

## Inhalt

Scriba, P. C., Werdan, K. <i>Grußwort</i>	770	von Müller, L. <i>Virusreaktivierung bei kritisch Kranken mit MODS und Chancen für die Therapie mit antiviralen Substanzen</i>	786
<b>I Das Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS) des kritisch Kranken</b>			
Werdan, K. <i>MODS, Schock, SIRS und Sepsis – die „Probleme“ des kritisch Kranken</i>	771	Kern, P. <i>Antiinfektiöse Therapie beim kritisch Kranken mit MODS – bewährte und neue Antibiotika</i>	787
Schölmerich, J. <i>Störungen von Organen des Verdauungstraktes bei kritisch Kranken</i>	773	<b>V Pharmakotherapie der Sepsis</b>	
Gärtner, R. <i>Endokrine Dysfunktion – therapeutische Relevanz der Substitution</i>	774	Engelmann, L. <i>Leitliniengerechte Sepsis-Therapie – viel Konsens, wenig Evidenz</i>	789
Joannidis, M. <i>Akutes Nierenversagen – Möglichkeiten der Organprotektion sowie Auswirkungen der Organdysfunktion auf die Pharmakokinetik</i>	776	Volk, H.-D., Meisel, C., Höflich, C., Zuckermann-Becker, H., Spies, C., Reinke, P. <i>Pro-Inflammation und Immunparalyse: therapeutisch angebar?</i>	791
<b>II Pharmakotherapie von akuter Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock</b>			
Schuler, G. <i>Leitliniengerechte Therapie von akuter Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock</i>	779	Wiedermann, C. J. <i>Erfolge und Misserfolge gerinnungsaktiver Substanzen als Sepsis-Therapeutika</i>	792
Buerke, M. <i>Infarktbedingter kardiogener Schock – Neue Therapieansätze</i>	780	Kreymann, G. <i>Immunglobuline bei Antikörpermangel-syndrom – auch bei Sepsis?</i>	794
<b>III Ernährung des kritisch Kranken</b>		<b>VI Pharmakotherapie beim älteren, alten und sehr alten Intensivpatienten</b>	
Druml, W. <i>Ernährung des kritisch Kranken: Aktuelle Aspekte der enteralen und parenteralen Ernährung</i>	782	Wehling, M. <i>Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen beim geriatrischen Patienten</i>	796
Hartl, W. <i>Immunonutrition – welchem Patienten nutzt sie?</i>	784	Müller-Werdan, U. <i>Besonderheiten bei älteren Intensivpatientinnen und Intensivpatienten</i>	799
<b>IV Antiinfektiöse Therapie beim kritisch Kranken mit MODS</b>		<b>Anschriften der Referenten</b>	
Lode, H., Stahlmann, R. <i>Antimykotische Therapie beim kritisch Kranken mit MODS</i>	785		801

## Grußwort

Die Pharmakotherapie beim kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation ist sicherlich kein „Lieblingskind“ des Pharmakologen, ist sie doch geprägt durch eine kaum vorstellbare Polypragmasie und eine nicht mehr überschaubare Komplexität der Pharmakokinetik. Intensivpatienten sind keine „klassischen“ Patienten mit einer Ein-Organ-Erkrankung, sondern Patienten mit komplexen Mehrfachorganschäden aufgrund der typischen Krankheitsentitäten der Intensivmedizin – Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS), Schock, Systemisches Inflammations-Reaktions-Syndrom (SIRS) und Sepsis. Ihre Letalitätsrate liegt zwischen 30 und 100 %. Wie kaum anders zu erwarten, stellen diese Patienten nicht nur eine medizinische, sondern auch eine sozioökonomische Herausforderung dar: Es gibt wenige Patientengruppen, die mehr Ressourcen verbrauchen als die kritisch kranken Intensivpatienten!

Umso wichtiger ist es, dass wir diese pharmakotherapeutische Herausforderung annehmen, und dazu soll dieses Symposium einen Beitrag leisten! Pharmakologen und Kliniker müssen wissen, welche Organe versagen und welche Konsequenzen dies für die Pharmakotherapie besitzt. Sie müssen sich klar werden, wie diese Patienten ernährt werden müssen und welche antibiotische Therapie bei schweren Organinfektionen bis hin zur systemischen Infektion, der Sepsis, die richtige ist, und das oft bei initial unbekanntem Erreger. Dies sind weitere Fragen, die die Prognose dieser Patienten ganz wesentlich mitbestimmen. Auch die Frage, wie die älteren, alten und sehr alten Intensivpatienten mit all ihren Komorbiditäten zu behandeln sind, wird in Anbetracht der demographischen Entwicklung in unserem Land immer drängender. Hier will das Symposium ebenfalls nach Antworten suchen. Denn auch und gerade Patienten, deren Überleben in Frage steht, verdienen, dass wir alles tun, damit die vorhandenen Möglichkeiten der Pharmakotherapie zielführend ausgeschöpft werden.

Wir haben – wie in den Jahren zuvor – Wissenschaftler aus den Universitäten und aus der Industrie sowie Sachverständige aus Ministerien, Behörden und Verbänden zu diesem Symposium eingeladen. Wir danken Ihnen, sehr verehrte Gäste, Referenten und Vorsitzende, dass Sie dieser Einladung gefolgt sind, und freuen uns auf die Vorträge und deren gemeinsame, fruchtbare Diskussion in den Räumen der Kaiserin-Friedrich-Stiftung zu Berlin.

Unser besonderer Dank geht an den Vorstand der Paul-Martini-Stiftung für die Mitwirkung bei der Erstellung des Programms und an den Träger der Stiftung, den Verband Forschender Arzneimittelhersteller, für die großzügige Unterstützung der Tagung. Planung und Vorbereitung waren dank der hervorragenden Hilfe von Frau Barbara Schwalbach in der Geschäftsstelle der Paul-Martini-Stiftung eine große Freude. Unser Dank geht aber auch an die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, mit der wir dieses Symposium durchführen.

Prof. Dr. Dr. h. c. Peter C. Scriba  
*Ludwig-Maximilians-Universität München*

Prof. Dr. Karl Werdan  
*Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg*

# I Das Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS) des kritisch Kranken

## MODS, Schock, SIRS und Sepsis – die „Probleme“ des kritisch Kranken

Karl Werdan

Klinikum der Medizinischen Fakultät, Zentrum für Innere Medizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale

Die Pharmakotherapie beim kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation ist sicherlich kein „Lieblingskind“ des Pharmakologen, ist sie doch geprägt durch eine kaum vorstellbare Polypragmasie und eine nicht mehr überschaubare Komplexität der Pharmakokinetik. Intensivpatienten sind keine „klassischen“ Patienten mit einer zu behandelnden Ein-Organ-Erkrankung, sondern Patienten mit komplexen Mehrfachorganschäden, hervorgerufen durch die typischen Krankheitsentitäten der Intensivmedizin – MODS, Schock, SIRS und Sepsis –, mit einer Letalitätsrate von 30–100 %.

### MODS – Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom

Unter dem Begriff Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) werden die komplexen Organfunktionseinschränkungen, -funktionsstörungen und -ausfälle zusammengefasst, welche infolge eines Schocks, einer Sepsis oder eines systemisch-entzündlichen, nichtinfektiösen Syndroms („systemic inflammatory response syndrome“, SIRS, z. B. Trauma) auftreten können. Dabei sind die Anzahl der betroffenen Organe und das Ausmaß der Funktionseinschränkung sehr variabel.

Das MODS entwickelt sich häufig im Zusammenhang mit einem Schock, einer Sepsis oder eines schweren SIRS. Organbeteiligung, Zahl der betroffenen Organe und Dauer des MODS können erheblich variieren und bestimmen die Prognose.

Das erfolgreiche initiale Behandeln eines Schockzustandes ist noch keine Garantie für das Überleben des Patienten und für seine Genesung ohne Residualdefekte, denn das im Rahmen eines Schockgeschehens sich konsekutiv entwickelnde MODS besitzt auch nach der Kreislaufstabilisierung noch eine hohe Letalität.

Nach größeren Notfalloperationen muss in ca. 8 % der Fälle mit dem Auftreten eines Einorganversagens, in 4 % mit einem Zweiorganversagen, in 2 % mit einem

Dreiorganversagen und in 1 % mit einem Vierorganversagen gerechnet werden; Lungen-, Nieren- und Leberversagen sind dabei mit 7–9 % etwa gleich häufig.

Die Prognose der Patienten mit MODS ist umso ungünstiger, je mehr Organe geschädigt sind und je länger das Organversagen anhält. Die Sterblichkeit nach 1-, 3- und 7-tägiger Dauer eines Einorganversagens liegt bei 20, 30 bzw. 40 %, im Falle eines Zweiorganversagens bei 50, 60 bzw. 70 %, und bei einem Dreiorganversagen bei 80, 90 bzw. fast 100 %. Die aufgeführten Zahlen gehen auf Untersuchungen zurück, die vor 20 Jahren durchgeführt worden sind. Bei der ungünstigen Prognose des MODS hat sich seit 1973 mit einer berichteten Letalität von 94 % bis zum heutigen Tage mit 60 % zwar eine Verbesserung gezeigt, die Sterblichkeit ist jedoch weiterhin sehr hoch und weitgehend unabhängig von der Art des geschädigten Vitalorgans. Ein Lebensalter > 65 Jahre erhöht die Letalität auf das Doppelte.

### Schock

Schock bezeichnet die gemeinsame Endstrecke unterschiedlicher Erkrankungen, charakterisiert durch ein Herz-Kreislauf-Versagen mit vielfältigen Ursachen und Angriffspunkten, häufig mit letalem Ausgang. Die klinische Relevanz des Krankheitsbildes spiegelt sich in einigen Zahlen der drei wichtigsten Schockformen wider. Der kardiogene Schock als Folge des myokardialen Versagens ist eine der wesentlichen Ursachen der hohen Herz-Kreislauf-Sterblichkeit, der hierzulande führenden Todesursache. Septischer Schock und Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom stellen die häufigsten Todesursachen auf den Intensivstationen dar, an denen jährlich in Deutschland nahezu ebensoviele Patienten – ca. 60 000 – sterben wie an einem Herzinfarkt. Schließlich trägt der hypovolämische Schock ganz entscheidend zur Frühletalität nach Trauma bei.

Die Definition des Schocks hat seit der Erstbeschreibung des Begriffes „choc“ durch den französischen

Chirurgen Le Dran 1737 einen steten Wandel erfahren. Neben den allen Schockformen gemeinsamen klinischen Charakteristika (arterielle Hypotonie, Tachypnoe, Tachykardie, Bewusstseinsstörung und Oligo- bis Anurie) finden sich entsprechend den unterschiedlichen Ursachen auch schockformenspezifische Befunde.

Unserem aktuellen Wissen gemäß lässt sich Schock definieren als „Zustand, der zu einer tiefgreifenden und ausgedehnten Reduktion der effektiven Durchblutung und/oder zu einer schweren Beeinträchtigung essenzieller Zellfunktionen lebenswichtiger Organe führt, die zunächst reversibel sind (Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom, MODS) und schließlich – falls prolongiert – eine irreversible Zellschädigung verursachen“.

Die Reduktion der effektiven Gewebepfusion kann dabei hervorgerufen werden durch eine Abnahme der Herzleistung, durch Störungen der Makro- und Mikro-zirkulation mit verminderter Perfusion, durch eine kritische Abnahme des Blutvolumens, eine Beeinträchtigung der O<sub>2</sub>-Aufnahme in der Lunge sowie der O<sub>2</sub>-Abgabe im Gewebe. Zur Beeinträchtigung essenzieller Zellfunktionen kommt es im Gefolge einer exogenen Intoxikation, einer endogenen Überschwemmung mit Mediatoren (z. B. reaktive O<sub>2</sub>-Verbindungen, Zytokine) oder endokrin-metabolischer Krisen.

Von den zahlreichen Schockklassifikationsversuchen erscheint die Schockeinteilung nach hämodynamischen Gesichtspunkten für den Kliniker am hilfreichsten:

- hypovolämischer Schock (z. B. traumatischer Schock) infolge eines im Verhältnis zur Gefäßkapazität verminderten zirkulierenden Blutvolumens, charakterisiert durch erniedrigte diastolische Füllungsdrücke und -volumina des Herzens;
- kardiogener Schock (z. B. infarktbedingter kardiogener Schock) infolge eines Pumpversagens, hervorgerufen durch eine eingeschränkte Myokardkontraktilität, einen Verlust an funktionsfähiger Myokardmasse oder eine intrinsisch-strukturelle bzw. mechanische Behinderung der Herzfunktion, charakterisiert durch erhöhte diastolische Füllungsdrücke und -volumina des Herzens;
- extrakardial-obstruktiver Schock (z. B. Perikardtamponade; rechter Ventrikel: fulminante Lungenembolie) infolge einer Flussobstruktion im Herz-Kreislauf-System, charakterisiert entweder durch eine Behinderung der diastolischen Füllung oder eine exzessive Nachlasterhöhung;
- Verteilungsschock (z. B. septischer oder anaphylaktischer Schock) infolge eines Verlustes der Vasomotoren-Kontrolle mit Dilatation von Arteriolen und Venolen, charakterisiert – nach adäquater Volumensubstitution – durch einen erhöhten Herzindex und einen erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand.

Diese Klassifizierung darf jedoch nicht den Eindruck erwecken, dass es sich bei den verschiedenen Formen immer um hämodynamisch klar umschriebene Schock-Entitäten handelt. So steht beim septischen Schock zwar das Bild des Verteilungsschocks im Vordergrund, vor der Volumensubstitution findet sich jedoch regelhaft eine Hypovolämiekomponente, und bei vielen Sepsispatienten lässt sich darüber hinaus auch eine Myokarddepression nachweisen. Weiterhin kann jede Form des Schocks zu einer kritischen Reduktion des Koronarperfusionsdrucks führen und damit eine ischämiebedingte Pumpfunktionseinschränkung herbeiführen.

## SIRS und Sepsis

Als „systemisches Inflammations-Reaktions-Syndrom“ (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) bezeichnet man eine systemisch-entzündliche Reaktion auf verschiedene schwere klinische Insulte, charakterisiert durch zwei oder mehr der durch den Insult hervorgerufenen Symptome bzw. Befunde:

Körpertemperatur	> 38,0 °C oder < 36,0 °C
Herzfrequenz	> 90/min
Atemfrequenz	> 20/min oder paco <sub>2</sub> < 32 mm Hg
Leukozyten	> 12 000/mm <sup>3</sup> oder < 4000/mm <sup>3</sup> oder > 10 % unreife (stabförmige) Formen

Ist dieser Insult infektiöser Genese, so bezeichnet man den Zustand als Sepsis. Ist dieser Zustand nichtinfektiöser Genese, so wird er nach allgemeiner Übereinkunft als SIRS bezeichnet, obwohl dieser Begriff eigentlich sowohl die infektiöse als auch die nichtinfektiöse Ursache miteinbezieht.

Die klinisch oft nicht unterscheidbaren Krankheitszustände „SIRS“ und „Sepsis“ lassen sich durch den Nachweis des pathogenen Keimes – meist Bakterien, selten Pilze – differenzieren, wobei nur bei jedem dritten Sepsis-Patienten eine positive Blutkultur gefunden wird. Eine laborchemische Möglichkeit der Differenzierung bietet das *Prokalzitonin*, welches bei einer schweren systemischen Infektion im Blut erhöht gefunden wird. Der Normalwertebereich liegt bei < 0,5 ng/ml. Geringe Spiegel erhöhungen – Grenzbereich, 0,5–2,0 ng/ml – finden sich bei leichten bis mittelschweren bakteriellen Lokalfektionen sowie bei Verbrennungen und Traumata. Bei schweren bakteriellen Infektionen sowie bei Sepsis und Multiorganversagen finden sich starke Spiegel erhöhungen von über 2–100 ng/ml. Das C-reaktive Protein ist dagegen kein Infektions- sondern ein Inflammationsmarker und kann demzufolge nicht zwischen Sepsis und SIRS differenzieren.

Findet sich der Patient mit unkomplizierter *Sepsis* – z. B. Urosepsis – vorwiegend auf der Notaufnahme oder Allgemeinstation, so haben die Sepsis-Patienten auf der Intensivstation in der Regel bereits ein Sepsis-induziertes Ein- oder Mehrorganversagen (*schwere Sepsis*) oder einen Sepsis-induzierten Schock (*septischer Schock*).

