299 Patienten. Diese Studie zeigt einen Überlebensvorteil von 30% bei Patienten, die mit 200 mg Hydrocortison und 50 µg Fludrocortison pro Tag behandelt wurden [36]. Aktuell ist eine zweite europäische Multicenterstudie (CORTICUS-Study) gestartet, die ebenfalls die Effektivität einer Hydrocortison-Therapie und insbesondere die Frage, ob nur Patienten mit einer nachgewiesenen Nebennierenrindeninsuffizienz behandelt werden sollten, überprüfen soll. In einer Empfehlung zur Therapie der Sepsis vom "European Sepsis Forum" aus dem Jahr 2001 wird der Einsatz von niedrig dosiertem Hydrocortison empfohlen [37].

Ob der Einsatz von Hydrocortison bei allen Patienten im septischen Schock oder nur bei Patienten mit einer mittels eines ACTH-Testes bewiesenen Nebennierenrindeninsuffizienz erfolgen sollte, ist nicht eindeutig geklärt. Ein von vielen Klinikern favorisierter und pragmatischer Ansatz ist, die Gabe von Hydrocortison vom klinischen Effekt abhängig zu machen. Das heißt, dass bei Patienten, bei denen eine Hydrocortisongabe zu einer hämodynamischen Stabilisierung führt, die Gabe solange fortgeführt wird, bis eine Vasopressorenpflicht nicht mehr besteht. Zeigt eine Therapie mit Hydrocortison keine hämodynamischen Effekte, wird davon ausgegangen, dass keine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt, und die Hydrocortisongabe nicht weitergeführt.

Der Einsatz hochdosierter Corticosteroide ist eindeutig abzulehnen. Die Effektivität einer Substitutionstherapie mit Hydrocortison ist bislang lediglich in einer kleineren Multicenterstudie nachgewiesen worden. Die Ergebnisse einer weiteren europäischen Multicenterstudie liegen noch nicht vor. Bis weitere Erkenntnisse vorliegen, scheint eine routinemäßige Substitution von Hydrocortison bei Patienten mit Vasopressorenbedarf und eingeschränkter Nebennierenrindenfunktion aber gerechtfertigt.

## 8. Direkte, das Mediatorensystem beeinflussende Strategien

### 8.1 Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Strategien

Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF $\alpha$ ) spielt eine entscheidende Rolle in der Mediatorenkaskade der Sepsis. Hohe TNF $\alpha$ -Spiegel sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass Antikörper gegen TNF $\alpha$  die Letalität in entsprechenden Sepsismodellen dramatisch senken. Diese Erkenntnisse haben dazu geführt, dass Anti-TNF $\alpha$ -Strategien die am meisten in großen klinischen Untersuchungen getesteten Strategien sind. Die meisten dieser Studien haben jedoch nicht zeigen können, dass die Anwendung eines Antikörpers gegen TNF $\alpha$  oder von löslichen TNF $\alpha$ -Rezeptoren mit einem Überlebensvorteil septischer Patienten assoziiert ist. Lediglich die sog. MONARCS-Studie, die die Wirksamkeit eines Antikörperfragments (Afelimomab) an 2.634 septischen Patienten untersucht hat, konnte einen positiven Effekt in der Afelimomab-Gruppe zeigen [38]. Bei allen untersuchten Patienten konnte die Mortalität um 3,6%, bei einer Untergruppe von Patienten mit erhöhten Interleukin-6-Spiegeln (998 Patienten) sogar um 6,9% gesenkt werden. Ob diese Substanz jedoch in nächster Zeit klinisch verfügbar sein wird, ist zurzeit nicht absehbar.

### 8.2 Antithrombin III, aktiviertes Protein C, Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor

Sepsis assoziierte Zytokine führen zu einer pathologisch gesteigerten Aktivierung des plasmatischen Gerinnungs- und Fibrinolyse-systems. Diese Aktivitätssteigerung führt zu einer disseminierten Fibrinablagerung, die eine der Ursachen des Sepsis assoziierten Multiorganversagens ist und zu einem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, der eine erhöhte Gerinnungsneigung zur Folge hat. Physiologische Gerinnungsinhibitoren wie Antithrombin III (AT III), aktiviertes Protein C und Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor (TFPI) inaktivieren prokoagulatorische Faktoren sowie die Thrombinbildung und können somit die Folgen der oben genannten Aktivierung des Gerinnungssystems begrenzen. Alle drei Strategien zeigten in kleineren Studien potenziell günstige Effekte. In großen, multizentrischen Untersuchungen konnte jedoch nur für aktiviertes Protein C eine Effektivität belegt werden. In einer Untersuchung an 2.300 Patienten konnte für hochdosiertes AT III keine Überlegenheit bezüglich der 28-Tage-Mortalität im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Lediglich ein Subkollektiv von Patienten, die keine niedrig dosierte Heparintherapie erhielten, schien von einer Therapie mit AT III zu profitieren [39].

