

Vasoaktive Substanzen in der Sepsis und im septischen Schock

Vasoactive substances in sepsis and septic shock

J. Welzer¹ · E.-M. Kroiß¹ · S. Zumsande¹ · D. Raum¹ · H. Leger¹ · C. Raspé¹

► **Zitierweise:** Welzer J, Kroiß E-M, Zumsande S, Raum D, Leger H, Raspé C: Vasoaktive Substanzen in der Sepsis und im septischen Schock. Anästh Intensivmed 2026;67:269–281. DOI: 10.19224/ai2026.269

Zusammenfassung

Sepsis und insbesondere der septische Schock mit Multiorganversagen stellen hochkomplexe Krankheitsbilder mit hoher Letalität und erheblichen sozio-ökonomischen Folgen dar. Zentrales pathophysiologisches Merkmal ist die Vasoplegie mit konsekutivem distributivem Schock. Entscheidend ist das rasche Erkennen dieses vitalen Notfalls und eine adäquate hämodynamische Stabilisierung. Grundlage hierfür ist ein profundes Verständnis der Pathophysiologie und der Pharmakotherapie. Noradrenalin ist gemäß nationalen und internationalen Leitlinien der Vasopressor der ersten Wahl. Reichen Volumen-therapie und Noradrenalin nicht aus, um eine ausreichende Organperfusion bei einem angestrebten mittleren arteriellen Druck (MAP) in Höhe von 65 mmHg sicherzustellen, wird die additive Gabe von Vasopressin empfohlen. Bei septischer Kardiomyopathie wird Dobutamin vorgeschlagen, wohingegen Adrenalin aufgrund ungünstiger Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen ist. Glukokortikoide können adjuvant zur Verbesserung des Gefäßtonus und zur Immunmodulation eingesetzt werden. Der Einsatz von Betablockern wird weiterhin kontrovers diskutiert und kann laut S3-Leitlinie bei Patientinnen und Patienten mit supraventrikulären Tachykardien individuell erwogen werden, sollte jedoch nicht routinemäßig erfolgen. Zunehmend rücken personalisierte Strategien in den Fokus, die Auswahl und Dosierung von

Volumen, Vasopressoren und Inotropika an hämodynamischen Zielgrößen, Biomarkern und der individuellen Kreislaufphysiologie orientieren.

Summary

Sepsis, and in particular septic shock with multiple organ failure, represent highly complex disease patterns with high lethality and significant socioeconomic consequences. A central pathophysiological feature is vasoplegia with consequent distributive shock. Crucial is the rapid recognition of this life-threatening emergency and adequate hemodynamic stabilization. The basis for this is a profound understanding of pathophysiology and pharmacotherapy. According to national and international guidelines, norepinephrine is the first-line vasopressor. If fluid therapy and norepinephrine are not sufficient to ensure organ perfusion at a target mean arterial pressure (MAP) of 65 mmHg, an additional administration of vasopressin is recommended. In case of septic cardiomyopathy, dobutamine is suggested, whereas adrenaline is no longer recommended due to its unfavorable side effects. Glucocorticoids can be used as an adjunct to improve vascular tone and for immunomodulation. The use of β -blockers is still controversially discussed and, according to the S3 guideline, can be considered individually for patients with supraventricular tachycardias and should not be used routinely. Increasingly, personalized strategies are coming into focus, where the selection

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum Fürth (Chefarzt: Prof. Dr. C. Raspé, MBA, DESA, EDIC)

Hinweis

Für die sprachliche Überarbeitung und stilistische Anpassung dieses Manuskripts wurde ein KI-basiertes Sprachmodell (ChatGPT, OpenAI) unterstützend eingesetzt. Die inhaltliche Konzeption, Bewertung der Literatur sowie die finale Verantwortung für den Inhalt liegen vollständig bei den Autor:innen.

Interessenkonflikt

Vortragshonorar für AOP Health und Edwards Lifesciences.

Schlüsselwörter

Sepsis – Septischer Schock – Vasoplegie – Vasopressoren – Inotropika – Personalisierte Therapiestrategie

Keywords

Sepsis – Septic Shock – Vasoplegia – Vasopressors – Inotropics – Personalized Therapy Strategy

and dosing of fluids, vasopressors, and inotropes are oriented towards hemodynamic target parameters, biomarkers, and individual circulatory physiology.

Einleitung

6 Minuten – so lange dauert in etwa eine Kaffeepause. Doch in dieser Zeitspanne stirbt statistisch gesehen ein Mensch in Deutschland an einer **Sepsis**, was **85.000 Todesfällen im Jahr** entspricht – mehr als durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Krebs. Doch die Dunkelziffer dürfte verglichen mit internationalen Daten sogar noch deutlich höher liegen, da in Deutschland die statistische Sepsisfall-identifikation ausschließlich über die Fallpauschalen-bezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) erfolgt und somit eine relativ geringe Sensitivität aufweist [1,2]. Neben der hohen Letalität und den weitreichenden Folgen für Patientinnen und Patienten und deren Angehörige stellt die Sepsis auch eine erhebliche **gesamtgesellschaftliche Belastung** dar – durch direkte medizinische Aufwendungen ebenso wie durch indirekte Kosten infolge von Arbeitsunfähigkeit, Rehabilitationsbedarf und langfristiger Pflegebedürftigkeit.

Sepsis ist eine lebensbedrohliche Organdysfunktion infolge einer dysregulierten Immunantwort auf eine mutmaßliche Infektion. Ein **septischer Schock** liegt vor, wenn trotz adäquater Volumengabe eine anhaltende Hypotonie besteht (MAP < 65 mmHg), die mit einem erhöhten Laktatwert (> 2 mmol/l) einhergeht und somit Zeichen einer gestörten Gewebepfusion ist [3].

Zentrale Ziele der **initialen Sepsistherapie** sind neben der raschen Fokussanierung insbesondere das Verhindern des Fortschreitens des Organversagens sowie im Idealfall die Wiederherstellung der Organfunktion. Hierfür sind ein **gezieltes antimikrobielles Management** nach adäquater mikrobiologischer Proben-gewinnung, gegebenenfalls verbunden mit einer chirurgischen Fokussanierung, sowie der frühzeitige **Erhalt der hämodynamischen Stabilität** essenziell. Eine

adäquate differenzierte Volumentherapie und der gezielte Einsatz vasoaktiver Substanzen zur Wiederherstellung der Organperfusion stellen hierbei therapeutische Grundprinzipien dar [4–6].

Aktuell erleben wir einen deutlichen Paradigmenwechsel in der Sepsistherapie: Nicht nur die Dauer der antiinfektiven Behandlung [7] und die Strategien der Volumensubstitution unterliegen einem Wandel hin zur Individualisierung [8–12], sondern auch der Einsatz vasoaktiver Substanzen wird zunehmend differenzierter [13,14]. Anstelle standardisierter Algorithmen rückt das Prinzip der personalisierten Medizin in den Vordergrund. Dies betrifft sowohl die Auswahl als auch die Dosierung von **Volumen, Vasopressoren und Inotropika** – orientiert an hämodynamischen Zielgrößen, Biomarkern und der zugrundeliegenden Kreislaufphysiologie. Zunehmend berücksichtigt wird dabei auch die **immunologische Heterogenität** des komplexen septischen Krankheitsbildes: Die Sepsis-Subphänotypisierung, etwa anhand inflammatorischer Marker wie Interleukin-6, HLA-DR-Expression, Ferritin oder der Immunglobuline, ermöglicht eine gezieltere therapeutische Steuerung und die Prognoseabschätzung eröffnet die Perspektive für immunologisch differenzierte Therapiemöglichkeiten. Die Ära der „**One-size-fits-all**“-Strategie weicht somit einem dynamischen, differenzierten Behandlungsansatz, der pathophysiologische Mechanismen ebenso wie individuelle Reaktionsmuster in den Mittelpunkt rückt [15–23].

Pathophysiologie des septischen Schocks

Auslöser der Sepsis

Die Sepsis wird überwiegend durch **bakterielle Infektionen** verursacht; seltener können auch Pilze, Viren oder Parasiten als Auslöser fungieren. Charakteristische Erregerbestandteile, so genannte **Pathogen-assoziierte molekulare Muster** (PAMP), lösen eine Immunantwort im Wirtsorganismus aus. Bei **grampositiven Bakterien** sind dies vor-

wiegend Peptidoglykane, Lipoteichonsäuren und bakterielle Toxine, während gramnegative Bakterien hauptsächlich Endotoxine bzw. Lipopolysaccharide (LPS) aus der Zellmembran und Peptidoglykan freisetzen. Bei Pilzen werden ebenso Zellwandbestandteile wie Chitin und andere Polysaccharide (z. B. Beta-Glucane) freigesetzt. Virale Nukleinsäuren, insbesondere doppelsträngige oder einzelsträngige RNA und DNA, sind die wichtigsten PAMP bei Viren [24]. All diese Moleküle werden durch Mustererkennungsrezeptoren (**pattern recognition receptor**, PRR) des angeborenen Immunsystems erkannt und lösen eine komplexe Immunantwort aus [25,26].