Dementsprechend ungünstiger ist dann auch die Prognose der beiden letztgenannten Patientengruppen. Im deutschsprachigen Raum wird mit „Sepsis“ häufig noch – und entgegen den internationalen Empfehlungen – die „schwere Sepsis“ und der „septische Schock“ des Intensivpatienten bezeichnet.

## Literatur

Baue, A. E., Faist, E., Fry, D. E., Multiple organ failure – pathophysiology, prevention and therapy. Springer, Berlin–Heidelberg–New York (2000)

Werdan, K., Schuster, H.-P., Müller-Werdan, U., Sepsis und MODS, 4. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2005)

# Störungen von Organen des Verdauungstraktes bei kritisch Kranken

Jürgen Schölmerich

Universität Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg

Störungen von Organen des Verdauungstraktes bei kritisch Kranken sind relativ häufig und werden nach wie vor nicht ausreichend registriert, da die führenden Symptome oft unspezifisch erscheinen. Stressbedingte Schleimhautläsionen sind lange bekannt, das daraus resultierende Problem ist die Stressblutung, bei der man okkulte, overte und klinisch signifikante Blutung unterscheiden kann. Wichtigste Präventivmaßnahme ist die enterale Ernährung. Ist diese nicht möglich, kommt die Gabe von Histamin-2-Rezeptorantagonisten in Frage. Die Therapie der Blutung unterscheidet sich nicht von der außerhalb der Intensivstation. Protonenpumpenhemmer, Somatostatin und seine Analoga und endoskopische Blutstillung stehen im Vordergrund.

Das Schockpankreas ist ebenfalls nicht selten, seine praktische klinische Bedeutung ist allerdings nicht geklärt. Kommt es zur Pankreatitis, wird diese wie immer behandelt, ansonsten ist eine rasche Volumengabe bei Hypovolämie und das Vermeiden längerer Ischämiezeiten im Rahmen von operativen Eingriffen präventiv wirksam.

Die Cholestase bei Sepsis hat unterschiedliche Ursachen. Insbesondere die progrediente Cholestase bei länger dauernder Intensivpflichtigkeit wird neuerdings in Form der sekundär sklerosierenden Cholangitis häufiger beobachtet. Diese wohl ischämisch bedingte Komplikation erfordert gelegentlich eine Lebertransplantation, eine konservative Therapie mit Ausnahme einer endoskopischen Ausräumung der großen Gallenwege ist nicht bekannt. Die übrigen Formen der Cholestase mit Ausnahme der durch parenterale Ernährung induzierten stellen kein wesentliches Problem dar. Anders ist dies bei der Schockleber, da eine schwere Einschränkung der Leberfunktion zu einer reduzierten Elimination von Entzündungsmediatoren ebenso wie zu einer gestörten Produktion lebenswichtiger Proteine führen

kann. Es sind alle Leberzellpopulationen betroffen, die Kupfferzellen stehen im Vordergrund. Durch die Rolle der Leber bei der Medikamentenentgiftung und -aktivierung hat die Leberfunktionsstörung eine wesentliche Bedeutung bei kritisch Kranken, die Beeinträchtigung der Leberfunktion ist mit der Mortalität assoziiert. Nach wie vor ist aber keine wirklich durchschlagende therapeutische Maßnahme bekannt. Eine Verminderung der Endotoxinbelastung durch Darmdekontamination oder Verbesserung der Mukosabarriere und der Versuch passagerer Leberersatzmaßnahmen stehen im Vordergrund.

Die akalkulöse Cholezystitis und der Gallenblasen-sludge sind ein verbreitetes Phänomen bei Intensivpatienten. Sludgebildung ist einfach sonographisch erkennbar, Persistenz von Sludge führt offensichtlich zu einer erhöhten Frequenz von operativen und interventionellen Eingriffen an den Gallenwegen und der Gallenblase. Die Gabe von Cholezystokininen zur Induktion einer Gallenblasenentleerung ist nur bei Patienten mit total parenteraler Ernährung erprobt worden, Daten zu Intensivpatienten fehlen. Die akalkulöse Cholezystitis ist Teil der nicht okklusiven mesenterialen Ischämie, eine PEEP-Beatmung (PEEP: positive end-expiratory pressure) ist als Risikofaktor identifiziert worden. Sekundäre bakterielle Infektionen können lebensbedrohliche Komplikationen darstellen. Die Behandlung besteht in Drainage oder besser Entfernung der Gallenblase.

Die intestinale Pseudobstruktion ist ebenfalls teilweise durch die nicht okklusive Mesenterialischämie bedingt, andere Komponenten stellen Exzesse der sympathischen oder auch parasympathischen motorischen Innervation und andere neurale Regulationsstörungen dar. Die Therapie besteht in der Korrektur der denkbaren Ursachen, Neostigmin wurde mit unterschied-

lichem Erfolg eingesetzt, eine endoskopische Dekompression erscheint zweckmäßig.

Die nicht okklusive mesenteriale Ischämie (NOMI) ist wahrscheinlich eine sehr häufige Komplikation bei kritisch kranken Patienten und beeinflusst den Krankheitsverlauf wesentlich, ohne dass sie apparent wird. Volumenverschiebung und der Einsatz vasoaktiver Medikamente führen zu Störungen der Splanchnikuszirkulation. Symptome bei analgosedierten Patienten sind praktisch nicht bemerkbar, unklare Veränderungen der Entzündungsparameter oder der Kreislaufsituation sollten daran denken lassen. Die Verbesserung der mesenterialen Perfusion ebenso wie die Infusion von lokalen Vasodilatoren wie Papaverin werden propagiert. Operative Maßnahmen sollten bei frühzeitiger Erkennung vermeidbar sein.

Eine wesentliche Komponente der intestinalen Störungen stellt die bakterielle Translokation dar, die durch Defekte der Mukosabarriere zustande kommt. Dies kann durch Ischämie, Immunsuppression, intestinale Ödembildung und zahlreiche andere Ursachen zustande kommen. Leider liegen nach wie vor keine ausreichenden kontrollierten Studien vor, die therapeutische Maßnahmen sichern würden. Lokale Präsenz von

Galle scheint stabilisierende Effekte aufzuweisen, gleiches gilt für die Gabe von Probiotika und eine enterale Ernährung. Alle diese müssen aber in kontrollierten Studien als effektiv charakterisiert werden.

Der paralytische Ileus stellt das Ergebnis einer chaotischen Aktivität der einzelnen glatten Muskelzellen des Darmes dar, dabei scheint Stickoxid eine wesentliche Rolle zu spielen. Die Gabe von NO-Synthaseinhibitoren verbessert diese Situation, die Erhaltung eines adäquaten zirkulierenden Volumens ist präventiv wirksam. Die Gabe von Glutamin hat sich nicht als wirksam belegen lassen.

Die pseudomembranöse Colitis stellt eine letzte Komplikation bei kritisch Kranken dar, dies ist durch die häufige Nutzung von Antibiotika in dieser Situation verständlich. Die Therapie besteht in der wenn möglich oralen Applikation von Vancomycin oder Metronidazol. Die Gabe von *Saccharomyces boulardii* hat rezidivprophylaktischen Charakter, ist bei kritisch Kranken in der Regel aber weder möglich noch sinnvoll.

Wünschenswert wäre, dass Gastroenterologen und Intensivmediziner intensiv zusammenarbeiten, um die genannten Störungen erfolgreich zu beherrschen.

## Endokrine Dysfunktion – therapeutische Relevanz der Substitution

Roland Gärtner

Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München

### Einleitung

Jede schwere Allgemeinerkrankung führt zu charakteristischen Veränderungen der normalen Hormon-Homöostase, wobei nicht nur die hypophysär-hypothalamischen Achsen, sondern auch der periphere Hormonstoffwechsel beeinflusst wird. Hieraus können sich diagnostische Probleme ergeben, wenn man eine primäre Hormonstörung neben einer schweren Allgemeinerkrankung vermutet. Es stellt sich auch immer wieder die Frage, ob die hormonellen Dysfunktionen bei Schwerkranken behandelt werden sollten bzw. ob der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann, wenn diese Hormonstörungen korrigiert werden.

### Ätiologie und Pathogenese

Grundsätzlich muss unterschieden werden zwischen den Veränderungen, die in einer akuten Phase auftreten, und denen, die man bei schweren chronischen Erkrankungen findet. In der Akutsituation steht die allgemeine „Stresshormon-Aktivierung“ und Interaktion der Zytokine mit den Hormonsystemen im Vordergrund, in der chronischen Phase hingegen der Katabolismus und dessen Einfluss auf den Hormonmetabolismus.

In der Akutphase einer jeden schweren Erkrankung wie Trauma, Sepsis oder ausgedehnte Operation steht die Gluconeogenese, Proteolyse und Lipolyse ganz im Vordergrund, um die wichtigsten Organe wie Gehirn

und Immunsystem ausreichend mit Substrat zu versorgen. Diese metabolischen Veränderungen werden durch die enge Kommunikation zwischen dem Immunsystem, dem autonomen Nervensystems und dem klassischen endokrinen System verursacht.

### Nieder-T3-Syndrom und Non-Thyroidal Illness (NTI) -Syndrom

Am längsten bekannt sind die typischen Veränderungen der Schilddrüsenhormone. Bei jeder schweren akuten oder chronischen Erkrankung wird innerhalb weniger Stunden das Thyroxin (T4) nicht mehr zu Triiodthyronin (T3) abgebaut, sondern zum stoffwechsellinaktiven „reversen“ T3, mit der Folge der Erniedrigung der T3-Serumspiegel. In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung, insbesondere wenn Zytokine (TNF $\alpha$  und IL6) erhöht sind, wird auch die Sekretion von TSH gehemmt, mit der Folge eines Abfalls der T4-Serumspiegel. Es liegt somit die Konstellation einer sekundären Hypothyreose vor, wobei die Patienten aber nach klinischen Kriterien euthyreot sind. Erholt sich der Patient, so steigen erst die TSH-Werte wieder an und können sogar überschießend im supra-normalen Bereich ( $> 4 \mu\text{U/ml}$ ) liegen. In der Folge normalisieren sich sowohl die peripheren Schilddrüsenhormonwerte als auch TSH.

Seit man diese hormonellen Veränderungen bei Schwerkranken in der chronischen Phase kennt, ist man versucht, die erniedrigten Hormone zu substituieren. Erste erfolglose Therapieversuche mit Schilddrüsenhormon wurden bereits in den 70er Jahren durchgeführt. Die intravenöse Substitution von T3 bei Patienten nach aorto-koronarer Bypass-Operation dagegen führte zu einer besseren myokardialen Funktion. Auch eine doppelt-blind durchgeführte Studie bei Kindern nach herzchirurgischen Eingriffen, die unter Dopamin-Infusion standen, zeigte einen positiven Effekt einer T3-Substitution auf die Myokardfunktion. Dagegen führte eine Therapie mit L-Thyroxin bei Schwerkranken mit akutem Nierenversagen zu einer unerwartet hohen Mortalität. Eine Schilddrüsenhormonsubstitution ist somit nicht sinnvoll und nicht zu empfehlen.

Da die Deiodasen Seleno-Enzyme sind, wurde angenommen, dass ein Selenmangel, der bei allen Schwerkranken nachgewiesen wurde, mit zur Entstehung des NTI-Syndromes beiträgt. Eine Selensubstitution hat aber keinen Einfluss auf den Verlauf des NTI-Syndromes, es konnte aber mittlerweile in kontrollierten Studien gezeigt werden, dass eine adjuvante Selensubstitution bei Patienten mit Sepsis die Mortalität signifikant senken kann.

### Glucocorticoide

Bei Schwerkranken sind die Glucocorticoide und auch ACTH in der Initialphase erhöht. Die normale Tagesrhythmik ist aufgehoben, und die Cortisolspiegel sind durch

Dexamethason nicht wie beim Gesunden supprimierbar. Im weiteren Verlauf einer schweren Erkrankung fallen aber CRH und ACTH langsam ab, während die Cortisolspiegel erhöht bleiben, wahrscheinlich wegen der ACTH-unabhängigen neuronalen und immunogenen Stimulation der Nebennierenrinden.

Der Cortisol-Anstieg korreliert mit der Schwere der Erkrankung, aber der Cortisolspiegel korreliert invers mit dem Überleben, d. h., bei einigen schwerstkranken Patienten ist die Nebenniere möglicherweise nicht mehr im Stande, den Stressanforderungen zu genügen. Hieraus ergibt sich die Frage der sog. „relativen Nebenniereninsuffizienz“ bei Schwerkranken. Eine Substitution von Stressdosen von Hydrocortison (200 mg Hydrocortison pro Tag) scheint das Überleben von den Sepsis-Patienten günstig zu beeinflussen, die einen verminderten Cortisolanstieg ( $< 9 \mu\text{g/dl}$ ) im ACTH-Test haben.

### Insulin

Bei akuten schwersten Stresssituationen wie z. B. nach Reanimation, Polytrauma oder kardiogenem Schock besteht eine Insulinresistenz, bedingt durch den Anstieg der Stresshormone (Adrenalin, Cortisol, Wachstumshormon). Hingegen entwickelt sich bei Patienten mit schweren Infektionen oder Sepsis eine Insulinresistenz, bedingt durch Zytokine, die die Insulinwirkung postrezeptional hemmen. Erhöhte Glucosespiegel bis um Werte von 200 mg% wurden bisher toleriert, da man angenommen hatte, das sei wichtig für einen erhöhten Glucosebedarf im Gehirn und in der Niere, und erst bei Werten über 200 mg% wurde Insulin verabreicht. Man weiß aber aus tierexperimentellen Untersuchungen und auch von Diabetikern mit schlecht eingestelltem Diabetes, dass Glucose die Entzündungsreaktion verstärkt, sie erhöht die Leukozytenadhäsion am Endothel, verstärkt die P-Selektin-Expression an den Endothelzellen und vermindert die NO-Freisetzung. Insulin aber wirkt entzündungshemmend, vermindert z. B. die NF $\kappa$ B-Expression, erhöht die I $\kappa$ B-Expression und hemmt die PAI-Expression. Dies führte zu den Überlegungen, dass eine strenge Blutzuckerkontrolle mit hohen Dosen von Insulin den Verlauf einer schweren Erkrankung günstig beeinflussen kann. In einer großen randomisierten Studie bei meist kardiochirurgischen Patienten mit postoperativen Komplikationen konnte nun erstmals nachgewiesen werden, dass eine intensivierete Insulintherapie und eine strenge Blutzuckereinstellung um Werte zwischen 80–120 mg% die Mortalität signifikant senken kann. Bei den Patienten, die länger als 5 Tage intensivpflichtig waren, wurde die Mortalität von 20 auf 10,6 % gesenkt, die Krankenhaus-Mortalität insgesamt um 34 %, Bakteriämien um 46 % und insbesondere auch die Critical Illness-Polyneuropathie um 44 %. Bei internistischen Patienten hat sich dies nur teilweise bestätigt. Eine zu frühe Senkung des Blutzuckers innerhalb der ersten

Tage senkt nicht die Mortalität, erst eine Normalisierung des Blutzuckers nach dem dritten Tag kann die Mortalität reduzieren.

### Neuroendokrine Achse bei Schwerkranken

Grundsätzlich reagiert während einer schweren Erkrankung die hypothalamisch-hypophysäre Achse biphasisch, ähnlich dem Immunsystem: Es kommt zunächst zur Aktivierung, und wenn der Patient in die chronische Phase kommt, zur verminderten Sekretion. Noch vor der klinisch manifesten Erholungsphase scheint sich die hypothalamische Funktion wieder zu erholen, gefolgt von einem Anstieg der hypophysären Hormone, bei protrahiertem Krankheitsverlauf nimmt die Aktivität der hypothalamischen Stimulation auf die Hypophyse weiter ab.

So sind während der Akutphase einer schweren Erkrankung die HGH-Plasmaspiegel erhöht, die pulsatile Sekretion ist gesteigert. Die IGF-1-Plasmaspiegel sind aber – im Gegensatz zum Gesunden mit ähnlichen

HGH-Plasmaspiegeln und -Sekretionsmuster – inadäquat erniedrigt; daher wurde eine HGH-Rezeptor-Resistenz bzw. verminderte Rezeptorexpression vermutet.