Eine große Multicenterstudie zur Effektivität von TFPI ist gerade abgeschlossen. Obwohl die Ergebnisse noch nicht veröffentlicht sind, muss davon ausgegangen werden, dass auch diese Studie keinen letalitäts-senkenden Effekt von TFPI zeigen konnte.

### 8.3 Klinischer Stellenwert von aktiviertem Protein C

Die kürzlich veröffentlichte Studie zur Effektivität von rekombinantem humanem aktiviertem Protein C (Drotrecogin- $\alpha$ ) zeigte an 1.690 Patienten einen klaren Effekt auf die Überlebensrate (PROWESS-Studie) [40]. Mit aktiviertem Protein C behandelte Patienten hatten im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe eine 6,1% niedrigere Letalität. Die Tatsache, dass die Inzidenz schwerer Blutungen in der Gruppe der mit aktivierten Protein C behandelten Patienten mit 3,5% höher als in der Placebo-Gruppe mit 2,0% war, zeigt aber auch, dass diese Substanz sehr kritisch eingesetzt werden muss. Drotrecogin- $\alpha$  ist sowohl in den USA als auch in Europa zugelassen. Da diese Substanz somit verfügbar ist, soll auf Überlegungen zum klinischen Einsatz näher eingegangen werden.

In der primären Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, die die Kriterien einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks erfüllten. Entgegen der eigentlichen Definition mussten in dieser Untersuchung sogar drei der so genannten SIRS-Kriterien erfüllt sein. Ferner durfte der Beginn des zur Diagnose führenden Organversagens nicht älter als 48 Stunden sein. Eine Reihe von Nebenerkrankungen sowie alle Bedingungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen, waren Ausschlusskriterien. Diese relativ engen Kriterien im Rahmen der PROWESS-Studie haben dazu geführt, dass relativ wenige operative Patienten eingeschlossen wurden (Patienten mit Pneumonie > 50%). Das Ergebnis der PROWESS-Studie kann somit nicht repräsentativ für alle Patienten mit Sepsis sein. Um zu vermeiden, dass Drotrecogin- $\alpha$  unkritisch eingesetzt wird und bei einzelnen Patienten möglicherweise mehr Schaden als Benefit bewirkt, sollte diese neue Substanz nach Meinung des Autors unter strenger Beachtung der Indikation und der Kontraindikationen angewandt werden. Ferner muss klar herausgestellt werden, dass die Wirksamkeit von Drotrecogin- $\alpha$  bei Patienten, bei denen ein Organversagen vor mehr als 48 Stunden begonnen hat, nicht belegt ist. Eine Post-hoc-Analyse der Studiendaten hat gezeigt, dass eine Effektivität von Drotrecogin- $\alpha$  bei Patienten mit nur einem Organversagen zweifelhaft ist, was dazu geführt hat, dass die Zulassung dieser Substanz in Europa zurzeit nur für Patienten mit mindestens zwei Organversagen vorliegt. Gegenwärtig wird weltweit eine Studie an über 10.000 Patienten durchgeführt, um die Wirksamkeit von Drotrecogin- $\alpha$  auch bei Patienten mit nur einem Organversagen zu überprüfen.

Ob für den klinischen Einsatz von Drotrecogin- $\alpha$  analog zur PROWESS-Studie das Vorliegen von drei SIRS-Kriterien, die wie zuvor genannt für die klinische Diagnose einer Sepsis nicht gut geeignet sind, gefordert werden sollte, ist fragwürdig. Vielmehr sollte gesichert sein, dass tatsächlich eine systemisch relevante Infektion vorliegt. Hierbei können neuere Parameter, die eine systemisch wirksame Infektion im Sinne des heutigen Sepsis-Begriffs anzeigen, wie z.B. das Procalcitonin (PCT) hilfreich sein. Ohne Zweifel müssen für den klinischen Einsatz von Drotrecogin- $\alpha$  aber mindestens zwei Organversagen vorliegen, da – wie oben

**Tabelle 2:** Kriterien eines Organversagens

Organ	Funktionsstörung
Kardiovaskulär	Systolischer Blutdruck $\leq$ 90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck $\leq$ 70 mmHg (Die Anwendung dieses Kriteriums setzt einen adäquaten Volumenstatus voraus)
Renal	Diurese < 0,5 ml/kgKG/h (Die Anwendung dieses Kriteriums setzt einen adäquaten Volumenstatus voraus)
Respiratorisch	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
Hämatologisch	Thrombozytenzahl $\leq$ 80.000/ $\mu$ l oder Abfall > 50% des Ausgangswertes
Metabolisch	PH $\leq$ 7,30 oder negativer BE $\geq$ 5mmol/l und 1,5-fache Erhöhung bezogen auf den oberen Normwert.

