

Vitamin C and thiamine in septic shock – a retrospective before-and-after study on surgical patients

M. Dietrich¹ · M. Märtens¹ · M. von der Forst¹ · T. Bruckner² · F. Uhle¹ · M. Fiedler¹ · S. Weiterer³ · T. Hackert⁴ · T. Brenner⁵ · M.A. Weigand¹

► **Zitierweise:** Dietrich M, Märtens M, von der Forst M, Bruckner T, Uhle F, Fiedler M et al: Vitamin C und Thiamin im Septischen Schock – Eine retrospektive Vorher-Nachher-Studie an chirurgischen Patienten. Anästh Intensivmed 2021;62:063–069. DOI: 10.19224/ai2021.063

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. M. A. Weigand)
- 2 Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Universitätsklinikum Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. M. Kieser)
- 3 Chefarzt der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin, Rheinland Klinikum Neuss
- 4 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. M. W. Büchler)
- 5 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen (Direktor: Prof. Dr. T. Brenner)

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Sepsis – Schock – Vitamin C – Thiamin – Intensivtherapie

Keywords

Sepsis – Shock – Vitamin C – Thiamine – Intensive Care

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Die adjunktive Gabe von Vitamin C und Thiamin im septischen Schock ist ein innovativer Therapieansatz. In der vorliegenden Arbeit soll die Wirkung einer hochdosierten Gabe von Vitamin C und Thiamin an einem Patientenkollektiv mit vorwiegend abdominellem Fokus analysiert werden.

Methoden: Diese Studie ist eine retrospektive Analyse klinischer Versorgungsdaten zwischen November 2017 und Dezember 2019 von Patienten mit septischem Schock. Alle Patienten erhielten eine leitliniengerechte Sepsistherapie inklusive Hydrocortisongabe. Die adjunktive Therapie mit 1,5 g Vitamin C 6-stündlich und 200 mg Thiamin 12-stündlich mit einer Therapiedauer von 4 Tagen wurde im Januar 2019 eingeführt. In der Kontrollgruppe wurden Patienten vor Einführung der adjunktiven Therapie analysiert. Primäre Endpunkte waren Krankenhaus- und 28-Tage-Sterblichkeit. Sekundäre Endpunkte waren Dauer des Intensivaufenthalts, Beatmungsdauer und zeitliche Kinetik des SOFA-Scores, des C-reaktiven Proteins (CRP), des Serumkreatinins, des Procalcitonins und der Leukozyten.

Ergebnisse: Vitamin- und Kontrollgruppe umfassten 61 Patienten. Häufigster Infektionsfokus war das Abdomen (80 %). Nach 28 Tagen waren 22 Patienten (36,1 %) der Vitamingruppe und 27 Patienten (44,3 %) der Kontrollgruppe verstorben ($p=0,356$). Die Krankenhaus-

Vitamin C und Thiamin im Septischen Schock – Eine retrospektive Vorher-Nachher-Studie an chirurgischen Patienten

sterblichkeit der Vitamingruppe lag bei 41,0 %, die der Kontrollgruppe bei 54,0 %, ($p=0,147$). Die Beatmungsdauer (6 Tage vs. 10 Tage, $p=0,029$) war signifikant kürzer in der Vitamingruppe. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Kreatinins oder des Bedarfs an Nierenersatztherapien.

Schlussfolgerung: Die Gabe von Vitamin C und Thiamin im septischen Schock führte in dieser Kohorte nicht zu einer signifikanten Senkung der 28-Tage- oder Krankenhaussterblichkeit. Die Analyse ergab jedoch Hinweise auf eine mögliche Senkung der Beatmungsdauer, ohne dabei zu einem vermehrten Auftreten von Komplikationen zu führen.

Summary

Background: The administration of vitamin C and thiamine in septic shock is an innovative therapeutic approach. This study investigated the effect of vitamin C and thiamine in a surgical patient cohort with a predominantly abdominal focus.

