

Therapie der Hämodynamik in der Sepsis

Teil 2

Zusammenfassung

Die Sepsis induziert eine generalisierte Störung der Hämodynamik mit regional unterschiedlicher Ausprägung, global ist sie durch eine starke Vasodilatation gekennzeichnet. In vielen Organen wird die Perfusion beeinträchtigt, deren Folge sind Organdysfunktion oder Organversagen. Die veränderte Hämodynamik im Koronarstromgebiet ist neben der direkten Kardiomyozytenschädigung mitverantwortlich für die septische Kardiomyopathie. Die Hämodynamik ist initial durch eine hyperdynamische Phase mit gesteigertem Herzzeitvolumen und erhöhter Herzfrequenz charakterisiert. Im septischen Schock besteht jedoch häufig eine reversible Myokarddysfunktion mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion.

Die unverzügliche Therapie der hämodynamischen Störungen sollte im Rahmen der Sepsis-Bündel erfolgen. Diese Therapie beinhaltet eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution. Ziel ist es, den zentralvenösen Druck (ZVD) auf 8-12 mmHg, ggf. ≥ 12 mmHg und den mittleren arteriellen Blutdruck über 65 mmHg anzuheben. Reicht alleinige Flüssigkeitssubstitution nicht aus, so sollte frühzeitig eine Therapie mit Vasopressoren, vornehmlich mit Noradrenalin einsetzen. Hydrocortison sollte nur beim therapierefraktären septischen Schock eingesetzt werden, dies kann die Hämodynamik weiter stabilisieren, wenn die vorgenannten Maßnahmen nicht ausreichen. Für andere Therapieansätze wie Methylblau, NO-Synthase-Inhibitoren, oder N-Acetylcystein liegen

Management of haemodynamics during sepsis

M. Henrich¹ · M. Gruß² · M. A. Weigand¹

zurzeit zu wenige Daten vor, um Therapieempfehlungen auszusprechen. Diese Substanzen können je nach Situation als Therapieoptionen in Betracht gezogen werden.

Summary

Sepsis induces profound global haemodynamic changes that are dominated by arterial hypotension, but show regional differences. In numerous organs impaired perfusion results in organic dysfunction or organ failure. The changes in coronary blood flow in concert with direct inflammatory damage to cardiomyocytes are responsible for the septic cardiomyopathy. Initially, the haemodynamics are characterised by a hyperdynamic phase with increased cardiac output and increased heart rate. In septic shock, however, reversible myocardial dysfunction with a reduced left ventricular ejection fraction is common. The immediate management of the haemodynamic disorders must be part of the sepsis bundle. This requires adequate fluid substitution to raise the central venous pressure (CVP) to 8-12 mmHg (where indicated ≥ 12 mmHg) and the mean arterial pressure (MAP) to 65 mmHg. Should fluid substitution alone prove insufficient, early administration of vasopressors, preferably noradrenaline, is recommended. In situations requiring inotropic support, dobutamine is the drug of first choice. Hydrocortisone should only be used in refractory septic shock, and can help stabilize the haemodynamics when earlier measures have failed. Such other treatments as methylene-blue, nitric-oxide synthase inhibitors or N-acetylcystein

- 1 Klinik für Anaesthesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr. M.A. Weigand)
- 2 Klinik für Anesthesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum Hanau GmbH (Direktor: Priv.-Doz. Dr. M. Gruß)

Schlüsselwörter

Sepsis – Early Goal-Directed Therapy – Sepsis-Bündel – Vasokonstriktor – Hydrocortison

Keywords

Sepsis – Early Goal-Directed Therapy – Sepsis Bundle – Vasoconstrictor – Hydrocortisone

have not yet been confirmed to be of benefit. However, under certain circumstances they may be considered as possible therapeutic options.

Einleitung

In der Sepsis ist neben der frühestmöglichen Fokussanierung und antibiotischen Therapie eine schnelle Kreislaufstabilisierung essentiell für das Überleben der Patienten.

Die Therapie der hämodynamischen Veränderungen während der Sepsis ist wesentlicher Bestandteil der Sepsis-Bündel, die von der Surviving Sepsis Campaign (SSC) entwickelt und in die Deutschen S-2k-Leitlinien aufgenommen wurden [1,2]. Die Sepsis-Bündel beinhalten diagnostische und therapeutische Maßnahmenpakete, die inhaltliche und zeitliche Vorgaben für die Sepsistherapie darstellen. Die Empfehlungen der SSC definiert zwei Bündel: das Resuscitation-Bundle, dessen Maßnahmen innerhalb der ersten sechs Stunden nach Diagnosestellung komplettiert sein sollen, und das sich daran anschließende Management-Bundle, das innerhalb der ersten vierundzwanzig Stunden nach Diagnosestellung abgeschlossen sein soll.

Neben der antiinfektiösen Therapie gehört die Stabilisierung der Hämodynamik in das Resuscitation-Bundle, aufgrund verschiedener Therapieansätze ist sie auch Bestandteil des nachfolgenden Management-Bundles.

Zielparameter zur Steuerung der hämodynamischen Therapie

Die von Rivers et al. und den momentan gültigen Sepsisleitlinien geforderten Zielparameter, die während der Sepsis-Bündel zu erreichenden sind, umfassen den ZVD (8-12 mmHg, ≥ 12 mmHg bei beatmeten Patienten), den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP ≥ 65 mmHg), die Urinproduktion ($\geq 0,5$ ml kg^{-1} h^{-1}), die $\text{S}_{\text{c}}\text{vO}_2$ ($\geq 70\%$) und den Hämatokrit ($\geq 30\%$, Abb. 1) [1,3]. Höhere MAP-Werte (über 70 mmHg) scheinen keinen Überlebensvorteil in der Sepsis zu bieten [4], auch wenn bei MAP ≥ 75 mmHg die Nierenfunktion und Diurese deutlich suffizienter erhalten bleiben. Welcher MAP den größten Benefit für

die Patienten bringt, muss noch durch randomisierte Studien gezeigt werden. Die Therapie kann auch am Abfall der Serumlaktatwerte gesteuert werden. Patienten, deren Serumlaktatwerte um 20% pro 2 h fallen, haben eine deutlich niedrigere Letalität als Patienten, deren Laktatwerte langsamer oder gar nicht abfallen [5].

Das zügige Umsetzen der momentan verfügbaren Therapieoptionen und Erreichen der oben angegebenen hämodynamischen Zielparameter senkt signifikant die Letalitätsrate [6,7]. Obligatorisch für die hämodynamische Therapie in der Sepsis werden die Messung des arteriellen Druckes, des ZVD, der Diurese, der $\text{S}_{\text{c}}\text{vO}_2$ und des Hämatokrit gefordert. Als weitere Laborparameter sollten die Laktatkonzentration und die arterio-venöse CO_2 -Differenz verwendet werden. Für die Bestimmung der myokardialen Vorlast, der Myokardfunktion sowie des Herzzeitvolumens als Voraussetzung der Volumentherapie eignen sich besser dynamische Messparameter. Dies wird durch die klinisch etablierte transpulmonale Indikatorildilution mittels Pulse Contour Cardiac Output (PICCO) oder Pulmonalarterienkatheter (PA-Katheter) sowie die Echokardiographie [8-11] erfüllt. Diese Verfahren sind entsprechend der Leitlinien jedoch fakultativ, und es existieren bis jetzt noch keine Studien, die belegen, dass in der Sepsis mit diesen Methoden das Patientenoutcome verbessert wird. Diese diagnostischen Möglichkeiten sollten als optional bei bestimmten Fragestellungen erwogen werden. Auch neuere Verfahren wie die direkte Mikroskopie der Mikrozirkulation mittels der orthogonal polarization spectral (OPS)-Mikroskopie können bei bestimmten Fragestellungen eingesetzt werden. Allerdings fehlen auch für die OPS noch eindeutige Daten aus großen Patientenkollektiven, die eine Verbesserung des Patientenoutcome belegen.