**Tabelle 3:** Kontraindikationen beim Einsatz von Drotrecogin- $\alpha$

1. Überempfindlichkeit gegen Drotrecogin- $\alpha$ .
2. Thrombozytenzahl < 30.000  $\mu$ l, selbst wenn die Thrombozytenzahl durch Transfusion angehoben wurde.
3. Chirurgischer Eingriff während der letzten 12 Stunden.
4. Blutungsneigung in der postoperativen Phase.
5. Chirurgischer Eingriff geplant oder vorhersehbar.
6. Aktive innere Blutung.
7. Nicht-Sepsis-bedingte Blutungsneigung.
8. Heparintherapie  $\geq$  15 I.E./kgKG/h.
9. Intrakranielle oder rückenmarksnah Operation innerhalb der letzten 3 Monate.
10. Schweres Schädel-Hirn-Trauma mit intrakraniellen Kontusionen oder Blutungen.
11. Intrakranielle Aneurysmen oder Gefäßanomalien in der Anamnese.
12. Peridural- oder Spinalkatheter.
13. Gastrointestinale Blutung innerhalb der letzten 6 Wochen, sofern keine definitive chirurgische Versorgung stattgefunden hat.
14. Schwere chronische Lebererkrankung.
15. Trauma mit erhöhtem Risiko einer schweren Blutung (Verletzung parenchymaler Organe oder größerer Gefäße).

ausgeführt – eine Wirksamkeit bei schwerer Sepsis mit nur einem Organversagen nicht gesichert ist. Häufig verwendete Kriterien zur Diagnose eines Organversagens zeigt Tabelle 2.

Ferner müssen die auch in der Produktinformation genannten klaren Kontraindikationen beachtet werden (Tab. 3).

Neben den oben genannten Kontraindikationen gibt es weitere Konstellationen (Tab. 4), bei deren Vorliegen die Wirksamkeit von Drotrecogin- $\alpha$  nicht belegt ist (weil diese Konstellationen in der PROWESS-Studie Ausschlusskriterien waren) oder bei denen in der Produktinformation auf ein erhöhtes Risiko verwiesen wird (auch diese Konstellationen waren in der Regel Ausschlusskriterien im Rahmen der PROWESS-Studie). Nach Meinung des Autors sollte bei Vorliegen dieser Kriterien vom Einsatz von Drotrecogin- $\alpha$  solange abgesehen werden, bis weitere Daten vorliegen, die eine Einschätzung der Risiken bzw. der Wirksamkeit unter diesen Bedingungen zulassen.

Die oben genannten Kriterien bedeuten, dass bei weitem nicht alle Patienten mit Drotrecogin- $\alpha$  therapiert werden sollten. Nichtsdestotrotz stellt Drotrecogin- $\alpha$  einen Meilenstein in der Therapie der Sepsis dar, da erstmals eine gesicherte, auf das inflammatorische Geschehen zielende Therapiestrategie zur Verfügung steht.

Mit aktiviertem Protein C (Drotrecogin- $\alpha$ ) steht erstmals eine gesicherte adjuvante Therapiestrategie zur Verfügung. Auf Grund der potenziellen Nebenwirkungen (erhöhte Blutungsneigung) sollte diese Substanz unter strenger Beachtung der Kontraindikationen angewandt werden.

## 9. Weitere immunmodulatorische Therapieansätze

Neben den oben genannten gegen TNF $\alpha$  gerichteten Strategien und der Therapie mit aktiviertem Protein C gibt es eine Reihe weiterer immunmodulatorischer Ansätze. Diese Ansätze wie z.B. Antikörper gegen Endotoxin, Antikörper gegen verschiedene Interleukine, Plättchen-aktivierenden-Faktor oder Granulozyten-Kolonie-stimulierenden-Faktor (G-CSF) werden teilweise gerade in großen Phase-III-Studien überprüft und sind somit noch weit davon entfernt, als Standard in der Sepsistherapie diskutiert zu werden.

### 9.1 Immunglobuline

Obwohl Immunglobuline nicht als "neue Substanzen" bezeichnet werden können, sollen sie aufgrund einer neuen Datenlage kurz besprochen werden. Immunglobuline sind sowohl in der Prophylaxe als auch in der Therapie der Sepsis benutzt worden. Die Datenlage zur Effektivität einer Prophylaxe bzw. Therapie mit Immunglobulinen ist nach wie vor widersprüchlich. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse der Cochrane Library zeigte jedoch eine Reduktion der Letalität bei septischen Patienten, die mit Immunglobulinen behandelt wurden [41]. Kritisch anzumerken ist allerdings, dass 11 Studien mit lediglich insgesamt 492 Patienten in die Auswertung einbezogen wurden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass insbesondere bei kleineren Untersuchungen die

**Tabelle 4:** Bedingungen, bei denen die Wirksamkeit bzw. das Risiko von Drotrecogin- $\alpha$  nicht hinreichend bekannt ist.