Methods: Clinical care data of septic shock patients between November 2017 and December 2019 were analysed retrospectively. All patients received sepsis therapy including hydrocortisone. The adjunctive therapy with 1.5 g vitamin C every 6 hours and 200 mg thiamine every 12 hours over 4 days was introduced in January 2019. The control group consisted of patients treated before the introduction of adjunctive therapy. Primary endpoints were in-hospital and 28-day mortality. Secondary endpoints

were the duration of the patients' intensive care and invasive ventilation as well as SOFA score, C-reactive protein (CRP), serum creatinine, procalcitonin and leukocytes.

Results: Both groups included 61 patients. The abdomen was the most frequent infection site (80 %). 22 patients (36.1 %) of the vitamin group and 27 patients (44.3 %) of the control group had died after 28 days ($p = 0.356$). In-hospital mortality of the vitamin group was 41.0 %, compared with 54.0% in the control group ($p = 0.147$). The duration of mechanical ventilation (6 days vs. 10 days, $p = 0.029$) was significantly shorter in the vitamin group. There were no significant differences in creatinine or the need for renal replacement therapy.

Conclusion: High-dose vitamin C and thiamine in septic shock did not significantly reduce 28-day or in-hospital mortality in this analysis. However, a shorter duration of mechanical ventilation without an increased rate of renal complications was observed.

Einleitung

Trotz einer starken Abnahme der Sterblichkeit im Zeitraum von 1990 bis 2017 stellt die Sepsis mit weltweit knapp 50 Millionen Erkrankungen pro Jahr sowie der Tatsache, dass 19,7 % der globalen Todesfälle Sepsis-assoziiert sind, eine der weltweit führenden Todesursachen dar [1]. Bei einer Sepsis kommt es aufgrund einer inadäquaten Wirtsantwort auf eine Infektion zu einem lebensbedrohlichen (Multi-)Organversagen, welches in vielen Fällen von einem progredienten Kreislaufversagen (septischer Schock) begleitet wird [2,3]. Im Rahmen der systemischen Entzündungsreaktion kommt es durch Entzündungsmediatoren und aktivierte Immunzellen zu einer Schädigung der funktionellen Barrierefunktion der Gefäßwand. Gefäßschädigungen mit Mikrozirkulationsstörungen, wie beispielsweise Perfusionsstörungen, Gefäßhyperpermeabilität und die Ausbildung eines Gewebeödems, sind die grundlegenden pathophysiologischen Veränderungen im Schock-assoziierten

Multiorganversagen und korrelieren mit der Gesamtsterblichkeit im septischen Schock [4,5].

Die Diagnosestellung des septischen Schocks erfolgt gemäß der aktuellen S3-Leitlinie „Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.“ (AWMF) unter Berücksichtigung der Sepsis-3-Kriterien [2,3]:

- Nachweis oder klinischer Verdacht einer Infektion
- Zunahme des SOFA-Score ≥ 2 Punkte
- Vasopressor-Bedarf zur Aufrechterhaltung einer suffizienten Hämodynamik (MAP ≥ 65 mmHg) trotz Volumensubstitution
- Serum-Laktat > 2 mmol/l (18 mg/dl)

Die Behandlung des septischen Schocks umfasst die hämodynamische Stabilisierung durch kristalloide Flüssigkeitsgabe und Vasopressorthherapie. Die rasche Etablierung einer kalkulierten antiinfektiven Therapie im Zusammenspiel mit der Abnahme mikrobiologischer Proben sowie die Sanierung des Infektionsfokus sind entscheidende Säulen der kausalen Behandlung. Des Weiteren ist eine unterstützende intensivmedizinische Therapie inklusive Organersatzverfahren im Sinne einer supportiven Therapie erforderlich [6]. In den letzten Jahren wurden zudem zahlreiche adjunktive Therapieansätze der Sepsis mit wenig Erfolg untersucht [7]. Als Ergebnis konnte die Sterblichkeit der Patienten im septischen Schock nicht relevant gesenkt werden und liegt weiterhin bei ca. 40 % [8,9].