Die erniedrigten Wachstumshormonspiegel bei chronisch Schwerkranken legten es nahe, bei diesen Patienten rekombinantes HGH zu substituieren. Eine groß angelegte multizentrische Studie musste aber vorzeitig abgebrochen werden, da eine unerwartet hohe Mortalität unter der Wachstumshormonsubstitution auftrat.

Ein völlig neuer und interessanter Ansatz gegenüber der Substitution von erniedrigten peripheren Hormonen ist die Gabe von Releasing-Hormonen bei chronisch Schwerkranken. Die Infusion von TRH zusammen mit GHRP2 führte in einer Cross-over-Studie mit Placebo zu einem Anstieg von Wachstumshormon, IGF-1 und Schilddrüsenhormonen bei chronisch schwerkranken Patienten und verbesserte die zelluläre Sauerstoffsättigung und auch die Immunantwort, gemessen an den Entzündungsparametern. Inwieweit dieser neue therapeutische Ansatz auch einen Effekt auf die Mortalität und Morbidität dieser Patienten hat, muss in weiteren Studien untersucht werden.

## Akutes Nierenversagen – Möglichkeiten der Organprotektion sowie Auswirkungen der Organdysfunktion auf die Pharmakokinetik

Michael Joannidis

Medizinische Intensivstation, Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für allgemeine Innere Medizin, Innsbruck (Österreich)

### 1. Pharmakotherapie des akuten Nierenversagens

Das akute Nierenversagen (ANV) ist als gemeinsame Endstrecke verschiedener pathophysiologischer Prozesse unterschiedlichster Ätiologie zu verstehen. Eine erfolgreiche pharmakologische Behandlung dieses Syndroms verlangt daher ein multimodales Vorgehen.

Die pharmakologischen Interventionen zur Therapie des ANV haben sich bisher im wesentlichen auf zwei Aspekte konzentriert: *Beeinflussung der Nierenperfusion*, wobei hierbei sowohl eine Optimierung der systemischen Hämodynamik als auch eine selektive Beeinflussung des renalen Gefäßsystems angestrebt wird, und *Modulation der intrarenalen Vorgänge beim ANV*, also Beeinflussung von Sauerstoffbedarf, Inflammation, tubulärer Obstruktion und (tubulärer) Regeneration.

#### 1.1. Optimierung der systemischen Hämodynamik

Der überwiegende Teil von ANV wird durch renale Minderperfusion (prärenale Ursachen) hervorgerufen. Auch die sog. akute tubuläre Nekrose (ATN) ist zu über 50 % auf prolongierte Ischämie zurückzuführen (Thadhani, R., N. Engl. J. Med. 1996). Das vorrangige Ziel bei der Therapie des ANV besteht daher in der Optimierung der systemischen Hämodynamik. Nahe liegende Maßnahmen sind Korrektur von bestehender Hypovolämie sowie Steigerung des Herzzeitvolumens bei Herzinsuffizienz ( $\beta$ -Mimetika, Levosimendan). Nicht so offensichtlich ist die Vorgangsweise beim vasodilatatorischen Kreislaufversagen (z. B. Sepsis). Der Einsatz von Vasopressoren ( $\alpha$ -Mimetika) erfolgt hier oft zögerlich, beruhend auf der Angst, dadurch eine renale Vasokonstriktion und damit eine Verschlechterung der Nierenperfusion

hervorzurufen. In der Tat kann mit Noradrenalin experimentell ein akutes Nierenversagen bzw. bei gesunden Probanden eine verminderte Nierendurchblutung induziert werden. Im vasodilatatorischen (septischen) Schock hat aber die Verabreichung von Noradrenalin trotz Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes gleichzeitig auch die Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) zur Folge (Albanese, *Critical Care Med.* 2006). Vermutlich führt Noradrenalin durch reflektorische Reduktion der renalen Sympathikuswirkung zur Umverteilung des Blutflusses von anteilmäßig großen Gefäßstrombahnen wie Haut, Muskulatur und Splanchnikus-Gebiet zur Niere (Bellomo, R., *Critical Care* 2005). Ein weiteres Beispiel für die erfolgreiche systemische Umverteilung des Blutflusses zugunsten der Niere ist die erfolgreiche medikamentöse Behandlung des hepatorenalen Syndroms mittels der Vasopressin-Analoga (Ornipressin, Terlipressin). Zwischenzeitlich konnte für Terlipressin auch eine Verbesserung der Nierenfunktion im septischen Schock nachgewiesen werden.

### 1.2. Selektive renale Vasodilatation

Mehrere pharmakologische Interventionen sind zumindest im Tierexperiment und bei gesunden Normalpersonen imstande, die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtration zu verbessern. Ihre Effektivität im akuten Nierenversagen ist jedoch aufgrund der Datenlage fraglich.

#### *Dopamin / selektive Dopamin-Agonisten*

In der sog. Nierendosis (0,5–3 µg/kg/min) bewirkt Dopamin eine hauptsächlich über DA-1-Rezeptoren vermittelte Vasodilatation der interlobulären Arterien sowie der afferenten und efferenten Arteriolen. Somit kommt es zu einer Zunahme des renalen Blutflusses ohne nennenswerte Zunahme der glomerulären Filtrationsrate. Weiterhin induziert Dopamin Natriurese durch Hemmung der basolateralen Na-K-ATPase im proximalen Tubulus und im Sammelrohr. Eine rezente Untersuchung an Patienten mit akutem Nierenversagen zeigte jedoch, dass die vasodilatatorische Wirkung im akuten Nierenversagen verloren geht (Lauschke, *Kidney Int.* 2006). Darüber hinaus konnte in einer großen randomisierten australisch-neuseeländischen Studie an 324 Intensivpatienten mit Sepsis und beginnender Nierenfunktionseinschränkung kein Nachweis einer protektiven Wirkung erbracht werden (ANSICS Trial, *Lancet* 2000). Eine rezente Meta-Analyse bestätigt, dass Dopamin zwar eine Diurese bewirkt, aber keinerlei Einfluss auf die Mortalität hat. Deshalb wurden in letzter Zeit verstärkte Anstrengungen unternommen, eine Nephroprotektion mittels selektiver DA-1-Rezeptor-Stimulation zu erzielen. Die bisher am besten untersuchte Substanz, Fenoldopam, zeigte bei Hunden protektive Effekte im hypovolämischen Schock und verbesserte die Nierendurchblutung bei gesunden Probanden, ohne dass dabei eine nennenswerte Hypotension auftrat. Im Gegensatz zu Dopamin konnte Fenoldopam bei Patienten

mit beginnendem Nierenversagen eine Reduktion des Serum-Kreatinins bewirken (Brienza, *Critical Care Med.* 2006). Unter Berücksichtigung zahlreicher negativer Studien mit Fenoldopam ist eine endgültige Beurteilung noch abzuwarten.

#### *Natriuretische Peptide*

Ähnlich erfolglos waren Studien mit synthetischen atrialen natriuretischen Peptiden (ANP) (Anaritide, Urodilatin). ANP führt bei gesunden Kontrollpersonen durch selektive Dilatation des Vas afferens und Konstriktion des Vas efferens zur Erhöhung der GFR. Weitere Wirkungen sind Natriurese durch Hemmung der Natriumresorption im distalen und möglicherweise auch im proximalen Tubulus. Zwei synthetische ANP wurden in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Anaritide konnte weder die Häufigkeit noch den Schweregrad des ANV bei 504 Intensivpatienten mit ATN beeinflussen (Allgren, *NEJM* 1997). Demgegenüber konnte eine kleine Studie nach kontinuierlicher Verabreichung von Urodilatin bei Patienten mit ATN über 3 Tage einen Trend zur Verbesserung der Kreatinin-Clearance nachweisen (Sward, *Crit. Care Med.* 2004).

#### *Adenosin-Antagonisten*

Ein viel versprechender Ansatz ist die Beeinflussung der Adenosin-vermittelten intrarenalen Vasokonstriktion beim Kontrastmittelinduzierten Nierenversagen durch Adenosin-Antagonisten. Zwei rezente randomisierte kontrollierte Studien weisen auf einen protektiven Effekt durch intravenös verabreichtes Theophyllin vor der Kontrastmitteluntersuchung hin (Erley, *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; Huber, *Radiology* 2004). Die Ergebnisse werden unterstützt durch zwei rezente Meta-Analysen (Ix, *NDT* 2003; Bagshaw, *Arch. Intern. Med.* 2005). Theophyllin scheint auch einen Schutz gegen Cisplatin-assoziierte Nephropathie zu gewährleisten (Benoeher, *JASN* 2005).

### 1.3. Intrarenale Modulation

#### *Schleifendiuretika*

Die ursprünglich von M. Brezis aufgestellte Hypothese geht davon aus, dass sich das Nierenmark permanent am Rande der Hypoxie bewegt, einerseits bedingt durch niedrigen Sauerstoffpartialdruck als Folge der Gefäßarchitektur im äußeren Mark, andererseits hervorgerufen durch den erhöhten Sauerstoffbedarf infolge ATP-abhängiger tubulärer Transportprozesse. Eine Verminderung der NaCl-Resorption durch Schleifendiuretika müsste vom Konzept her die Sauerstoffversorgung der Medulla verbessern und damit protektiv wirken. In humanen Studien konnten diese Erwartungen bisher nicht reproduziert werden. Ganz im Gegenteil stellte die Verabreichung von Furosemid bei Kontrastmittelinduziertem Nierenversagen einen zusätzlichen Risikofaktor dar (Solomon, *New Engl. J. Med.* 1994). Bei herzchirurgischen Patienten führte die prophylaktische Verabrei-

chung von Furosemid sogar zu einem stärkeren Kreatinin-Anstieg als Placebo (Lassnigg, J. Am. Soc. Nephrol. 2000). Somit sollte der Einsatz von Schleifendiuretika auf die Aufrechterhaltung einer Diurese im oligurischen ANV beschränkt bleiben.

#### *N-Acetylcystein*

N-Acetylcystein ist neben seiner Eigenschaft als Radikalfänger ein wesentliches Substrat für die Synthese von Glutathion. Das Glutathion-System wiederum zählt zu den wichtigsten zellulären antioxidativen Schutzmechanismen. Darüber hinaus bewirkte N-Acetylcystein im Ischämie/Reperfusionsmodell der Ratte eine Verbesserung des medullären Blutflusses sowie eine partielle Protektion vor einem Abfall der GFR. In Zusammenhang mit dem akuten Nierenversagen wurde N-Acetylcystein erstmals erfolgreich bei Kontrastmittelnephropathie eingesetzt (New Engl. J. Med. 2000). Zusätzlich gibt es Hinweise für eine Wirksamkeit beim hepatorenalen Syndrom (Hold, Lancet 1999). Meta-Analysen stuften die Wirksamkeit von N-Acetylcystein bei Kontrastmittelnephropathie kontrovers ein. Der geringe Preis und die in niedriger Dosis praktisch fehlenden Nebenwirkungen machen N-Acetylcystein trotzdem zu einer interessanten Substanz.

#### *Glutamin, Selen*

Zwei weitere wichtige Substrate für das Glutathion-System, Glutamin (Glutathionsynthese) und Selen (Selenabhängige Glutathionperoxidase), wurden ebenfalls erfolgreich bei ANV in der Sepsis angewandt (Angstworm, Crit. Care Med. 1999). Intravenöse Selen-Substitution über mindestens 6 Tage führte in einer kontrollierten Studie zur einer signifikanten Reduktion der Notwen-

digkeit von Nierenersatztherapie. Mittels parenteraler Glutamin-Substitution über 5 Tage konnte eine 40%ige Reduktion der Mortalität von septischen Patienten mit ANV erzielt werden (Griffiths, Nutrition 1997).

#### *Mannit*

Mannit, ein weiterer Radikalfänger und gleichzeitig osmotisches Diuretikum, erwies sich zwar in der Prophylaxe der Kontrastmittel-nephropathie als unwirksam (Solomon, New Engl. J. Med. 1994), wird aber zur Prävention des ANV bei der Rhabdomyolyse von einigen Autoren favorisiert (Abassi, Sem. Nephrol. 1998). Die Gefahr einer Akkumulation bei stark sinkender Filtrationsleistung sowie potenzielle Nephrotoxizität legen Zurückhaltung beim Einsatz dieser Substanz nahe.

## **2. Einfluss des ANV auf die Pharmakotherapie**

Renal eliminierte Medikamente akkumulieren bei ANV. Das Problem bei den üblichen, an die Nierenfunktion angepassten Dosierungsangaben, ist die Tatsache, dass das Serum-Kreatinin die Nierenfunktion bei ANV (also unter Nicht-steady-state-Bedingungen) nicht adäquat reflektiert. Bei Auftreten von ANV muss daher aus Gründen der Patientensicherheit von einer fehlenden Filtration ausgegangen werden ( $GFR < 10 \text{ ml/min}$ ). Unter Nierenersatztherapie bestehen signifikante Unterschiede in der Dosierung (z. B. von Antibiotika), abhängig von der eingesetzten Methode (kontinuierliche Hämofiltration oder intermittierende Hämodialyse). Bei der Dosierung müssen daher, wenn möglich, Medikamentenspiegel herangezogen werden.

## II Pharmakotherapie von akuter Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock

### Leitliniengerechte Therapie von akuter Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock

Gerhard Schuler

Herzzentrum GmbH, Universität Leipzig

Das plötzliche Auftreten von Zeichen der Herzinsuffizienz ist in der Regel lebensbedrohlich und erfordert eine sofortige zielgerichtete Therapie. Der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus kann vielfältiger Natur sein, es können jedoch sechs klinische Präsentationsformen abgegrenzt werden:

1. Akutes dekompensiertes Herzversagen
2. Hypertensives Herzversagen
3. Lungenödem
4. Kardiogener Schock
5. High-Output-Versagen
6. Rechtsherzversagen

Eine möglichst genaue Definition der Ursache ist für die Festlegung der korrekten Behandlungsstrategie essenziell. Eine akute Myokardischämie kann in der Regel schnell und einfach anhand der EKG- und Enzymdiagnostik erkannt werden, Stenosen des linken Hauptstammes oder des R. circumflexus werden jedoch bisweilen nicht sofort erkannt. Die Echokardiographie ermöglicht die Unterscheidung zwischen systolischer oder diastolischer Funktionsstörung und erfasst Herzklappenvitien und Komplikationen nach einem akuten Myokardinfarkt, wie Sehnenfadenabriss oder Ventrikelseptumdefekt. Das Mehrzeilen-CT hilft bei der Erkennung von Blutungsquellen, z. B. retroperitoneales Hämatom, oder einer Lungenembolie. Bei Patienten mit Fieber, Leukozytose und positiver Blutkultur muss an den relativ seltenen septischen Schock gedacht werden, der sich in seiner Behandlung grundsätzlich von den anderen Schockformen unterscheidet.

Der kardiogene Schock geht stets mit einer Organminderperfusion einher, die an einer deutlichen und progredienten Laktat-Produktion erkennbar ist. Dies unterscheidet den Schock eindeutig von anderen Krankheitsbildern, die mit ähnlichen hämodynamischen Messwerten einhergehen können (z. B. vasovagale Reaktion, Hypovolämie bei gastrointestinalem Flüssigkeitsverlust). Weiterhin sollten nur solche Zustände als kardiogener Schock bezeichnet werden, die

sich nicht sofort und einfach durch Flüssigkeits- und Katecholamin-Zufuhr beheben lassen.

Die Behandlung des kardiogenen Schocks erfordert eine exakte Überwachung vitaler Parameter. Die Flüssigkeitszufuhr wird durch einen Pulmonalarterien-Katheter gesteuert, die Lungenfunktion wird durch eine kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung, die Nierenfunktion durch einen Blasenkatheter überwacht, der Blutdruck wird kontinuierlich invasiv gemessen.