Empfohlene Therapieverfahren gemäß Sepsis-Bündel

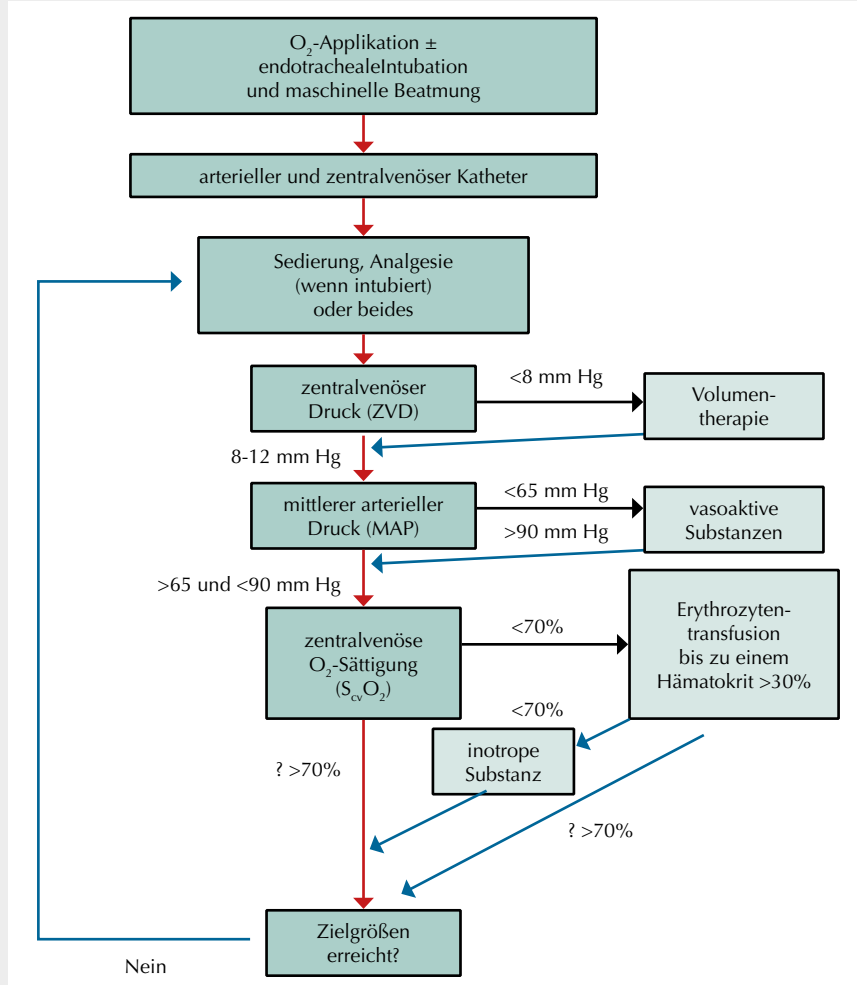
Volumentherapie

Die Volumentherapie sollte als initiale Maßnahme zur Stabilisierung der Hämodynamik erfolgen. Die Therapie richtet

sich nach Wirkung hinsichtlich des Anstiegs des arteriellen Blutdrucks, der $\text{S}_{\text{c}}\text{vO}_2$, der Diurese und des ZVD (Abb. 1). Zum Einstellen einer ausreichenden kardialen Vorlast durch Anheben des ZVD auf 8 bis ≥ 12 mmHg werden größere Mengen an kristalloiden Lösungen infundiert. So erhielten die Patienten in der Untersuchung von Rivers alle 30 min 500 ml einer kristalloiden Flüssigkeit [3]. Nachfolgende Untersuchungen, zum Teil auch tierexperimentelle Studien, empfehlen initial 500-1000 ml kristalloider oder kolloidaler Lösungen, um einen adäquaten Anstieg des ZVD zu erreichen [12,13]. Jedoch wird der Einsatz kolloidaler Lösungen zurzeit kontrovers diskutiert. So weisen die Daten der VISEP-Studie darauf hin, dass die Gabe 10%iger HÄS-Lösungen (200/0,5) ein um 12% häufigeres Auftreten von Nierenversagen verursacht und das Outcome der Patienten im Vergleich zur Applikation kristalloider Lösungen verschlechtert. Die hämodynamische Stabilisierung mit modifizierter Ringerlaktatlösung war in der VISEP-Studie ebenso schnell erreicht wie mit der verwendeten HÄS-Lösung (HAES 10% 200/0,5). Das verabreichte Volumen kristalloider Lösungen lag 30-40% über dem kolloidaler Lösungen [14-16]. Ein Überlebensvorteil durch Verabreichung kristalloider Lösungen gegenüber der Anwendung kolloidaler Lösungen wurde in der VISEP-Studie nicht beobachtet. Die 10%igen HÄS-Lösungen (200/0,5) verursachen aber häufiger Nierenversagen als dies von 6%igen HÄS-Lösungen zu erwarten ist. Zu beachten ist jedoch, dass Patienten in der VISEP-Studie 24 Std. vor Randomisierung 1.000 ml HÄS erhalten durften.

In einer Subpopulation der SAFE-Studie, die 1.620 Patienten mit Sepsis einschloss, wurde der Volumenersatz durch 4%ige Humanalbuminlösung mit einer Volumengabe mittels NaCl-Lösungen verglichen. Aufgrund ihrer nicht-physiologischen Zusammensetzung eignete sich die NaCl-Lösung nicht als gute Vergleichsflüssigkeit. In der Humanalbumingruppe konnte ein Trend der reduzierten 28-Tage-Sterblichkeit beobachtet werden, jedoch waren bei diesen Patienten häufigere Erythrozyten-transfusionen notwendig [17].

Abbildung 1



Behandlungsalgorithmus zur hämodynamischen Stabilisierung des Patienten in der Sepsis. In der leichten Sepsis kann evtl. die Sauerstoffgabe über eine Nasensonde bzw. Sauerstoffmaske noch ausreichend sein, bei Patienten in der schweren Sepsis ist meistens eine Intubation und mechanische Beatmung bei ausreichender Sedierung erforderlich. Die Anlage eines arteriellen Zugangs und eines ZVK sollte immer angestrebt werden. Wurden nach diesen Schritten nicht die Zielgrößen erreicht, so muss in dem Therapieschema evtl. wieder an einer früheren Stufe eingegriffen werden.

Studien, die kristalloide Lösungen mit Gelatinelösungen bei schwerer Sepsis oder im septischen Schock vergleichen, liegen bisher nicht vor. Der Vergleich von HÄS-Lösungen (200/0,6–0,66) mit 3%igen Gelatinelösungen in der Sepsis zeigte eine höhere Inzidenz des akuten Nierenversagens bei den Patienten, die HÄS-Lösungen erhielten [18]. Jedoch unterschieden sich nicht die Häufigkeiten der Nierenersatzverfahren und der Patientensterblichkeit. In einer neueren Untersuchung wurden bei chirurgischen Patienten moderne HÄS-Lösungen (6%

130/0,4) mit 4%igen Gelatinelösungen verglichen. Diese Studie zeigte keine Unterschiede in der Inzidenz des akuten Nierenversagens zwischen beiden Behandlungsarmen auf [19].

Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegen leider noch keine eindeutigen Daten vor, die kristalloide Lösungen mit balancierten HÄS-Lösungen (6%, 130/0,4) vergleichen. Aufgrund dieser Datenlage wird in den S-2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft die Gabe der HÄS-Lösungen (6% 130/0,4) nicht empfohlen. Die Menge der Flüssigkeit, die während

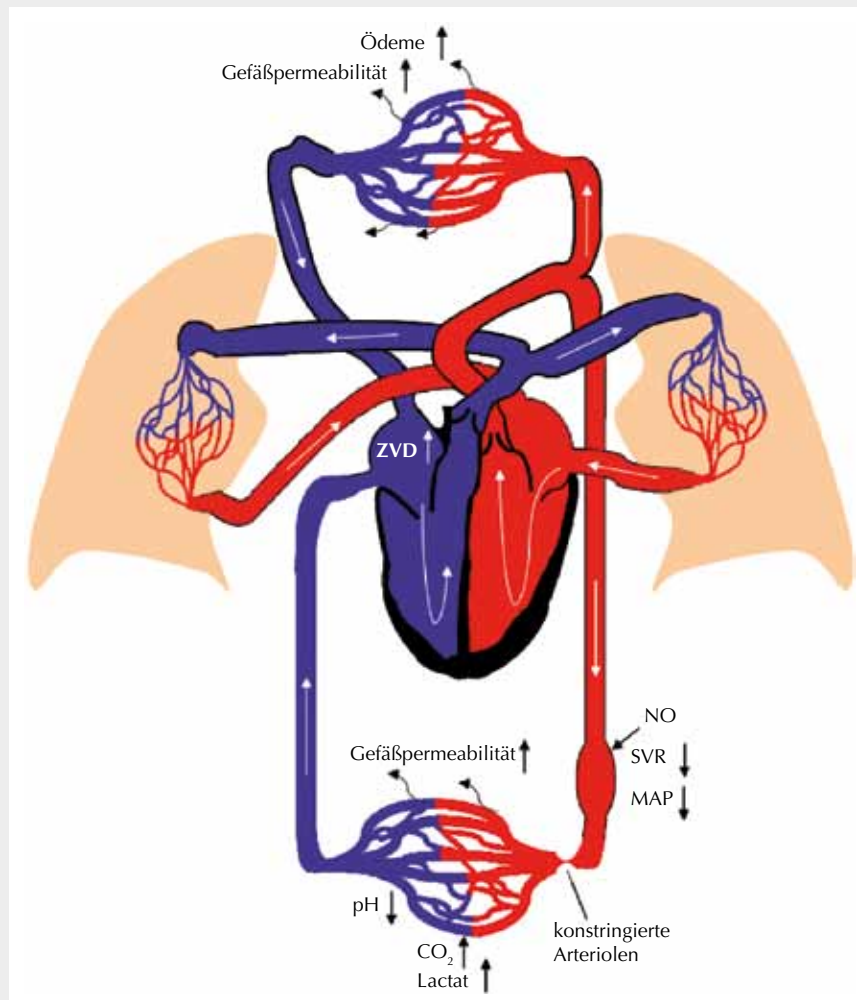
der initialen Phase appliziert wird, sollte so angepasst werden, dass keine Überinfusion mit deutlicher Erhöhung des Extrazellulärvolumens erfolgt. Genaue Obergrenzen der Flüssigkeitszufuhr liegen bisher noch nicht vor, dies ist aber wichtig zu wissen, da eine deutlich positive Flüssigkeitsbilanz mit einer erhöhten Letalität korreliert. Somit ist die Menge der zugeführten Flüssigkeit nicht nur ein unabhängiger Indikator für die Schwere der Sepsis, sondern stellt auch einen Prädiktor für das Outcome der Patienten dar [20]. Der unter Volumentherapie angestiegene ZVD bedingt aber nicht unbedingt einen Anstieg des MAP mit verbesserter Mikrozirkulation (Abb. 2). Ein prolongiert hoher ZVD >12 mmHg (ab 12 Std. bis 4 Tage nach Therapiebeginn) korreliert dagegen mit einer gesteigerten Letalität [21]. Wichtig ist somit eine frühe ausreichende Flüssigkeitsgabe, eine prolongierte Überinfusion ist aber zu vermeiden. Evtl. sollte sogar eine negative Flüssigkeitsbilanz < 500 ml ab dem dritten Behandlungstag angestrebt werden [7,20,22,23].

Somit sollte nach der momentanen Datenlage auf eine Therapie mit HÄS-Lösungen der 1. und 2. Generation verzichtet werden. Man erhofft sich neue Erkenntnisse hinsichtlich neuer HÄS-Lösungen (130/0,4) durch die CHEST- und die CRYSMAS-Studie. Die individuelle Flüssigkeitsgabe in der Sepsis sollte sich momentan am Patienten orientieren, unter Berücksichtigung der Art der Volumenersatzlösung und ihrer kumulativen Menge.

Transfusionstherapie

Hinsichtlich der hämodynamischen Stabilisierung wird die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten empfohlen, um das Sauerstoffangebot zu verbessern. Ein Hämatokrit von 30% bzw. ein Hb von 10 g/dl sollte nicht überschritten werden. Mit dieser Maßnahme soll auch die Steigerung der $S_{cv}O_2$ auf über 70% unterstützt werden (Abb.1). Hämatokritwerte deutlich über 30% sollten insbesondere bei Vorliegen weiterer Erkrankungen (wie z.B. Myokardischämien oder Hypoxämie) vermieden werden. Eine große randomisierte prospektive Studie zur Transfusionstherapie an 838 Intensivpatienten verglich ein restriktives

Abbildung 2



Durch Volumenzufuhr und septische Kardiomyopathie besteht in der Sepsis ein Trend zu hohen ZVD-Werten. Eine überproportional gesteigerte NO-Generierung verursacht eine Vasodilatation, folglich fallen der systemische Gefäßwiderstand (SVR) und parallel dazu der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) ab. Die Kapillargebiete weisen inhomogene Perfusionsstörungen auf, durch Vasokonstriktion präkapillärer Arteriolen werden einige Kapillarbäume minderperfundierte. In diesen Regionen entwickelt sich eine Ischämie mit Anstieg von CO_2 , Laktat und Abfall des pH-Wertes. Andere Kapillargebiete weisen eine normale bis supranormale Perfusion auf. In beiden Regionen ist die Gefäßpermeabilität erhöht, es entstehen interstitielle Ödeme. Durch arterio-venöse Shunts werden einige Kapillargebiete von der Blutversorgung komplett abgeschnitten.

mit einem liberalen Transfusionsregime. In der Gruppe des restriktiven Transfusionsregimes erhielten die Patienten mit einem Hb <7 g/dl Transfusionen mit dem Ziel, Hb-Werte zwischen 7-9 g/dl zu erreichen. In dem liberalen Transfusionsregime erhielten Patienten mit Hb-Werten <10 g/dl Erythrozytenkonzentrate, um einen Hb-Anstieg auf 10-12 g/dl zu erreichen. Die 30-Tage-Letalität zwischen beiden Transfusionsgruppen unterschied sich nicht, allerdings war die

Krankenhausletalität in der restriktiven Transfusionsgruppe niedriger (22,1% vs. 28,1%). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass überwiegend Patienten unter 55 Jahren mit weniger schwerer Erkrankung (APACHE <20) von dem restriktiven Transfusionsregime profitierten, bei ihnen war die 30-Tage-Letalitätsrate reduziert [24]. Diese Aussage der Studie von Hébert et al. in Bezug auf das Outcome von Patienten mit schwerer Sepsis muss aber kritisch betrachtet werden, da der

Anteil der Patienten mit Infektionen nur bei 26% lag, der mit Sepsis bei 5% und der mit Multiorganversagen lediglich bei 9% [24].