Aktivierung der Immunantwort

Die PRR sind auf Immunzellen wie Makrophagen, neutrophilen Granulozyten oder natürlichen Killerzellen zu finden [25,26]. Die Bindung von PAMP (und auch von so genannten **damage associated molecular pattern**, DAMP) aktiviert intrazelluläre Signalkaskaden, insbesondere NF- κ B. Dies führt zur **fokussnahen Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren** wie TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 und MIF (macrophage migration inhibitory factor) sowie zur Aktivierung des Komplementsystems. Diese proinflammatorischen Zytokine aktivieren Endothelzellen, was zur vermehrten Expression von Adhäsionsmolekülen führt. Selektin-vermitteltes Rolling ermöglicht diesen Strukturen die Adhärenz und anschließende Transmigration von Leukozyten aus dem Gefäßsystem in das Interstitium. Gesteuert wird dieser Prozess durch eine Gradientenbildung der Zytokine, die die Richtung der Migration der Leukozyten vorgibt. Die migrierten Leukozyten setzen dort bei Aktivierung durch weitere PAMP oder DAMP ebenfalls Zytokine frei. So wird die Migration weiterer Leukozyten veranlasst, die wiederum Zytokine bilden. Es kommt zu einem sich selbst verstärkenden Prozess.

Parallel werden antiinflammatorische Mechanismen aktiviert, unter anderem vermittelt durch IL-10 und regulatorische T-Zellen. Im Verlauf der Sepsis kann dieser Prozess selbst zu Organschäden

sowie zu einer Immunparalyse führen, die das Risiko für sekundäre Infektionen erhöht [26–29].

Vasodilatation und endotheliale Dysfunktion

Die endotheliale Dysfunktion gilt als zentrales pathophysiologisches Merkmal des distributiven Schocks in der Sepsis.

Der Verlust der Integrität der Tight Junctions zwischen Endothelzellen führt über verschiedene Signalwege sowie über eine Schädigung der Glykokalyx, unter anderem durch reaktive Sauerstoffradikale (ROS) zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität. Die Folge ist ein **Kapillarleck mit Austritt von proteinreicher Flüssigkeit** ins Interstitium und Ausbildung eines generalisierten Ödems und somit einer verlängerten Diffusionsstrecke. Darüber hinaus führt die Aktivierung des Endothels durch die proinflammatorischen Zytokine zur **Aktivierung der induzierbaren NO-Synthetase (iNOS)** mit einer übermäßigen Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) aus L-Arginin. Das lokale erhöhte NO wirkt als potenter Vasodilatator, hemmt die Gefäßkontraktilität, mit konsekutivem Abfall des systemischen Gefäßwiderstands und darauffolgendem absolutem sowie relativem Volumenmangel. Es kommt zu einem Abfall des MAP und des zentralen Venendrucks (ZVD) mit verminderter Katecholaminantwort der glatten Gefäßmuskulatur [28,30,31].

Gerinnungsaktivierung

Die inflammatorisch aktivierten Endothelzellen exprimieren vermehrt Tissue Factor (TF), wodurch die **Gerinnungskaskade** aktiviert wird. In der Folge kommt es zu Thrombinbildung, Aktivierung von Fibrinogen und Konsum gerinnungshemmender Faktoren wie Protein C und Protein S. Die Fibrinolyse ist gleichzeitig supprimiert. Dieses **prokoagulatorische Ungleichgewicht** begünstigt die **Mikrothrombosierung in der Mikrozyklulation** und kann in eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) übergehen [32].

Mechanismen der Organdysfunktionen

Die systemische Wirkung der unkontrollierten proinflammatorischen Entzündungsreaktion begünstigt das Entstehen fokusferner Organdysfunktionen.

Der Verlust der endothelialen Glykokalyx, die Bildung interstitieller Ödeme infolge erhöhter Gefäßpermeabilität, die ausgeprägte Vasodilatation sowie die Mikrothrombosierung infolge der aktivierten Blutgerinnung führen zu dramatischen **Mikrozirkulationsstörungen** mit folglich verminderter effektiver Organperfusion. So kommt es zu einer **lokalen Gewebehypoxie und Laktatazidose** durch vermehrte anaerobe Glykolyse, wenn das Sauerstoffangebot (DO_2) den zellulären Sauerstoffbedarf (VO_2) nicht mehr decken kann. Besonders betroffen sind Organe mit hoher metabolischer Aktivität und geringer Ischämietoleranz: In der Lunge führt dies zu alveolärem Ödem und gestörtem Gasaustausch und in der Niere unter anderem zu tubulärer Hypoxie und akuter Nierenschädigung. In der **Leber** beeinträchtigen Mikrozirkulationsstörungen die sinusoidale Durchblutung und tragen zur hepatozellulären Dysfunktion bei. Im zentralen Nervensystem (ZNS) resultieren zerebrale Perfusionsstörungen in einer septischen Enzephalopathie [33–35]. **Kardial** kommt es bei bis zu 60 % der Sepsispatientinnen und -patienten zu einer akut auftretenden **septischen Kardiomyopathie**. Diese stellt eine reversible Form der myokardialen Dysfunktion im Rahmen der Sepsis dar und ist charakterisiert durch systolische und/oder diastolische Kontraktilitätsstörungen bei erhaltenem koronaren Perfusionsdruck [33]. Pathophysiologisch gilt eine **mitochondriale Dysfunktion** als zentraler Mechanismus. Dabei führen reaktive Sauerstoffspezies sowie induziertes NO zur Inhibition der mitochondrialen Atmungskette, was die oxidative Phosphorylierung hemmt und die ATP-Synthese deutlich reduziert. Dies wird durch proinflammatorische Zytokine wie $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ und IL-6 weiter verstärkt. Über die Aktivierung

der iNOS kommt es zu einer exzessiven NO-Freisetzung, die die β -adrenerge Signaltransduktion beeinträchtigt und somit die **Katecholaminresponsivität des Myokards** vermindert. Zudem kann die Aktivierung des Komplementsystems zur Freisetzung zirkulierender Histone führen, die proapoptotische Signalwege in Kardiomyozyten auslösen. Störungen der zellulären Kalziumhomöostase infolge einer Schädigung des endoplasmatischen Retikulums sowie einer Dysfunktion von L-Typ-Kalziumkanälen führen zu einer erniedrigten intrazellulären Kalziumkonzentration, was die kontraktile Funktion zusätzlich limitiert [36,37–40].

Endogene Kompensationsmechanismen

Der kompensatorische Mechanismus über die Freisetzung endogener Katecholamine mit α -adrenerg vermittelter Erhöhung des Gefäßtonus sowie β -adrenerg induzierter Steigerung von Kontraktilität und Herzfrequenz ist im schweren septischen Schock gestört [41]. Ursachen sind

- die ausgeprägte Vasoplegie,
- Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS),
- eine Dysregulation der hypothalamischen Stressachse sowie
- die septische Kardiomyopathie.

Im Rahmen des septischen Kreislaufversagens kann es zu einer **Hyperaktivierung des RAAS** mit stark **erhöhten Reninspiegeln** kommen, die als früher Prädiktor für die Letalität diskutiert werden. Die Aktivierung wird durch renale Hypoperfusion und endotheliale Schädigung ausgelöst, führt jedoch funktionell zu einem relativen Angiotensin-II-Mangel. Verantwortlich hierfür sind

- die Angiotensin-Converting-Enzyme-2 (ACE2)-vermittelte Konversion von Angiotensin II zu Angiotensin-(1–7) mit vasodilatatorischer und antiinflammatorischer Wirkung,
- die Downregulation von Angiotensin-II-Rezeptoren Typ 1 (AT1-Rezeptoren) in der Gefäßmuskulatur sowie
- oxidativer Stress, der die Signaltransduktion stört [42].

Diese Dysbalance begünstigt eine **persistierende Vasodilatation**, verstärkt die **mikrovaskuläre Dysfunktion der Niere** und trägt zur Entwicklung der **sepsisassoziierten akuten Nierenschädigung** bei [43–45].

In der Sepsis kommt es initial zu einer vermehrten Ausschüttung von Vasopressin aus der Neurohypophyse als kompensatorische Reaktion auf die arterielle Hypotension und folgende Organminderperfusion.

Vasopressin vermittelt seine vasokonstriktorische Wirkung über die V1a-Rezeptoren an den glatten Gefäßmuskulzellen und fördert über V2-Rezeptoren in den Sammelrohren der Niere die Wasserresorption. Nach 24 bis 72 Stunden entwickelt sich häufig jedoch ein **relativer Vasopressinmangel** infolge der Erschöpfung der neurohypophysären Speicher. Dieser wird zusätzlich durch eine Stickstoffmonoxid-vermittelte Suppression der hypothalamischen Vasopressinsynthese verstärkt [46–48].