1. Alter < 18 Jahre.
2. Gabe von AT III > 10.000 U innerhalb der letzten 12 Stunden.
3. Gabe von Protein C innerhalb der letzten 24 Stunden.
4. Innerhalb der letzten 3 Tage durchgeführte thrombolytische Therapie.
5. Gabe von oralen Antikoagulanzen innerhalb der letzten 7 Tage.
6. Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern innerhalb der letzten 7 Tage (Acetylsalicylsäure > 650mg/Tag innerhalb der letzten 3 Tage, Glycoprotein IIb/IIIa-Antagonisten innerhalb der letzten 7 Tage).
7. Ischämischer Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate.
8. Chronische terminale Niereninsuffizienz.
9. Schwangerschaft oder Stillperiode.
10. Stattgehabte Organtransplantation.
11. HIV-Infektion mit CD4  $\leq$  50/ $\mu$ l.

Wahrscheinlichkeit, dass diese bei einem positiven Studienergebnis auch veröffentlicht werden, deutlich größer ist [42, 43], kann das Ergebnis der Cochrane-Analyse nicht als Grundlage einer Therapieempfehlung gesehen werden. Darüber hinaus hat die Cochrane-Analyse eine wesentliche Studie, die bis heute nur als Abstract publiziert wurde, nicht berücksichtigt [44]. In dieser Untersuchung (SBITS-Study) wurden 653 Patienten eingeschlossen und entweder mit Immunglobulinen oder einem Placebo behandelt. Diese bis heute größte Studie zur Effektivität einer Therapie mit Immunglobulinen bei septischen Patienten hat keine Vorteile einer Immunglobulintherapie zeigen können. Der Einsatz von Immunglobulinen zur Therapie der Sepsis kann somit auf Grund der aktuellen Datenlage nicht empfohlen werden. In der Empfehlung zur Therapie der Sepsis vom "European Sepsis Forum" aus dem Jahr 2001 wird der Einsatz von Immunglobulinen ebenfalls abgelehnt [37].

Für den Einsatz von Immunglobulinen in der Sepsistherapie gibt es zurzeit keine auf klaren Studienergebnissen basierende Grundlage. Auf Grund der hohen Kosten sollte von einer Therapie mit Immunglobulinen abgesehen werden.

## 10. Schlussbemerkung

Die Letalität des septischen Schocks wird nach wie vor mit Werten zwischen 35 - 70% angegeben. Die Tatsache, dass diese hohe Letalität in den letzten Jahren trotz vieler intensivmedizinischer Weiterentwick-

lungen nicht entscheidend gesenkt werden konnte und viele Therapieansätze in klinischen Studien enttäuscht haben, zeigt, dass die Prognose der Sepsis durch intensivmedizinische Therapie per se nur schwer zu beeinflussen ist. Diese Tatsache ist möglicherweise auch eine der Ursachen für eine einzigartige Polypragmasie in der Therapie. So werden häufig mit großer Selbstverständlichkeit therapeutische Ansätze angewandt, die in keiner Weise in klinischen Studien überprüft wurden, die teilweise erhebliche Kosten verursachen und die darüber hinaus gravierende potenzielle Nebenwirkungen haben.

*Gutierrez et al.* [45] haben in einer Multicenterstudie, die primär überprüfen sollte, ob ein Monitoring mittels der gastralen Tonometrie einen Effekt auf das Outcome bei kritisch Kranken hat, einen interessanten Aspekt demonstrieren können. Obwohl lediglich durch eine Post-hoc-Analyse bei einer Subpopulation der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten nachweisbar, konnte gezeigt werden, dass Patienten, bei denen der pH-Wert der gastralen Mukosa überwacht wurde, eine geringere Letalität aufwiesen. Selbstverständlich kann hierfür nicht die Überwachung eines hämodynamischen Parameters per se ursächlich gewesen sein, sondern offensichtlich müssen bei diesen Patienten auch andere Therapiestrategien zur Anwendung gekommen sein. Die Therapie der in der genannten Studie eingeschlossenen Patientengruppen unterschied sich im Wesentlichen in drei Punkten: Bei den Patienten mit der geringeren Letalität wurden signifikant häufiger:

- eine zusätzliche Volumentherapie mit kristalloiden Flüssigkeiten,
- eine Optimierung der Hb-Konzentration durch entsprechende Transfusionen und
- eine Verbesserung des globalen O<sub>2</sub>-Angebotes mittels Dobutamin vorgenommen.