Eine retrospektive Vorher-Nachher-Analyse von 94 Patienten zeigte eine Reduktion der Sterblichkeit von 40 % auf 8 % durch die hochdosierte Gabe von Vitamin C und Thiamin in Kombination mit Hydrocortison [10].

Die randomisiert-kontrollierte CITRIS-ALI-Studie konnte durch eine Therapie mit Vitamin C keinen Einfluss auf Organversagen, Inflammationsbiomarker oder Endothelschädigung bei Patienten mit Sepsis und Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) zeigen. Jedoch hatten mit Vitamin C behandelte Patienten eine signifikant geringere Sterblichkeit [11].

Entgegen dieser vielversprechenden Ergebnisse zeigte sich in der ebenfalls randomisiert-kontrollierten VITAMINS-Studie bei Patienten im septischen Schock kein Einfluss auf den Vasopressorbedarf und das Überleben durch die hochdosierte Vitamin C-Gabe [12]. Aktuell wird die Gabe von hochdosiertem Vitamin C und Thiamin kontrovers diskutiert.

Vitamin C kann vom menschlichen Organismus nicht synthetisiert werden und muss daher mit der Nahrung aufgenommen werden. Es wirkt als Antioxidans und schützt Zellen des Organismus u.a. vor Schädigung durch reaktive Sauerstoffspezies. Zusätzlich hat es essenzielle Funktionen bei immunologischen Prozessen [13]. Kritisch kranke Patienten zeigen häufig erniedrigte Vitamin C-Konzentrationen im Plasma und insbesondere Patienten mit einem Vitamin C-Mangel zeigen eine verstärkte Entzündungsreaktion [14].

Bei Thiamin (Vitamin B1) handelt es sich ebenfalls um ein essenzielles Vitamin. Es kann nur begrenzt gespeichert werden, sodass ein Mangel bei verminderter Aufnahme nach kurzer Zeit eintreten kann. Thiamin hat entscheidenden Einfluss auf den Energiestoffwechsel der Zelle. Hinweise für eine verminderte Sterblichkeit sowie eine verbesserte Laktatclearance im septischen Schock konnten für Thiamin bereits gezeigt werden [15].

In den bislang durchgeführten Studien lag der Infektionsfokus bei einem hohen Anteil der Patienten in der Lunge oder den Harnwegen. Die vorliegende retrospektive Analyse soll den Effekt dieser innovativen Therapie retrospektiv an einem Patientenkollektiv mit septischem Schock bei vorwiegend abdominellem Fokus evaluieren.

Methoden

Ethik

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg genehmigt (S-925/2019) und entspricht den Anforderungen der gültigen Fassung der Deklaration von Helsinki.