Die Pathophysiologie des septischen Schocks ist komplex und durch zahl-

reiche, teils gegenläufige Regulationsstörungen geprägt. Obwohl viele zugrundeliegende Mechanismen mittlerweile beschrieben sind, bleiben zentrale molekulare Prozesse – insbesondere im Zusammenhang mit dem Organversagen – weiterhin unvollständig verstanden und sind Gegenstand aktueller Forschung. Der septische Schock stellt kein einheitliches Krankheitsbild dar, sondern kann in unterschiedliche pathophysiologische Subtypen unterteilt werden, etwa in

- einen hyperinflammatorischen Phänotyp,
- einen katecholaminresistenten Phänotyp oder
- einen hypoperfusionsassoziierten Low-Flow-Typ mit myokardialer Dysfunktion.

Die Kenntnis dieser Mechanismen spielt eine entscheidende Rolle für die Therapie. Eine phänotypenbasierte Betrachtung und Einteilung des septischen Schocks in dessen Phasen kann helfen, hämodynamisches Monitoring gezielter zu interpretieren und eine differenzierte Volumen- und Katecholamintherapie umzusetzen [19,30,49].

Katecholaminrezeptoren und physiologische Grundlagen

Grundlagen

Adrenorezeptoren sind ubiquitär im sympathischen und parasympathischen Nervensystem lokalisiert und gehören zur Gruppe der G-Proteingekoppelten Transmembranrezeptoren.

Durch die Bindung endogener (z. B. Adrenalin, Noradrenalin) oder exogener Katecholamine (z. B. Dobutamin) werden intrazelluläre Signalkaskaden über **Second-Messenger-Systeme** ausgelöst, die eine gezielte Modulation der vaskulären und kardialen Funktion ermöglichen. Klassischerweise werden α - ($\alpha 1$, $\alpha 2$) und β -Adrenorezeptoren ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$) unterschieden, die in unterschiedlichen Geweben exprimiert sind und spezifische physiologische Effekte vermitteln (Tab. 1). Katecholamine diffundieren als hydrophile Substanzen aus dem Plasma an die membranständigen Rezeptoren, an welche sie binden und

Tabelle 1

Übersicht über Katecholaminrezeptoren (modifiziert nach [55,59]).

Rezeptor	Signal	Effektor	Second Messenger	Expressionsort	Wirkung
$\alpha 1$	Gq	Phospholipase $\uparrow$	IP ₃ , DAG $\rightarrow$ Ca ²⁺ $\uparrow$	glatte Muskulatur der Blutgefäße, GI-Trakt, Harnblase	Kontraktion der glatten (Gefäß-)Muskulatur
$\alpha 2$	Gi	Adenylatcyclase $\downarrow$	cAMP $\downarrow$	ZNS/PNS Pankreas Thrombozyten Blutgefäße	präsynaptische Hemmung der Neurotransmitter-Freisetzung, negativer Feedbackmechanismus für Noradrenalin Insulinsekretion $\downarrow$ Thrombozytenaggregation $\uparrow$
$\beta 1$	Gs	Adenylatzyklase $\uparrow$	cAMP $\uparrow$	Herz	positiv ino-, chrono-, lusi-, dromo-, bathmotrop
$\beta 2$	Gs	Adenylatzyklase $\uparrow$	cAMP $\uparrow$	Gefäße (Herzkranzgefäße) Bronchien Leber Niere Pankreas	Kontraktion der glatten Muskulatur $\downarrow \rightarrow$ Bronchodilatation, Vasodilatation Glykogenolyse $\uparrow$ Renin-Ausschüttung $\uparrow$ Insulinsekretion $\uparrow$
$\beta 3$	Gs	Adenylatzyklase $\uparrow$	cAMP $\uparrow$	Zellmembran von Muskel- und Fettzellen	Lipolyse $\uparrow$ (weißes Fettgewebe) Thermogenese $\uparrow$ (braunes Fettgewebe)
V1a	Gq	Phospholipase $\uparrow$	IP ₃ , DAG $\rightarrow$ Ca ²⁺ $\uparrow$	glatte Muskulatur der Blutgefäße	Kontraktion der glatten (Gefäß-)Muskulatur
V2	Gs	Adenylatzyklase $\uparrow$	cAMP $\uparrow$	Verbindungstubuli und Sammelrohren der Nieren	Einbau Aquaporine Typ 2 $\rightarrow$ Reabsorption Wasser $\uparrow$

IP₃: Inositoltriphosphat; DAG: Diacylglycerol; cAMP: Cyclisches Adenosinmonophosphat; ZNS: Zentrales Nervensystem; PNS: Peripheres Nervensystem.

über die G-Protein-Kopplung eine intrazelluläre Signalkaskade auslösen. Im Kontext des septischen Schocks kommt insbesondere den **$\alpha 1$ -Adrenozeptoren**, die über eine Erhöhung des Gefäßtonus zur Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks beitragen, sowie den **$\beta 1$ -Adrenozeptoren**, die für die Steigerung von Herzfrequenz und myokardialer Kontraktilität verantwortlich sind, eine zentrale Bedeutung zu [13,50–57].

Signalwege der Adrenorezeptoren

An **$\alpha 1$ -Adrenozeptoren** binden sowohl Noradrenalin als auch Adrenalin. Über die Aktivierung des G-Proteins Gq wird die Phospholipase C stimuliert, die wiederum die Second Messenger Inositoltriphosphat (IP3) und Diacylglycerol (DAG) aus Membranlipiden freisetzt. IP3 bindet an spezifische Rezeptoren des endoplasmatischen Retikulums und führt zu einem Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration. In der glatten Gefäßmuskulatur resultiert dies in einer Kontraktion und somit Vasokonstriktion. DAG aktiviert die kalziumabhängige Proteinkinase C (PKC), welche verschiedene Zielproteine phosphoryliert und dadurch Prozesse wie Zellwachstum, Differenzierung, Apoptose sowie endotheliale Funktionen (Angiogenese, Permeabilität, Produktion vasoaktiver Substanzen) moduliert. **$\alpha 2$ -Adrenozeptoren** sind ebenfalls Ziel von Noradrenalin und Adrenalin, aktivieren jedoch das inhibitorische G-Protein Gi. Dieses hemmt die Adenylatcyclase, wodurch die intrazelluläre Konzentration von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) sinkt. In der Folge nimmt die Aktivität der Proteinkinase A (PKA) ab. Während postsynaptische $\alpha 2$ -Rezeptoren insbesondere vasokonstriktorische Effekte vermitteln, befinden sich präsynaptische $\alpha 2$ -Rezeptoren an den terminalen Endigungen sympathischer Neurone. Ihre Aktivierung reduziert die Freisetzung von Noradrenalin über einen negativen Feedback-Mechanismus und wirkt somit hemmend auf die sympathische Neurotransmission [13,50,51–53,55–58].

Die **β -Adrenozeptoren** ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$) sind mit dem stimulierenden G-Protein Gs gekoppelt. Dessen Aktivierung führt

über die Adenylatcyclase zu einem Anstieg von cAMP, das wiederum die Proteinkinase A aktiviert. PKA phosphoryliert unterschiedliche Zielproteine, die unter anderem am Fettstoffwechsel (Lipolyse, Fettsäuresynthese), an der Glykogenolyse und an der Steroidhormonsynthese beteiligt sind. Besondere klinische Relevanz im septischen Schock besitzen die **$\beta 1$ -Rezeptoren**, die vor allem an Kardiomyozyten und in der Niere exprimiert sind. Ihre Aktivierung führt zu einer Steigerung der Inotropie, Chronotropie, Bathmotropie, Dromotropie und Lusitropie sowie zu einer Erhöhung des arrhythmogenen Potentials. Über **$\beta 2$ -Rezeptoren**, die sich unter anderem in der glatten Muskulatur der Bronchien, in Leber, Pankreas sowie in Gefäßen der Skelettmuskulatur und Koronararterien finden, werden Bronchodilatation, Vasodilatation sowie verschiedene Stoffwechselprozesse vermittelt. **$\beta 3$ -Rezeptoren** sind vorwiegend im braunen Fettgewebe lokalisiert, das beim Erwachsenen nur in geringer Menge vorhanden ist, bei Neugeborenen jedoch maßgeblich der Thermogenese dient [50,51,55–59].

Katecholamine und weitere vasoaktive Substanzen

Katecholamine sind Hormone des Nebennierenmarks und zugleich Neurotransmitter des vegetativen sowie zentralen Nervensystems. Der Begriff leitet sich von der Gerberakazie (*Acacia catechu*) ab, deren Pflanzensaft ursprünglich als Ausgangssubstanz für die Synthese diente. Die Endung -amin beschreibt die obligat vorhandene Aminogruppe. Alle endogenen Katecholamine weisen einen gemeinsamen **biochemischen Grundaufbau** auf: Sie bestehen aus einem 1,2-Dihydroxybenzol-Ring (Brenzcatechin) und einer Aminogruppe, während sich die Seitenketten je nach Substanz unterscheiden. Ausgangspunkt ist die Aminosäure Phenylalanin oder Tyrosin. Die **Synthese** erfolgt in Neuronen des ZNS, in chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks sowie in postganglionären noradrenergen Neuronen über die enzymatisch vermittelten Schritte

Phenylalanin $\rightarrow$ Tyrosin $\rightarrow$ Dopa $\rightarrow$ Dopamin $\rightarrow$ Noradrenalin $\rightarrow$ Adrenalin.