Lässt sich die hämodynamische Situation nicht innerhalb kurzer Zeit durch Volumen- und Katecholamin-Zufuhr beheben und besteht weiterhin ein Laktatspiegel  $> 2$  mmol/l, muss von einem therapierefraktären Schock ausgegangen werden. Als nächster Schritt steht die Entscheidung an, ob die hämodynamische Situation von der Implantation eines Assist-Devices profitieren wird. Verschiedene Systeme stehen zur Auswahl; die intraaortale Gegenpulsation kann mit geringem Aufwand installiert werden und hat eine geringe Inzidenz an Komplikationen. Das Tandem Heart<sup>®</sup> und das AbioMed<sup>®</sup>-System verfügen über eine größere Leistung, benötigen jedoch einen deutlich höheren technischen Aufwand für die Implantation. Die hämodynamische Unterstützung, die durch die Assist-System erbracht wird, entlastet den linken Ventrikel und vermindert den Bedarf an positiv inotropen Medikamenten. Höhere Dosierungen von Katecholaminen gehen mit unerwünschten Nebenwirkungen einher, die letztendlich nicht selten den letalen Verlauf eines kardiogenen Schocks nur beschleunigen; dazu gehören insbesondere das akute Nierenversagen, die Darmischämie, eine Zunahme der Nachlast für den linken Ventrikel und eine Steigerung der Apoptoserate nach Myokardischämie.

Die Letalität des kardiogenen Schocks liegt auch bei günstig gelagerten Fällen immer noch in Bereichen  $> 50$  %, in ungünstigen Fällen, z. B. Ventrikelseptumdefekt bei akutem Myokardinfarkt, bei 90 %. Neue Strategien sind dringend erforderlich, um diesen unbefriedigenden Zustand zu verbessern.

# Infarktbedingter kardiogener Schock – Neue Therapieansätze

Michael Buerke

Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale

Der kardiogene Schock ist die häufigste Todesursache beim akuten Myokardinfarkt. Die Sterblichkeit des kardiogenen Schocks liegt bei 50–80 % und ist durch eine kritische Verminderung der kardialen Pumpleistung mit Hypoperfusion und inadäquater Sauerstoffversorgung der peripheren Organe gekennzeichnet. Die Diagnose „infarktbedingter kardiogener Schock“ wird anhand klinischer und hämodynamischer Kriterien gestellt.

Zur Therapiebeurteilung bzw. der Verlaufskontrolle von Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock ist die Bestimmung des Herzzeitvolumens bzw. der mittleren arteriellen Druck wichtig. Das Herzzeitvolumen bzw. der Cardiac Index ist eine wichtige Regelgröße und ist abhängig von der Vorlast, der Nachlast bzw. der Kontraktilität sowie der Herzinsuffizienz. Mittels pulmonalarteriellem Katheter lässt sich nicht nur die Diagnose des infarktbedingten kardiogenen Schocks sichern, sondern auch die medikamentöse Therapie steuern. Zielwerte sind in diesem Zusammenhang Anhebung des mittleren arteriellen Drucks auf über 65 mm Hg, Anhebung des Herzindex  $> 2,2 \text{ l/min/m}^2$  bei peripheren Widerstand von  $800\text{--}1000 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  und einem pulmonalarteriellen Verschlussdruck  $< 18\text{--}22 \text{ mm Hg}$ .

Ein weiterer wichtiger Parameter, der für die Prognose bei Patienten mit kardiogenem Schock als auch für die Kontraktilität verwendet werden kann, ist der Cardiac Power Output (CPO) bzw. der Cardiac Power Index (CPI) (Cotter et al. 2003). Hier wird das Herzzeitvolumen entsprechend der Nachlast (mittlerer arterieller Druck) erfasst. Der Cardiac Power Index berechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{CPI} = \text{CI} \cdot \text{MAD} \cdot 0,0022 \text{ (W/m}^2\text{)}$$

Die Überlegenheit der frühen koronaren Revaskularisation konnte im Shock Trial (Hochman et al. 1999) nachgewiesen werden. Nach erfolgter Akut-Revaskularisation konnte im Shock Trial eine Verbesserung der Einjahres-Überlebensrate erzielt werden.

## Medikamentöse Therapie

In der Initialphase des infarktbedingten kardiogenen Schocks sollten Hämodynamik und Beatmung so weit stabilisiert werden, dass Koronarangiographie und perkutane Koronarintervention ohne Zeitverzögerung möglich sind. Zu diesem Zeitpunkt liegt häufig noch kein erweitertes hämodynamisches Monitoring vor, so dass nach klinischen Parametern wie mittlerem arteriellen Blutdruck und Herzfrequenz die Kombination

aus Inotropikum und Vasopressor gesteuert werden muss. Bisher erfolgte die kardio-unterstützende Pharmakotherapie überwiegend durch die Gabe von Katecholaminen.

Katecholamine sollten jedoch nur solange wie notwendig und in der geringsten erforderlichen Dosis eingesetzt werden. Hohe bzw. prolongierte Katecholamindosen können über kardiotoxische Effekte bzw. über inflammatorisch steigernde Effekte (IL-6- und TNF-Freisetzung) zu einer Übersterblichkeit beitragen. Ähnlich wie bei der akuten Herzinsuffizienz zeichnet sich ein Paradigmenwechsel ab – mehr Entlastung des Ventrikels als Aktivierung bzw. Steigerung der Kontraktilität.

Dobutamin und Phosphodiesteraseinhibitoren werden zur Steigerung der Pumpleistung eingesetzt. Durch Noradrenalin und Dopamin kann der Blutdruck angehoben werden.

## Neuere pharmakologische Ansätze

Levosimendan wird in den ESC-Leitlinien zur Behandlung der akuten Dekompensation der Herzinsuffizienz empfohlen. Es steigert über Kalziumsensibilisierung die kardiale Inotropie. Eine Nachlastsenkung wird über eine Kaliumkanal-vermittelte Vasodilatation erreicht. Kontrollierte Studien zum Einsatz von Levosimendan beim kardiogenen Schock liegen nicht vor. Jedoch gibt es eine Reihe von Anwenderbeobachtungen, bei denen durch Levosimendan beim kardiogenen Schock eine deutliche Steigerung des Herzzeitvolumens bzw. des Cardiac Power Output erreicht werden konnte. Nach intravenöser Levosimendan-Gabe wird häufig eine Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes beobachtet. Vereinzelt lassen sich auch hypotone Phasen beobachten, die durch Volumengabe bzw. Steigerung der Vasopressor-Dosis ausgeglichen werden können. Ein weiterer Vorteil von Levosimendan dürfte die geringe Arrhythmieeigung bzw. die lang anhaltende Wirkung nach 24-Stunden-Infusion durch intramyokardiale Metabolite sein.

Durch die Erhöhung des mittleren arteriellen Drucks wird eine Verbesserung der Durchblutung peripherer Organe erzielt, jedoch kommt es im weiteren Verlauf des kardiogenen Schocks häufig zu einer Entzündungsreaktion mit Bildung von pro-inflammatorischen Mediatoren wie TNF-alpha oder IL-6 (Abb. 1). Diese führen zur Induktion der induzierbaren Stickoxidsynthase (iNOS) mit vermehrter Bildung von Stickoxid (NO).

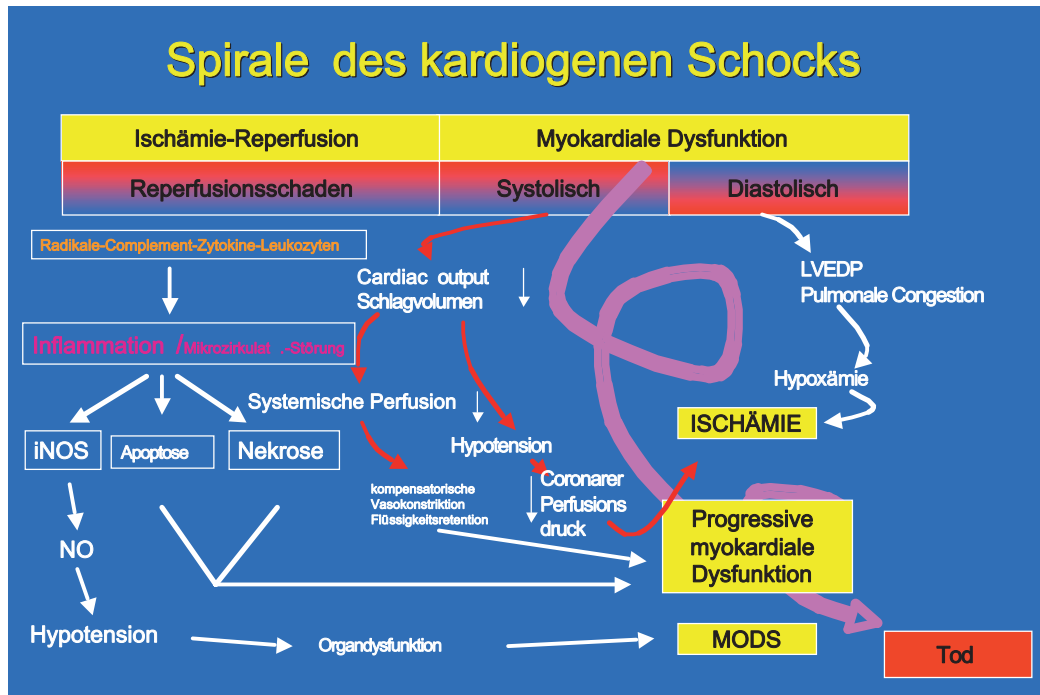


Abb. 1

Dadurch kann die ausgeprägte Hypotension im Rahmen des kardiogenen Schocks verstärkt werden. Als therapeutischer Ansatz zur Stickoxidinhibierung wurde L-NMMA (L-N-Mono-Methylarginin) im kardiogenen Schock getestet. In einer Pilotstudie konnte so der mittlere arterielle Blutdruck deutlich angehoben werden und durch eine Minderung des MODS die Letalität reduziert werden. Derzeit wird dieser therapeutische Ansatz in einer weltweit randomisierten Studie prospektiv untersucht (Triumph-Studie).

In kleineren Studien mit Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock konnte mit Vasopressin eine Stabilisierung der hämodynamischen Situation erreicht werden (Jolly et al. 2005). Ein klarer Überlebensvorteil konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden.

In experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass durch die myokardiale Ischämie und Reperfusion (Reperfusion der verschlossenen Infarktarterie) als auch Hypotension und Normotension eine entzündungsähnliche Situation im Gefäßsystem und im Myokard vermittelt werden kann (Reperfusionsschaden). Im Rahmen der Ischämie und Reperfusion kommt es zur Aktivierung unterschiedlicher inflammatorischer Kaskaden, wie z. B. Radikalbildung, Leukozytenaktivierung, Komplementaktivierung oder Zytokinfreisetzung (Buerke et al. 1995; Buerke et al. 2001). Diese proinflammatorischen Mediatoren können direkt vaskulär schädigende Effekte haben bzw. zu einer myokardialen Schädigung/Depression führen. Durch die Entzündungsmediatoren kann auf dem vaskulären Endothel die Expression von Adhäsionsmolekülen wie z. B. ICAM-1 und P-Selektin induziert werden. Dadurch wird

die Akkumulation von Leukozyten in der Gefäßwand bzw. im ischämisch reperfundierten Myokard vermittelt.

Klinisch zeigt sich der Reperfusionsschaden als sog. Slow Flow-Phänomen (langsamer Kontrastmittelfluss durch die Koronarien infolge Mikrozyklulationsstörung). Im EKG lassen sich häufig Reperfusionarrythmien beobachten. Durch Radikalfreisetzung kann es zum sog. Myocardial Stunning kommen – mit einem zusätzlichen Kontraktilitätsverlust, der sich echokardiographisch nachweisen lässt (Abb. 1). Die Ausdehnung der Myokardnekrose durch den Reperfusionsschaden lässt sich im MRT mittels „Late Enhancement“ nachweisen.

In experimentellen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass gerade das Komplementsystem durch seine vielfältigen Wirkungen wie Zytokinaktivierung und zytotoxische Effekte eine bedeutsame Rolle bei der Entstehung des myokardialen Reperfusionsschadens bzw. des MODS hat. Durch Hemmung der Komplementkaskade konnten myokardial protektive Effekte wie auch organprotektive Effekte an Leber, Niere, Lunge und Darm gezeigt werden.

In ersten Studien zur Komplementinhibierung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und PCI konnte in der Comma-Studie gezeigt werden, dass Inhibierung von C5 zu einer deutlichen Reduktion des kardiogenen Schocks und Trend zur Mortalitätsreduktion führt (Granger et al. 2003; Mahaffey et al. 2003).

Ob anti-inflammatorische Therapien sich bei der Schocktherapie etablieren werden, müssen zukünftige Studien zeigen.

## Literatur

Buerke, M., Murohara, T., Skurk, C. et al., Cardioprotective effect of insulin-like growth factor I in myocardial ischemia followed by reperfusion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 8031 (1995)

Buerke, M., Schwertz, H., Seitz, W. et al., Novel Small Molecule Inhibitor of C1s Exerts Cardioprotective Effects in Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits. *J. Immunol.* **167**, 5375 (2001)

Cotter, G., Williams, S. G., Vered, Z. et al., Role of cardiac power in heart failure. *Curr. Opin. Cardiol.* **18**, 215 (2003)

Granger, C. B., Mahaffey, K. W., Weaver, W. D. et al., Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation* **108**, 1184 (2003)

Hochman, J. S., Sleeper, L. A., Webb, J. G. et al., Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N. Engl. J. Med.* **341**, 625 (1999)

Jolly, S., Newton, G., Horlick, E. et al., Effect of Vasopressin on Hemodynamics in Patients With Refractory Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* **96**, 1617 (2005)

Mahaffey, K. W., Granger, C. B., Nicolau, J. C. et al., Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the COMplement inhibition in myocardial infarction treated with thromboLYtics (COMPLY) trial. *Circulation* **108**, 1176 (2003)

## III Ernährung des kritisch Kranken

### Ernährung des kritisch Kranken: Aktuelle Aspekte der enteralen und parenteralen Ernährung

Wilfred Druml

Universitätsklinik Wien, Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie, Wien (Österreich)

Jeder Patient benötigt eine ausreichende Nährstoffzufuhr, um vorbestehende und krankheitsbedingte Defizite auszugleichen und die funktionelle Körpermasse zu erhalten oder wiederherzustellen, also um eine „hospital-acquired“ Mangelernährung zu verhindern. Zudem ist klar geworden, dass durch verschiedene Nährstoffe definierte biologische Effekte, beispielsweise zur Steigerung der Immunkompetenz, oder eine Modulation der Inflammation induziert werden können („Pharmako- bzw. Immunonutrition“). Bei kritisch Kranken beinhalten Zielvorstellungen einer Ernährungstherapie daher eine Verbesserung der Immunkompetenz und Verminderung infektiöser Komplikationen, die Stimulation der Wundheilung und anderer reparativer Prozesse, aber auch die Modulation des prooxidativen und proinflammatorischen Status einer Akuterkrankung. Eine Ernährung des kritisch Kranken ist somit viel mehr als lediglich eine Deckung des Energie- bzw. Stickstoffbedarfes, ist eine gezielte metabolische Intervention, die den Organismus in die Lage versetzen soll, mit einer Akuterkrankung fertig zu werden. Wenn der Patient seinen Substratbedarf nicht oral decken kann, muss eine künstliche Ernährung, enteral oder parenteral, vorgenommen werden.

Bei Intensivpatienten, die einer Ernährung bedürfen, muss diese früh begonnen, ausreichend und qualitativ

adaptiert vorgenommen werden. Verschiedene neuere Untersuchungen haben klar belegt, dass eine verzögerte und quantitativ/qualitativ inadäquate Ernährungstherapie das Auftreten von Komplikationen, insbesondere von Infektionen, begünstigt, die Liegedauer der Patienten verlängert und die Überlebensrate der Patienten beeinträchtigt.

Eine enterale Ernährung (EE) stellt heute die primäre Form der Ernährungstherapie dar, die wenn immer möglich vorgenommen werden sollte. Selbst bei Vorliegen einer Beeinträchtigung der Motilität des Gastrointestinaltraktes kann eine EE durch den (frühzeitigen) Einsatz von Prokinetika bzw. die Einbringung einer postpylorischen (jejunalen) Ernährungssonde ermöglicht werden. Selbst wenn eine quantitative ausreichende EE nicht möglich ist, sollte getrachtet werden, eine „minimale“ EE („Zottenernährung“) vorzunehmen, da gezeigt wurde konnte, daß auch kleine Mengen luminaler Nährstoffe die intestinalen Schutzfunktionen unterstützen können.

