

Evidenzbasierte Therapie der Sepsis

Antiinfektiöse Strategien mit supportiven und adjunktiven Maßnahmen kombinieren

F. Bloos, K. Reinhart

Mit Unterstützung des Deutschen Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet)
(BMBF, Förderkennzeichen: 01 KI 0106)Klinik f. Anästhesiologie und Intensivtherapie, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität, Jena
(Direktor: Prof. Dr. K. Reinhart)

klinikarzt 2004; 33 (6): 173–176

In einer kürzlich veröffentlichten Studie anhand der Krankenakten aus den Jahren 1979 bis 2000 in den Vereinigten Staaten zeigte sich, dass die Sepsis-Inzidenz in diesem Zeitraum kontinuierlich um 13,7% pro Jahr angestiegen ist. Obwohl die Krankenhausmortalität bei den Sepsis-Patienten während des Beobachtungszeitraumes abnahm, stieg – aufgrund der zunehmenden Erkrankungshäufigkeit – die absolute Zahl der Patienten, die an einer Sepsis verstarben (10). Darüber hinaus sind die Kosten von etwa 23 200 Euro pro Patient (11) eine gewaltige finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem.

Die steigende Inzidenz dieser mit einer hohen Mortalität und hohen Kosten belasteten Erkrankung bedingt die Notwendigkeit für den Einsatz wirksamer aber auch effizienter Therapieverfahren. Es zeigte sich allerdings, dass eine so genannte „magic bullet“ – also ein einziges die Prognose bestimmendes Therapieverfahren – für die Therapie der Sepsis nicht existiert. Vielmehr setzt sich die Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks aus einem Mosaik verschiedenster Therapieansätze zusammen, das konsequent und in all seinen Facetten umgesetzt werden muss.

Die Standardtherapie besteht aus der antiinfektiösen Therapie der

Die Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks besteht aus der Sanierung des infektiösen Fokus, supportiven Maßnahmen sowie einer adjunktiven Therapie. Adjunktive Therapiemaßnahmen können jedoch nur dann sinnvoll eingesetzt werden, nachdem die Fokussanierung und die supportiven Behandlungen eingeleitet worden sind. Für viele Teilfragen in der Behandlung existieren lediglich Behandlungsoptionen mit niedrigem Empfehlungsgrad. Doch gab es gerade in den letzten Jahren auch große Studien mit hohem Evidenzgrad, aus denen sich eindeutigere Empfehlungen ableiten lassen. Dies sind für die supportiven Behandlungen die initiale Kreislaufstabilisierung nach den Kriterien der „early goal directed therapy“, lungenprotektive Beatmungsverfahren sowie Thrombose- und Ulkusprophylaxe. Bei den adjunktiven Behandlungen gibt es entsprechende Empfehlungen für niedrig dosiertes Hydrokortison und rekombinantes humanes aktiviertes Protein C.

Patienten mit einer Sanierung des infektiösen Fokus und der supportiven Therapie, unter der die Wiederherstellung bzw. der Erhalt der Vital- und Organfunktionen verstanden wird. Zusätzlich sollen adjunktive Therapieverfahren dazu beitragen, das Behandlungsergebnis durch immun- und gerinnungsmodulierende Substanzen zu verbessern.