Die Katecholaminproduktion wird durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems oder durch Cortisol aus der Nebennierenrinde stimuliert. Cortisol induziert die Schlüsselenzyme Tyrosinhydroxylase und Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) im Nebennierenmark. Ein negativer Feedback-Loop reduziert bei hohen extrazellulären Spiegeln die Katecholaminsynthese [13] [50–52,55–57,60,61].

Zu den natürlich vorkommenden (endogenen) Katecholaminen zählen Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin. Synthetische Vertreter, die in der perioperativen und intensivmedizinischen Therapie genutzt werden, sind u. a. Isoprenalin, Dobutamin und Dopexamin [13,50,51,55–58,61].

Noradrenalin bindet sowohl an α - als auch an β -Adrenozeptoren, wobei die $\alpha 1$ -vermittelte Wirkung überwiegt (Tab. 2). Im englischen Sprachraum wird überwiegend der Begriff norepinephrine (Norepinephrin) verwendet. Über die Aktivierung von $\alpha 1$ -Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur kommt es zu einer ausgeprägten Vasokonstriktion mit konsekutiver Erhöhung des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks. Zusätzlich aktiviert Noradrenalin $\beta 1$ -Rezeptoren am Myokard und steigert damit Kontraktilität (positive Inotropie) und Herzfrequenz (positive Chronotropie). Im Vergleich zu Adrenalin sind diese Effekte jedoch weniger stark ausgeprägt. Eine geringe $\beta 2$ -Affinität erklärt, warum vasodilatatorische oder bronchodilatatorische Wirkungen nur in minimalem Umfang auftreten. Zu den typischen Nebenwirkungen zählen Tachykardien und Arrhythmien, wobei reflektorisch auch Bradykardien auftreten können. Durch die ausgeprägte Vasokonstriktion können periphere Ischämien (z. B. Akren, Haut, Mesenterialstrombahn) begünstigt werden. Metabolische Effekte wie eine Stimulation der Glukosefreisetzung spielen bei Noradrenalin eine untergeordnete Rolle, da $\beta 2$ -Rezeptoren nur schwach aktiviert werden [13,50,51,55–57,59,61].

Adrenalin (Epinephrin) weist eine hohe Affinität sowohl zu α - als auch zu

Tabelle 2

Vasoaktive Substanzen und Inotropika (modifiziert nach [59]).

Vasoaktive Substanz	Rezeptor	Wirkung	Nebenwirkung
Noradrenalin	$\alpha 1$ ($\beta 1$)	Vasokonstriktion $\rightarrow$ MAP $\uparrow$, SVR $\uparrow$ (positive Inotropie) (positive Chronotropie)	Tachykardie, Arrhythmie Reflexbradykardie periphere Ischämien (Haut, Akren, mesenterial) PVR $\uparrow$ myokardialer O ₂ -Verbrauch $\uparrow$
Adrenalin	$\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$	positive Chronotropie positive Inotropie positive Bathmotropie und positive Dromotropie Bronchodilatation Glykogenolyse $\uparrow$ Lipolyse $\uparrow$ Vasokonstriktion $\rightarrow$ MAP $\uparrow$, SVR $\uparrow$	Tachykardie, Arrhythmie periphere Ischämien (Haut, Akren, mesenterial) PVR $\uparrow$ myokardialer O ₂ -Verbrauch $\uparrow$ Hypokaliämie Laktatämie Hyperglykämie
Dobutamin	($\alpha 1$), $\beta 1$ ($\beta 2$)	positive Inotropie positive Lusitropie variable positive Chronotropie Vasodilatation	Tachykardie Arrhythmie Hypotonie ($\beta 2$) Hypertonie ($\beta 1$)
Vasopressin	V1a, V2	V1a $\rightarrow$ Vasokonstriktion V2 $\rightarrow$ Wasserretention $\uparrow$	periphere Ischämie (Haut, Akren, mesenterial) prokoagulatorische Wirkung Oligurie

MAP: mean arterial pressure (mittlerer Blutdruck); **SVR:** systemic vascular resistance (systemvaskulärer Widerstand); **PVR:** pulmonary vascular resistance (pulmonalvaskulärer Widerstand).

β -Rezeptoren auf (Tab. 2), wobei primär die $\beta 1$ -vermittelte Wirkung am Myokard dominiert. Die Aktivierung von $\beta 1$ -Rezeptoren führt zu einer deutlichen Steigerung von Herzfrequenz, Kontraktilität und Erregungsleitung (positive Chronotropie, Inotropie, Bathmotropie und Dromotropie). Über $\beta 2$ -Rezeptoren werden Bronchodilatation sowie metabolische Effekte wie Stimulation von Glykogenolyse, Glukoneogenese und Lipolyse vermittelt, was zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen kann. Über $\alpha 1$ -Rezeptoren kommt es bei höheren Konzentrationen zur Vasokonstriktion und Steigerung des peripheren Gefäßwiderstandes. Nebenwirkungen ergeben sich aus diesen multiplen Effekten: Adrenalin kann tachykarde Herzrhythmusstörungen auslösen, den myokardialen Sauerstoffverbrauch erhöhen und den Koronarfluss, durch Verkürzung der Diastolendauer, reduzieren. Wiederholte Gaben können zu

einer Hypokaliämie führen, da Kalium nach intrazellulär verschoben wird [13,50,51,55–57,59,61,62].

Charakteristisch ist zudem eine Adrenalin-assoziierte Laktatämie, die durch gesteigerten Glukosemetabolismus, aber auch durch begleitende Perfusionsdefizite multifaktoriell bedingt ist.

Dobutamin ist ein synthetisches Dopaminderivat ohne relevante dopaminerge Wirkung. Es bindet bevorzugt an $\beta 1$ -Rezeptoren und vermittelt hierdurch eine positive Inotropie und Lusitropie, verbunden mit einer variabel ausgeprägten Steigerung der Herzfrequenz (positive Chronotropie; Tab. 2). Gleichzeitig werden über $\beta 2$ -Rezeptoren vasodilatatorische Effekte induziert, die Vor- und Nachlast senken, den Auswurfwiderstand reduzieren und die enddiastolischen Füllungsdrücke verringern.

Hierdurch bleibt der myokardiale Sauerstoffverbrauch unverändert oder wird sogar günstig beeinflusst – ein wesentlicher Unterschied zu Adrenalin und Noradrenalin. Molekular vermittelt Dobutamin seine Wirkung über Gs-gekoppelte Signalwege mit Aktivierung der Adenylatcyclase, Anstieg von cAMP, Aktivierung der Proteinkinase A und verstärktem Kalziumeinstrom über L-Typ-Kalziumkanäle. Zu den Nebenwirkungen zählen vor allem tachykarde Arrhythmien und Blutdruckabfälle infolge $\beta 2$ -vermittelter Vasodilatation; in hohen Dosierungen ($>10 \mu\text{g/kg/min}$) können auch $\alpha 1$ -vermittelte Hypertonien auftreten [13,50,51,55–57,59,61].

Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH; Argipressin) zählt nicht zu den Katecholaminen, sondern ist ein im Hypothalamus synthetisiertes und aus der Neurohypophyse freigesetztes Peptidhormon. Über V1a-Rezeptoren an der glatten Gefäßmuskulatur vermittelt es eine Vasokonstriktion und damit eine Erhöhung des systemischen Widerstandes und des MAP. Zusätzlich werden V2-Rezeptoren an den Sammelrohren der Niere stimuliert (Tab. 2), was über Aquaporin-Einbau eine ausgeprägte Wasserretention bewirkt. V1b-Rezeptoren in der Adenohypophyse fördern die ACTH-Sekretion (ACTH = Adrenocorticotropes Hormon). V1a-Rezeptoren auf Thrombozyten vermitteln prokoagulatorische Effekte, u. a. durch Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration und Freisetzung von von-Willebrand-Faktor. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen Oligurie, ischämische Komplikationen (z. B. Mesenterialischämie, akrale Minderdurchblutung) sowie eine prokoagulatorische Wirkung [13,50,51,55–57,59,63–65].

Leitlinienkonforme klinische Anwendung vasoaktiver Substanzen

Noradrenalin

Noradrenalin ist weiterhin Vasopressor der ersten Wahl im septischen Schock.

Die klinische Überlegenheit gegenüber **Dopamin** ist in mehreren randomisierten Studien und Metaanalysen belegt worden. Eine mit Metaanalyse von 11 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit insgesamt 1.710 Patientinnen und Patienten zeigte eine signifikant reduzierte Letalität von Noradrenalin verglichen mit Dopamin (relatives Risiko (RR) 0,89; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,81–0,98) und zugleich ein deutlich geringeres Risiko für Arrhythmien (RR 0,48; 95%-KI 0,40–0,58) [66]. Im direkten Vergleich zur Verwendung von **Adrenalin** zeigte Noradrenalin keine Unterlegenheit in der Letalität (RR 0,96; 95%-KI 0,77–1,21), jedoch mit einem deutlichen geringeren Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen [66]. Begleiteffekte des Einsatzes von Adrenalin können die komplexe Therapie des septischen Schocks sogar zusätzlich erschweren. So kann die laktatgesteuerte Flüssigkeitstherapie durch die Verwendung von Adrenalin aufgrund eines Adrenorezeptor-vermittelten zusätzlichen Laktatanstiegs deutlich erschwert werden [6,67]. Diese Daten stützen die leitliniengerechte Verwendung von Noradrenalin als Erst-Linien-Vasopressor, da es zu einer zuverlässigen Erhöhung des mittleren arteriellen Drucks bei nur geringen Veränderungen der Herzfrequenz führt und die Nebenwirkungsrate im Vergleich zu Dopamin und Adrenalin geringer ist [6].