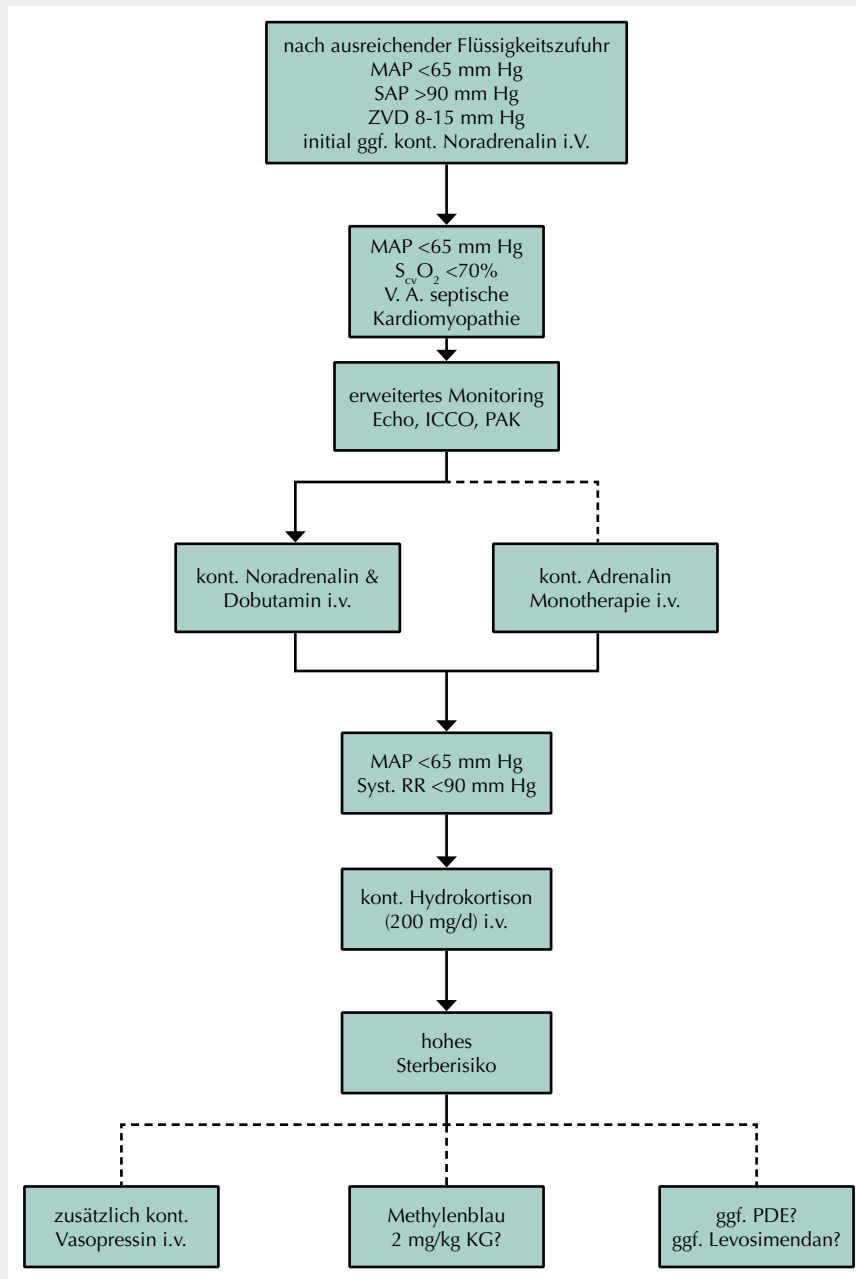
Therapie mit vasoaktiven Substanzen

In der schweren Sepsis bzw. im septischen Schock ist es oftmals nicht möglich, durch alleinige Flüssigkeitssubstitution den MAP über 65 mmHg und den systolischen Blutdruck über 90 mmHg anzuheben. In diesen Situationen muss der Einsatz von Vasopressoren erfolgen, um eine ausreichende Organperfusion und Mikrozirkulation aufrechtzuerhalten. Die Vasodilatation der Gefäße kann am ehesten durch den Einsatz von Noradrenalin aufgehoben werden, dessen Einsatz vorrangig erfolgen sollte (Abb. 3). Ein suffizienter Anstieg des MAP kann dadurch in den meisten Fällen erreicht werden. Durch seine Wirkung an kardialen β_1 -Rezeptoren wirkt sich Noradrenalin auch günstig auf die septische Kardiomyopathie aus.

Alternativ zur alleinigen Noradrenalin-gabe kann diese Therapie mit Dobutamin kombiniert werden (Tab. 1), die Therapie kann aber auch mit alleiniger Adrenalin-gabe erfolgen, zwischen beiden Therapieansätzen gibt es hinsichtlich der 28-Tage-Letalität sowie der Dauer der jeweiligen Katecholamintherapie keine signifikanten Unterschiede [25]. Die Kombination von Dobutamin und Adrenalin sollte aber vermieden werden [26].

Zu beachten ist, dass die Katecholamin-gabe den Blutfluss der Makrozirkulation steigert, die Mikrozirkulation erfährt dadurch häufig aber keine Steigerung, was evtl. eine Organischämie begünstigt. Ist eine septische Kardiomyopathie mit linksventrikulärer Pumpfunktionsstörung ursächlich für die eingeschränkte Hämodynamik, so sollte vorrangig eine Therapie mit Dobutamin eingeleitet werden (Tab. 2). In zwei kürzlich erschienenen Studien wurden Dopamin und Noradrenalin als initiale Vasopressoren im septischen Schock miteinander verglichen. Beide Studien konnten zeigen, dass die angewandten Therapieregime hinsichtlich der 28-Tage-Letalität gleichwertig sind, es traten aber unter der Dopamintherapie häufiger Arrhythmien

Abbildung 3



Algorithmus für die Therapie mit vasoaktiven Substanzen. Besteht auch nach ausreichender Flüssigkeitszufuhr eine arterielle Hypotonie, so ist der Einsatz von vasoaktiven Substanzen indiziert. Hierzu sollte Noradrenalin kontinuierlich zugeführt werden. Bei Diagnose einer septischen Kardiomyopathie erfolgt eine Therapie mit positiv inotropen Substanzen, vornehmlich Dobutamin, das zusätzlich zum Noradrenalin verabreicht wird. Alternativ wird Adrenalin als Monotherapie eingesetzt. Im septischen Schock ist die Gabe von Hydrokortison zu erwägen. Ist weiterhin keine stabile Hämodynamik erreicht, so kann zusätzlich Vasopressin als kontinuierliche Gabe verabreicht werden. Optional sind in Einzelfällen die Gabe von Methylenblau sowie zur Inotropiesteigerung die Applikation von Levosimendan oder Phosphodiesterase-Inhibitoren.

auf als unter der Noradrenalintherapie (24,1% vs. 12,4%, $p < 0,001$ bzw. 23,3% vs. 5,3%, $p < 0,0001$) [27,28]. Zu kritisieren ist, dass in diesen Studien die Katecholamintherapie sehr früh begann: Die Patienten erhielten lediglich vor Einleitung der Studientherapie 500 ml kristalloide oder kolloidale Flüssigkeit, was zur Therapie des septischen Schocks bei weitem nicht ausreichend ist.

Der Einsatz des synthetischen Katecholamins Dopexamin soll bei Patienten mit Sepsis Vorteile für die Hämodynamik haben und die regionale Organperfusion verbessern (Tab. 2). Aufgrund widersprüchlicher früherer Studien kann jedoch kein schlüssiges Urteil zu Dopexamin gefällt werden, und die Therapie mit Dopexamin wird daher nicht empfohlen.