Im allgemeinen können für die EE hochmolekulare („nährstoffdefinierte“) Standarddiäten, die auch Ballaststoffe enthalten sollten, eingesetzt werden. Für verschiedene Indikationen wurden modifiziert zusammengesetzte Diäten entwickelt. Dazu gehören beispiels-

weise mit verschiedenen immunmodulatorischen Substraten angereicherte Präparate = Immunonutrition. Niedrigmolekulare Diätformen („chemisch definierte Diäten“) werden in der Intensivmedizin nur selten benötigt, nur dann, wenn hochmolekulare Diäten nicht toleriert werden.

Jedoch gibt es nach wie vor verschiedene Patienten, bei denen eine bedarfsdeckende EE nicht möglich oder nicht sinnvoll ist, bei denen eine ergänzende oder totale parenterale Ernährung (PE) notwendig wird. Insbesondere bei kritisch Kranken mit Multiplem-Organ-Dysfunktions-Syndrom (MODS) können verschiedene Einschränkungen gegenüber einer EE bestehen.

In den letzten Jahren ist die PE sehr kritisch bewertet worden. Es wurde behauptet, daß die PE „... mit einem eindrucksvollen Spektrum an metabolischen und endokrinen Komplikationen ...“ einhergeht; sie ist sogar als „toxisch“ bezeichnet worden. Es gibt allerdings keinen Grund anzunehmen, daß ein Nährstoff, der in die Zirkulation über einen zentralen Venenkatheter gelangt, sich „toxischer“ verhalten sollte, als einer, der über den Portalkreislauf aufgenommen wird. Bis auf die Tatsache, dass unter einer PE luminal keine Nährstoffe eingebracht werden, die lokal die intestinalen Funktionen unterstützen, bestehen wenige Unterschiede zwischen einer PE und EE.

Man sollte beachten, daß die meisten einer PE zugeprochen Komplikationen durch eine fehlerhafte Planung, Durchführung oder mangelnde Überwachung der Ernährungstherapie verursacht werden. Ein wichtiges Beispiel dafür ist die Hyperglykämie. In der Vergangenheit wurden unter einer PE häufig überhöhte Glukosespiegel akzeptiert und nicht beachtet, daß unter einer PE gegenüber einer EE durch die niedrigere Stimulation der endogenen Insulinsekretion der Insulinbedarf höher ist. Ein weiterer Punkt ist die mit einer PE häufig verbundene überhöhte Energiezufuhr, die zu verschiedenen Komplikationen führen kann und die Prognose beeinträchtigt. Weiters werden für die PE häufig unvollständige Nährlösungen verwendet. Dieses Problem kann durch die Verwendung von modernen Gesamtnährlösungen, die als industriell vorgefertigten Dreikammer-Beutel erhältlich sind, umgangen werden. Eine sorgfältig geplante, durchgeführte und überwachte PE ist sicherlich nicht mit mehr Komplikationen verbunden als eine EE.

Möglicherweise gibt es verschiedene Patientengruppen, bei denen eine PE sogar besser ist als eine EE, die also speziell von einer PE profitieren könnten. Die wichtigste Gruppe sind Patienten mit Multiorgan-Dysfunktion-Syndrom (MODS) und intestinale Versagen, bei denen prinzipielle Limitationen gegenüber einer (vollständigen) enteralen Ernährung bestehen können. Diese Limitationen betreffen die gastrointestinale Motilität, die intestinale Perfusion, absorptive und exokrine

intestinale Funktionen, die abdominelle Distension bzw. Erhöhung des intraabdominellen Druckes. Bei diesen Patienten kann eine EE verschiedenste Komplikationen induzieren, die am meisten gefürchtete darunter ist die nicht-obstruktive Darmnekrose. Eine erzwungene EE bei einem funktionsgestörten Intestinaltrakt kann die Prognose der Patienten beeinträchtigen.

Eine weitere Gruppe sind Patienten mit Leberversagen, bei denen die Toleranz gegenüber einer EE häufig durch gastrointestinale Blutung, durch Aszites, Erhöhung des intraabdominellen Druckes beeinträchtigt ist. Eine PE ist bei diesen Patienten nicht nur dann vorteilhaft, wenn eine EE nicht möglich oder kontraindiziert ist. Ein günstiger Effekt der PE ist auch dadurch bedingt, daß parenteral verabfolgte Aminosäuren zu einer geringeren Ammoniakfreisetzung führen als enteral verabfolgtes Protein. Schließlich wurde gezeigt, daß bei Patienten mit einer hochgradigen Malnutrition eine PE wirksamer ist als eine isokalorische EE.

Schließlich verdient ein weiterer Punkt Beachtung. Mit dem Einsatz spezifischer Substrate ist es heute möglich, intestinale Funktionen auch auf parenteralem Wege zu unterstützen, wenn eine enterale Nahrungszufuhr nicht möglich ist. In einer Reihe von Untersuchungen wurde beispielsweise gezeigt, daß durch Zusatz von Glutamin zu einer PE-Nährlösung die intestinalen Funktionen erhalten, das intestinale Immunsystem stimuliert und die Prognose der Patienten verbessert werden kann.

Schließlich sollte beachtet werden, daß eine EE und PE keine konkurrenzierenden, sondern sich gegenseitig ergänzende Formen der künstlichen Ernährung darstellen. Bei vielen kritisch kranken Patienten ist die Kombination beider Formen als die optimale Methode der Ernährungstherapie anzusehen.

Zusammenfassend ist eine frühzeitig vorgenommen, qualitative und quantitativ optimierte Ernährungstherapie ein Grundpfeiler jeder Intensivtherapie, eine Voraussetzung für jeden Erfolg intensivmedizinischer Behandlung. Wenn immer möglich sollte bei Intensivpatienten eine EE vorgenommen werden. Selbst wenn eine quantitativ ausreichende EE nicht möglich ist, sollte eine enterale „Mini-Ernährung“ vorgenommen werden, um die wichtigen intestinalen Funktionen zu unterstützen. Eine ergänzende oder vollständige PE ist und bleibt die optimale Form der künstlichen Ernährung, wenn eine quantitative ausreichende Nahrungszufuhr auf oralem/enteralem Wege nicht erreicht werden kann. Es gibt keinerlei Veranlassung anzunehmen, daß eine kunstgerecht geplante und durchgeführte PE häufiger Komplikationen verursacht als eine EE. In der Ernährungstherapie kritischer kranker Patienten sollten nicht dogmatische Auffassungen verfolgt, sondern sollte eine individualisierte, an den Patienten angepasste Therapie vorgenommen werden.

## Immunonutrition – welchem Patienten nutzt sie?

**Wolfgang Hartl**

Ludwig-Maximilians-Universität, Medizinische Fakultät, Klinikum Großhadern,  
Klinik und Poliklinik für Chirurgie, München

Die Immunonutrition umfasst die enterale Zufuhr einer Kombination von Substraten (Arginin, Omega-3-Fettsäuren, Nukleotide, Glutamin und Antioxidantien), die alle immunmodulierend sein können. Eine derartige Ernährungstherapie soll hyperinflammatorische, auto-destruktive Vorgänge bei kritisch kranken Patienten dämpfen und so helfen, die Komplikationshäufigkeit (speziell nosokomiale Infektionen) zu senken. Unglücklicherweise wurden bisher in der Praxis die in Frage kommenden immunmodulatorischen Substrate mit Ausnahme von Glutamin und den Antioxidantien nicht getrennt auf ihre immunologischen bzw. klinischen Wirkungen hin untersucht. Im Folgenden sollen zunächst die einzelnen Substrate hinsichtlich ihrer putativen Wirkung dargestellt werden. In einem nächsten Schritt erfolgt dann die Erörterung der Kombinationspräparate.

Bei kritisch kranken Patienten, die überwiegend parenteral ernährt werden müssen, lässt sich anhand von großen Metaanalysen zeigen, daß die parenterale Glutamin-Supplementierung die septische Morbidität und die Letalität allgemein signifikant senken kann. Somit ist die zusätzliche Glutaminzufuhr heute fester Bestandteil aller parenteralen Ernährungskonzepte und Therapieempfehlungen.

Für die isolierte parenterale Zufuhr von Fischöl oder Arginin ist die Datenlage zur klinischen Insuffizienz derzeit sehr mangelhaft. Empfehlungen für den ernährungsmedizinischen Einsatz dieser Substrate sind deswegen nicht möglich.

Zur klinischen Relevanz einer selektiven Antioxidantien-Therapie existiert bisher nur eine einzige Metaanalyse. Zentrales Ergebnis war, dass eine derartige Therapie die Letalität signifikant um etwa ein Drittel senkte, ohne jedoch gleichzeitig die infektiöse Morbidität relevant zu verändern. Die parenterale Substitution war dabei der enteralen Antioxidantiengabe signifikant überlegen, wobei die günstigen Effekte wahrscheinlich auf die Zufuhr von Selen zurückzuführen waren. Somit ist derzeit die routinemäßige parenterale Zufuhr speziell von Selen bei Intensivpatienten zu empfehlen.

Zur enteralen Kombinationstherapie existieren derzeit zwei verschiedene Ansätze, nämlich einmal die klassische Immunonutrition (kombinierte Zufuhr von Arginin, Fischöl, Antioxidantien  $\pm$  Glutamin) und dann die selektiveren Kombinationspräparate mit gleichzeitiger Zufuhr von Fischöl, Dihomogamma-Linolensäure und Antioxidantien. Aufgrund der unterschiedlichen Substratkombinationen können in der Praxis nur die Summationseffekte klinisch beurteilt werden, wobei durchaus auch gegenseitige Potenzierungen oder Abschwächungen einzelner Substrate möglich sind.

Die Wirkung der Kombinationspräparate scheint dabei sowohl von der Zusammensetzung wie auch vom Krankheitsschweregrad abzuhängen. Nach aktueller Datenlage (große Metaanalysen) lässt sich für die klassische Immunonutrition bei Intensivpatienten im Allgemeinen weder ein klinischer Vorteil noch Nachteil zeigen. Bei Patienten mit schwerer Sepsis scheinen negative Auswirkungen (Verstärkung der Immunschwäche) denkbar, so dass gegenwärtig der Einsatz dieser klassischen Kombinationspräparate bei kritisch kranken Patienten nicht empfohlen wird.

Eine grundsätzlich andere Situation besteht bei geringerem Krankheitsschweregrad (großes elektives operatives Trauma bei onkologischer Grunderkrankung). Hier führt der Einsatz der klassischen Immunonutrition (mit bereits präoperativem Beginn) zu einer deutlich geringeren postoperativen Morbidität und damit auch zur Kostenersparnis. Somit besteht für diese Situation eine klare Therapieempfehlung, der auch die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin zur perioperativen enteralen Ernährung Rechnung tragen.

Auch für die selektiveren Kombinationspräparate zeichnet sich eine Therapieempfehlung ab, die hier auch den kritisch kranken Patienten mit einschließt. Die kombinierte Zufuhr von Fischöl, Dihomogamma-Linolensäure und Antioxidantien verbesserte im mehreren kontrollierten Studien die Lungenfunktion bei Patienten mit ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) und die Letalität in der Sepsis.

## IV Antiinfektiöse Therapie beim kritisch Kranken mit MODS

### Antimykotische Therapie beim kritisch Kranken mit MODS

Hartmut Lode und Ralf Stahlmann

Research Center for Medical Studies, affil. Institut für klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Die Zahl invasiver Pilzinfektionen nimmt zu. Risikopatienten sind u. a. solche mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen, Organtransplantierte sowie generell auch Patienten mit schweren Grunderkrankungen und langen Aufenthaltsdauern auf Intensivstationen. Invasive Aspergillosen und Candidosen zählen zu den wichtigsten invasiven Pilzinfektionen in Europa. Die Letalität aufgrund dieser Infektionen ist hoch. Sie beträgt bei invasiven Infektionen mit *Aspergillus* spp. rund 90 %, mit *Candida* spp. etwa 50 %. Invasive Aspergillus-Infektionen waren bisher besonders bei Organtransplantierten ein Problem. Neuerdings werden sie jedoch auch bei Intensivpatienten beschrieben, worauf eine retrospektive amerikanische Studie mit einer Prävalenz dieser Infektion auf einer internistischen Intensivstation zwischen 2000 und 2003 mit 6,9 % hinweist [1]. *Candida*-Spezies sind inzwischen der dritthäufigste Erreger bei nosokomialen septischen Infektionen [2].

Die Diagnose invasiver Pilzinfektionen ist schwierig; unspezifische Klinik und Radiologie tragen ebenso dazu bei wie nur eingeschränkt aussagefähige Ergebnisse der mykologischen Diagnostik. Für den direkten Erregernachweis sind Mikroskopie und Anzucht der Erreger aus Blut, Biopsaten und anderen, primär sterilen Kompartimenten unverzichtbar. Serologische Verfahren haben nur einen eingeschränkten Nutzen. Nachweis von Aspergillen in repräsentativen Medien der tiefen Atemwege sind allerdings ernsthaft zu beurteilen.

Das Spektrum der für die Therapie invasiver Pilzinfektionen zur Verfügung stehenden Antimykotika hat sich in den letzten Jahren erweitert. Bei der Therapie müssen einige wichtige Aspekte berücksichtigt werden. So sollte die krankenhausspezifische Epidemiologie invasiver Pilzinfektionen bekannt sein, um eine adäquate empirische Therapie einleiten zu können. Auch sollte der Anteil invasiver Infektionen, die durch nicht-*albicans*-Spezies wie *C. glabrata* und *C. krusei* verursacht werden, bekannt sein.

Die antimykotische Therapie sollte mit hochwirksamen Substanzen erfolgen, zu denen neuere Antimykotika wie Caspofungin und Voriconazol zu rechnen sind.

Absolute Indikation für die Therapie bestehen z. B. bei invasiven Candidosen dann, wenn *Candida* spp. in einer Blutkultur nachgewiesen wurde, der Nachweis einer *Candida*-Endophthalmitis oder der histologische Nachweis der Invasivität von *Candida* spp. erfolgten.

Die initiale empirische Therapie sollte unmittelbar begonnen werden, um die Prognose der Patienten zu verbessern. In einer retrospektiven Studie mit 147 Patienten mit systemischen *Candida*-Infektionen wurde demonstriert, dass die empirische antimykotische Therapie unbedingt innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Blutentnahme für eine Blutkultur erfolgen sollte, um das Überleben der Patienten deutlich zu verbessern [3].

In der antimykotischen Therapiestrategie spielen durchaus Amphotericin B, Amphotericin B-Lipidkomplexe oder liposomales Amphotericin B und Fluconazol als ältere Substanzen unverändert eine bedeutsame Rolle; allerdings muss auf der einen Seite die vermehrte Resistenz gegen Fluconazol bedacht werden und auf der anderen Seite, insbesondere bei kritisch kranken Patienten, die nephrotoxische Potenz des Amphotericin B.

Der Einsatz von Fluconazol sollte unter drei Aspekten diskutiert werden:

1. Fluconazol kann bei hämodynamisch stabilen Patienten durchaus eingesetzt werden, da die Wirksamkeit in randomisierten Studien klar belegt ist, ein günstiges Verträglichkeitsprofil existiert und auch eher niedrige Kosten mit dieser Substanz verbunden sind;
2. Fluconazol sollte nicht eingesetzt werden, soweit ein breites mykotisches Erregerspektrum in Betracht kommt und insbesondere nicht bei hämodynamisch instabilen Patienten und
3. soweit der Verdacht auf einen Fluconazol-resistenten Stamm besteht [4].

Die Dauer der Therapie ist ein weiterer wichtiger, aber weitgehend ungeklärter Aspekt bei der Behandlung invasiver Pilzinfektionen. Die antimykotische Therapie

sollte bis mindestens 14 Tage nach dem letzten negativen Erregernachweis fortgesetzt werden. Eine Umstellung von den sehr wirksamen neueren Antimykotika auf z. B. Fluconazol ist dann möglich, soweit die Empfindlichkeit des Erregers belegt werden konnte.

Zu beachten ist gerade bei Intensivpatienten, dass bei der antimykotischen Therapie in der Regel mit vielfältigen Arzneimittel-Wechselwirkungen zu rechnen ist. Klinisch bedeutsame pharmakokinetische Wechselwirkungen bei Antimykotika betreffen insbesondere das Zytochrom-P450-Enzymsystem. Insbesondere die Bio-transformation verschiedener Azol-Antimykotika erfolgt über hepatische Isoenzyme dieses Systems und muss daher therapeutisch unbedingt berücksichtigt werden.