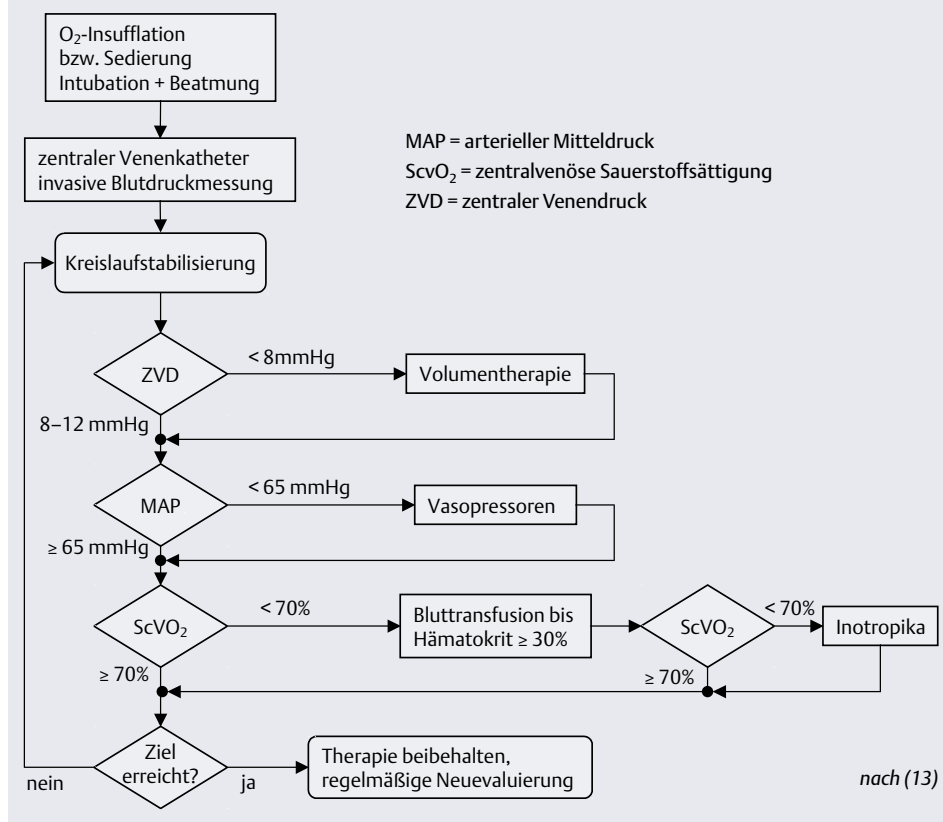
Inzwischen gibt es eine Vielzahl an Studien unterschiedlichster Qualität – und daher auch mit variablen Ergebnissen – welche auf die Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks fokussieren. Das „International Sepsis Forum“ (ISF) sortierte und publizierte im Jahr 2001 erstmals die Studienlage nach den Richtlinien der evidenzbasierten Medizin (9). Inzwischen gelang es in einigen großen kontrollierten Studien, auch die Mortalität durch gezielte

therapeutische Maßnahmen zu senken. Dies führte zu einer Reihe von Veröffentlichungen, die sich mit Therapierichtlinien der Sepsis auseinandersetzten (8, 12, 18). Darüber hinaus wurde die „Surviving Sepsis Campaign“ initiiert (6).

■ Fokussanierung

Unter der Fokussanierung wird die antimikrobielle und chirurgische Behandlung der primären Infektion, die der Sepsis zugrunde liegt, verstanden. Obwohl eine antiinfektiöse Strategie als selbstverständlich erscheint, ist sie doch kaum durch eine gute Studienlage abgesichert. Große kontrollierte Studien fehlen, da es ethisch nicht vertretbar ist, einer Kontrollgruppe die Behandlung der primären Infektion zum Beispiel mit Antibiotika vorzuenthalten. Daher stützen sich

Abb. 1 Flussdiagramm zur Kreislaufstabilisierung entsprechend der „Early Goal Directed Therapy“



die Therapieempfehlungen hauptsächlich auf Expertenmeinungen (niedriger Evidenzgrad).

Lediglich die Empfehlung, dass die initiale empirische Antibiotikatherapie den vermuteten Erreger abdecken muss, beruht auf einem höheren Evidenzgrad. Denn retrospektive Beobachtungen haben gezeigt, dass eine initiale Antibiotikatherapie, die den kausativen Erreger nicht abgedeckt hatte, zu einer höheren Morbidität und Mortalität führen.

Supportive Therapie

Die schwere Sepsis bzw. der septische Schock sind häufig mit der Entwicklung eines Multiorgan dysfunktionssyndroms assoziiert. Daher sind die Stabilisierung der Vitalfunktionen und der Erhalt der Homöostase notwendige Bestandteile der Behandlung dieser Patienten. Ziel der hämodynamischen Stabilisierung ist das Erreichen eines adäquaten Sauerstoffangebots und eines suffizienten Blutdrucks. Die Wahl der dazu notwendigen Kate-

cholamine und Volumenersatzmittel ist nach wie vor Gegenstand heftiger Diskussionen, da Studien mit der Evidenzstärke I für diese Fragestellungen fehlen. Die Empfehlungen beruhen daher nur auf einem niedrigen Evidenzgrad.