Eine weitere aktuelle Studie von *Rivers et al.* [46] hat den Effekt einer kontinuierlichen Messung der zentralvenösen O<sub>2</sub>-Sättigung (ScvO<sub>2</sub>) in der frühen Phase des septischen Schocks untersucht. Patienten, bei denen versucht wurde, eine ScvO<sub>2</sub> > 70% zu erzielen, hatten eine signifikant höhere Überlebensrate. Wieder

müssen auch bei diesen Patienten effektivere Therapiestrategien zur Anwendung gekommen sein. Bei den Patienten mit einer ScvO<sub>2</sub>-Messung wurden in den ersten sechs Stunden nach Aufnahme ins Krankenhaus signifikant häufiger:

- Volumen verabreicht,
- mit Dobutamin therapiert und
- Erythrozytenkonzentrate transfundiert.

Die frühe, konsequente und adäquate Therapie einer gestörten Hämodynamik mit einfachen Mitteln kann das Auftreten von Organversagen verhindern und die Letalität entscheidend beeinflussen.

Obwohl in die Untersuchung von *Gutierrez et al.* nicht nur septische Patienten eingeschlossen wurden und das Studiendesign in beiden Studien nicht dazu angelegt war, verschiedene Therapieansätze miteinander zu vergleichen, erscheint eine Schlussfolgerung möglich: Einfache, relativ preiswerte intensivmedizinische Basismaßnahmen, jedoch konsequent und engmaschig angewandt, sind in der Lage, die Prognose unserer Patienten entscheidend zu beeinflussen. Im Hinblick auf die eingangs genannte Polypragmasie in der Sepsistherapie erscheint die Empfehlung gerechtfertigt, häufiger den "Mut" zu haben, auf nicht gesicherte, teure und potenziell gefährliche Maßnahmen zu verzichten und dafür um so intensiver die einfachen und wenig umstrittenen Basismaßnahmen umzusetzen.

Darüber hinaus haben klinische Studien im Bereich der Intensivmedizin in den letzten Jahren gezeigt, dass im Vergleich zum Einsatz von Drotrecogin- $\alpha$  oftmals auch einfache und preisgünstige Maßnahmen die Sterblichkeit von Intensivpatienten entscheidend beeinflussen können (Tab. 5). Bevor eine neue Substanz wie Drotrecogin- $\alpha$ , deren Wirksamkeit zwar als gesichert bezeichnet werden darf, die aber auch sehr teuer ist, zur Anwendung kommt, sollte sicher gestellt sein, dass die in Tabelle 5 genannten Maßnahmen, die deutlich preiswerter und potenziell effektiver sind, auch konsequent umgesetzt werden.

**Tabelle 5:** Maßnahmen und deren Kosten, die geeignet sind, die Sterblichkeit von Intensivpatienten zu senken.

Massnahme	Senkung der Sterblichkeit	Kosten
Beatmung mit einem Tidalvolumen von 6ml/kg anstelle von 12 ml/kg (47)	31% vs. 39%	Keine
Transfusionstrigger von 7 g/dl anstelle von 10 g/dl (48)	4,8% vs. 11,2%	Keine
Einstellung des Blutzuckers auf Werte zwischen 80 - 110 mg/dl anstelle höherer Werte (49)	4,6% vs. 8%	Keine
Frühe hämodynamische Stabilisierung mit dem Ziel einer zentralvenösen O <sub>2</sub> -Sättigung > 70% anstelle eines herkömmlichen Protokolls	33,3% vs. 49,2%	Keine
Drotrecogin- $\alpha$ bei Sepsis anstelle eines Placebo (40)	24,7% vs. 30,8%	Ca. 7.000,- €