Eine weitere Möglichkeit ist eine Stabilisierung der Hämodynamik mit Vasopressin in Kombination mit der Noradrenalingabe. Patienten mit weniger schwer ausgeprägtem septischem Schock (Noradrenalingabe $< 15 \mu\text{g}/\text{min}$ zu Beginn der Therapie), die mit Vasopressin therapiert wurden, wiesen in der VASST-Studie hinsichtlich der 90-Tage-Letalität einen signifikanten Vorteil – wenn auch sehr leicht – gegenüber Patienten auf, die eine alleinige Noradrenalintherapie erhielten [29]. Vasopressin sollte mit einer kontinuierlichen Rate von 0,01-0,03 U/min appliziert werden, höhere Dosen über 0,04 U/min können zu ernsthaften Nebenwirkungen wie ischämischen Hautläsionen, Herzstillstand, Myokardischämien und zu einem Abfall des HZV führen. Da in den vorgenannten Studien sehr spezielle Studienkollektive untersucht wurden, sollte Vasopressin nicht routinemäßig eingesetzt werden.

Therapie mit Kortikoiden

Die Therapieoptionen des Management-Bundle enthalten verschiedene supportive Maßnahmen zur möglichen Verbesserung von Hämodynamik und Mikrozirkulation und Reduktion der Katecholamingaben. Viele Patienten erleiden während der Sepsis eine Insuffizienz der Nebennierenrinde. Aufgrund dieser Erkenntnis scheint bei diesen Patienten eine Substitution des immunmodulatorisch wirkenden Hydrokortisons gerechtfertigt. Zusätzlich beeinflusst Hydrokortison

Tabelle 1

In der Sepsistherapie eingesetzte Vasopressoren.

Vasopressor	Effekt	Bemerkung
Noradrenalin (0,02-1 µg/kg KG min ⁻¹)	keine Veränderung der Mikrozirkulation in Haut und Zungenschleimhaut, der Diurese, Kreatininclearance, Laktat, pCO ₂	individuell schrittweiser Anstieg des MAP abhängig vom Ausgangs-MAP
Adrenalin (0,3-1 µg/kg KG min ⁻¹)	Reduktion des pH in der Darmmukosa, der Perfusion im Splanchnikusgebiet	wird eingesetzt anstelle der Kombination Noradrenalin / Dobutamin
Phenylephrin (bis 3 µg/kg KG min ⁻¹)	Reduktion der Perfusion im Splanchnikusgebiet, Öffnung von a.v.-Shunts	Anstieg des MAP
Dopamin (26 µg/kg KG min ⁻¹ , hohe Dosierung)	Reduktion des pH-Wertes der Magenschleimhaut	Reduktion des intestinalen pH-Wertes, unter Noradrenalintherapie Anstieg des MAP von ≤60 mmHg auf ≥75 mmHg
Vasopressin (0,01-0,03 U min ⁻¹)	Anstieg der Kreatininclearance, Anstieg des pCO ₂ (in hoher Dosierung)	In 30% ischämische Haut- und Zungenläsionen

MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, KG: Körpergewicht, pCO₂: arteriell-gastrische pCO₂-Gradient.

Tabelle 2

In der Sepsis eingesetzte Inotropika.

Inotropikum	Effekt	Bemerkung
Dobutamin (5 µg/kg KG min ⁻¹)	Zunahme der sublingualen Mukosaperfusion, Keine Perfusionsveränderung im Hepato-Splanchnikusgebiet	Effekte auf Mikrozirkulation unabhängig von makrozirkulatorischer Hämodynamik, deutlicher Anstieg des Cardiac output
Dopamin (3 µg/kg KG min ⁻¹)	Keine Veränderung des intestinalen pH-Wertes trotz Zunahme der Splanchnikusperfusion	Effekt auf die Splanchnikusperfusion ist abhängig vom Ausgangswert (Baseline)
Adrenalin (0,3-1 µg/kg KG min ⁻¹)	Reduktion des pH in der Darmmukosa, der Perfusion im Splanchnikusgebiet	wird eingesetzt anstelle der Kombination Noradrenalin / Dobutamin
Dopexamin (2 µg/kg KG min ⁻¹)	keine Veränderung des intestinalen pH-Wert, Anstieg des Blutflusses im Splanchnikusgebiet	in Kombination mit Noradrenalin, deutlicher Anstieg des Cardiac output
Levosimendan (0,2 µg/kg KG min ⁻¹ über 24 Std.)	Reduktion von pH, Laktat, Anstieg der gastralen Mukosaperfusion und der Diurese	vergleichbar zu Dobutamin deutlicher Anstieg des Cardiac output und der Mikrozirkulation

die Hämodynamik, dies ermöglicht es oftmals, die Katecholamindosen zu verringern. In einer ersten klinischen Studie konnte das Outcome der Patienten im septischen Schock durch die Gabe von Hydrokortison verbessert werden [30]. Eine Folgestudie (CORTICUS) konnte durch Gabe von Hydrokortison (50 mg intravenös alle 6 Stunden) eine schnellere Stabilisierung der Hämodynamik während des septischen Schocks zeigen.

Die Letalität wurde hingegen nicht verringert, sie betrug in der Hydrokortisongruppe 39,2%, in der Placebogruppe 36,1% [31]. Die zusätzliche Gabe von Fludrokortison bei Patienten im septischen Schock kann die Überlebensrate nicht verbessern, auch die Kombination der Hydrokortisontherapie mit einer intensivierten Insulintherapie verbessert nicht das Outcome [32].

Anhand dieser Daten wurde von der SSC die Empfehlung ausgegeben, dass der Einsatz von Kortikoiden auf die Phase des septischen Schocks beschränkt bleiben sollte, wenn trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr und hochdosierter Vasopressorengabe keine Stabilisierung der Hämodynamik erfolgt (Abb. 3) [1]. Diese Therapieempfehlung wird auch in den neuen S-2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft vertreten [2]. Diese Beschränkung erfolgt aufgrund der CORTICUS-Studie, hier führte Hydrokortison häufig zu Superinfektionen, Hyperglykämien und Hyponatriämien [31].

Eine hochdosierte Kortikoidtherapie innerhalb der Frühphase der Sepsis sollte vermieden werden, da der Verlauf der Sepsis ungünstig beeinflusst wird. Es können täglich 50 µg Fludrokortison zusätzlich verabreicht werden, wenn Hydrokortison nicht zur Verfügung steht oder das verwendete Kortikoid keine signifikante mineralokortikoide Wirkung hat [1,30].

Therapie der Blutgerinnung

Die Vermeidung von Mikrothromben in der Sepsis ist mitentscheidend für die Organperfusion und das Überleben der Patienten. Entsprechend der Sepsis-Leitlinien sollten Patienten zur Thromboseprophylaxe Low-dose-Heparin erhalten [1]. Zu beachten ist, dass bei subkutaner Heparinapplikation die Lungenembolierate höher ist, wenn unfractioniertes Heparin verwendet wird, als bei der Injektion von niedermolekularem Heparin [35]. Die Therapie mit aktiviertem Protein C ist nach Rückzug des Medikamentes Drotrecogin alfa vom Markt keine Option mehr.