Dies gilt jedoch nicht für die konsequente und rasche initiale Kreislaufstabilisierung: Eine Steuerung der hämodynamischen Stabilisierung im Sinne einer so genannten „early goal directed therapy“ (Abb. 1) mithilfe der kontinuierlich fiberoptisch gemessenen zentralvenösen Sauerstoffsättigung zusätzlich zum arteriellen Mitteldruck und zentralen Venendruck konnte in diesem Patientengut die Mortalität signifikant senken (13). Dabei sollen der arterielle Mitteldruck auf mindestens 65 mmHg, der zentrale Venendruck auf mindestens 8–12 mmHg und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung auf mindestens 70% angehoben werden. Die hämodynamische Stabilisierung des Patienten ist erst erreicht, wenn alle drei Parameter im Zielbereich liegen.

Volumenersatztherapie

Zunächst wird meist versucht, den Patienten durch eine ausreichende Volumenzufuhr zu stabilisieren. Dabei ist es nach der gegenwärtigen Datenlage unerheblich, ob zur Volumenersatztherapie Elektrolytlösungen oder synthetische Flüssigkeiten verwendet werden (14). Kein Mittel zum Volumenersatz jedoch ist das Humanalbumin: Die Applikation dieser Substanz ist kostenintensiv, bietet dabei jedoch keinen Vorteil und scheint sich sogar ungünstig auf das Überleben dieser Patienten auszuwirken (5).

Behandlung mit Inotropika

Führt die Volumensubstitution nicht zu suffizienten Kreislaufverhältnissen, erfolgt die weitere Stabilisierung des Kreislaufs mit Katecholaminen. Bleibt die kardiale Pumpfunktion trotz einer ausreichenden Volumensubstitution eingeschränkt, ist Dobutamin das Katecholamin der ersten Wahl. Adrenalin kann aufgrund der negativen Auswirkungen auf die Durchblutung des Gastrointestinaltrakts nicht empfohlen werden. Phosphodiesterasehemmer sind wegen ihrer vasodilatatorischen Eigenschaften bei therapieresistenter kardialer Dysfunktion nur Mittel der zweiten Wahl.

Behandlung der arteriellen Hypotonie

Besteht trotz ausreichender Volumensubstitution eine arterielle Hypotonie, dann ist Noradrenalin der Vasopressor der ersten Wahl. Vasopressin sollte dagegen nur als ultima ratio eingesetzt werden, da diese Substanz zu einem Abfall des Herzzeitvolumens und zu einer erheblichen Minderdurchblutung der Akren führt. Die Ergebnisse der zurzeit mit dieser Substanz durchgeführten Multizenterstudie sollten abgewartet werden. Entscheidend ist die frühzeitige Kreislaufstabilisierung. In der oben genannten Studie von Rivers und Mitarbeitern (13) zeigten die Patienten, die in den ersten sechs Stunden aggressiv mit Volumenersatz, Katecholaminen und gegebenenfalls mit Bluttransfusionen stabilisiert wurden, eine höhere Überlebensrate.

Beatmung

Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock benötigen in der Regel eine maschinelle Beatmung und entwickeln häufig ein „acute lung injury“ (ALI) oder ein akutes Atemnotsyndrom („adult respiratory distress syndrome“; ARDS). Für diese Patienten existieren gut evaluierte Beatmungsstrategien (15). Im Wesentlichen zählt hierzu die so genannte lungenprotektive Beatmung, also die Beschränkung des Tidalvolumens auf 6 ml/kg und des Plateaudruckes auf maximal 30 cmH₂O.

Intensivierte Insulintherapie

Laut einer aktuellen Studie weisen Intensivpatienten, die einer so genannten intensivierten Insulintherapie zugeführt wurden, um den Blutzucker auf normoglykämische Werte einzustellen, höhere Überlebensraten auf als solche, bei denen höhere Blutzuckerwerte zugelassen wurden (17). Unter anderem kam es bei Patienten der Behandlungsgruppe seltener zu Bakteriämien. Ob auch Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock von streng normoglykämischen Werten profitieren, ist noch unklar. Der Blutzucker sollte jedoch möglichst auf Werte unterhalb von 150 mg/dl (8,3 mmol/l) eingestellt werden. Eine mäßige Hyperglykämie war zwar ebenfalls mit einer schlechteren Überlebensrate assoziiert als eine Normoglykämie, die schlechteste Prognose hatten jedoch Patienten mit Blutzuckerspiegeln über 150 mg/dl (17).