## Literatur

1. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997;25:1095-1100.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-1655.
3. Rangel Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273:117-123.
4. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996;24:1125-1128.
5. Leier CV. Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988;62:86E-93E.
6. Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H, Bracht H, Geldner G, Georgieff M, et al. Effect of a dopexamine-induced increase in cardiac index on splanchnic hemodynamics in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:775-9.
7. Cain SM, Curtis SE. Systemic and regional oxygen uptake and delivery and lactate flux in endotoxic dogs infused with dopexamine. *Crit Care Med* 1991;19:1552-1560.
8. Scheeren TW, Schwarte LA, Loer SA, Picker O, Fournell A. Dopexamine but not dopamine increases gastric mucosal oxygenation during mechanical ventilation in dogs. *Crit Care Med* 2002;30:881-887.
9. Tighe D, Moss R, Heywood G, Al Saady N, Webb A, Bennett D. Goal-directed therapy with dopexamine, dobutamine, and volume expansion: effects of systemic oxygen transport on hepatic ultrastructure in porcine sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:1997-2007.
10. Lund N, De Asla RJ, Cladis F, Papadakos PJ, Thorborg PA. Dopexamine hydrochloride in septic shock: effects on oxygen delivery and oxygenation of gut, liver, and muscle. *J Trauma* 1995;38:767-775.
11. Schmidt H, Secchi A, Wellmann R, Bach A, Böhrer H, Martin E. Dopexamine maintains intestinal villus blood flow during endotoxemia in rats. *Crit Care Med* 1996;24:1233-1237.
12. Smithies M, Yee TH, Jackson L, Beale R, Bihari D. Protecting the gut and the liver in the critically ill: effects of dopexamine. *Crit Care Med* 1994;22:789-795.
13. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC. Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 1995;108:1648-1654.
14. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Hannemann L, Reinhart K. Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med* 1999;27:2166-2171.
15. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995;74:149-154.
16. Levy B, Nace L, Bollaert PE, Dousset B, Mallie JP, Larcan A. Comparison of systemic and regional effects of dobutamine and dopexamine in norepinephrine-treated septic shock. *Intensive Care Med* 1999;25:942-948.
17. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Jr., Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122-1125.
18. Varga C, Pavo I, Lamarque D, Szepes Z, Kiss J, Karacsony G, Laszlo FA, et al. Endogenous vasopressin increases acute endotoxin shock-provoked gastrointestinal mucosal injury in the rat. *Eur J Pharmacol* 1998;352:257-261.
19. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:2646-2650.
20. Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H, Bracht H, Vogt J, Wachter U, et al. Hepato-splanchnic metabolic effects of the stable prostacyclin analogue iloprost in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:1179-1186.
21. Lehmann C, Taymoorian K, Wauer H, Krausch D, Birnbaum J, Kox WJ. Effects of the stable prostacyclin analogue iloprost on the plasma disappearance rate of indocyanine green in human septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26:1557-1560.
22. Scheeren T, Radermacher P. Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>): new aspects of an old substance in the treatment of critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997;23:146-158.
23. Reinhart K, Spies CD, Meier-Hellmann A, Bredle DL, Hannemann L, Specht M, et al. N-acetylcysteine preserves oxygen consumption and gastric mucosal pH during hyperoxic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:773-779.
24. Spies CD, Reinhart K, Witt I, Meier-Hellmann A, Hannemann L, Bredle DL, et al. Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 1994;22:1738-1746.
25. Rank N, Michel C, Haertel C, Lenhart A, Welte M, Meier-Hellmann A, et al. N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 2000;28:3799-3807.
26. Allman KG, Stoddart AP, Kennedy MM, Young JD. L-arginine augments nitric oxide production and mesenteric blood flow in ovine endotoxemia. *Am J Physiol* 1996;271:H1296-301.
27. Petros A, Bennett D, Vallance P. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. *Lancet* 1991;338:1557-1558.
28. Wright CE, Rees DD, Moncada S. Protective and pathological roles of nitric oxide in endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1992;26:48-57.
29. Cobb JP, Natanson C, Quezado ZM, Hoffman WD, Koev CA, Banks S, et al. Differential hemodynamic effects of L-NMMA in endotoxemic and normal dogs. *Am J Physiol* 1995;268:H1634-42.
30. Schneider F, Lutun P, Hasselmann M, Stoclet JC, Tempe JD. Methylene blue increases systemic vascular resistance in human septic shock. Preliminary observations. *Intensive Care Med* 1992;18:309-311.
31. Brown G, Frankl D, Phang T. Continuous infusion of methylene blue for septic shock. *Postgrad Med J* 1996;72:612-614.
32. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653-658.
33. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 10-9-1987;317:659-665.
34. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-650.
35. Briegel J, Kellermann W, Forst H, Haller M, Bittl M, Hoffmann GE, et al. Low-dose hydrocortisone infusion

- attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. *Clin Investig* 1994;72:782-787.
36. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-871.
  37. Sprung CL, Bernard GR, Dellinger RP. Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:1-134
  38. Panacek EA, Marshall J, Fischkoff S, Barchuk W, Teoh L. Neutralization of TNF by a monoclonal antibody improves survival and reduces organ dysfunction in human sepsis: Results of the MONARC trial. *Chest* 2001;118:88
  39. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose anti-thrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-1878.
  40. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
  41. Alejandria MM, Langsang MA, Dans LF. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *The Cochrane Library*;2001.
  42. Callahan ML, Wears RL, Weber EJ, Barton C, Young G. Positive-outcome bias and other limitations in the outcome of research abstracts submitted to a scientific meeting. *JAMA* 1998;280:254-257.
  43. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337:867-872.
  44. Werdan K, Pilz G, and the SBIT Study group. Polyvalent immune globulins. *Shock* 1997;7:1918.
  45. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992;339:195-199.
  46. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.
  47. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
  48. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-417.
  49. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.