Optionale Therapieverfahren

Einsatz von AT-III und Tissue-factor-pathway-inhibitor

Die Mikrozirkulation in der Sepsis durch die Gabe von AT-III zu verbessern, wurde in zahlreichen Studien untersucht. Eine Metaanalyse dieser Studien kam jedoch zu dem Ergebnis, dass AT-III im Vergleich zu den Kontrollgruppen nicht die Letalität senkt. Auch unter Berücksichtigung unterschiedlicher Populationsgruppen

(Sepsis, Trauma, Geburtshilfe sowie pädiatrische Patienten) konnte bei Patienten, die mit AT-III behandelt wurden, kein besseres Outcome (Reduktion der 28-Tage-Letalität) erreicht werden [36,37]. Bei den überlebenden Patienten war jedoch das Risiko starker Blutungen deutlich erhöht [36]. Ein zentraler Mechanismus in der Sepsis ist die pathologische Aktivierung der extrinsischen Gerinnungskaskade durch die vermehrte Freisetzung von Tissue factor. Durch die Verabreichung eines künstlichen „Tissue factor pathway inhibitors“ (rTFPI) sollte die Gerinnungskaskade unterbrochen werden. In einer randomisierten multizentrischen Studie konnte jedoch durch den Einsatz von rTFPI keine Reduktion der 28-Tage-Letalität im Vergleich zu Placebo erreicht werden [38]. Die Anwendung von rTFPI in der Sepsis kann aus den bisher vorliegenden Daten nicht empfohlen werden.

Applikation von Bikarbonat oder Kalzium

Häufig wird Bikarbonat in der Sepsis zur Pufferung einer metabolischen Azidose eingesetzt. Jedoch konnte in zwei Studien weder eine Verbesserung der Hämodynamik noch eine Reduktion der Vasopressorengabe bei septischen Patienten beobachtet werden, deren pH-Wert vor der Gabe von Bikarbonat über 7,15 lag. Die Anzahl der Patienten mit pH-Werten <7,15 war zu gering, um eine Aussage treffen zu können, ob Bikarbonat bei diesen Patienten zu einem Überlebensvorteil führt [39,40]. Die Infusion von Bikarbonat in der Sepsis ist mit Überinfusion von Natrium und Flüssigkeit verbunden, einem weiteren Anstieg von Serumlaktat und $p\text{CO}_2$, begleitet von einem Abfall des Kalziumserumspiegels. Da nicht bekannt ist, wie diese Parameter das Outcome der Patienten beeinflussen, sollte die Gabe von Bikarbonat bei Patienten mit Laktatazidose mit $\text{pH} > 7,15$ unterbleiben [1,41]. Während der Sepsis kommt es oftmals zu einem Abfall der Kalziumkonzentration im Plasma. Die Substitution von Kalzium im Rahmen der Sepsistherapie begünstigt aber nicht die Stabilität der Hämodynamik. Tierexperimente lassen vielmehr vermuten, dass die Verabrei-

chung von Kalzium während der Sepsis die Letalität steigert.

Einsatz von β -Blockern oder Statinen

Eine vorbestehende β -Blocker-Therapie scheint nicht mit der Schwere der Sepsis oder der Sepsismortalität assoziiert zu sein. In einer kleinen Patientenstudie gab es keine Unterschiede zwischen den APACHE-Scores (79.93 ± 23.47) von Patienten mit vorbestehender β -Blocker-Therapie und den APACHE-Scores (73.67 ± 23.21) von Patienten ohne β -Blocker-Therapie [42]. Auch hinsichtlich der Letalität bestand zwischen beiden Patientengruppen in dieser Studie kein Unterschied.

Ein Benefit von Statinen auf das Outcome von Patienten in der Sepsis konnte nachgewiesen werden. Es wurde in diesen Studien das Outcome septischer Patienten ermittelt, die einerseits Statine in der Vormedikation nahmen oder die diese Vormedikation nicht hatten [43]. Dies waren allerdings keine großen randomisierten prospektiven Studien, daher kann zurzeit keine eindeutige Empfehlung für die Anwendung dieser Medikamentengruppe in der Sepsis gegeben werden.

Inhibition der NO-Kaskade und Applikation positiv inotroper Medikamente

Weitere therapeutische Optionen sind speziellen Indikationen und Situationen vorbehalten und sollten im Rahmen des Management-Bundle in Betracht gezogen werden, wenn andere vorgenannte Maßnahmen nicht zu einer Stabilisierung der Hämodynamik führten. Diese Therapieoptionen sind oftmals nur in kleinen Studienpopulationen getestet worden, können aber im Einzelfall eine Verbesserung der klinischen Situation bewirken und evtl. entscheidend für das Überleben der Patienten sein.

Der Einsatz von Methylenblau (2 mg/kg KG) zielt darauf, in den Gefäßen die vasodilatatorische Wirkung des endogen generierten NO durch Hemmung der löslichen Guanylatzyklase zu durchbrechen. Allerdings liegen bisher nur Daten von herzchirurgischen Patienten mit Vasoplegie vor, bei denen Methylenblau

die Letalität signifikant senken konnte [44]. Dass dieser Mechanismus tatsächlich während des septischen Schocks zur Reduktion der Letalität führt, wurde noch nicht durch Daten an größeren Patientenpopulationen belegt [45,46]. Es konnte jedoch eine Verbesserung sekundärer Endpunkte beobachtet werden: So führt die Applikation von Methylenblau zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks und des systemischen Gefäßwiderstands bei weiterhin unverändertem kardialem Schlagvolumen und konstanter linksventrikulärer Pumpleistung [46]. Auch konnte die Gabe von Vasopressoren reduziert werden, die Noradrenalingabe konnte auf 87%, die Adrenalingabe auf 81% und die Dopamingabe auf 40% im Vergleich zu den Kontrollgruppen reduziert werden [46].

Die unselektive pharmakologische Inhibition der NO-Synthasen ist zurzeit keine Therapieoption, sie führte im Rahmen einer großen Patientenstudie zu einer Erhöhung der 28-Tage-Letalität bei Patienten im septischen Schock, einhergehend mit kardiovaskulären Komplikationen. So lässt sich nach Gabe des NOS-Inhibitors 546C88 häufig eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks, eine reduzierte kardiale Auswurfraction und eine arterielle Hypertension beobachten.

Der Einsatz der Phosphodiesterase-Inhibitoren in der Sepsis wurde bisher wenig untersucht. Die Therapie mit Phosphodiesterase-Inhibitoren führte bei Patienten mit Sepsis zu einem Anstieg des Herzindex und des linksventrikulären Schlagarbeitsindex [47,48]. Das Präparat Enoximon führte im Vergleich zu Dobutamin zu einer Verbesserung der hepatischen Funktion. Jedoch ist die momentane Studienlage zu diesen Präparaten nicht ausreichend, um eindeutige Therapieempfehlungen bei Patienten mit septischer Kardiomyopathie zu geben. Inwieweit eine Therapie mit dem Calcium-Sensitizer Levosimendan die septische Kardiomyopathie positiv beeinflusst, ist ebenfalls noch nicht eindeutig geklärt. Es existieren erste Daten, die Grund zur Annahme geben, dass Levosimendan tatsächlich die kardiale Dysfunktion vermindert. Es sind aber auch für diesen Therapieansatz weitere Studien an größeren Patientenkollektiven

notwendig. Zu berücksichtigen ist, dass Calcium-Sensitizer und Phosphodiesterasehemmer vasodilatierend wirken und so einen weiteren Blutdruckabfall verursachen können.

Therapie mit Vasodilatoren

Bei Patienten, deren Mikrozirkulation gestört ist, die aber noch keine arterielle Hypotonie aufweisen, kann die Gabe von Vasodilatoren wie NO, Prostaglandin I₂ (PGI₂) oder auch N-Acetyl-L-Cystein (NAC) zur Verbesserung der Mikrozirkulation sinnvoll sein. Das Problem dieser Therapieansätze ist aber, dass die Störungen der Mikrozirkulation heterogen sind; es sind nicht alle Gefäßgebiete einheitlich durch offene Shunts oder Vasokonstriktion der vorgeschalteten Arteriolen betroffen.

