

Zwei Leserbriefe zum Beitrag von H.-A. Adams (Federführender Autor):

„Zur Diagnostik und Therapie der Schockformen. Empfehlungen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI – Teil V: Septischer Schock“

Anästh Intensivmed 2005; 46:285-295

1. Leserbrief von M. Meisner

Empfehlungen und Leitlinien sollten in der Regel Informationen enthalten, die im Sinne einer evidenzbasierten Diagnostik und Therapie untersucht und international anerkannt sind. Sie sollen zielgerichtet die ärztliche Diagnostik verbessern, ohne dabei wirtschaftliche Aspekte zu vernachlässigen.

Als basisdiagnostische Maßnahmen werden in der Regel diejenigen Elemente bezeichnet, die unverzichtbar für eine richtungsweisende Diagnostik sind. Ein „Basisdiagnostikum“ sollte einen nennenswerten Einfluß auf die Diagnosefindung oder die Therapie haben, oder aber Risiken, die mit der Erkrankung oder ihren Differentialdiagnosen verbunden sind, erkennen.

Die erweiterte Diagnostik umfasst Maßnahmen, welche spezieller Indikationen bedürfen und die bekannte oder vermutete Diagnose vertiefen oder die für weitergehende therapeutische Weichenstellungen erforderlich sind.

Die von der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI, Folge V „- Septischer Schock“ vorgestellten Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des septischen Schocks bedürfen möglicherweise diesbezüglich einer genaueren Justierung: Verfahren, die einen signifikanten Einfluss auf Diagnose und Therapie haben und die im Sinne der EBM und internationaler Standards belegt sind, sollten uneingeschränkt an erster Stelle stehen, da sie als Richtschnur ärztlichen Handelns gelten. Auch bei juristischen Auseinandersetzungen kann gegebenenfalls auf sie verwiesen werden. Bei Sepsis sind sie besonders wichtig, da die „goldenen Stunden“ eines raschen Beginns zielgerichteter Therapie hier nicht weniger als bei anderen Erkrankungen, wie z.B. dem Myokardinfarkt oder Polytrauma, gelten.

Im Einzelnen:

Welche evidenzbasierte Grundlage als Basisdiagnostikum hat bei Sepsisverdacht die Bestimmung von Differentialblutbild, Albumin und Lipase? Natürlich muss man die „SIRS“-Kriterien kennen, und ein Differentialblutbild gibt Hinweise auf eine mögliche Sepsis und bakterielle Infektion; ein Quantensprung in der Diagnostik ist dieses aber nicht, wie die Autoren in ihrem Artikel bereits selbst anmerken. Welchen

Einfluss auf Diagnose und Therapie hat die Bestimmung des Albuminwertes? Derzeit gibt es keine Studien, die eine Sepsisdiagnostik mittels Albuminwerten belegen. Allenfalls ist die Prognose bei Erkrankungen mit erniedrigten Albuminwerten ungünstiger (dies ist bereits aus der Evaluierung des APACHE II-Scores oder nach herzchirurgischen Eingriffen bekannt), wobei sich hieraus bisher keine therapeutischen Konsequenzen ergeben haben. Jedenfalls gibt es zur Zeit keine international anerkannte evidenzbasierte Handlungsanweisung, die bei veränderten Albuminwerten bei Sepsis entsprechende Konsequenzen hätte. Ähnliches gilt für die Bestimmung der Lipase. Natürlich ist die Lipase ein Leitenzym der Pankreatitis, und eine Pankreatitis kann Ursache oder Folge einer Sepsis sein. Ein primärer basisdiagnostischer Marker der Sepsis ist die Lipase aber sicherlich nicht. Mit gleicher Berechtigung könnten hier andere Komplikationen angegeben werden, deren Abklärung eine ähnliche Berechtigung bei Verdacht auf Sepsis hätte, z.B. ein CCT oder eine Liquorpunktion zur Differentialdiagnostik zentralnervöser Symptome, da diese ein Leitsymptom bei Sepsis sein können (ein „Verwirrtheits-Syndrom“ oder „Koma“, so das Zitat der Autoren), oder eine Meningitis ausgeschlossen werden muß. Dennoch würde niemand ein CCT oder die Liquordiagnostik als unabdingbares Basisdiagnostikum der Sepsis bezeichnen.