**Korrespondenzadresse:**

Priv.-Doz. Dr. med. *Andreas Meier-Hellmann*  
 Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und  
 Schmerztherapie  
 HELIOS Klinikum Erfurt GmbH  
 Nordhäuser Straße 74  
 D-99089 Erfurt  
 Tel.: 0361 / 781-6076 / 2051  
 Fax: 0361 / 781-2052  
 E-mail: ameier-hellmann@erfurt.helios-kliniken.de

## Antworten CME 10/03 (Heft 10/2003)

Frage 1 : e  
 Frage 2 : d

Frage 3 : c  
 Frage 4 : a

Frage 5 : d  
 Frage 6 : a

Frage 7 : c  
 Frage 8 : b

## Multiple-Choice-Fragen (CME 2/04)

1. **Die Anwendung einer Substitutionstherapie mit Hydrocortison in niedriger Dosierung in der Therapie der Sepsis setzt voraus:**
  1. eine Temperaturerhöhung  $> 38^{\circ}\text{C}$
  2. die Notwendigkeit einer Therapie mit Vasopressoren
  3. die Diagnose einer Sepsis im Sinne einer systemisch relevanten Infektion
  4. die Notwendigkeit einer Therapie mit Immunglobulinen
  5. eine Tachykardie
  - a) Aussage 1, 2 und 3 trifft zu
  - b) Aussage 1, 3 und 4 trifft zu
  - c) Aussage 2, 3 und 5 trifft zu
  - d) Aussage 2 und 3 trifft zu
  - e) Aussage 3, 4 und 5 trifft zu
2. **Bezüglich der Substitutionstherapie mit Hydrocortison gilt:**
  1. Eine Therapie mit niedrig-dosiertem Hydrocortison wird derzeit bei Patienten im septischen Schock empfohlen.
  2. Eine Nebennierenrindeninsuffizienz muss zwingend mittels eines ACTH-Testes bewiesen sein.
  3. Eine Therapie mit niedrig-dosiertem Hydrocortison muss langsam mit absteigenden Dosierungen beendet werden.
  4. Eine Therapie mit niedrig-dosiertem Hydrocortison ist nur während einer Antibiotikatherapie sinnvoll.
  5. Wenn eine Therapie mit niedrig-dosiertem Hydrocortison nicht den gewünschten Effekt zeigt, sollte die Dosierung vorsichtig erhöht werden.
  - a) Aussage 1, 2, 3 und 4 trifft zu
  - b) Aussage 2, 3 und 4 trifft zu
  - c) Aussage 2, 3 und 5 trifft zu
  - d) Aussage 1 und 3 trifft zu
  - e) Aussage 2 und 3 trifft zu
3. **Welche Aussage trifft zu?**
  - a) Der Einsatz von Immunglobulinen bei Sepsis darf als gesicherter Therapiestandard bezeichnet werden.
  - b) Um eine überschießende inflammatorische Reaktion zu vermeiden, sollten in der frühen Phase der Sepsis hochdosierte Glucocorticoide verabreicht werden.
  - c) Eine frühe und adäquate Kreislauftherapie ist ein wesentlicher Bestandteil einer erfolgreichen Therapie.
  - d) Ein früher Einsatz von Vasopressin ist sinnvoll, da dadurch der Einsatz anderer Vasopressoren verzichtbar wird.
  - e) Aufgrund der derzeitigen Datenlage sollte jeder Patient mit Sepsis mit Drotrecogin- $\alpha$  behandelt werden.
4. **Zur Vermeidung einer Organdysfunktion können folgende Maßnahmen als gesichert bezeichnet werden:**
  - a) Die Gabe von Dopexamin zur Verbesserung der intestinalen Perfusion
  - b) Die Gabe von Prostacyclin zur Verbesserung der Gewebepfusion
  - c) Die Bereitstellung eines adäquaten Volumenstatus
  - d) Die Gabe von Methyleneblau
  - e) Die Gabe von Antithrombin III zur Vermeidung einer intravasalen Gerinnung
5. **Eine Wirksamkeit im Sinne eines positiven Effektes auf die Letalität bei Sepsis ist für folgende Substanzen belegt:**
  - a) Antithrombin III
  - b) Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)
  - c) Dopexamin
  - d) Vasopressin
  - e) Drotrecogin- $\alpha$
6. **Bezüglich des Einsatzes von Drotrecogin- $\alpha$  sind folgende Aussagen richtig:**
  1. Der Einsatz von Drotrecogin- $\alpha$  setzt eine eingeschränkte Funktion von mindestens zwei Organen voraus.
  2. Eine Infektion als Ursache des Organversagens muss gesichert oder zumindest hoch wahrscheinlich sein.
  3. Die Thrombozytenzahl muss mindestens 30.000/ $\mu\text{l}$  betragen.