Weitere Therapieansätze

Zu den supportiven Therapieverfahren gehören außerdem eine suffiziente Stressulcusprophylaxe und eine Thromboseprophylaxe. Ersteres sollte mit einem H₂-Rezeptorantagonisten erfolgen, da für diese Substanzen eine sehr gute Datenlage existiert. Die Thromboseprophylaxe kann sowohl mit unfraktioniertem als auch mit niedermolekularem Heparin durchgeführt werden. Bei Kontraindikationen für Heparin sollte eine mechanische Thromboseprophylaxe zum Einsatz kommen.

Adjunktive Therapie

Trotz Fokussanierung und adäquater supportiver Behandlung liegt die Letalität bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock bei etwa 40%. Daher wurde versucht, die Letalität durch die Modifizierung der inflammatorischen Wirtsantwort und Modulation der Gerinnung weiter zu senken. Trotz viel versprechender Phase-I- und Phase-II-Studien konnte eine Vielzahl solcher Substanzen den Therapieerfolg nicht verbessern – so unter anderem monoklonale Antikörper gegen Endotoxin, Ibuprofen, Interleukin-1-Rezeptorantagonisten, Immunglobuline, Antithrombin III, „tissue factor pathway inhibitor“ und hoch dosiertes N-Acetylcystein (1, 19). Diese Substanzen werden von internationalen Expertengremien für die Therapie der Sepsis nicht empfohlen (6, 9).

Kortikosteroidtherapie

Während eine hoch dosierte Kortikosteroidtherapie (> 300 mg Hydrokortison pro Tag) eindeutig nicht durchgeführt werden sollte, rückt die Behandlung einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz immer mehr in den Fokus des Interesses. Sie scheint ein prognostisch bedeutsamer Faktor bei Patienten mit septischem Schock zu sein (3). Tatsächlich konnte die Mortalität durch niedrig dosiertes Hydrokortison (200 mg/Tag) bei den Patienten reduziert werden, bei denen ein pathologischer ACTH-Test (ACTH = adrenokortikotropes Hormon) nachweisbar war (2).

Die Frage, ob bei allen Patienten mit septischem Schock ein ACTH-Test durchgeführt werden muss, ist strittig. In der kleinen Subgruppe mit einem normalen ACTH-Test war eine Tendenz zu einer höheren Mortalität in der Behandlungsgruppe nachweisbar.

Zurzeit kann eine adjunktive Therapie des septischen Schocks mit Hydrokortison unserer Meinung nach nur empfohlen werden, wenn durch einen pathologischen Kortikotropin-Test eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz gesichert werden kann. Die Ergebnisse des ACTH-Tests sollten allerdings nicht

abgewartet, sondern eine Kortikosteroidtherapie sofort begonnen und eventuell bei einem negativen Kortikotropintest bzw. fehlender klinischer Effektivität auf den Katecholaminbedarf wieder abgebrochen werden (6, 18).

Aktiviertes Protein C

Die Gabe von rekombinantem humanen aktiviertem Protein C (Drotrecogin alfa [aktiviert]) konnte in einer Dosierung von 24 µg/kgKG/Stunde über 96 Stunden bei erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis die 28-Tages-Gesamtletalität signifikant senken (24,7 versus 30,8%; p = 0,005, relative Letalitätsreduktion 19%) (4). In einer Analyse bei Patienten über 75 Jahre war dieser Unterschied in der Letalität auch noch nach zwei Jahren nachzuweisen (8).