Datenextraktion

Diese Studie ist eine retrospektive Analyse elektronisch-erfasster klinischer Versorgungsdaten der interdisziplinären operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Heidelberg. Es wurden erwachsene Patienten (Alter >18 Jahre) eingeschlossen, die wegen eines septischen Schocks gemäß der Sepsis-3-Kriterien im Zeitraum von November 2017 bis Dezember 2019 behandelt wurden. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine leitliniengerechte Sepsistherapie inklusive kontinuierlicher Hydrocortisongabe (200 mg pro Tag) sowie eine Basissubstitution des Tagesbedarfs an Vitamin C (117,9 mg/d) und Thiamin (5 mg/d) im Rahmen der Ernährung. Die adjunktive Therapie mit der intravenösen Gabe von 1,5 g Vitamin C 6-stündlich und 200 mg Thiamin 12-stündlich jeweils als Kurzinfusion mit einer Therapiedauer von 4 Tagen wurde im Januar 2019 in den Therapiestandard des septischen Schocks integriert. Alle Patienten nach Einführung der Therapie mit Vitamin C und Thiamin im Zeitraum von Januar bis Dezember 2019 wurden in die Interventionsgruppe eingeschlossen. Das Kontrollkollektiv umfasste Patienten, die vor Einführung der Therapie von November 2017 bis Dezember 2018 behandelt wurden. Als primärer Endpunkt wurden die Krankenhaus- und die 28-Tage-Sterblichkeit festgelegt. Als sekundäre Endpunkte wurden der SOFA-Score, C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), Leukozyten und Laktat 48 Stunden nach Diagnosestellung des septischen Schocks, die Dauer der invasiven Beatmung, die Anzahl der Vasopressor-freien Tage bis Tag 7 und die Dauer der Intensivtherapie untersucht. War ein Patient für eine Dauer von 4 Stunden frei von Vasopressoren, so wurde dieser Tag und die darauffolgenden Tage bis Tag 7 nach Studieneinschluss als Vasopressor-frei gewertet. Zusätzlich wurde die Entwicklung des Serum-Kreatinins nach Diagnosestellung des septischen Schocks ausgewertet, um mögliche Effekte auf die Nierenfunktion zu erfassen.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS (Statistical Product and Services Solutions, Version 25, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und Graphpad Prism (Version V, GraphPad Software, La Jolla, USA Graph Pad) durchgeführt. Es wurde eine deskriptive Statistik aller erhobenen Daten erstellt. Die Normalverteilung wurde unter Verwendung des Shapiro-Wilk-Tests geprüft. Die Durchführung der univariaten Analyse erfolgte unter Zuhilfenahme des Mann-Whitney-Tests bei stetigen Variablen. Der Chi-Quadrat-Test wurde für die Auswertung von kategorialen Variablen herangezogen. Alle Daten werden als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Für die getesteten Verlaufsparameter wurde eine Bonferroni-Holm-Korrektur für multiples Testen angewendet.

Ergebnisse

Sowohl die Interventions- als auch die Kontrollgruppe umfasste 61 Patienten. Häufigster Infektionsfokus im Gesamtkollektiv war das Abdomen (80 % der Fälle). Weitere Infektionsherde waren die Lunge (14,8 %), die Harnwege (2,5 %), eine primäre Bakteriämie (0,8 %), das

Mediastinum (0,8 %) sowie eine Katheter-assoziierte Sepsis (0,8 %). Alle eingeschlossenen Patienten erfüllten die Kriterien des septischen Schocks nach Sepsis-3-Definition und erhielten eine Hydrocortisontherapie. Die Interventionsgruppe erhielt kumulativ im Mittel 21 g (IQR: 17,3) Vitamin C und 1,4 g (IQR: 1,4) Thiamin. Bei Einschluss in die Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, SOFA-Score, CRP und Kreatinin zwischen den Vergleichsgruppen. Das Kontrollkollektiv hatte bei Einschluss signifikant höhere Laktat-Werte. Die Gruppencharakteristika bei Einschluss in die Studie sind in Tabelle 1 dargestellt.