Wichtige Verfahren, die heute im Sinne einer EBM belegt sind und welche die Diagnosefindung oder Überlebensrate bei Sepsis signifikant verbessern, werden dagegen in der Rubrik „erweiterte Diagnostik“ nur marginal angesprochen.

Hierzu zählt insbesondere die Überwachung der Organperfusion, die in der klinischen Praxis besser durch die zentralvenöse Sättigung zu messen ist als die gemischtvenöse Sättigung. So empfiehlt die „Surviving Sepsis Campaign“ (Dellinger et al, Crit Care Med 2004; 32:858ff), dass sich ein Behandlungsprotokoll während der ersten 6 Stunden der Kreislaufstabilisierung an ZVD, arteriellem Mitteldruck, Diurese und zentralvenöser Sauerstoffsättigung ausrichtet. Die gemischtvenöse Sättigung benötigt bekannterweise einen Pulmonalkatheter, dessen Anlage in der Regel mit einem Zeitverzug, erhöhtem Risiko und Kosten verbunden ist. Seine ►

► Wirkung auf das Outcome bei kritisch kranken Patienten ist umstritten. Eine generelle Indikation sollte daher streng überprüft werden. Die Society of Critical Care Medicine (SCCM) in den USA empfiehlt ebenfalls, die ScvO₂ als notwendigen Bestandteil der frühen Stabilisierung von Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock zu berücksichtigen. Dies wäre – da ein unmittelbarer Effekt auf das Outcome nachgewiesen werden konnte – ebenfalls als „Basismaßnahme“ anzusehen.

Die rechtzeitige Diagnose ist dabei von entscheidender Bedeutung: hat sich ein Multiorganversagen erst einmal manifestiert, bleibt die Optimierung der Kreislauftherapie – unabhängig davon, an welchem Parameter sie sich ausrichtet – ohne Effekt auf das Überleben (Kern et al., Crit Care Med 2002; 30:1686ff). Auch ein verzögerter Beginn einer Antibiose oder die Gabe von unwirksamen Antibiotika ist mit einer höheren Letalität verbunden.

Wichtig ist es daher, bei Verdacht auf Sepsis rasch die besten Sepsismarker einzusetzen und sich nicht auf Marker zu verlassen, die bekannterweise eine geringe Sensitivität und Spezifität haben: So kann mit Procalcitonin (PCT) die Sepsisdiagnose im Vergleich zu klinischen Zeichen oder konventionellen Markern wie CRP signifikant verbessert werden. Verschiedene Studien zeigen dies konsistent, und mittlerweile existiert auch eine Metaanalyse (Simon et al., Clin Infect Dis 2004; 39:1206ff). Dieser Marker zeigt nicht nur eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine mögliche bakterielle Ursache der Erkrankung an, er informiert auch über den Schweregrad der systemischen Entzündungsreaktion und beschreibt damit das letale Risiko der Erkrankung – besser als dies die genannten klinischen Zeichen oder basisdiagnostischen Maßnahmen/Marker können. Diese Information ist für weitere Entscheidungen außerordentlich wichtig, da eine starke oder zunehmende systemische Inflammationsreaktion mit einem erhöhten letalen Risiko und einem hohen Risiko für ein Organversagen verbunden ist. Hohe Werte sind daher unter Umständen ein Hinweis auf eventuell erforderliche aggressivere Maßnahmen (z.B. Intensivmedizin, eine intensivisierte Fokussanierung, kalkulierte antibiotische Therapie, Einsatz von rekombinantem humanem aktiviertem Protein C) oder kennzeichnen eine unwirksame Therapie.

Es stellt sich also die Frage, ob die Reihenfolge der basisdiagnostischen und erweiterten Maßnahmen nicht anders justiert werden sollte. Ergeben sich aus Messwerten wie Albumin, Gesamteiweiß, Differentialblutbild, Magnesium, Cholinesterase oder Fibrinogen unmittelbare differentialdiagnostische oder therapeutische Konsequenzen und wie hoch ist ihre Sensitivität und Spezifität im Umfeld der Sepsisdiag-

nostik? Inzwischen hat man auch in den USA die Bedeutung neuer Marker erkannt, und PCT wurde durch die allgemein als kritisch bekannte Gesundheitsbehörde „Food and Drug Administration“ (FDA) als diagnostischer Parameter zur Sepsisdiagnostik zugelassen, nicht jedoch Albumin oder Lipase.