In einigen tierexperimentellen Studien sowie am Menschen konnte gezeigt werden, dass die Plasmakonzentration von PGI₂ während der Sepsis ansteigt und so kompensatorisch der vasokonstriktorischen Hypoperfusion entgegen wirkt [49]. In Tierexperimenten konnte diese Eigenschaft genutzt werden, die

Applikation eines PGI₂-Analogons verbesserte tatsächlich die Mesenterialperfusion, steigerte das Herzzeitvolumen und den pH-Wert in der Darmmukosa, wohingegen der systemische Blutdruck konstant blieb [50]. In verschiedenen Studien an Patienten, die an einer schweren Sepsis erkrankten, verbesserte die systemische Verabreichung von PGI₂ das Sauerstoffangebot für periphere Gewebe und führte zu einer deutlich erhöhten Sauerstoffausschöpfung bzw. erhöhtem Sauerstoffverbrauch. Eine wesentliche Beeinträchtigung der Therapie mit PGI₂ ist ein dosisabhängiger Blutdruckabfall, der aber im Dosisbereich zwischen 5-12,5 ng/kg/min minimal ist [51].

Die Applikation von Pentoxifyllin (PTX) ist eine weitere Option, die Mikrozirkulation zu rekrutieren. PTX inhibiert die Phosphodiesterase in den Gefäßmuskulzellen und erhöht so deren cAMP-Konzentration, dies resultiert in einer Vasodilatation. Dieser Mechanismus stellte in tierexperimentellen Studien die Perfusion der Mesenterialstrombahn wieder her [52,53]. Auch das Ventilations-/Perfusionsverhältnis der Lunge wird

durch PTX verbessert: In einer tierexperimentellen Studie führte dies zu erhöhten paO₂- und pvO₂-Werten bei gleichzeitig gesteigerter Sauerstoffextraktionsrate [54]. Die Perfusionsverbesserung erfährt durch weitere Mechanismen Unterstützung, so verhindert PTX die Leukozytenadhäsion am Gefäßendothel, was den Verschluss der Kapillaren verhindert. Immunmodulierend wirkt PTX durch eine Erniedrigung der Zytokine TNF- α , Interleukin 6, und Interleukin-1 β , auch dieser Signalweg führt zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation.

NO-Applikation zur Verbesserung der Mikrozirkulation

Am besten untersucht ist bisher die Wirkung von NO auf die Vasomotorik und die sich daraus ergebenden Auswirkungen auf die Mikrozirkulation. Während der Sepsis wird die Expression der iNOS in Gefäßmuskulzellen und im Endothel induziert, die hohe NO-Konzentrationen freisetzt und eine starke Vasodilatation verursacht. Dies geschieht während der Sepsis aber nicht homogen in allen Gefäßgebieten, eher zeigt die Aktivität

der iNOS eine regional unterschiedliche Verteilung. Bestimmte Kapillargebiete werden hyperperfundiert, während andere durch Fehlen der iNOS und parallel dazu vermehrt freigesetzter vasokonstringierender Modulatoren von der Perfusion abgeschnitten werden [55]. Die systemische Gabe von NO-Donoren kann die minderperfundierten Areale wiedereröffnen und so die Mikrozirkulation verbessern. Im Tierexperiment steigern NO-Donoren die hepatische und die mesenteriale Perfusion, ohne den arteriellen Blutdruck und die globale Sauerstoffextraktion zu beeinträchtigen [56,57]. Klinische Studien zur NO-Applikation während der Sepsis sind bisher rar, einzelne Verlaufsbeobachtungen deuten darauf hin, dass die Mikrozirkulation durch Nitroglycerin verbessert wird und der Blutdruck kaum absinkt, wenn niedrige Dosen (0,5-4 mg/Std.) verabreicht werden [58]. Eine neue monozentrische Patientenstudie stellt die vorgenannten Argumente für eine intravenöse NO-Applikation jedoch in Frage. In dieser Studie wurden 35 Patienten in der Sepsis mit intravenösem NO behandelt, während die Kontrollgruppe (n = 35) ein Placebopräparat erhielt. In der Verumgruppe konnte im Vergleich zur Placebogruppe keine Zunahme der Mikrozirkulation in der Zungenschleimhaut gemessen werden, die als Referenz für den Gastrointestinaltrakt gilt. In der NO-Gruppe war die Krankenhausletalität (34,3%) etwas höher als in der Placebogruppe (14,2%), dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant (p = 0,09) [59]. Aufgrund der Ergebnisse dieser jüngsten Studie, wenn auch an einem kleinen Patientenkollektiv durchgeführt, scheint momentan die NO-Applikation zur Verbesserung der Mikrozirkulation während der Sepsis nicht gerechtfertigt.

NAC / Glibenclamid

Ein weiterer Therapieansatz ist die Gabe von NAC, das als Sauerstoffradikalfänger den intrazellulären Glutathiongehalt erhöht. So werden Sauerstoffradikale abgefangen, die Zellmembranschädigungen des Endothels verursachen. NAC steigert die NO-Freisetzung, was eine Vasodilatation kleiner Arterien hervorruft, und es inhibiert die Aggregation von Thrombozyten und Leukozyten in

der Kapillarstrombahn. Die Anwendung beim Menschen führt jedoch zu sehr kontroversen Ergebnissen. Einige Studien konnten eine global verbesserte Sauerstoffverwertung mit einer Verbesserung des pH-Wertes in der Mukosa des Magens zeigen [60-63]. Andere Untersuchungen kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass NAC die Sauerstoffverwertung nicht verbessern kann [61,64]. Daher kann aufgrund der bisher unzureichenden Datenlage zu dieser Therapieoption keine Empfehlung ausgesprochen werden, ihre Anwendung sollte nur nach gründlicher Abwägung erfolgen.

Die Inhibition von KATP-Kanälen mit Glibenclamid während der Sepsis konnte bisher nur in In-vitro-Modellen eine Verbesserung der Perfusion zeigen [65]. Es gibt bisher noch keine Untersuchungen an Patienten, die einen Vorteil dieser Therapiemöglichkeit hinsichtlich primärer und sekundärer Outcomeparameter zeigen.

Fazit für die Praxis

Die Störungen der Mikrozirkulation sind entscheidend für die Organfunktionen und die Ausbildung eines Multiorganversagens während der Sepsis. Dies wird durch veränderte Vasomotorik, Thrombenbildung und Endotheldefekt ausgelöst. Momentan existieren Methoden, die leider nur sehr begrenzt Einblick in die Störungen der Mikrozirkulation beim Menschen geben. Entscheidungen für eine Therapie müssen oftmals noch anhand von Parametern der Makrozirkulation und anhand von laborchemischen Parametern getroffen werden. Zur Aufrechterhaltung der Mikrozirkulation hat sich in der hypotonen Phase zuerst die Gabe von Volumen bewährt, gefolgt von der Gabe von Vasokonstriktoren wie Katecholaminen. In der Aufrechterhaltung der Perfusion durch Flüssigkeitsersatz scheint momentan die Verwendung kristalloider Lösungen zumindest den älteren Kolloidlösungen (10% HES) überlegen zu sein, dies sollte aber noch in nachfolgenden Studien genauer untersucht werden. Die Katecholamintherapie sollte momentan mit Noradrenalin begonnen werden, um dessen vasopressorische Eigenschaften

zu nutzen. Der Einsatz von Dopamin ist nach momentaner Studienlage gleichwertig, wird aber mit einer höheren Inzidenz kardialer Arrhythmien erkaufte. Zur Therapie der septischen Kardiomyopathie sollte zuerst Dobutamin zum Einsatz kommen, ggf. in Kombination mit Noradrenalin. Die Therapie mit Calcium-Sensitizern und Phosphodiesterasehemmern ist optional und sollte nach Abwägung der Kontraindikationen bzw. Risiken (Arrhythmien, Hypotonie) erfolgen. Der Einsatz von niedrig dosiertem Hydrokortison sollte nur als Ultima Ratio im therapierefraktären septischen Schock erfolgen. Für andere Substanzen, die die Vasomotorik beeinflussen, die Gerinnungskaskade modulieren oder immunmodulatorisch wirken, ist die momentane Datenlage noch nicht eindeutig, und Therapien sind nur spezifischen Indikationsstellungen vorbehalten.