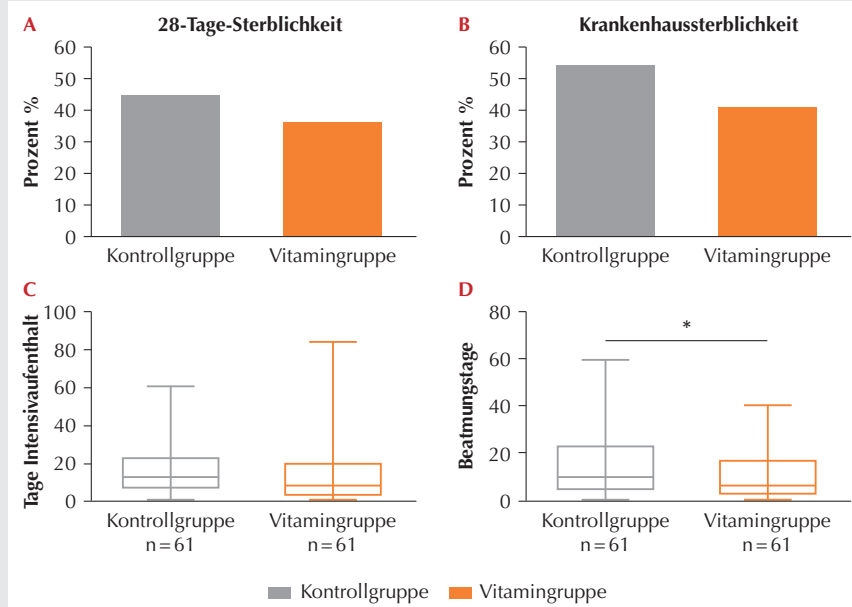
Nach 28 Tagen waren 22 Patienten (36,1 %) der Interventionsgruppe und 27 Patienten (44,3 %) der Kontrollgruppe verstorben (p=0,356) (Abb. 1A). Die Krankenhaussterblichkeit der Vitamingruppe lag bei 41,0 %, die der Kontrollgruppe bei 54,0 %, (p=0,147) (Abb. 1B). Für die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (8 Tage (IQR: 16) vs. 12 Tage (IQR: 16), p=0,118; Abb. 1C). Die kumulative Dauer der invasiven Beatmung (6 Tage (IQR: 14) vs. 10 Tage (IQR: 19),

Tabelle 1
Demografie und Laborparameter der Studiengruppen bei Einschluss.

	Vitamingruppe (n = 61)	Kontrollgruppe (n = 61)	p-Wert
Alter, Jahre; Median (IQR)	68 (21)	66 (19)	0,722
Geschlecht, m/w; n	41/20	38/23	0,569
SOFA-Score; Median (IQR)	13 (6)	13 (5)	0,414
SAPS II-Score; Median (IQR)	70 (23)	74 (25)	0,713
CRP, mg/l; Median (IQR)	151,3 (137,9)	192,4 (146,9)	0,041
Leukozyten, 1/nl; Median (IQR)	14,5 (19,1)	16,4 (14,8)	0,289
PCT, ng/ml; Median (IQR)	6,3 (18,5)	6,9 (29,5)	0,475
Kreatinin, mg/dl; Median (IQR)	1,6 (1,2)	1,8 (0,9)	0,368
Laktat, mg/dl; Median (IQR)	34,1 (38,5)	44,3 (56,3)	0,024
Infektionsfokus; n (%)			
Abdomen	46 (75,4)	52 (85,2)	
Lunge	9 (14,8)	9 (14,8)	
Sonstige	6 (9,8)	0 (0)	

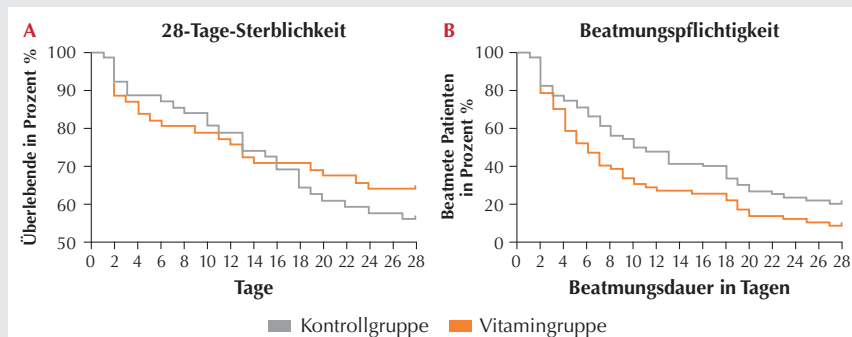
n: Anzahl; IQR: Interquartilsabstand; m/w: männlich/weiblich, SOFA-Score: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; CRP: C-reaktives Protein; PCT: Procalcitonin.

Abbildung 1



A: Vergleich von 28-Tage-Sterblichkeit und B: Krankenhaussterblichkeit bei Vitamin- und Kontrollgruppe; C: Darstellung der Dauer des Intensivaufenthalts und der D: Beatmungsdauer mit signifikant weniger Beatmungstagen in der Vitamingruppe, Box-Plot mit Median und Interquartilsabstand; *: $p < 0,05$.