  4. Die Leukozytenzahl muss mindestens 12.000/ $\mu\text{l}$  betragen
  5. Der systolische Blutdruck muss mindestens 90 mmHg betragen.
  - a) alle Aussagen treffen zu
  - b) Aussage 1, 2, 3 und 4 trifft zu
  - c) Aussage 1, 2 und 3 trifft zu
  - d) Aussage 2, 3, 4 und 5 trifft zu
  - e) Aussage 2 und 3 trifft zu
7. **Folgende Kontraindikationen sind bei der Anwendung von Drotrecogin- $\alpha$  zu beachten:**
  1. Thrombozytenzahl  $< 30.000/\mu\text{l}$
  2. intrakranielle Blutung
  3. Infektion mit grampositiven Erregern
  4. Peridural- oder Spinalkatheter
  5. Hypothyreose
  - a) Aussage 1, 2 und 4 trifft zu
  - b) Aussage 1, 2 und 5 trifft zu
  - c) Aussage 2, 3 und 4 trifft zu
  - d) Aussage 2, 3 und 5 trifft zu
  - e) Aussage 3, 4 und 5 trifft zu
8. **Folgende Aussagen zum kardiovaskulären System bei Sepsis treffen zu:**
  1. Häufig liegt ein intravasaler Volumenmangel vor.
  2. Ein hyperdynamer Kreislauf sollte wegen des erhöhten myokardialen  $\text{O}_2$ -Verbrauchs vermieden werden.
  3. Führt eine Endokarditis zur Sepsis, wird diese auch als septische Kardiomyopathie bezeichnet.
  4. Ein hyperdynamer Kreislauf garantiert eine adäquate Gewebeoxygenierung.
  5. N-Acetylcystein sollte aufgrund der Eigenschaften eines Radikalfängers in der frühen Phase einer Sepsis eingesetzt werden.
  - a) Aussage 1 trifft zu.
  - b) Aussage 3 trifft zu.
  - c) Aussage 4 trifft zu.
  - d) Aussage 1 und 2 trifft zu.
  - e) Aussage 1 und 4 trifft zu.
9. **Folgende Aussage zur Diagnose einer Sepsis trifft zu:**
  - a) Für die Diagnose einer Sepsis ist eine positive Blutkultur zwingend.
  - b) Verwirrheitszustände können ein erstes klinisches Zeichen einer Sepsis sein.
  - c) Der Nachweis eines erniedrigten arteriellen Blutdrucks ist zwingend.
  - d) Der Nachweis eines erniedrigten zentralvenösen Druckes ist zwingend.
  - e) Der Nachweis einer erniedrigten zentralvenösen  $\text{O}_2$ -Sättigung ist zwingend.
10. **Folgende Aussage zur Therapie bei Sepsis trifft zu:**
  - a) Die primäre Volumentherapie sollte langsam erfolgen, um einen hyperdynamen Kreislauf zu vermeiden.
  - b) Durch die Möglichkeit einer Therapie mit Drotrecogin- $\alpha$  kann auf eine kalkulierte Antibiotikatherapie bis zum definitiven Nachweis eines Erregers verzichtet werden.
  - c) Eine frühe und schnelle hämodynamische Stabilisierung bestimmt die Überlebensrate bei Sepsis entscheidend.
  - d) Nur der frühe Einsatz von Immunglobulinen ist sinnvoll.
  - e) Der Einsatz von Dopexamin zur Vermeidung einer intestinalen Minderperfusion ist nur in der frühen Phase einer Sepsis sinnvoll.

## Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 2/04)

(aus Heft 2/2004)

BITTE DEUTLICH IN DRUCKBUCHSTABEN AUSFÜLLEN

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben):

--	--	--	--	--	--

Name:

PLZ, Ort

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen Anfang des 2. Quartals des Folgejahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Nach Zahlungseingang wird Ihnen das Fortbildungszertifikat zugesandt.

**Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen:**

**<http://cme.anaesthesisten.de>**

Gleichzeitig erhalten Sie bei Online-Einreichung die Auswertung der Fragebogen per E-mail zugesandt.

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluss ist der **30.04.2004**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen **online (<http://cme.anaesthesisten.de>)** oder **per Fax (09 11 / 3 93 81 95)** zurück.

### Antwortfeld

Fragen

	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

#### MUSTER

DIOmed Verlags GmbH	Obere Schmiedgasse 11	DE-90403 Nürnberg
PvSt. DPAG	B 2330	Entgelt bezahlt
01/02	<b>012345</b>	000



**Mitgliedsnummer**