Eine neue Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie „Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ zur frühen Anwendung von vasoaktiven Substanzen über einen **peripheren venösen Zugang** (mindestes 20 G) stützt die in der klinischen Anwendung bereits weit verbreitete periphere Applikation von Vasopressoren zu Therapiebeginn im septischen Schock. Jedoch wird empfohlen, so bald als möglich auf eine **zentralvenöse Gabe** zu wechseln und den peripheren Einsatz somit zeitlich zu etablieren.

Die periphere frühe Anwendung von vasoaktiven Substanzen verkürzt nach aktueller Evidenz den Therapie-

beginn mit Vasopressoren signifikant, verglichen mit der primären zentral venösen Applikation (ARISE-Studie: 2,4 vs. 4,9 Stunden) bei geringer Nebenwirkungsrate [6,68,69].

Ziel ist es, einen **Ziel-MAP in Höhe von 65 mmHg zur Sicherstellung der Organperfusion** zu erhalten. Die Leitlinienempfehlungen zum Ziel-MAP-Wert sind jedoch nicht vollständig einheitlich formuliert. Während in Empfehlung 2.6 ein MAP-Zielwert „in Höhe von 65 mmHg“ empfohlen wird, wird in Empfehlung 2.7 ein Zielwert von „>65 mmHg“ angegeben. Vor dem Hintergrund der aktuellen Evidenzlage und der im Fließtext der Leitlinie formulierten Empfehlungen eines MAP-Zielwertes von 65 mmHg bei Patientinnen und Patienten mit septischem Schock und Vasopressorbedarf, bei gleichzeitig fehlenden Vorteilen höherer Zielwerte, orientieren sich die Autorinnen und Autoren dieses Artikels an einem MAP-Zielwert in Höhe von 65 mmHg [6].

Vasopressin

Sollte der alleinige Einsatz von Noradrenalin ($>0,25\text{--}0,5\text{ }\mu\text{g/kg/min}$) nicht ausreichen, um einen mittleren arteriellen Druck (MAP) in Höhe von 65 mmHg zu erreichen, empfehlen die Leitlinien die Kombinationstherapie mit zusätzlichem Vasopressin [6].

Die multizentrische **VASST-Studie** untersuchte den Effekt von Vasopressin ($0,01\text{--}0,03\text{ U/min}$) im Vergleich zu Noradrenalin bei 778 Patientinnen und Patienten mit septischem Schock. Im Gesamtkollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der 28-Tage-Letalität (35,4 % vs. 39,3 %; absolute Risikoreduktion (KI 95 %) 3,9 ($-2,9\text{--}10,7$); $p = 0,26$). In einer vordefinierten Subgruppe mit weniger schwerem Schock (Noradrenalinbedarf $<15\text{ }\mu\text{g/min}$) zeigte sich jedoch ein Überlebensvorteil von Noradrenalin in Kombination mit Vasopressin im Vergleich zur Noradrenalin-Monotherapie [70].

In der **VANCS-Studie**, die kardiochirurgische Patientinnen und Patienten mit vasoplegischem septischen Schock un-

tersuchte, zeigte sich unter Vasopressin eine signifikant niedrigere Inzidenz von akuter Nierenschädigung im Vergleich zu Noradrenalin (10,3 % vs. 35,8 %; Hazard Ratio 0,26; 95%-KI 0,15–0,46; $p < 0,0001$). Auch benötigten mehr Patientinnen und Patienten unter Noradrenalin häufiger eine Nierenersatztherapie als unter Vasopressintherapie (2,7 % vs. 13,9 %; Odds Ratio 0,17; 95%-KI 0,06–0,51; $p = 0,0016$). Die Letalität unterschied sich zwischen den Gruppen jedoch nicht signifikant. Aufgrund des hochselektierten Kollektivs bleibt die Übertragbarkeit auf die breite Sepsispopulation jedoch begrenzt [71].

Die **VANISH-Studie** ($n = 409$) verglich Vasopressin mit Noradrenalin in einem 2×2 -faktoriellen Design ($\pm$ Hydrocortison) und konnte weder im primären Endpunkt „Nierenversagen-freie Tage“ (definiert als AKIN Stadium 3) noch in der Letalität einen signifikanten Unterschied nachweisen. Auffällig war auch hier die niedrigere Rate an Nierenersatztherapien unter Vasopressin im Vergleich zu Noradrenalin (35,3 % vs. 25,4 %; 95%-KI $-19,3\text{--}0,6\text{ }\%$); ein signifikanter Unterschied im Auftreten behandlungsassoziierter Nebenwirkungen wurde jedoch nicht beobachtet [72].

Auch wenn große Metaanalysen noch fehlen und die aktuelle Evidenz dem Einsatz von Vasopressin vor allem einen Noradrenalin-Einspareffekt zuschreibt, empfiehlt sowohl die deutsche S3-Leitlinie als auch die Surviving Sepsis Campaign den **additiven Einsatz von Vasopressin** [4,6,63,73]. In der klinischen Praxis erfolgt der Einsatz von Vasopressin im septischen Schock gemäß aktueller Leitlinien additiv zur Noradrenalintherapie, wenn mit dieser allein **kein ausreichender MAP in Höhe von 65 mmHg** erreicht werden kann. Der im Expertenkonsens empfohlene Dosisschwellenwert liegt bei $>0,25\text{--}0,5\text{ }\mu\text{g/kg/min}$ Noradrenalin [6]. Die empfohlene Dosierung beträgt $0,6\text{--}1,8\text{ IE}$ (internationale Einheiten)/h. Eine Dosissteigerung über $1,8\text{ IE/h}$ hinaus ist nicht empfohlen, da hierbei das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere digitale Ischämien und splanchnische Hypo-

perfusion, deutlich zunimmt; sie bleibt daher therapierefraktären Situationen im Ausnahmefall vorbehalten [48,74].

Dobutamin

Mit lediglich schwachem Empfehlungsgrad wird in der S3-Leitlinie der Einsatz von Dobutamin als Inotropikum bei **nachweisbarer kardialer Dysfunktion** und fortbestehender Hypoperfusion trotz ausgeglichenem Volumenstatus und adäquatem MAP unter Katecholamingabe vorgeschlagen. Dabei wird ausdrücklich hervorgehoben, dass die Evidenzgrundlage primär auf physiologischen Untersuchungen beruht, während belastbare Daten aus großen Metaanalysen oder randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz von Dobutamin im septischen Schock bislang fehlen [6].

Adrenalin

Der Einsatz von Adrenalin im septischen Schock mit begleitender kardialer Dysfunktion wird nach aktueller Leitlinienempfehlung – im Gegensatz zur Surviving Sepsis Campaign – nicht befürwortet. Begründet wird dies einerseits mit einer erhöhten Letalität beim kardiogenen Schock unter Adrenalingabe, andererseits mit der erschwerten Steuerung der Flüssigkeitstherapie infolge der durch Adrenalin induzierten Laktatproduktion [4,6].

Angiotensin-II, Levosimendan, Terlipressin

Die Anwendung von **Angiotensin-II** kann aufgrund der aktuellen Evidenzlage nicht empfohlen werden und beschränkt sich auf den Einsatz im Rahmen klinischer Studien. Zwar konnte im ATHOSS-III-Trial eine signifikante Steigerung des MAP im Vergleich zum Placebo demonstriert werden, jedoch ohne Reduktion der Sterblichkeit [6,75]. Auch der Einsatz von **Levosimendan** oder **Terlipressin** wird in der S3-Leitlinie nicht empfohlen. Für Levosimendan ist die Evidenzlage schwach, insbesondere fehlen belastbare Daten zum Einfluss auf das Herzzeitvolumen im septischen Schock. Für Terlipressin konnte kein Überlebensvorteil hinsichtlich der 28-Tage-Letalität im Vergleich zu Noradre-

nalinal gezeigt werden, wohingegen das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen statistisch signifikant erhöht war [6].