Da sich aber eine Senkung der Mortalitätsrate in den beiden Subgruppen mit dem niedrigsten Letalitätsrisiko (APACHE¹-II-Score < 25) nicht nachweisen ließ, beschränkten die europäischen Zulassungsbehörden die Indikation der Substanz auf Patienten mit hohem Risiko (z.B. Vorliegen von mindestens zwei Organdysfunktionen). Dass diese Entscheidung richtig war, wird dadurch unterstützt, dass eine Folgestudie (ADRESS²-Studie), bei der Drotrecogin alfa (aktiviert) ausschließlich Patienten mit schwerer Sepsis und nur einer Organdysfunktion gegeben wurde, aufgrund der fehlenden Wirksamkeit kürzlich abgebrochen wurde.

Aktiviertes Protein C ist eine antikoagulatorisch wirksame Substanz. Tatsächlich kam es unter der Therapie mit aktiviertem Protein C auch zu einer erhöhten Blutungsneigung (3,5% schwere Blutungsereignisse in der Behandlungsgruppe versus 2,1% in der Placebogruppe; p = 0,06). Beim Einsatz von Drotrecogin alfa (aktiviert) sind daher die hauptsächlich auf Blutungskomplikationen abgestimmten Kontraindikationen zu beachten. Weiterhin

¹ acute physiology and chronic health evaluation

² administration of drotrecogin alfa (activated) in early severe sepsis

sind bei invasiven Maßnahmen die ausgewiesenen Sperrzeiten einzuhalten, da Drotrecogin alfa (aktiviert) nicht antagonisiert werden kann.

■ Schlussfolgerungen

Die Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks besteht aus der konsequenten Umsetzung mehrerer Behandlungsstrategien. Dazu zählt die sofortige Einleitung einer Fokussanierung sowie die Durchführung adäquater supportiver Maßnahmen. Gerade unter den supportiven Behandlungen sind wirksame Therapieprinzipien subsumiert.

Zur adjunktiven Therapie können zurzeit lediglich zwei Empfehlungen ausgesprochen werden: Liegt eine Nebennierenrindeninsuffizienz vor, sollte niedrig dosiertes Hydrokortison eingesetzt werden. Drotrecogin alfa (aktiviert) ist indiziert bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und mindestens zwei Organdysfunktionen. Nur wenn die Evidenz aller verfügbaren Studien mit hoher Qualität umgesetzt wird, kann es langfristig gelingen, die Letalität bei Sepsispatienten zu senken.

Evidence-based Therapy of Sepsis – Combination of Infectious and Supportive and Adjunctive Therapeutic Strategies

The treatment of severe sepsis and septic shock consists of the control of the infectious focus as well as supportive and adjunctive therapies. Adjunctive treatment strategies can only be applied if focus control and sufficient supportive measures are initiated. Only treatment options with a low recommendation grade still exist for many subquestions. However, several large studies with a good level of evidence have been published especially during the last couple of years allowing the expression of clear recommendations. This includes the initial cardiovascular resuscitation according to the Early Goal Directed Therapy, lung protective ventilation as well as stress ulcer and deep vein thrombosis prophylaxis for the supportive therapies. For the adjunctive therapy, application of

low-dose hydrocortisone and/or recombinant humane activated protein C is recommended.

Key Words

sepsis – focus control – early goal directed therapy – hydrocortisone – protein C

Literatur

1. Abraham E, Reinhart K, Opal S et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290 (2): 238–247
2. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288 (7): 862–871
3. Annane D, Sebille V, Troche G et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283 (8): 1038–1045
4. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344 (10): 699–709
5. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317 (7153): 235–240
6. Dellinger RP, Carlet J, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30 (4): 536–555
7. Ely EW, Angus DC, Williams MD et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (2): 187–195
8. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348 (2): 138–150
9. International Sepsis Forum. Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27 (suppl 1): S1–S134
10. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348 (16): 1546–1554
11. Moerer O, Schmid A, Hofmann M et al. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med* 2002; 28 (10): 1440–1446
12. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med* 2003; 9 (5): 517–524
13. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 1368–1377
14. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998; 316 (7136): 961–964

15. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342 (18): 1301–1308
16. van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31 (2): 359–366
17. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 1359–1367
18. Vincent JL, Abraham E, Annane D et al. Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care* 2002; 6 (suppl 3): S1–S18
19. Warren BL, Eid A, Singer P et al. Caring for the critically ill patient. High-dose anti-thrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286 (15): 1869–1878

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. K. Reinhart
Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Erlanger Allee 101
07747 Jena