## Literatur

Meersseman, W., Vandecasteele, S. J., Wilmer, A. et al., Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **170**, 621 (2004)

Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S. M. et al., Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24 179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.* **39**, 309 (2004)

Morrell, M., Fraser, V. J., Kollef, M. H., Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained; a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 3640 (2005)

Spellberg, B. J., Filler, S. G., Edwards, J. E. Jr., Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* **42**, 244 (2006)

# Virusreaktivierung bei kritisch Kranken mit MODS und Chancen für die Therapie mit antiviralen Substanzen

Lutz von Müller

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

Zu Beginn des vorigen Jahrhunderts beschrieb Hugo Schottmüller (1867–1936) die Sepsis als Fäulnis des Blutes; lange Zeit wurde sie dann als Synonym der Bakteriämie verstanden. Die moderne Definition beschreibt die Sepsis nun als schwere systemische Entzündungsreaktion (Severe Inflammatory Response Syndrome, SIRS) und trägt damit der Tatsache Rechnung, dass der charakteristische Symptomenkomplex der Sepsis auch ohne Nachweis von Bakterien im Blut auftreten kann. Da die verspätete kausale Therapie einer wie auch immer gearteten Noxe die systemische Entzündungsreaktion nicht mehr beeinflussen kann, ist die Morbidität und Mortalität der Sepsis auch in Zeiten von Antibiotika unverändert hoch.

Möglicherweise beeinflussen auch virale Infektionen den klinischen Verlauf der Sepsis. Herpesviren, die nach Primärinfektion latent im Wirtsorganismus verbleiben, sind potenzielle Kandidaten für Reaktivierungsereignisse bei Patienten mit Sepsis; die Bedeutung der Zytomegalievirus (CMV)-Infektion für diese Patienten wird besonders intensiv diskutiert. CMV ist ein Beta-Herpesvirus mit einer Seroprävalenz von ca. 80 %. Bei Immungesunden verläuft die CMV-Infektion i. d. R. asymptomatisch. Immunsupprimierte erkranken im Rahmen von CMV-Reaktivierungen meist schwer, z. B. durch CMV-

Pneumonie. Als wichtiger Auslöser für CMV-Reaktivierungen gilt im Allgemeinen die Immunsuppression, aber auch andere Faktoren wie z. B. pro-inflammatorische Zytokine und Medikamente werden diskutiert.

In einer prospektiven Studie untersuchten wir Patienten mit septischem Schock der Anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Ulm. Vierzehn der 43 CMV-seropositiven Studienpatienten ohne immunsuppressive Therapie entwickelten in den ersten zwei Wochen nach Beginn des septischen Schocks eine CMV-Reaktivierung mit positiver pp65-Antigenämie. Im Gegensatz zu Immunsupprimierten nach Transplantationen war die Antigenämie niedrig (Median 3 positive / 500 000 Zellen) und die aktive Infektion sistierte ohne antivirale Therapie. Interessanterweise entwickelte der Großteil der Patienten parallel zur aktiven CMV-Infektion eine aktive HSV-Infektion, die durch Virusisolierung aus Trachealsekret nachgewiesen wurde. Typische respiratorische Viren wie z. B. RSV, Parainfluenza- oder Adenoviren wurden dagegen nicht isoliert.

Zeitgleich untersuchten wir die Bedeutung zellulärer Immunfunktionen für die CMV-Reaktivierung und für den Verlauf der aktiven CMV-Infektion. CMV-reaktive CD4+ T-Helfer-1-Zellen (Th1) konnten bei 70 % der Patienten mit CMV-Reaktivierung bereits zu Beginn des

septischen Schocks nachgewiesen werden, bei Patienten ohne CMV-Reaktivierung dagegen nur bei 40 %. Im klinischen Verlauf kam es bei Patienten mit CMV-Reaktivierung zu einem signifikanten Anstieg CMV-reaktiver Th1-Zellen (0,52–4,5 %;  $p = 0,0012$ ), aber nicht bei Patienten ohne CMV-Reaktivierung (0,08–0,39 %;  $p > 0,05$ ). Wir konnten damit erstmals zeigen, dass nicht die Immunsuppression selbst für CMV-Reaktivierungen verantwortlich ist. Vielmehr müssen andere Faktoren der Sepsis, z. B. pro-inflammatorische Zytokine die CMV-Reaktivierung begünstigen; dies muss jedoch in weiterführenden Untersuchungen noch gezeigt werden.

Die antivirale Immunität scheint dagegen im Anschluss an das Reaktivierungsereignis, sprich, bei der Überwindung der aktiven CMV-Infektion besonders wichtig zu sein. Wir gehen davon aus, dass der Anstieg CMV-reaktiver T-Zellen für die Beendigung der aktiven CMV-Infektion verantwortlich ist.

Die Mortalität war nach aktiver CMV-Infektion nicht signifikant erhöht (43 % vs. 34 %;  $p = 0,0154$ ); die Morbidität gemessen an Verweildauer auf Intensivstation (42,5 vs. 19 Tage;  $p = 0,0089$ ) und Beatmungszeit (33,5

vs. 17 Tage) war dagegen bei Patienten mit aktiver CMV-Infektion signifikant erhöht, trotz Überwindung der aktiven CMV-Infektion ohne antivirale Therapie. Sowohl die virale Infektion der Lunge als auch die antivirale Entzündungsreaktion bei diesen nicht immunsupprimierten Patienten könnte für die verlängerte Beeinträchtigung der Lungenfunktion verantwortlich sein; diese Hypothese wird gestützt durch Ergebnisse eines Mausmodells zur Reaktivierung von murinem CMV.

Bei Transplantierten wurde die CMV-Morbidität und -Mortalität durch antivirale Medikamente, die als Prophylaxe oder Frühtherapie (präemptive Therapie) eingesetzt werden, signifikant reduziert. Bei Patienten mit Sepsis konnte gezeigt werden, dass eine klinisch manifeste Infektion häufig nicht mehr durch antivirale Therapie behandelt werden kann. Prospektive Frühinterventionsstudien (Prophylaxe oder präemptive Therapie) müssen in der Zukunft zeigen, ob die CMV-assoziierte Morbidität durch rechtzeitige virale Therapie mit Substanzen vermindert werden kann. Im Mausmodell konnte dies bereits gezeigt werden.

## Antiinfektiöse Therapie beim kritisch Kranken mit MODS – bewährte und neue Antibiotika

**Peter Kern**

Klinik für Innere Medizin III, Sektion Infektiologie und Immunologie, Universitätsklinikum Ulm

Beta-Laktam-Antibiotika mit breitem Spektrum führen nach wie vor die Hitliste der am meisten verordneten Antibiotika auch bei kritisch Kranken an. Diese Position beruht nach über 50-jähriger Anwendung auf der bisher unübertroffenen Kombination pharmakologischer Eigenschaften mit einer hohen antibakteriellen Aktivität, geringer Toxizität und der daraus abgeleiteten großen therapeutischen Breite. Klassiker der Breitspektrum-Beta-Laktame sind *Acylaminopenicilline*, meist in Kombination mit Beta-Laktamase-Inhibitoren, *Cephalosporine der 3. und 4. Generation* bzw. *Carbapeneme*. Antibiotika dieser Substanzgruppen bilden das Rückgrat der empirischen Therapie bei schwer kranken Patienten. Die Präferenz der initial gewählten Substanzgruppe erfolgt nach unterschiedlichen Kriterien. Klinisches Bild und weitere Kenntnisse zum Sepsis-Ursprung und zur Epidemiologie bilden zusammen mit der in Frage kommenden Antibiotika-Resistenz die wesentliche Entscheidungsgrundlage. Krankenhaus-spezifische Fakto-

ren wie vorgegebene Behandlungspfade, Adhärenz an Empfehlungen/Leitlinien von Fachgesellschaften, zunehmend auch Kostengesichtspunkte spielen eine Rolle bei der primären Auswahl. Aufgrund neuer Erkenntnisse haben sich die Kombinationspartner in den vergangenen Jahren geändert. Man ist abgekommen von der regelhaften Kombinationsbehandlung mit *Aminoglykosiden*, nachdem große Meta-Analysen keine Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Beta-Laktam-Antibiotika ergeben hatten. Lediglich bei hochgradigem Verdacht auf Infektionen mit *Pseudomonas*-Erregern wird derzeit diese Kombination noch empfohlen. Auch die *Makrolide* werden als Partner trotz guter antibakterieller Aktivität mit zusätzlichen Wirkungen gegen Legionellen, Mykoplasmen und Chlamydien immer seltener eingesetzt. In einem bestimmten Indikationsspektrum haben die Gyrasehemmer den Platz eingenommen. *Fluorchinolone* ha-

ben im ambulanten Bereich inzwischen Platz 4 der stärksten Verordnungsgruppe (nach Beta-Laktamen, Tetrazyklinen und Makroliden) erreicht und die Sulfonamide abgelöst. Leider hat die zunehmende Verordnung zu einem rapidem Resistenzanstieg vor allem bei Gram-negativen Erregern geführt. Auch im Intensivbereich werden Gyrasehemmer gerne empirisch als Kombinationspartner zu Beta-Laktam-Antibiotika verwendet. Dies erfolgt auf der Basis eines in vitro beobachteten Synergismus, nicht auf Basis klinischer Studien. Glykopeptid-Antibiotika bilden das bewährte Rückgrat einer Behandlung von Infektionen mit Gram-positiven Erregern. Auf Grund der klinischen Erfahrungen wird an dem in den 90er Jahren entwickelten und häufig evaluierten Konzept der Kombinationsbehandlung bei kritisch Kranken festgehalten.

Mit dem verbreiteten Antibiotikaeinsatz geht die Zunahme von Infektionen mit multiresistenten Erregern einher. Die Situation hat sich in der vergangenen Dekade zugespitzt. Gleichzeitig hat der Nachschub an neuen Substanzen aus dem Bereich der Antibiotika erheblich nachgelassen. Es sind nur einige Neu- und Fortentwicklungen hinzugekommen. *Ertapenem* ist ein neues Carbapenem-Antibiotikum mit langer Eliminationshalbwertszeit, dessen Aktivitätsspektrum dem der bewährten Penem-Antibiotika (Imipenem bzw. Meropenem) entspricht, das jedoch eine geringe Wirksamkeit gegenüber Enterokokken und Pseudomonaden aufweist. Somit kommt ein empirischer Einsatz bei kritisch kranken Patienten kaum in Frage. Auch stehen einige wenige neue Substanzen mit besonderer Wirksamkeit gegenüber Gram-positiven Erregern zur Verfügung. *Linezolid* aus der Klasse der Oxazolidinone ist gegen multiresistente Gram-positive Erreger wirksam. Die Verfügbarkeit einer parenteralen und oralen Darreichungsform hat die verstärkte Anwendung der Substanz be-

schleunigt und trägt zu den gestiegenen Verbrauchskosten bei. Für den ambulanten Sektor wurde in der Klasse der Makrolid-Lincosamid-Ketolid-Streptogramin-B-Antibiotika *Telithromycin* entwickelt. Das Präparat ist gegen Makrolid-resistente Pneumokokken wirksam. Mit *Daptomycin* wurde kürzlich ein in den 80er Jahren entwickeltes Antibiotikum zur Behandlung komplizierter Haut- und Weichteilinfektionen beim Erwachsenen eingeführt. Die Entwicklung wurde vor vielen Jahren wegen seiner schlechten Verträglichkeit zurückgestellt. Heute scheint das Risiko eher vertretbar, zumal der Bedarf an wirksamen Substanzen für Problemkeime im Gram-positiven Bereich dringlicher ist denn je. Daptomycin wirkt konzentrationsabhängig bakterizid und bietet Alternativen für Indikationen, für die bislang nur bakteriostatisch wirkende Antibiotika zur Verfügung standen. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Daptomycin bei der Behandlung von *S. aureus*-Bakteriämie oder der Rechtsherz-Endokarditis gegenüber bewährten Präparaten gleichwertig war. Inwieweit sich auch gegenüber dieser Substanz rasch Resistenzen ausbilden werden, wird zu prüfen sein. Eine weitere Neuentwicklung ist das Antibiotikum *Tigecyclin*. Es ist ein erster Vertreter aus der von den Tetrazyklinen abgeleiteten Antibiotika-Klasse der Glycylcycline. Indikationen sind schwere Haut- und Weichteilinfektionen sowie komplizierte intraabdominelle Infektionen. Die Substanz wirkt wie Tetrazykline bakteriostatisch. Das Wirkspektrum umfasst Gram-positive, -negative und atypische Erreger mit einer Wirkungslücke bei *Pseudomonas aeruginosa*. Wichtig ist die Wirksamkeit gegen multiresistente Erreger, wie Methicillin-resistente Staphylokokken, Vancomycin-resistente Enterokokken und Breitspektrum-Beta-Laktamase-bildende Klebsiellen. Weitere Innovationen in der antibiotischen Therapie kritisch kranker Patienten werden mit Spannung erwartet.

## V Pharmakotherapie der Sepsis

### Leitliniengerechte Sepsis-Therapie – viel Konsens, wenig Evidenz

Lothar Engelmann

Einheit für Multidisziplinäre Intensivmedizin, Universitätsklinikum Leipzig A. ö. R.

Die Sepsis ist ein klinisches Syndrom einer durch Infektion ausgelösten systemischen inflammatorischen Reaktion des Wirtsorganismus, die durch kontinuierliche oder periodische Invasion pathogener Mikroorganismen oder deren toxische Produkte bzw. Produkte der inflammatorischen Reaktion unterhalten wird und entweder zum Überwinden der Infektion oder zum Tod des Wirtsorganismus durch Multiorganversagen führt. Infektion und systemische Inflammation sind die beiden Seiten der Sepsis. Die Infektion wird bestimmt von der Erregerart, dem Infektionsort und der Intensität der Schädigung, die systemische Inflammation von der genetischen Konstitution und der Immunkompetenz des Patienten, dessen physiologischen Reserven und dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns [1]. Die Vielzahl und die Interaktion der Variablen im dynamischen pathophysiologischen Prozess entziehen das Geschehen dem Erkenntnisprozess des Einzelnen, und genauso sieht die klinische Praxis aus.

In einer Studie „of doctor's knowledge about sepsis“ definieren nur 22 % der befragten Intensivärzte die Sepsis nach ACCP/SCCM-Kriterien und gar nur 5 % der anderen Ärzte. Dabei ist Sepsis ein Krankheitsbild, das alle Fachgebiete berührt, in Deutschland zu jährlich 150 000 Erkrankungen führt und eine Sterblichkeit von 54 % besitzt [2, 3, 4]. In Deutschland sind es schon 56,6 % der Intensivärzte, die sich der ACCP/SCCM-Kriterien bedienen, aber 81,5 % halten eine positive Blutkultur für das essenzielle diagnostische Kriterium und 96,5 % meinen, ihre klinischen Erfahrungen wären diagnostisch ausreichend [5]. Nicht genug der Irrtümer im diagnostischen Bereich. Auch bei den neuen therapeutischen Ansätzen meinen 91,6 % der befragten Intensivstationsleiter, die neuen Konzepte umzusetzen. Ein Audit am Krankenbett ergab aber, daß die Konzepte nur bei 4,2 % umgesetzt werden [6].

Der Gesetzgeber tut Recht daran, wenn er Leitlinien für jene Erkrankungen fordert, „bei denen Hinweise auf unzureichende oder fehlerhafte Versorgung bestehen und deren Beseitigung die Morbidität und Mortalität der Bevölkerung nachhaltig beeinflussen kann“ (BGBL.

I S. 2626 vom 22. Dezember 1999). Leitlinien sollten den Rahmen abstecken, in dem sich ärztliches Handeln vollziehen sollte, so auch bei der Sepsis. Die Intensivmedizin in Leitlinien zu pulverisieren wird allerdings an der Sache vorbeigehen. Gerade in der Intensivmedizin, und die Sepsis ist dafür ein klassisches Beispiel, muss die Behandlung an den Zustand des jeweiligen Patienten angepasst werden, und damit muss sie auch außerordentlich individuell sein. Diagnostik und Therapie sollten im Spagat zwischen Leitlinie und Individualität erfolgen. Insofern ist es für die Sepsis-Behandlung durchaus akzeptabel, dass viel Konsens besteht, aber im Moment wenig Evidenz vorhanden ist. Wenn keine Studienergebnisse vorliegen, ist auch Konsens Evidenz. Dennoch, das Umsetzen der Inhalte der Sepsis-Leitlinie wird die Sterblichkeit bei Sepsis deutlich senken.