Betablockade

Die aktuelle S3-Sepsis-Leitlinie empfiehlt mit einer Konsensstärke von 100 %, Betablocker im septischen Schock **nicht routinemäßig** einzusetzen. Eine ausgeprägte endogen oder exogen vermittelte adrenerge Überstimulation kann bei Patientinnen und Patienten im septischen Schock zu Tachykardien, Arrhythmien oder myokardialer Dysfunktion führen, was den kardialen Sauerstoffverbrauch steigert und den klinischen Zustand verschlechtern kann. Der therapeutische Einsatz von β -Blockern bleibt jedoch umstritten, da die Evidenzlage heterogen ist und für klare Empfehlungen weitere klinische Studien notwendig sind [6,76,77]. Zwei randomisierte kontrollierte Studien mit kleiner Fallzahl konnten zeigen, dass der Einsatz von kurz- bzw. ultrakurzwirksamen Betablockern im septischen Schock mit Tachykardie zu einer signifikanten Reduktion der Herzfrequenz führte, ohne dass der Vasopressorbedarf anstieg. Ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Letalität konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [78,79]. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass in den aufgeführten Studien nur ein geringer Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein tachykardes Vorhofflimmern aufwies (12–25 %), während die Mehrzahl der in die Studie eingeschlossenen Personen eine Sinustachykardie zeigte. In der multizentrischen Phase-IV-Studie LandiSEP mit 200 Patientinnen und Patienten aus dem Jahr 2024 konnte unter dem Einsatz von Landiolol die Herzfrequenz in der Kontrollgruppe zwar signifikant gesenkt werden, jedoch ohne Reduktion der 28-Tage-Letalität [78]. Auch die Forschungsgruppe um Si et al., welche in ihrer 2025 veröffentlichten Arbeit den Einsatz von Esmolol gegenüber Landiolol bei kritisch Kranken verglich, konnte eine signifikante Herzfrequenzreduktion von Landiolol aufzeigen (Senkung um 4,7 Schläge/min mehr als Esmolol; $p=0,007$), bei gleichzeitig stabilen Noradrenalin-Dosierungen innerhalb der

ersten 24 Stunden nach Therapiebeginn. Ergebnisse der untersuchten zentralvenösen Sättigungen (72 % [63–78 %] vs. 68 % [55–73 %], $p=0,006$) und der CO_2 -Partialdruck-Differenz (7,0 [6,0–9,0] vs. 8,0 [6,0–10,0] mmHg, $p=0,040$) sprechen dabei für eine erhaltene globale Organperfusion [80]. Demgegenüber musste die STRESS-L-Studie wegen einer möglichen Patientenschädigung vorzeitig gestoppt werden. Hier zeigten sich unter der Anwendung eines ultrakurzwirksamen Betablockers ein erhöhter Vasopressorbedarf, ein Abfall des arteriellen Blutdrucks sowie ein Anstieg des Serumlaktats [81].

Über die hämodynamischen Effekte hinaus werden auch **immunmodulatorische Wirkungen von Betablockern** diskutiert. Eine persistierende adrenerge Überstimulation kann über Betarezeptoren auf Immunzellen zu einer dysregulierten Zytokinantwort führen mit einer verminderten Produktion proinflammatorischer Mediatoren (z. B. $\text{TNF-}\alpha$) und einer vermehrten Freisetzung antiinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-10). Die klinische Relevanz ist bislang jedoch nicht abschließend geklärt. Sie unterstreichen vielmehr die komplexe Rolle des adrenergen Systems in der Sepsis und im septischen Schock. Der Einsatz von Betablockern kann hier somit einen potenziellen therapeutischen Ansatz darstellen [82–87].

Die aktuellen internationalen kardiologischen Leitlinien unterstützen den selektiven Einsatz kurzwirksamer und ultrakurzwirksamer Betablocker in Situationen mit kompromittierter Hämodynamik. So empfiehlt die European Society of Cardiology in ihrer Leitlinie für das Management von Vorhofflimmern den Einsatz von Landiolol zur Frequenzkontrolle bei tachykarden Vorhofflimmern mit begleitender eingeschränkter linksventrikulärer Dysfunktion und kardialer Dekompensation. Auch die Reanimationsleitlinie des European Resuscitation Councils von 2025 sieht den Einsatz von Landiolol und Esmolol bei hämodynamisch relevanten supraventrikulären Tachykardien als mögliche Therapieoption vor [88].

Zusammenfassend ist ein routinemäßiger Einsatz von Betablockern im septischen Schock derzeit nicht gerechtfertigt. Bei sorgfältig selektierten Patientinnen und Patienten, insbesondere bei neu aufgetretenem tachykarden Vorhofflimmern mit begleitender linksventrikulärer Dysfunktion, kann der Einsatz kurzwirksamer Betablocker wie Esmolol oder Landiolol jedoch individuell erwogen werden. Voraussetzung ist eine kontinuierliche hämodynamische Überwachung unter Berücksichtigung potenzieller Nebenwirkungen oder negativer Effekte.

Refraktärer septischer Schock

Glukokortikoide

Im septischen Schock können

- eine Dysregulation der hypothalamisch-hypophysären Achse,
- eine eingeschränkte Nebennierenfunktion sowie
- die systemische inflammatorische Reaktion

zu einem **relativen Cortisolmangel** führen. Besonders im **prolongierten Schock** ist die endogene Cortisolausschüttung häufig unzureichend, um den gesteigerten Bedarf in der Stresssituation zu decken. Dies kann die systemische Inflammation zusätzlich verstärken und das Fortschreiten des Multiorganversagens beschleunigen [19]. Die Gabe von Glukokortikoiden kann dem entgegenwirken, indem sie die Expression adrenerger Rezeptoren an der glatten Gefäßmuskulatur fördern und so die Katecholaminwirkung verbessern. Darüber hinaus hemmen Glukokortikoide die Induktion der induzierbaren NO-Synthase und reduzieren dadurch die überschießende Bildung von Stickstoffmonoxid, was zu einer Stabilisierung des peripheren Gefäßwiderstandes beiträgt. Zusätzlich entfalten sie antiinflammatorische Effekte, indem sie die Expression proinflammatorischer Mediatoren wie IL-6 supprimieren [89–92]. Die nationale S3-Leitlinie wie auch die SSC-Leitlinie empfehlen den Einsatz von Hydrocortison (200 mg/24 h) bei persistierendem Vasopressorbedarf, definiert

als Noradrenalin $\geq 0,25 \mu\text{g/kg/min}$ über einen Zeitraum von mindestens vier Stunden [4,6].

Auf Grundlage zweier aktueller randomisierter Studien, in denen Hydrocortison allein mit der Kombination aus Hydrocortison und Fludrocortison verglichen wurde, spricht die S3-Leitlinie zudem eine Kann-Empfehlung für die **zusätzliche Gabe von Fludrocortison** aus. Die Applikation erfolgte dabei mit 0,1 mg einmal täglich über eine Magensonde. In beiden Untersuchungen war die Kombinationstherapie mit einer signifikanten Reduktion der 90-Tage-Letalität assoziiert (relatives Risiko 0,86; 95%-KI 0,79–0,92), während Hydrocortison allein keinen gesicherten Überlebensvorteil zeigte (relatives Risiko 0,96; 95%-KI 0,82–1,12). Allerdings weisen die Leitlinienautoren ausdrücklich darauf hin, dass diese Daten ausschließlich aus zwei Studien derselben Forschungsgruppe stammen und daher mit Vorsicht zu interpretieren sind [6,91,92].

Methylenblau

Aufgrund pathophysiologischer Überlegungen kann der Einsatz von Methylenblau im refraktären septischen Schock erwogen werden. Methylenblau hemmt die Aktivität der löslichen Guanylatzyklase und adressiert damit einen von mehreren Signalwegen, die zur Entwicklung der sepsisassoziierten Vasoplegie beitragen. Die Evidenzlage ist jedoch sehr limitiert. Lediglich eine randomisierte Studie mit kleiner Fallzahl zeigte eine Reduktion der Sterblichkeit, so dass sich die Autoren der S3-Leitlinie weder eindeutig für oder gegen den Einsatz von Methylenblau aussprechen [6].

Personalisiertes hämodynamisches Management

Standardisierte und evidenzbasierte Therapien bleiben zentraler Bestandteil der Sepsisbehandlung, doch treten **individualisierte Strategien** zunehmend in den Vordergrund – nicht nur im Bereich der Immunmodulation, sondern auch im hämodynamischen Management des septischen Schocks. Grundlage hierfür

sind hämodynamische Zielgrößen, Biomarker sowie die zugrundeliegende Kreislaufphysiologie. Ein vertieftes Verständnis der physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen ist entscheidend, um das Stadium des septischen Schocks, in dem sich die Patientin bzw. der Patient befindet, korrekt einzuordnen. Dieses Wissen kann eine individuelle Therapie ermöglichen, die engmaschig und bettseitig gesteuert werden kann. Nur ein fundiertes Wissen der Pathophysiologie, der Pharmakotherapie und der hämodynamischen Zusammenhänge erlaubt eine präzise phasenorientierte Anpassung von Volumen- und Katecholamintherapie an den Bedarf der einzelnen Patientin bzw. des einzelnen Patienten. Konzepte wie das **ROSE-Modell** (Resuscitation, Optimization, Stabilization, Evacuation/De-escalation) oder die von De Backer et al. (2022) beschriebenen Phasen des septischen Schocks (Salvage, Optimization, Stabilization, De-escalation) zeigen mögliche Perspektiven einer personalisierten Kreislauf- und Volumentherapie auf. Auch wenn diese Ansätze bislang keinen Eingang in die Leitlinien gefunden haben, da die Evidenz noch unzureichend ist, verdeutlichen sie die wachsende Bedeutung einer dynamischen, phasenorientierten Behandlungsstrategie [8–10,12,30]. Zur praktischen Umsetzung einer **personalisierten Flüssigkeitstherapie** stehen verschiedene klinische, laborchemische und apparative Parameter zur Verfügung. Hierzu zählen

- das Serumlaktat,
- die Rekapillarisierungszeit,
- die Pulsdruckvariation oder
- die Schlagvolumenvariation.