Abbildung 2



Kaplan-Meier-Analyse von Vitamin- und Kontrollgruppe; dargestellt sind A: Sterblichkeit (Tag 28: $p=0,356$) und B: Beatmungspflichtigkeit binnen des 28-tägigen Beobachtungszeitraumes (Tag 28: $p=0,029$), 100 % entsprechen der Gesamtheit aller beatmeten Patienten (Vitamingruppe $n=60$, Kontrollgruppe $n=61$).

$p=0,029$) war in der Vitamingruppe signifikant geringer (Abb. 1D). Die Kaplan-Meier-Analysen zur Sterblichkeit und Beatmungspflichtigkeit binnen des 28-tägigen Beobachtungszeitraumes sind in Abbildung 2 dargestellt.

Während der Vergleich des SOFA-Scores keine signifikanten Unterschiede an den einzelnen Zeitpunkten zeigte (Abb. 3A), war das Laktat bei Einschluss und an

jedem der Folgezeitpunkte in der Kontrollgruppe signifikant höher (Abb. 3B). Bezüglich des CRPs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Vitamingruppe (Abb. 3C), zum 96 h-Zeitpunkt war die Leukozytenzahl in der Kontrollgruppe signifikant höher (Abb. 3D). Der Vergleich der relativen Änderung von SOFA-Score, CRP, Laktat und Leukozytenzahl zum

Ausgangswert zeigte bei keinem der Parameter signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Vitamingruppe (Daten nicht gezeigt). Die initial erhöhten PCT-Werte fielen im Verlauf in beiden Gruppen ab, es ergaben sich jedoch zu keinem der Verlaufszeitpunkte statistische Unterschiede (48 h: 7,65 vs. 5,52 ng/ml, 96 h: 2,11 vs. 2,4 ng/ml, 168 h: 1,27 vs. 1,38 ng/ml).

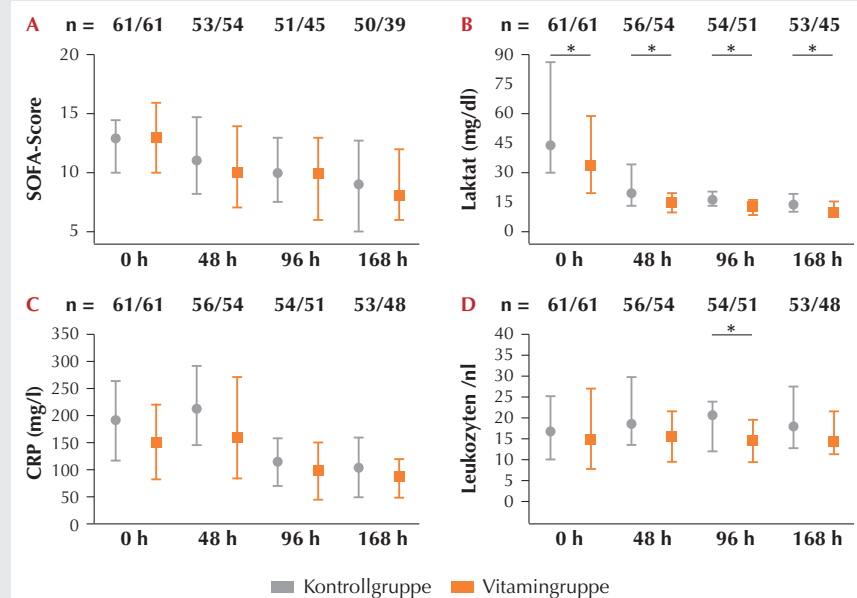
Eine Nierenersatztherapie war bei 36,0 % der Patienten der Interventionsgruppe und bei 31,1 % der Kontrollgruppe notwendig ($p=0,564$), der Kreatininwert zeigte zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Anzahl der Vasopressor-freien Tage bis Tag 7 nach Studieneinschluss betrug im Median in beiden Gruppen 2 Tage ($p=0,53$).