Im weiteren Verlauf der Empfehlungen kommen weitere Fragen auf:

Die Behandlung einer Sepsis mit „Methylenblau“ ist derzeit sicherlich international und national nicht üblich und kann auch nicht als evidenzbasiert betrachtet werden, so dass auch der probatorische Einsatz wohl nicht „gerechtfertigt“ ist.

Der Einsatz von rekombinantem humanem aktiviertem Protein C (hAPC) aufgrund des APACHE II-Wertes ist lediglich in den USA mit dieser Indikation zugelassen, in Europa gilt als Indikation eine andere. Weshalb also den APACHE II-Score als Tabelle in den Empfehlungen darstellen (in englischer Sprache)? Bei Anwendung des Scores bei Sepsis ist zu beachten, dass der APACHE II-Score nur teilweise als Sepsis-Score evaluiert wurde, und schon gar nicht als Verlaufs-Score. In der Praxis ist es mitunter schwierig, einen APACHE II-Wert als Indikation zur rhAPC-Gabe heranzuziehen, da der Aufnahmewert oft nicht bekannt ist, und nach einer zunächst guten Intensivtherapie der Score trotz bestehenden Organversagens wieder sinkt, wenn man eine gute Therapie macht (z.B. Normalisierung von Blutdruck, Herzfrequenz, Natrium- und Kaliumwerten). Die Darstellung des SOFA-Scores zur Bewertung des Organversagens wäre möglicherweise der Angabe des APACHE II-Scores vorzuziehen, zumal dieser Score auch Teil des Kerndatensatzes Intensivmedizin ist und er das Ausmaß der Organfunktionsstörung als kritische Größe für die Prognose und den Verlauf der Erkrankung bei Sepsis wiedergibt.

Andere Ungenauigkeiten im Manuskript sind von geringer Bedeutung. Zum Beispiel handelt es sich bei „Selenase“ um den Handelsnamen, in einer Reihe genannt mit den chemischen Wirkstoffen „N-Acetylcystein, Pentoxifyllin, Prostacyclin und rhIL-10. Während für letztere Substanzen die Datenlage eher negativ ist, lassen laufende Studien für Selen derzeit keine abschließende Beurteilung zu, zumal durchaus Daten vorliegen, die eine Wirksamkeit vermuten lassen.

Eine Diskussion und gegebenenfalls neue Justierung der Schwerpunkte des im August 2005 veröffentlichten Manuskripts ist daher dringend zu empfehlen, um auch in Deutschland die Empfehlungen hochrangiger internationaler Fachgesellschaften in den entsprechenden Richtlinien zu implementieren. ►

- Bewährt hat sich im Ausland, Experten für Schlüsselfragen in die Diskussion zur Meinungsbildung mit einzubeziehen, um so zu qualitativ hochwertigen Richtlinien zu gelangen. Möglicherweise besteht hier noch Handlungsbedarf, um Irritationen bei unkritischer Anwendung der genannten Empfehlung zu vermeiden.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Michael Meisner
Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
Krankenhaus Dresden-Neustadt
Industriestraße 40
D-01129 Dresden

2. Leserbrief von H. Buscher

Sehr geehrte Autoren,
mit Interesse las ich die o.g. Empfehlungen.
Derlei Richtlinien müssen im Kontext zu bestehenden internationalen Richtlinien gesehen werden [1] und können von diesen abweichen, wenn nationale Gegebenheiten dies erfordern oder die Evidenz in einigen Bereichen nicht gesichert erscheint.

Trotzdem möchte ich folgende Anmerkungen machen:

1. Die Autoren stellen fest, dass zur Therapie des septischen Schocks die Kenntnis des HZV zwingend erforderlich ist. Dieses Bekenntnis zum erweiterten hämodynamischen Monitoring ist (leider) nicht belegt. Im Gegenteil fanden mehrere, kontrolliert randomisierte Studien keinen Mortalitätsvorteil durch Nutzung von Pulmonalarterienkathedern [2]. Andere hämodynamische Monitoringverfahren (PICCO) sind meines Wissens mit dem Endpunkt Mortalität bisher nicht getestet worden. Es scheint also durchaus weiterhin legitim, Patienten im septischen Schock ohne HZV-Monitoring zu behandeln.