Ergänzend empfehlen die Leitlinien die **bettseitige orientierende Echokardiographie**, da sie eine unmittelbare Einschätzung des Volumenstatus, der kardialen Funktion und der hämodynamischen Gesamtsituation erlaubt – und damit einen weiteren Schritt in Richtung personalisierter Schocktherapie darstellt [6].

Zusammenfassung

Sepsis und septischer Schock

- Sepsis und septischer Schock sind hoch komplexe Krankheitsbilder, die tiefes Wissen und Verständnis der Pathophysiologie und Pharmakotherapie erfordern

Noradrenalin

- Vasopressor der ersten Wahl, frühzeitig auch peripher applizierbar
- Erreichen eines Ziel-MAP in Höhe von 65 mmHg mit geringerer Nebenwirkungsrate als bei Dopamin oder Adrenalin

Vasopressin

- Additiv zu Noradrenalin bei anhaltendem Vasopressorbedarf (0,25–0,5 µg/kg/min) und Eurolämie
- Kontinuierliche Infusion via Perfusor 0,03 IE/min (≈ 1,8 IE/h), keine Bolusgaben
- Katecholamin-sparender Effekt, kein Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands

Dobutamin

- Einsatz bei myokardialer Dysfunktion mit persistierender Hypoperfusion trotz adäquatem Volumenstatus und MAP
- Günstigeres hämodynamisches Profil und weniger Nebenwirkungen als Adrenalin

Glukokortikoide

- Hydrocortison 200 mg/24 h bei anhaltendem Vasopressorbedarf ($\geq 0,25$ µg/kg/min über ≥ 4 h)
- Kombination mit Fludrocortison 0,1 mg/Tag (über Magensonde) möglich
- Verbesserung der Katecholaminantwort, antiinflammatorische Effekte und Stabilisierung des Gefäßtonus

Individualisierte Therapie als Zukunftsaussicht

- Phasenorientierte Konzepte (z. B. ROSE, Konzept nach De Backer) könnten differenzierte Strategien erlauben
- Integration von Biomarkern, dynamischem Monitoring und orientierender Echokardiographie für personalisierte Schocktherapie

Korrespondenzadresse

Prof. Dr.
Christoph Raspe

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Jakob-Henle Straße 1
90766 Fürth, Deutschland

E-Mail:
christoph.raspe@klinikum-fuerth.de
ORCID-ID: 0009-0007-1115-2025

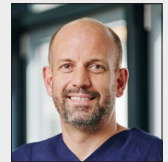


Foto: Christian Horn

ein Leben retten

100 Pro 
reanimation

www.einlebenretten.de

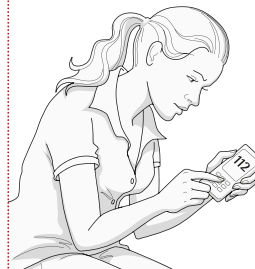
1. PRÜFEN

Keine Reaktion? Keine oder keine normale Atmung?



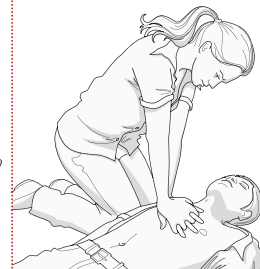
2. RUFEN

Rufen Sie 112 an.
Oder veranlassen Sie eine andere Person zum Notruf.



3. DRÜCKEN

Drücken Sie fest und schnell in der Mitte des Brustkorbs: **mind. 100 x pro Minute.** Hören Sie nicht auf, bis Hilfe eintrifft.



Literatur

1. Fleischmann-Struzek C, Schwarzkopf D, Reinhart K: Inzidenz der Sepsis in Deutschland und weltweit: Aktueller Wissensstand und Limitationen der Erhebung in Abrechnungsdaten. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2022;117:264–268
2. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al: Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis: An Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics in Germany from 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:159–166
3. 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;315:801–810
4. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, Möller MH, Alshamsi F, Azevedo LCP, et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026. *Intensive Care Med* 2026. doi: 10.1007/s00134-026-08361-1
5. Brunkhorst FM, Adamzik M, Axer H, Bauer M, Bode C, Bone HG et al: S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020;115:37–109
6. Brunkhorst FM, Adamzik M, Axer H, Bauer M, Bode C, Bone HG et al: S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge – Update 2025 *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2025;120:S163–S231
7. Spellberg B: The New Antibiotic Mantra "Shorter Is Better". *JAMA Intern Med* 2016;176:1254–1255
8. Malbrain MLNG, Mekeirele M, Raes M, Hendrickx S, Ghijselings I, Malbrain L, et al: The 4-indications of Fluid Therapy: Resuscitation, Replacement, Maintenance and Nutrition Fluids, and Beyond. In: Malbrain MLNG, Wong A, Nasa P, Ghosh S (Hrsg): Rational Use of Intravenous Fluids in Critically Ill Patients. Cham: Springer 2024;167–202
9. Monnet X, Lai C, Teboul JL: How I personalize fluid therapy in septic shock? *Crit Care* 2023;27:123
10. Willam C, Herbst L: Das ROSE-Konzept – modernes Flüssigkeitsmanagement in der Intensivmedizin. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2024;119:634–639
11. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al: Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:654–664
12. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, et al: Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2018;8:66
13. Belfiore J, Taddei R, Biancofiore G: Catecholamines in sepsis: pharmacological insights and clinical applications – a narrative review. *J Anesth Analg Crit Care* 2025;5:17
14. Monnet X, Lai C, Ospina-Tascón G, De Backer D: Evidence for a personalized early start of norepinephrine in septic shock. *Crit Care* 2023;27:322
15. Vincent JL, van der Poll T, Marshall JC: The End of "One Size Fits All" Sepsis Therapies: Toward an Individualized Approach. *Biomedicines* 2022;10:2260
16. Slim MA, van Mourik N, Bakkerus L, Fuller K, Acharya L, Giannidis T, et al: Towards personalized medicine: a scoping review of immunotherapy in sepsis. *Crit Care* 2024;28:183
17. Antcliffe DB, Harte E, Hussain H, Jiménez B, Browning C, Gordon AC: Metabolic septic shock sub-phenotypes, stability over time and association with clinical outcome. *Intensive Care Med* 2025;529–541
18. Steindl D, Schroeder T, Krannich A, Nee J: Hemoadsorption in the Management of Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2025;14:2285
19. Chiscano-Camón L, Ruiz-Sanmartín A, Bajaría I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, et al: Current perspectives in the management of sepsis and septic shock. *Front Med (Lausanne)* 2024;11:1431791
20. Takano H, Kanda N, Wakimoto Y, Ohbe H, Nakamura K: Intravenous immunoglobulin for mortality and inflammatory status in patients with sepsis: a retrospective database study. *Front Immunol* 2025;15:111481
21. Nierhaus A, Berlot G, Kindgen-Milles D, Müller E, Girardis M: Best-practice IgM- and IgA-enriched immunoglobulin use in patients with sepsis. *Ann Intensive Care* 2020;10:132
22. Rahmel T, Kraft F, Haberl H, Achternhuber U, Brandenburger T, Neb H, et al: Intravenous IgM-enriched immunoglobulins in critical COVID-19: a multicentre propensity-weighted cohort study. *Crit Care* 2022;26:204
23. Ostermann M, Ferrer R, Rimmelé T: Hemoadsorption in septic shock – PRO. *Intensive Care Med* 2025;51:945–947
24. Cicchinelli S, Pignataro G, Gemma S, Piccioni A, Picozzi D, Ojetto V, et al: PAMPs and DAMPs in Sepsis: A Review of Their Molecular Features and Potential Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2024;25:962
25. Gregorius J, Brenner T: Pathophysiologie der Sepsis. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2023;58:13–27
26. Bruserud Ø, Mosevoll KA, Bruserud Ø, Reikvam H, Wendelbo Ø: The Regulation of Neutrophil Migration in Patients with Sepsis: The Complexity of the Molecular Mechanisms and Their Modulation in Sepsis and the Heterogeneity of Sepsis Patients. *Cells* 2023;12:1003
27. Remick DG: Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol* 2007;170:1435–1444
28. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG: Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care* 2018;22:174
29. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK: Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am* 2020;104:573–585
30. De Backer D, Cecconi M, Chew MS, Hajjar L, Monnet X, Ospina-Tascón GA, et al: A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock. *Crit Care* 2022;26:372
31. Miranda M, Balarini M, Caixeta D, Bouskela E: Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311:H24–H35
32. Ostermann H, Böhler H: Pathophysiology and diagnosis of coagulation activation in sepsis. *Anaesth Intensivmed* 1999;11:796–799
33. Arora J, Mendelson AA, Fox-Robichaud A: Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2023;324:R613–R624
34. Vincent JL, De Backer D: Oxygen transport – the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med* 2004;30:1990–1996
35. Marx G: Fluid therapy in sepsis with capillary leakage. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:429–442