Diskussion

In mehreren Analysen konnten positive Effekte der einzelnen Bestandteile des Bündels auf Laktatclearance, Hämodynamik und Überleben gezeigt werden [15]. Es wurden in Fallberichten auch mögliche negative Effekte einer hochdosierten Vitamin C-Gabe, insbesondere auf die Nierenfunktion, beschrieben [16,17]. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen durch die Therapie mit Vitamin C und Thiamin konnten jedoch bisher in keiner der großen randomisierten Studien nachgewiesen werden [11,12].

Die Heterogenität der bisher verfügbaren Resultate aus randomisiert-kontrollierten Studien könnte durch grundlegende Unterschiede in den untersuchten Kollektiven bedingt sein, insbesondere den Fokus beziehungsweise die geschädigten Organsysteme betreffend. Zusätzlich wurden verschiedene Therapieregime und Dosierungen angewendet. So wurden beispielsweise in die CITRIS-ALI-Studie nur Patienten mit manifestem ARDS eingeschlossen und mit einer deutlich höheren Dosierung an Vitamin C (50 mg/kg, 6-stündlich) ohne weitere adjunktive Therapie behandelt [11]. In der VITAMINS-Studie wurden Patienten mit septischem Schock eingeschlossen. Es wurde dasselbe adjunktive Therapieregime wie in der vorliegenden Analyse

Abbildung 3



Vergleich von A: SOFA-Score; B: Laktat; C: CRP und D: Leukozytenzahl zwischen Vitamin- und Kontrollgruppe zu den verschiedenen Messzeitpunkten, dargestellt sind die Anzahl der verfügbaren Werte (n), der Median und der Interquartilsabstand; *: zeigt eine Signifikanz nach Anwendung der Bonferroni-Holm-Korrektur.

angewendet, eine Thiamingabe konnte jedoch nach Maßgabe des behandelnden Arztes auch in der Kontrollgruppe erfolgen. Der Anteil der Patienten mit abdominellem Fokus lag in der VITAMINS-Studie bei ca. 30 % [12].

Im Gegensatz zu den bisher durchgeführten Analysen wurde in der vorliegenden Arbeit ein chirurgisches Kollektiv mit septischem Schock und vorwiegend abdominellem Fokus untersucht. Bei Einschluss zeigten sich zwei nahezu identische Gruppen. Lediglich die Laktatwerte der Kontrollgruppe waren signifikant höher, dieser Unterschied blieb im gesamten Untersuchungszeitraum bestehen. In beiden Gruppen fiel der Laktatwert jedoch unter der Sepsistherapie in gleichem Maße ab, sodass an dieser Stelle kein Effekt der Therapie zugunsten einer Gruppe angenommen werden kann. Denkbar ist, dass das höhere Laktat bei Einschluss durch den größeren Anteil an Patienten mit abdominellem Fokus (Darmschämie als mögliche Ursache der Sepsis) in der Kontrollgruppe bedingt sein könnte.

Die Ergebnisse der Analyse weisen darauf hin, dass die Therapie positive Effekte auf die Beatmungsdauer haben könnte. Eine signifikant geringere Sterblichkeit als mögliche Folge der kürzeren Beatmungsdauer konnte in der Vitamingruppe aber nicht nachgewiesen werden. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, sind weitere randomisiert-kontrollierte Studien, speziell bei Patienten mit abdominellem Fokus notwendig, um die Ergebnisse zu validieren.

Die hochdosierte Gabe von Vitamin C und Thiamin stellt einen innovativen Ansatz dar und die Ergebnisse der aktuell laufenden Studien werden dringend benötigt, um diese Therapie auf eine breitere Evidenz zu stellen. Zu erwähnen ist insbesondere die laufende VICTAS-Studie, welche die Effekte einer Kombination aus Vitamin C, Thiamin und Hydrocortison im septischen Schock prospektiv, randomisiert, multizentrisch und Placebo-kontrolliert untersucht. Die Studie ist mit ca. 2.000 geplanten Patienten deutlich größer angelegt als alle bisherigen prospektiven Untersuchun-

gen. Ein Abschluss der Rekrutierung wird gegen Ende 2021 erwartet [18].