Literatur

1. Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34(1):17-60.
2. Reinhart K, et al. [Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)]. *Anaesthesist* 2010;59(4):347-70.
3. Rivers E, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-77.
4. Dunser MW, et al. Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care* 2009;13(6):R181.
5. Jansen TC, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*;182(6):752-61.
6. Gao F, et al. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005;9(6):R764-70.
7. Ferrer R, et al. Improvement in process

Intensive Care Medicine

Review Articles

- of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *Jama* 2008;299(19):2294-303.
8. Swenson JD, Bull D, Stringham J. Subjective assessment of left ventricular preload using transesophageal echocardiography: corresponding pulmonary artery occlusion pressures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15(5):580-3.
 9. Buhre W, et al. Assessment of cardiac preload by indicator dilution and transoesophageal echocardiography. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18(10):662-7.
 10. Kumar A, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*, 2004;32(3):691-9.
 11. Godje O, et al. Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13(5):533-40.
 12. Hasibeder WR. Fluid resuscitation during capillary leakage: does the type of fluid make a difference. *Intensive Care Med* 2002;28(5):532-4.
 13. Marx G, et al. Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage. *Intensive Care Med* 2002;28(5):629-35.
 14. Schuerholz T, et al. Ringer's solution but not hydroxyethyl starch or modified fluid gelatin enhances platelet microvesicle formation in a porcine model of septic shock. *Br J Anaesth* 2004;92(5):716-21.
 15. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998;316(7136):961-4.
 16. Brunkhorst FM, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358(2):125-39.
 17. Finfer S, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350(22):2247-56.
 18. Schortgen F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357(9260):911-6.
 19. Schabinski F, et al. Effects of a predominantly hydroxyethyl starch (HES)-based and a predominantly non HES-based fluid therapy on renal function in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 2009;35(9):1539-47.
 20. Vincent JL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344-53.
 21. Boyd JH, Walley KR, Russell J. Fluid balance and central venous pressure in sepsis: Small pieces in an enormous puzzle. *Crit Care Med* 2011;39(5):1239.
 22. Nguyen HB, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007;35(4):1105-12.
 23. Kortgen A, Niederprum P, Bauer M. Implementation of an evidence-based „standard operating procedure“ and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(4):943-9.
 24. Hebert PC, 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(6):409-17.
 25. Annane D, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007;370(9588):676-84.
 26. Prielipp RC, et al. Dobutamine antagonizes epinephrine's biochemical and cardiotoxic effects: results of an in vitro model using human lymphocytes and a clinical study in patients recovering from cardiac surgery. *Anesthesiology* 1998;89(1):49-57.
 27. Patel GP, et al. Efficacy and Safety of Dopamine versus Norepinephrine in the Management of Septic Shock. *Shock* 2010;33(4):375-80.
 28. De Backer D, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362(9):779-89.
 29. Russell JA, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(9):877-87.
 30. Annane D, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama* 2002;288(7):862-71.
 31. Sprung CL, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(2):111-24.
 32. Annane D, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303(4):341-8.
 33. Cook D, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011;364(14):1305-14.
 34. Afshari A, et al. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(1):1-134.
 35. Warren BL, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *Jama* 2001;286(15):1869-78.
 36. Abraham E, et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Crit Care Med* 2001;29(11):2081-9.
 37. Cooper DJ, et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990;112(7):492-8.
 38. Mathieu D, et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19(11):1352-6.
 39. Weigand MA, Bardenheuer HJ, Bottiger BW. [Clinical management of patients with sepsis]. *Anaesthesist* 2003;52(1):3-22.
 40. Gutierrez J, et al. Effect of beta blockers on sepsis outcome. *Med Sci Monit* 2009;15(10):CR499-503.
 41. Kopterides P, Falagas ME. Statins for sepsis: a critical and updated review. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(4):325-34.
 42. Levin RL, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;77(2):496-9.
 43. Preiser JC, et al. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23(2):259-64.
 44. Kwok ES, Howes D. Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *J Intensive Care Med* 2006;21(6):359-63.
 45. Barton P, et al. Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996;109(5):1302-12.
 46. Kern H, et al. Enoximone in contrast to dobutamine improves hepatosplanchnic function in fluid-optimized septic shock patients. *Crit Care Med* 2001;29(8):1519-25.
 47. Yellin SA, et al. Prostacyclin and thromboxane A2 in septic shock: species differences. *Circ Shock* 1986;20(4):291-7.

48. Manasia A, et al. Effects of the stable prostacyclin analogue iloprost on mesenteric blood flow in porcine endotoxic shock. *Crit Care Med* 1997;25(7):1222-7.
49. Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002;28(9):1208-17.
50. Steeb GD, Wilson MA, Garrison RN. Pentoxifylline preserves small-intestine microvascular blood flow during bacteremia. *Surgery* 1992;112(4):756-64.
51. Cardelus I, et al. Inhibition of lipopolysaccharide-induced bowel erythrocyte extravasation in rats, and of mesenteric hypoperfusion in dogs, by phosphodiesterase inhibitors. *Eur J Pharmacol* 1996;299(1-3):153-9.
52. Zhang H, et al. Pentoxifylline improves the tissue oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Shock* 1994;2(2):90-7.
53. Lam C, et al. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest* 1994;94(5):2077-83.
54. Pastor CM, Losser MR, Payen D. Nitric oxide donor prevents hepatic and systemic perfusion decrease induced by endotoxin in anesthetized rabbits. *Hepatology* 1995;22(5):1547-53.
55. Zhang H, et al. Effects of nitric oxide donor SIN-1 on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. *Arch Surg* 1996;131(7):767-74.
56. Spronk PE, et al. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 2002;360(9343):1395-6.
57. Boerma EC, et al. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med* 2010;38(1):93-100.
58. Spies CD, 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(11):1738-46.
59. Peake SL, Moran JL, Leppard PI. N-acetylcysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1996;24(8):1302-10.
60. Agusti AG, et al. Effects of N-acetylcysteine on tissue oxygenation in patients with multiple organ failure and evidence of tissue hypoxia. *Eur Respir J* 1997;10(9):1962-6.
61. Rank N, 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(12):3799-807.
62. Spapen H, et al. Does N-acetyl-L-cysteine influence cytokine response during early human septic shock? *Chest* 1998;113(6):1616-24.
63. Matsuda N, Hattori Y. Vascular biology in sepsis: pathophysiological and therapeutic significance of vascular dysfunction. *J Smooth Muscle Res* 2007;43(4):117-37.

Korrespondenz- adresse

**Priv.-Doz. Dr. med.
Michael Henrich
D.Phil.**



Klinik für Anaesthesiologie,
Operative Intensivmedizin und
Schmerztherapie
Universitätsklinikum Gießen und
Marburg, Standort Gießen
Rudolf-Buchheim-Straße 7
35392 Gießen, Deutschland

Tel.: 0641 98544401

Fax: 0641 98544409

E-Mail: michael.henrich@anatomie.
med.uni-giessen.de