36. Aneman A, Vieillard-Baron A: Cardiac dysfunction in sepsis. *Intensive Care Med* 2016;42:2073–2076
37. Martin L, Derwall M, Thiernemann C, Schürholz T: Heart in sepsis: molecular mechanisms, diagnosis and therapy of septic cardiomyopathy. *Anaesthesist* 2017;66:479–490
38. Flynn A, Chokkalingam Mani B, Mather PJ: Sepsis-induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev* 2010;15:605–611
39. Liu YC, Yu MM, Shou ST, Chai YF: Sepsis-Induced Cardiomyopathy: Mechanisms and Treatments. *Front Immunol* 2017;8:1021
40. Song J, Fang X, Zhou K, Bao H, Li L: Sepsis-induced cardiac dysfunction and pathogenetic mechanisms (Review). *Mol Med Rep* 2023;28:1–12
41. Gavelli F, Castello LM, Avanzi GC: Management of sepsis and septic shock in the emergency department. *Int Emerg Med* 2021;16:1649–1661
42. Garcia B, Su F, Manicone F, Dewachter L, Favory R, Khaldi A, et al: Angiotensin 1–7 in an experimental septic shock model. *Crit Care* 2023;27:106
43. Legrand M, Khanna AK, Ostermann M, Kotani Y, Ferrer R, Girardis M, et al: The renin–angiotensin–aldosterone-system in sepsis and its clinical modulation with exogenous angiotensin II. *Crit Care* 2024;28:389
44. Tibi S, Zeynalvand G, Mohsin H: Role of the renin angiotensin aldosterone system in the pathogenesis of sepsis-induced acute kidney injury: a systematic review. *J Clin Med* 2023;12:4566
45. Schaich CL, Leisman DE, Goldberg MB, Filbin MR, Khanna AK, Chappell MC: Dysfunction of the renin-angiotensin-aldosterone system in human septic shock. *Peptides* 2024;176:171201
46. Reid IA: Role of vasopressin deficiency in the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1108–1110
47. Nieman LK: Septic Shock: A Disruptor of the Hypothalamic–Adrenal Axis as We Know It. *Endocrinology* 2022; 163:bqac010
48. García-Álvarez R, Arboleda-Salazar R: Vasopressin in Sepsis and other Shock States: state of the art. *J Pers Med* 2023;13:1548
49. Suh GJ, Shin TG, Kwon WY, Kim K, Jo YH, Choi SH, et al: Hemodynamic management of septic shock: beyond the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Clin Exp Emerg Med* 2023;10:255–264
50. Marx G, Muhl E, Zacharowski K, Zeuzem S: *Die Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer 2014
51. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg): *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 31. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer 2010
52. Rex S: Inotropika und Vasopressoren. In: Burchardi H, Larsen R, Marx G, Muhl E, Schölmerich J (Hrsg): *Klinikmanual Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer 2011;293–299
53. Irlbeck M, Fechner M, Zwißler B: Herz-Kreislauf-wirksame Medikamente. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg): *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer 2012;331–351
54. Schütz W, Anhöppl T, Gauss A: Grundsätze der Katecholamintherapie. Teil 1: Charakterisierung der therapeutisch bedeutsamen Sympathomimetika. *Anaesth Intensivmed Notfallmed Schmerzth* 2000;35:67–81
55. Peck TE, Hill S, Williams MA: *Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care*. Cambridge: Cambridge University Press 2008
56. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M: Pharmacotherapy Update on the Use of Vasopressors and Inotropes in the Intensive Care Unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;20:249–260
57. Tonner PH, Hein L: *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer 2011
58. Rupprich J: Intravenöse vasoaktive Substanzen im Klinikgebrauch. *intensiv* 2007;15:61–69
59. Fresenius M, Heck M, Zink W: *Repetitorium Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer 2014
60. Bangash MN, Kong ML, Pearse RM: Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol* 2012;165:2015–2033
61. Larsen R: Kardiovaskuläre Medikamente. In: Larsen R: *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. Berlin, Heidelberg: Springer 2016;93–101
62. Kaltöfen A, Lindner KH, Ensinger H, Ahnefeld FW: Die Beeinflussung der Kaliumkonzentration im Blut durch Katecholamine – eine Literaturübersicht. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1990;25:405–410
63. Febrinasari R, Tan K, Fesky Febrianty A, Mashuri Y: Effectiveness of Norepinephrine-Vasopressin Combination in Reducing Mortality in Septic Shock Patients: A Scoping Review. *JPSCR* 2022;1:48–55
64. Van Aken H et al: Endokrine Störungen in der Intensivmedizin In: Van Aken H, Reinhardt K, Zimpfer M, Welte T (Hrsg): *Intensivmedizin*. Stuttgart: Thieme 2007;1293–1334
65. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, et al: The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg* 2001;93:7–13
66. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A: Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0129305
67. Wutrich Y, Barraud D, Conrad M, Cravoisy-Popovic A, Nace L, Bollaert PE, et al: Early increase in arterial lactate concentration under epinephrine infusion is associated with a better prognosis during shock. *Shock* 2010;34:4–9
68. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S: Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1097–1105
69. Delaney A, Finnis M, Bellomo R, Udy A, Jones D, Keijzers G, et al: Initiation of vasopressor infusions via peripheral versus central access in patients with early septic shock: A retrospective cohort study. *Emerg Med Australas* 2020;32:210–219
70. Russell JA, Wellman H, Walley KR: Vasopressin versus norepinephrine in septic shock: a propensity score matched efficiency retrospective cohort study in the VASST coordinating center hospital. *J Intensive Care* 2018;6:73
71. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al: Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2017;126:85–93
72. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al: Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:509–518
73. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, et al: Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs

- Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* 2018;319:1889–1900
74. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003;107:2313–2319
 75. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al: Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 2017;377:419–430
 76. Alexandru MG, Niewald P, Krüger S, Borgstedt R, Whitehouse T, Singer M, et al: Mortality in septic patients treated with short-acting betablockers: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2024; 28:392
 77. Sato R, Messina S, Hasegawa D, Santonocito C, Scimonello G, Sanfilippo G, et al: Mortality in Patients With Sepsis Treated With Esmolol or Landiolol: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials With Trial Sequential Analysis. *Chest* 2025;167:121–138
 78. Rehberg S, Frank S, Černý V, Cihlák R, Borgstedt R, Biancofiore G, et al: Landiolol for heart rate control in patients with septic shock and persistent tachycardia. A multicenter randomized clinical trial (Landi-SEP). *Intensive Care Med* 2024;50:1622–1634
 79. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al: Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1683–1691
 80. Si X, Yuan H, Shi R, Song W, Guo J, Jiang J, et al: Comparison of the efficacy and safety of Landiolol and Esmolol in critically ill patients: a propensity score-matched study. *Ann Intensive Care* 2025;15:5
 81. Whitehouse T, Hossain A, Perkins GD, Gordon AC, Bion J, Young D, et al: Landiolol and Organ Failure in Patients With Septic Shock: The STRESS-L Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330:1641–1652
 82. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al: 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2024; 45:3314–3414
 83. Stolk RF, van der Pasch E, Naumann F, Schouwstra J, Bressers S, van Herwaarden AE, et al: Norepinephrine Dysregulates the Immune Response and Compromises Host Defense during Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:830–842
 84. Eraky AM, Yerramalla Y, Khan A, Mokhtar Y, Alamrosy M, Farag A, et al: Beta-Blockers as an Immunologic and Autonomic Manipulator in Critically Ill Patients: A Review of the Recent Literature. *Int J Mol Sci* 2024;25:8058
 85. Belletti A, Landoni G, Lomivorotov VV, Oriani A, Ajello S: Adrenergic Downregulation in Critical Care: Molecular Mechanisms and Therapeutic Evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020;34:1023–1041
 86. Bruning R, Dykes H, Jones TW, Wayne NB, Sikora Newsome A: Beta-Adrenergic Blockade in Critical Illness. *Front Pharmacol* 2021;12:735841
 87. Andreis DT, Singer M: Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. *Intensive Care Med* 2016;42:1387–1397
 88. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Jiménez FC, Cimpoesu D, Cole G, et al: European Resuscitation Council Guidelines 2025 Adult Advanced Life Support. *Resuscitation* 2025;215:110769
 89. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al: Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018;378:809–818
 90. Teja B, Berube M, Pereira TV, Law AC, Schanock C, Pang B, et al: Effectiveness of Fludrocortisone Plus Hydrocortisone versus Hydrocortisone Alone in Septic Shock: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2024;209:1219–1228
 91. Bosch NA, Teja B, Law AC, Pang B, Jafarzadeh SR, Walkey AJ: Comparative Effectiveness of Fludrocortisone and Hydrocortisone vs Hydrocortisone Alone Among Patients With Septic Shock. *JAMA Intern Med* 2023;183:451–459
 92. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al: Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018;378:797–808.