In zukünftigen Sepsisstudien wäre es interessant, Patienten mit unterschiedlicher Erkrankungsschwere, Komorbiditäten und insbesondere getrennt nach unterschiedlichem Infektionsfokus zu untersuchen. Zudem gilt es, Endotypen der Sepsis zu identifizieren, welche durch diese Therapie nicht profitieren oder sogar geschädigt werden [19]. Das Ziel sollte es sein, Patienten zu stratifizieren, um eine individualisierte intensivmedizinische Behandlung zu ermöglichen.

Schlussfolgerung

Zum aktuellen Zeitpunkt kann auf Basis der bisherigen Daten die adjunktive Gabe von hochdosiertem, intravenösem Vitamin C und Thiamin eine leitlinien-gerechte Sepsistherapie auch bei einem chirurgischen Kollektiv nur ergänzen und darf keinesfalls entscheidende Maßnahmen wie die Fokussanierung, die frühestmögliche antiinfektive Therapie sowie die hämodynamische Stabilisierung verzögern.

Literatur

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al: Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020;395(10219):200–211
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801–810
3. Brunkhorst FM WM, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M et al: S3-Leitlinie Sepsis Prävention Diagnose Therapie und Nachsorge 2018
4. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skierecki T, Winkler MS, Lachmann G, et al: Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis* 2019;19(12):e422–e36
5. Uhle F, Chousterman BG, Grutzmann R, Brenner T, Weber GF: Pathogenic, immunologic, and clinical aspects of sepsis – update 2016. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14(10):917–927

6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45(3):486–552
7. Marshall JC: Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends Mol Med* 2014; 20(4):195–203
8. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK: Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019;23(1):196
9. Driessen RGH, van de Poll MCG, Mol MF, van Mook W, Schnabel RM: The influence of a change in septic shock definitions on intensive care epidemiology and outcome: comparison of sepsis-2 and sepsis-3 definitions. *Infect Dis (Lond)* 2018;50(3):207–213
10. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J: Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* 2017;151(6):1229–1238
11. Fowler AA, 3rd, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al: Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322(13): 1261–1270
12. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al: Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;323(5):423–431
13. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, Berg KM, Grossestreuer AV, Marik PE, et al: Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care* 2018;22(1):283
14. Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, Chambers S, Mehrtens J, Shaw GM: Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care* 2017;21(1):300
15. Woolum JA, Abner EL, Kelly A, Thompson Bastin ML, Morris PE, Flannery AH: Effect of Thiamine Administration on Lactate Clearance and Mortality in Patients With Septic Shock. *Crit Care Med* 2018;46(11):1747–1752
16. Colliou E, Mari A, Delas A, Delarche A, Faguer S: Oxalate nephropathy following vitamin C intake within intensive care unit. *Clin Nephrol* 2017;88(12): 354–358
17. Buehner M, Pamplin J, Studer L, Hughes RL, King BT, Graybill JC, et al: Oxalate Nephropathy After Continuous Infusion of High-Dose Vitamin C as an Adjunct to Burn Resuscitation. *J Burn Care Res* 2016;37(4):e374–e379
18. Hager DN, Hooper MH, Bernard GR, Busse LW, Ely EW, Fowler AA, et al: The Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS) Protocol: a prospective, multi-center, double-blind, adaptive sample size, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Trials* 2019;20(1):197
19. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, et al: Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA* 2019;321(20):2003–2017.

Korrespondenz- adresse

**Dr. med.
Maximilian Dietrich**



Klinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 420
69120 Heidelberg, Deutschland
E-Mail: Maximilian.Dietrich@
med.uni-heidelberg.de
ORCID-ID: 0000-0003-0960-03