Aber – vieles in der Therapie der Sepsis wird konsensbasiert bleiben, auch deshalb, weil Evidenz Statistik an der Gesamtheit, aber der Patient nicht Gesamtheit, sondern eben Individuum ist. Was uns nicht davon abhalten sollte, konsensbasierte Therapien in Studien zu hinterfragen. Aber es macht keinen Sinn, Expertenmeinungen zu Detailfragen zu höheren Evidenzgraden bringen zu wollen und dabei in Studienkonzepten soviel „Designbereinigung“ betreiben zu müssen, dass die Aussage an der Praxis dann vorbeigeht.

Die Sepsis-Leitlinie [7] enthält 95 Empfehlungen, davon 9 Grad-A-, 21 Grad-B-, 18 Grad-C-, 8 Grad-D- und 39 Grad-E-Empfehlungen.

Von den 9 Grad-A-Empfehlungen sind 6 befürwortend und 3 ablehnend. Abgelehnt werden die hochdosierte Glukokortikoidtherapie, die Dopamingabe und die NO-Inhalation. NO aber wird in den Zentren, die sich mit dem Lungenversagen, auch im Rahmen der Sepsis, befassen, als ultima-ratio-Maßnahme eingesetzt werden, um die lebensbedrohende Hypoxämie zu beherrschen. Obwohl keine Letalitätssenkung unter NO-Inhalation nachgewiesen wurde, konnte aber eine bessere Oxygenierung erreicht werden [8]. Quintessenz: Man kann nicht nur an Sterblichkeitssenkung messen, auch die Symptombesserung kann ein wesentliches Ziel sein.

**Tab. 1: Die Evidenzgrade der therapeutischen Empfehlungen in der Sepsis-Leitlinie.**

Evidenz Empfehlung	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	IIc	IIIa	IIIb	IV	V
Grad A	2	3								
Grad B	1	7	5		1					
Grad C				3	9					
Grad D								4		
Grad E										32

In den letzten Jahren wurde die initiale kreislaufstabilisierende Therapie nach Rivers [9] eingeführt. In der Gesamtheit ihrer Komponenten erreicht sie den Empfehlungsgrad B. In der Sepsis-Leitlinie werden allerdings die Komponenten getrennt, aber alle mit einem Evidenzgrad I dargestellt. In der Studie war aber der komplexe Ansatz und nicht die Einzelkomponente untersucht worden. Der Empfehlungsgrad B (Evidenzgrad Ib) für die „low tidal volume“-Beatmung empfiehlt ein Tidalvolumen von 6 ml/kg ideales Körpergewicht. Die zugrunde liegende Studie hat aber nur 12 gegen 6 ml/kg verglichen und letztere als signifikant letalitätssenkend erkannt [10]. Mittlerweile ist das gleichzusetzen dem Amen in der Kirche. Aber, physiologisch begründet, schaden wir wahrscheinlich Patienten, wenn wir sie bei einer schweren Lungenschädigung mit 6 ml/kg statt mit geringeren Tidalvolumina beatmen.

Mit dem Empfehlungsgrad B findet sich die intensivierte Insulintherapie in der Sepsis-Leitlinie. Die Empfehlung beruht auf einer Ib-Evidenz nach der van den Berghe-Studie an postoperativen Patienten [11]. Ob die Daten für septische Patienten ebenso zutreffend sind, ist weiterhin offen, obwohl inzwischen die Studie zu nicht-operativen Patienten vorliegt, in der Patienten mit einer ICU-Liegedauer > 3 Tage durch eine bessere Überlebenschance profitieren [12]. Ein Nachweis zur Wirksamkeit bei Sepsis liegt immer noch nicht vor. Wurde die Leitlinie mit zu heißer Nadel gestrickt?

Untersucht man die Evidenzen, die hinter den 9 Grad-A-Empfehlungen stehen, so beziehen sich die 5 Ia-Evidenzen 3-mal auf prophylaktische Aspekte (enterale Ernährung, Immunonutrition, selektive Darmdekontamination) und nur 2-mal auf therapeutische Aussagen, und die sind Nebenschauplätze (Favorisierung von Fluconazol gegenüber Amphotericin bei immun-kompetenten Patienten mit Candidämie und die Tatsache, dass mit Dopamin keine Nephroprotektion möglich ist). Mit welchen Evidenzgraden therapeutische Empfehlungen ausgesprochen wurden, zeigt Tab. 1.

Es bleibt also nur zu bestätigen, dass wir in Sachen Sepsis wenig Evidenz, aber viel Konsens haben. Dennoch haben die wenigen Evidenzen maßgeblich dazu beigetragen, das ärztliche Denken und Handeln zu ordnen. Eine Menge ist weiterhin zu tun. Die Gefahr besteht darin, Evidenzen „herbeizuorganisieren“, wo keine organisierbar sind. Mit dem Blick auf die verfügbaren Evidenzen wird auch weiterhin die klinische Erfahrung derjenigen gefragt sein, die Patienten mit Sepsis behandeln.

## Literatur

- [1] Mehrotra, R., De Gaudino, R., Palazzo, M., Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med.* **30**, 2145 (2004)
- [2] Poeze, M., Ramsay, G., Gerlach, H. et al., An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception of sepsis. *Crit. Care* **8**, R409 (2004)
- [3] ACCP/SCCM Consensus Conference Committee, Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* **20**, 864 (1992)
- [4] Reinhart, K., Brunkhorst, F. M., Sepsis-Leitlinien 2006 – nun auch umsetzen. *Intensivmedizin* **43**, 365 (2006)
- [5] Brunkhorst, F. M., Engel, C., Stüber, F. et al., Diagnostic criteria for severe sepsis and septic shock: A representative survey among German ICU physicians – Results from the German Prevalence Study. *Infection* **33** (Suppl. 1), 47S (2005)
- [6] Brunkhorst, F. M., Engel, C., Jaschinsky, U. et al., Treatment of severe sepsis and septic shock in Germany: the gap between perception and practice – Results from the German Prevalence Study. *Infection* **33** (Suppl. 1), 49 (2005)
- [7] Reinhart, K., Brunkhorst, F. M., Bloos, F. et al., S2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. AWMF-Leitlinien-Register Nr.079/001 (2006)
- [8] Lundin, S., Mang, H., Smithies, M. et al., Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. *Intensive Care Med.* **25**, 911 (1999)
- [9] 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.* **345**, 1368 (2001)
- [10] ARDS Network Trial, Ventilation with lower tidal volume as compared with traditional volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1301 (2000)
- [11] Van den Berghe, G., Wouters, P. J., Weekers, F. et al., Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1359 (2001)
- [12] Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G. et al., Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N. Engl. J. Med.* **354**, 449 (2006)

## Pro-Inflammation und Immunparalyse – therapeutisch angebar?

Hans-Dieter Volk<sup>1</sup>, Christian Meisel<sup>1</sup>, Conny Höflich<sup>1</sup>, Heidrun Zuckermann-Becker<sup>2</sup>,  
Claudia Spies<sup>3</sup> und Petra Reinke<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institut für Medizinische Immunologie, CCM, Charité Universitätsmedizin Berlin

<sup>2</sup> Abteilung für Chirurgie, CCM, Charité Universitätsmedizin Berlin

<sup>3</sup> Abteilung für Anaesthesiologie, CCM, Charité Universitätsmedizin Berlin

<sup>4</sup> Abteilung für Nephrologie und Internistische Intensivbehandlung, CVK, Charité Universitätsmedizin Berlin

Infektionen bestimmen wesentlich den Verlauf intensivmedizinischer Patienten nach großer Chirurgie, Trauma, Verbrennung und Schlaganfall. Die posttraumatische Immundepression korreliert eng mit dem Risiko von Intensivpatienten, Infektionen zu entwickeln; und wenn die Patienten bereits an einer Sepsis leiden, so ist eine Immundepression mit einem fatalen Verlauf assoziiert. Dies erklärt, warum viele Studien, die unselektiert anti-inflammatorische Prinzipien bei Sepsis-Patienten geprüft haben, keinen signifikanten Erfolg gezeigt haben. Umgekehrt ist aber auch ein unselektierter Einsatz immunstimulierender Medikamente wenig sinnvoll oder gar gefährlich. So wie man Blutdruck oder Blutzucker nie ohne Messung der adäquaten Zielparame- ter therapeutisch angehen würde, so ist es auch wenig sinnvoll, immunmodulatorische Substanzen ohne Immunmonitoring einzusetzen, was bisher leider die Regel war. Die Entwicklung gut standardisierter Bio- marker für die Einschätzung der Immunkompetenz ist in den letzten Jahren wesentlich vorangeschritten. Die Immundepression nach Trauma, Operationen etc. ist klar definierbar durch die flowzytometrische Messung der HLA-DR-Antigenexpression auf zirkulierenden Monozyten sowie die ex vivo LPS-induzierte TNF-alpha- Sekretion im Vollbluttest. Multicenterstudien haben die gute Vergleichbarkeit der Datenanalysen mit den neu

entwickelten Tests belegt. Die Extremform der Im- mundepression, die „Immunparalyse“, ist durch eine Hemmung der HLA-DR+ Monozyten auf < 10 000 Mole- küle/Zelle und der ex vivo TNF-Sekretion auf < 300 pg/ ml charakterisiert.

In Pilotstudien konnten wir den Nutzen dieser Bio- marker für das Monitoring immunmodulierender Stu- dien zeigen (IFN-gamma, GM-CSF, Plasmapherese, Im- munabsorption, Absetzen eventueller Immunsuppres- sion).

Funktionelle und molekulare Studien haben uns zu- nehmenden Einblick in die Mechanismen der „Immun- paralyse“ vermittelt und damit neue Ansatzpunkte auf- gezeigt. So konnte z. B. ein Therapiekonzept entwickelt und erprobt werden, das auf der Eliminierung endoge- ner und exogener pro-inflammatorischer Faktoren mit- tels spezifischer Immunabsorption beruht. Wie in einer Pilotstudie gezeigt wurde, wird durch die selektive Eli- minierung dieser Faktoren (LPS, IL-6, C5a) ihr Impact auf die Entwicklung einer gegenregulatorischen „Im- munparalyse“ vermindert, das Immunsystem erholt sich und die septischen Patienten können ihre Infektion besser kontrollieren.

Künftige Sepsis-Studien sollten aus unserer Sicht un- bedingt mit Biomarker-Analysen kombiniert werden.

# Erfolge und Misserfolge gerinnungsaktiver Substanzen als Sepsis-Therapeutika

Christian J. Wiedermann

Südtiroler Zentralkrankenhaus und Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Innsbruck, Bozen (Italien)

## Einleitung

Eine ganze Reihe von Gerinnungsauffälligkeiten sind bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock beobachtet und beschrieben worden. Die mit der septischen Entzündung verbundene Aktivierung von Gerinnungsvorgängen unter gleichzeitigem Verbrauch endogener Antikoagulantien bildete die Grundlage für klinische Studien, in denen endogene Antikoagulantien therapeutisch verabreicht wurden, um mit der Gerinnungsbeeinflussung auch die Sepsis zu kurieren.

## Protein C und aktiviertes Protein C

Einzelne Berichte über die erfolgreiche Substitution von Protein C-haltigem Plasmakonzentrat bei der Purpura fulminans bildeten das Rationale für die Entwicklung eines rekombinanten Protein C – in einem zweiten ex-vivo-Schritt mittels Rinderthrombin aktiviert (Drotrecogin alfa aktiviert), das in der multizentrischen PROWESS-Studie Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock verabreicht wurde. In der Studie waren 1690 Patienten für eine 96-stündige Infusion von Drotrecogin alfa oder Plazebo innerhalb von 24 h nach erstmaliger Feststellung von septischem Organversagen randomisiert und innerhalb von 48 h behandelt worden. Von Patienten mit Nierenversagen waren nur jene mit akutem, nicht aber jene mit chronischem Nierenversagen rekrutiert worden. Folgende Ergebnisse waren gesehen worden:

Die Mortalität am Tag 28 war signifikant erniedrigt (24,7 vs. 30,8 %). Schwere Blutungen inklusive fatale intrakranielle Blutungen waren in der Drotrecogin alfa-Gruppe häufiger. Post-hoc-Analysen zeigten, dass der Benefit in der Gruppe der am schwersten Kranken größer war, definiert mit einem APACHE II Score von  $\geq 25$ . Die Analyse der sekundären Endpunkte zeigte, dass mit Drotrecogin alfa weniger oft multiples Organversagen und eine raschere Erholung des Herz- und Lungenversagens gesehen wurde.

Die Interpretation der Ergebnisse von PROWESS fällt schwer, weil nach Rekrutierung von 720 Patienten das Studienprotokoll geändert worden war, indem metastatische Malignome, Pankreatitis und die meisten Organtransplantationen ausgeschlossen wurden. Außerdem

war die Zelllinie, mit der das rekombinante Protein C hergestellt wurde, während der Studie gewechselt worden.

Eine einarmige, offene Nachfolgestudie mit den zuletzt bei PROWESS geltenden Einschlusskriterien (ENHANCE) beschrieb die gleiche Tag-28-Mortalität mit Drotrecogin alfa (24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pro Stunde für 96 h) wie PROWESS. Zudem wurde gesehen, dass jene Patienten, bei denen der Therapiebeginn zwischen 0 und 24 h nach Feststellung des ersten Sepsis-induzierten Organversagens lag, eine geringere Mortalität hatten als jene, bei denen später begonnen wurde (22,9 vs. 27,4 %).

Die Verwendung des APACHE II Scores als Kriterium für eine Therapieentscheidung ist gelegentlich problematisch, weil sich die verwendeten Parameter innerhalb kurzer Zeit stark ändern können. Als Ergebnis der Studien und Post-hoc-Analysen hat die Surviving Sepsis Campaign Drotrecogin alfa für Patienten mit septischem Schock empfohlen oder mit schwerer Sepsis und hohem Sterberisiko, das als APACHE II Score  $> 25$ , multiples Organversagen oder Sepsis-induziertes ARDS definiert ist.

Ob Drotrecogin alfa bei weniger schwerer Sepsis wirksam und sicher ist, war in mehreren Studien getestet worden. Die größte Studie war ADDRESS, in der Patienten mit schwerer Sepsis und niedrigem Sterberisiko evaluiert wurden (definiert als APACHE II Score  $< 25$  oder Einorganversagen). Ursprünglich sollten 11 000 Patienten innerhalb von 48 h nach Feststellung des ersten Organversagens entweder Drotrecogin alfa (24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pro Stunde für 96 h) oder Plazebo erhalten. Die Studie wurde aber nach 2600 Patienten gestoppt mit der Begründung, dass es trotz der großen geplanten Patientenzahl nicht möglich sein würde, bei der Niedrigrisikogruppe eine Mortalitätsreduktion zu beweisen. Tag-28-Mortalität und die Krankenhaussterblichkeit waren in beiden Behandlungsgruppen gleich; Patienten, die Drotrecogin alfa erhielten, hatten aber signifikant mehr Blutungskomplikationen (3,9 vs. 2,2 %). Daraus wurde abgeleitet, dass Drotrecogin alfa in der Behandlung der Sepsis mit niedrigem Sterberisiko keine Rolle spielen soll.

Auch zur Behandlung der Sepsis bei Kindern wurde ein große Studie mit Drotrecogin alfa durchgeführt und

vorzeitig abgebrochen, weil keine Wirksamkeit hinsichtlich des Sterblichkeitsendpunkts, aber vermehrt Blutungen, besonders intrakranielle, bei Säuglingen vor dem 60. Lebensstag gesehen wurden.

Der Stellenwert von Drotrecogin alfa beim Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) ist unklar, weil bisher lediglich einzelne Fallberichte zur Pankreatitis vorliegen, jedoch keine kontrollierten Studien.