2. Ich gebe den Autoren Recht, dass die Unterschätzung des Volumenbedarfs wahrscheinlich der häufigste Fehler in der Sepsistherapie ist. Insbesondere scheint es mir wichtig, hier die Ergebnisse von Rivers et al. [3] zu betonen und darauf hinzuweisen, dass insbesondere in der frühen Phase der Sepsistherapie (die ersten sechs Stunden in o.g. Studie) eine effektive und konsequente Volumentherapie durchgeführt werden sollte.

3. Humanalbumin hat in Deutschland nur einen geringen Stellenwert als Volumenersatz. Und tatsächlich ist bisher nicht bewiesen, ob es als solches einge-

setzt werden sollte. Trotzdem kann der Standpunkt der Autoren, dass es möglicherweise die Letalität von Intensivpatienten erhöht angesichts neuester Studienergebnisse [4] nicht unkommentiert bleiben. In der SAFE-Studie wurden mehr als 7.000 Intensivpatienten nach Aufnahme randomisiert mit Humanalbumin oder einem Kristalloid behandelt. Es konnte eindeutig gezeigt werden, dass die Therapieform keinen Einfluss auf die Letalität hatte. In der Subgruppe der Patienten im septischen Schock war sogar eine geringfügige Verbesserung der Letalität zu verzeichnen.

- **4.** Arginin hat in einer randomisierten Multizenterstudie an Patientin im septischen Schock zur Erhöhung der Mortalität geführt [5] und ist deshalb nicht indiziert. Glutamin kann im septischen Schock zu einer fakultativ essentiellen Aminosäure werden und kann bei parenteraler Ernährung möglicherweise zur Verbesserung des Outcomes beitragen [6].

Literatur

- 1. RP Dellinger et al.** (2004): Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32(3):858-873.
- 2. S. Harvey et al.** (2005): Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 6-12:366(9484):472-7.
- 3. E. Rivers et al.** (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-1377.
- 4.** The SAFE Study Investigators (2004): A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247-2256.
- 5. G. Bertolini et al.** (2003): Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 29:834-840.
- 6. F. Novak, et al.** (2002): Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 30:2022-2029.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Hergen Buscher, DEAA, EDIC
Senior Registrar in Intensive Care
Westmead Hospital, NSW
Australien
E-Mail: hergenbuscher@yahoo.de

Stellungnahme zu den Leserbriefen

Die Mitglieder der IAG Schock der DIVI bedanken sich für das Interesse und nehmen gerne die Gelegenheit zur Stellungnahme wahr.

1. Zum Kommentar von M. Meisner

Wir haben unsere Darlegungen bewusst als „Empfehlungen“ bezeichnet, weil gerade nicht der An- ►

► spruch erhoben wurde, eine Leitlinie im Sinn der evidenzbasierten Medizin zu erstellen. In unseren Empfehlungen wird der septische Schock im Gesamtzusammenhang aller Schockformen dargestellt, so dass der hier diskutierte Beitrag nur einen Ausschnitt bildet.

Bei Betrachtung des Gesamtbeitrags wird klar, dass Begriffe wie „Basisdiagnostik“ und „Erweiterte Diagnostik“ primär didaktisch einzuordnen sind – die spezifische Wertigkeit stand nicht im Vordergrund. Trotzdem kann kaum auf diese Parameter verzichtet werden. Gleiches gilt auch für die vom Autor kritisierten Laborwerte, die zwar nicht zwingend einen spezifischen Hinweis geben, aber schon aus differentialdiagnostischen Gründen wertvoll sind. Der Stellenwert der zentralvenösen Sauerstoffsättigung wird im Kapitel „Möglichkeiten und Grenzen des diagnostischen Instrumentariums“ (Anästh Intensivmed 2005; 46: 63 - 69) gewürdigt – es sei nochmals darauf verwiesen, dass unsere Empfehlungen als Einheit zu betrachten sind, um entsprechende Fehlinterpretationen zu vermeiden.

Den Stellenwert von Procalcitonin glauben wir hinreichend gewürdigt zu haben. Bezüglich der Verwendung von Methylenblau wird bei aufmerksamer Durchsicht klar, dass dieser Heilversuch ausdrücklich als „probatorisch“ bezeichnet wird, nur unter klar umrissenen Bedingungen „gerechtfertigt“ erscheint und ausdrücklich betont wird, dass keine evidenzbasierten Empfehlungen vorliegen. Trotzdem waren wir bemüht, durch Einstellung der zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Manuskripts im Herbst 2004 vorhandenen Literatur dem Leser die Möglichkeit zur eigenen Meinungsbildung zu erleichtern. Auch die Indikation zum Einsatz von aktiviertem Protein C (APC bzw. Drotrecogin alfa aktiviert) haben wir bewusst sehr genau beschrieben, wobei uns die Orientierung am APACHE-II-Score erforderlich schien. Um aber – wie überhaupt in unseren Empfehlungen – die praktische Umsetzung des Geschriebenen am Patienten zu ermöglichen, haben wir eine entsprechende Tabelle angefügt. Die fehlerhafte Angabe von „Selenase“ statt „Selen“ bitten wir zu entschuldigen, wir bleiben jedoch dabei, dass diese Substanz wegen der nicht ausreichenden Datenlage derzeit nicht als Standard zur Therapie des septischen Schocks empfohlen werden kann. Da hilft es nicht, dass „... laufende Studien für Selen derzeit keine abschließende Bewertung zulassen“ und „... durchaus Daten vorliegen, die eine Wirksamkeit vermuten lassen“. Hier sollte der Autor selbst seinem Anspruch nach evidenzbasierter Medizin treu bleiben.

2. Zum Leserbrief von H. Buscher

Wir haben unsere Empfehlung zur HZV-Bestimmung bei Patienten im septischen Schock im konkreten Beitrag mit einer einschlägigen Übersichtsarbeit belegt, um interessierten Lesern weitere Recherchen zu ermöglichen – genauere Angaben finden sich im Kapitel „Möglichkeiten und Grenzen des diagnostischen Instrumentariums“ (Anästh Intensivmed 2005; 46: 63-69). Wir können uns der Meinung des Kollegen – „Es scheint also durchaus weiterhin legitim, Patienten im septischen Schock ohne HZV-Monitoring zu behandeln“ – jedoch nicht anschließen. Neben der HZV-Messung sei nur an die Bestimmung des peripheren Gefäßwiderstandes im Rahmen der Katecholamin-Therapie erinnert. Diese „Evidenz im weiteren Sinne“ (siehe unten) halten wir für durchaus gesichert. Bezüglich des Einsatzes von Humanalbumin sehen wir keinen wesentlichen Dissens. Ob der Einsatz die Letalität von Intensivpatienten erhöht bleibt zu Recht umstritten; dass er jedoch vor allem aus Kostengründen nicht indiziert ist erscheint uns ebenfalls evident, da eben kein Nutzen belegt ist. Ebenso halten wir den Nutzen „immunmodulierender Nährlösungen“ mit Arginin oder Glutamin weiterhin für nicht gesichert. Zusammenfassend haben wir uns bemüht, eine nüchtern-kritische Empfehlung zur Behandlung von Patienten im septischen Schock zu geben. Dazu gehört der konsequente Verzicht auf teure – oft industrieseitig propagierte – Therapien, deren Evidenz im engeren Sinne der „Erwiesenheit“ nicht belegt ist. Dazu gehört aber auch die konsequente Beachtung pathophysiologischer und pharmakologischer Prinzipien, die im weiteren Sinne der „Augenfälligkeit“ evident sind. Wir sind bemüht und tätig, unsere Empfehlungen fortzuschreiben, und werden dies wie bisher in einem interdisziplinären Ansatz unter Einbindung ausgewiesener Fachvertreter tun.

Für die IAG Schock der DIVI:

Prof. Dr. med. H. A. Adams
Sprecher der IAG Schock der DIVI
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
D-30625 Hannover
Tel.: 0511 532-3495 oder -3496
Fax: 0511 532-8033
E-Mail: adams.ha@mh-hannover.de