## Antithrombin

Antithrombin (früher als Antithrombin III bezeichnet) war in einer doppelt verblindeten Studie an Patienten mit septischem Schock getestet worden, ohne dass ein klarer Benefit zu sehen war. Postoperativ doppelt-blind erhielten 120 postoperative oder septische Patienten mit Kreislauf- oder Lungenversagen 5 Tage lang Antithrombin oder Placebo. Bei allen Patienten lag der initiale Antithrombinspiegel  $< 70\%$ . Es konnte kein Überlebensunterschied errechnet werden. Allerdings waren die beiden Untersuchungsgruppen nicht ausgewogen, und nach statistischer Korrektur dieses unterschiedlichen Ausgangsrisikos war es möglich, eine Mortalitätsreduktion durch Antithrombin-Gabe zu zeigen.

Dieser Behandlungsvorteil wurde jedoch in einer nachfolgenden großen Studie an 2314 randomisierten Erwachsenen mit schwerer Sepsis nicht bestätigt. Die Mortalität war an den Tagen 28, 56 und 90 nicht unterschiedlich. In der Subgruppe von Patienten, die nicht gleichzeitig mit dem Antithrombin oder Placebo prophylaktisches Heparin erhielten, war eine statistisch nicht signifikante Mortalitätsreduktion gesehen worden (38 vs. 44 %). Die Kombination von Antithrombin mit Heparin erhöhte das Blutungsrisiko und reduzierte die Wirksamkeit. Bereits im Tierversuch war gesehen worden, dass Heparin die günstige Wirkung von Antithrombin auf die Mikrozirkulation in der Sepsis schwächt. Post-hoc-Analysen haben gezeigt, dass die Wirksamkeit von Antithrombin auch von der Erkrankungsschwere der Patienten (vorhergesagte Mortalität zwischen 30 und 60 % nach SAPS II Score) und dem Vorhandensein einer septischen Gerinnungsstörung (disseminierte intravaskuläre Gerinnung nach dem ISTH Score) abhängen dürfte. Weil diese Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten jedoch nur aus Post-hoc-Analysen stammen, randomisierte, kontrollierte Studien jedoch negativ ausgingen, wird die Antithrombin-Gabe bei schwerer Sepsis vielerorts als experimentell angesehen.

## Tissue factor pathway inhibitor

Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) ist ein endogener Serinproteasen-Inhibitor, der die Aktivierung der Gerinnungskaskade durch Gewebsthromboplastin hemmen kann. Rekombinanter TFPI (Tifacogin) ist für die Behandlung der Sepsis entwickelt und klinisch getestet worden. Trotz vielversprechender erster Ergebnisse in

Phase-I- und -II-Studien blieb die große Phase-III-Multizenterstudie ohne positives Behandlungsergebnis für Tifacogin im Vergleich zu Placebo (OPTIMIST-Studie). Es waren über 1700 Patienten mit schwerer Sepsis und einer leichten Koagulopathie (INR  $> 1.2$ ) eingeschlossen worden. Eine kleine Subgruppe von 200 Patienten hatte INR  $< 1.2$ ; in einer Subgruppenanalyse zu diesen Patienten konnte die Tifacogin-Therapie die Mortalität senken. Eine mögliche Erklärung, warum die OPTIMIST-Studie negativ ausgefallen ist, könnte wieder sein, dass die gleichzeitige nicht kontrollierte prophylaktische Heparin-Gabe gestört hat.

## Schlussfolgerungen

Bisher ist es für keine der möglichen Gerinnungsbehandlungen gelungen, die Indikation bei der schweren Sepsis und dem septischem Schock zu sichern. Weder für Protein C, aktiviertes Protein C, Antithrombin oder TFPI noch für Heparine konnten jene Patientencharakteristika erarbeitet werden, für die Wirksamkeit und Sicherheit nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin etabliert wären. Subgruppen von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock könnten nach den Hypothesen aus Post-hoc-Analysen profitieren, wenn endogene Antikoagulantien therapeutisch verabreicht werden. Die therapeutische Effizienz hängt demnach in unterschiedlichem Ausmaß von Patientenfaktoren (Erkrankungsschwere, Dauer und Art der septischen Erkrankung, Art und Schwere der septischen Koagulopathie etc.) und pharmakologischen Faktoren (Dosis, Zeitpunkt und Dauer der Verabreichung, Begleittherapie etc.) ab, die nicht nur für Protein C, Tifacogin und Antithrombin noch besser untersucht werden müssen, sondern auch für das aktivierte Protein C, Drotrecogin alfa.

## Literatur

- Abraham, E., Laterre, P. F., Garg, R. et al., Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N. Engl. J. Med.* **353**, 1332 (2005)
- Abraham, E., Reinhart, K., Opal, S. et al., OPTIMIST Trial Study Group. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* **290**, 238 (2003)
- Baudo, F., Caimi, T. M., de Cataldo, F. et al., Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med.* **24**, 336 (1998)
- Bernard, G. R., Vincent, J. L., Laterre, P. F. et al., Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* **344**, 699 (2001)
- Hoffmann, J. N., Wiedermann, C. J., Juers, M. et al., Kyber Sept investigators. Benefit/risk profile of high-dose antithrom-

bin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Thromb. Haemost.* **95**, 850 (2006)

Kienast, J., Juers, M., Wiedermann, C. J. et al., KyberSept investigators. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* **4**, 90 (2006)

Warren, B. L., Eid, A., Singer, P. et al., KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* **286**, 1869 (2001)

Wiedermann, C. J., Clinical review: Molecular mechanisms underlying the role of antithrombin in sepsis. *Crit. Care* **10**, 209 (2006)

Wiedermann, C. J., Improvement in coagulation markers with antithrombin – beneficial in severe sepsis? *Crit. Care Med.* **32**, 1968 (2004)

Wiedermann, C. J., When a single pivotal trial should not be enough – the case of drotrecogin-alfa (activated). *Intensive Care Med.* **32**, 604 (2006)

Wiedermann, C. J., Hoffmann, J. N., Juers, M. et al., KyberSept Investigators. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. *Crit. Care Med.* **34**, 285 (2006)

Wiedermann, C. J., Kaneider, N. C., A meta-analysis of controlled trials of recombinant human activated protein C therapy in patients with sepsis. *BMC Emerg. Med.* **5**, 7 (2005)

Wiedermann, C. J., Kaneider, N. C., A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **17**, 521 (2006)

Wiedermann, C. J., Kaneider, N. C., Comparison of mechanisms after post-hoc analyses of the drotrecogin alfa (activated) and antithrombin III trials in severe sepsis. *Ann. Med.* **36**, 194 (2004)

Wiedermann, C. J., Keinecke, H. O., Juers, M. et al., Baseline severity of sepsis in subjects of the PROWESS and the KyberSept clinical trials on endogenous anticoagulants. *Shock* **25**, 657 (2006)

## Immunglobuline bei Antikörpermangelsyndrom – auch bei Sepsis?

Georg Kreymann

Klinik für Intensivmedizin, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf

Polyvalente Immunglobuline werden oft als adjuvante Therapie bei Sepsis oder septischem Schock eingesetzt, aber ihre Wirksamkeit steht immer noch zur Diskussion. Experimentell konnte gezeigt werden, dass polyvalente Immunglobuline die Opsonierung verbessern [1], dass sie die Komplementaktivierung verhindern [2], dass sie vor der antibiotikainduzierten Freisetzung von Endotoxin schützen [3] und dass sie Endotoxin [4] sowie eine große Zahl von Superantigenen [5] neutralisieren können.

Die klinischen Studien waren jedoch in den meisten Fällen nur an einer kleineren Zahl von Patienten durchgeführt worden und hatten meisten nicht die Power, signifikante Unterschiede aufzuzeigen. Von zwei Meta-Analysen der Cochrane Library war die eine [6] kritisiert worden, weil die Studie mit der höchsten Fallzahl nicht mit aufgenommen worden war, die andere [7] hatte in einer Untergruppe von vier „high quality“ Studien keinen Effekt gefunden.

Da seit der Publikation dieser Meta-Analysen fünf neuere Studien publiziert und dazu noch einige zusätzliche gefunden wurden, entschlossen wir uns zu einem neuen systematischen Review. Hierbei wurden die Daten für Erwachsene und Neugeborene getrennt ausge-

wertet, da sich deren immunologischer Status von Erwachsenen unterscheidet.

Insgesamt wurden 28 Studien an 2378 Patienten ausgewertet.

Fünfzehn davon wurden an 1492 Erwachsenen oder älteren Kindern durchgeführt. Der Schätzwert des aus allen Studien aggregierten Effektes auf die Mortalität war  $RR = 0,78$  (95 % CI 0,68–0,89,  $p = 0,0001$ )

Es fand sich eine signifikante Differenz ( $z = 1,98$ ;  $p = 0,44$ ) zwischen Studien, die mit einem IgA- und IgM-angereicherten Präparat (IgGAM) und denen, die nur mit einem IgG-haltigen Präparat durchgeführt wurden (Abb. 1). Für die IgGAM-Studien errechnete sich ein relatives Risiko von  $RR = 0,64$  (95 % CI 0,50–0,82), für die IgG-Studien betrug es  $RR = 0,85$  (95 % CI 0,73–0,99).

Dreizehn Studien wurden an 886 Neonaten durchgeführt, bei denen ebenfalls ein vermindertes relatives Risiko gefunden wurde ( $RR = 0,55$ ; 95 % CI 0,42–0,71,  $p < 0,00001$ ).

Auch hier fand sich ein Trend zugunsten der Therapie mit IgGAM im Vergleich zu IgG, der jedoch keine Signifikanz erreichte (Abb. 2). Die relativen Risiken betragen  $RR = 0,46$  (95 % CI 0,32–0,67) und  $RR = 0,65$  (95 % CI 0,45–0,95).

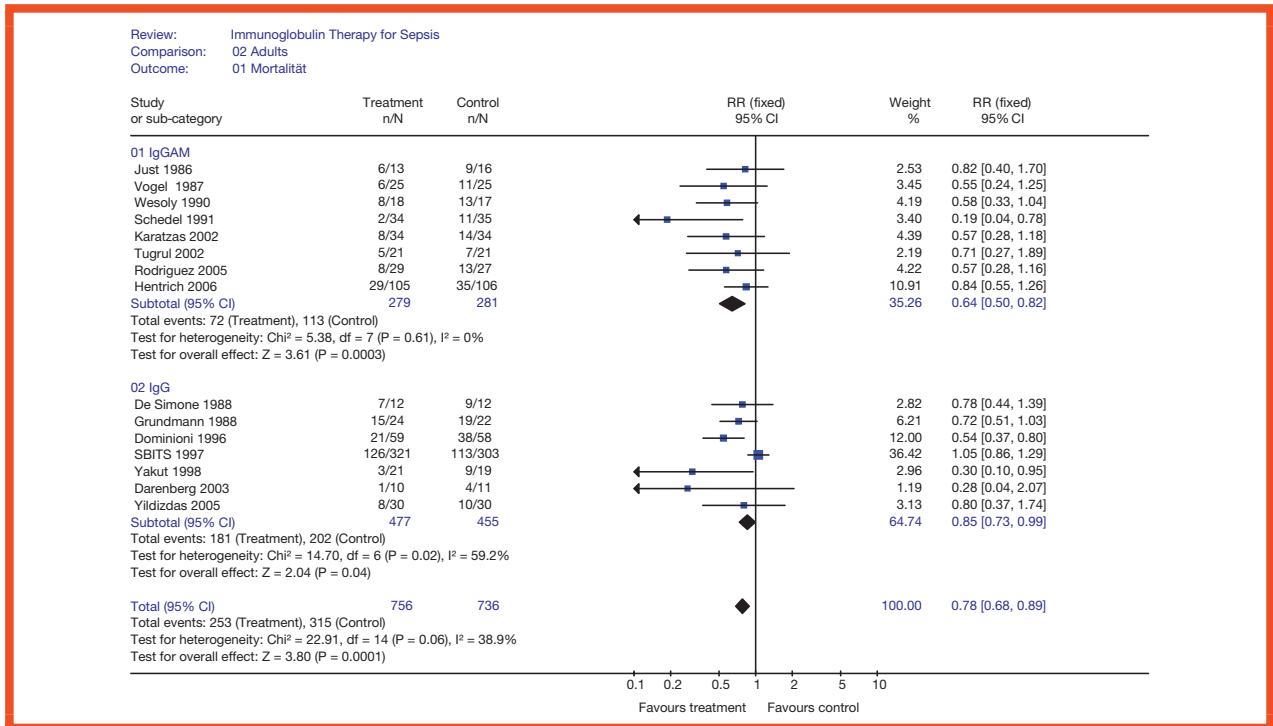


Abb. 1

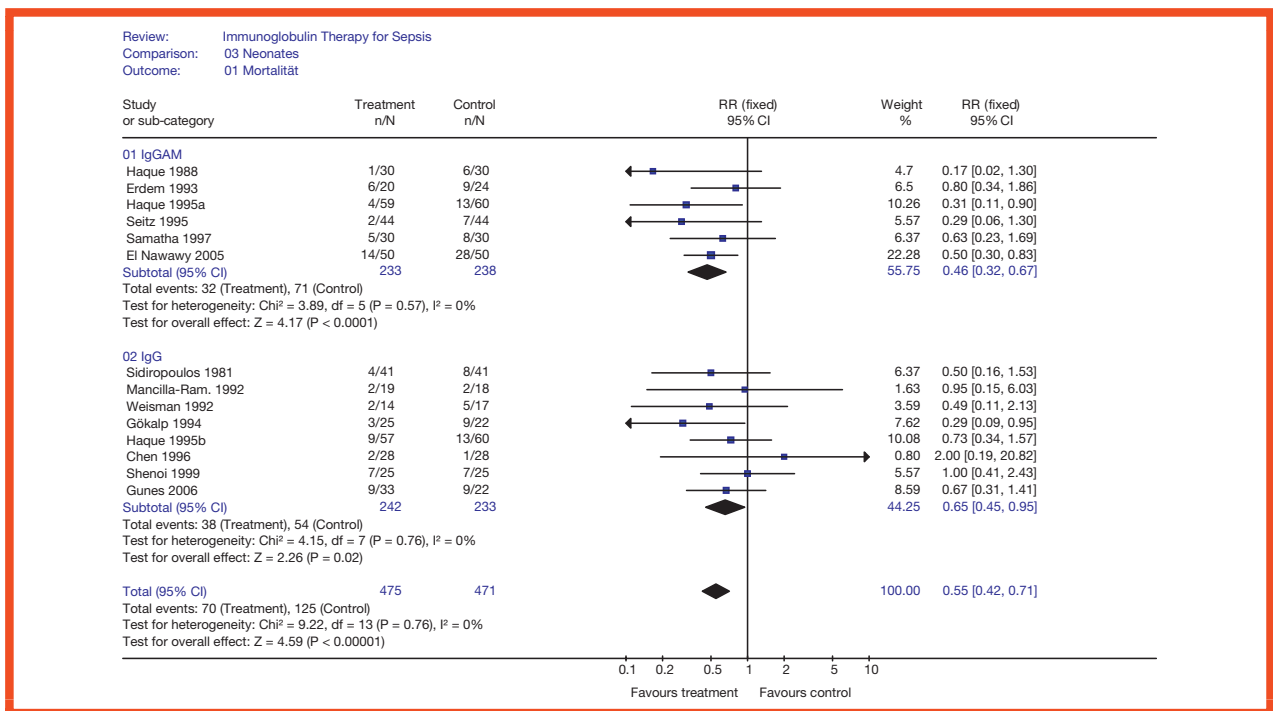


Abb. 2

Sensitivitätsanalysen mit Hilfe eines Random-Effect-Modells und einer Selektion von „high quality“ Studien bestätigten die Ergebnisse.

Zusammengefasst zeigen unsere Daten, dass mit Hilfe von polyvalenten Immunglobulinen – bei Erwachsenen präferentiell IgGAM – die Mortalität von Patienten mit einer Sepsis oder einem septischen Schock signifikant gesenkt werden kann.

## Literatur

- [1] Garbett, N. D, Munro, C. S., Cole, P. J., Opsonic activity of a new intravenous immunoglobulin preparation: Pentaglobin compared with Sandoglobulin. *Clin. Exp. Immunol.* **76**, 8 (1989)
- [2] Rieben, R., Roos, A., Muizert, Y. et al., Immunglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation. *Blood* **93**, 942 (1999)

[3] Oesser, S., Schulze, C., Seifert, J., Protective capacity of a IgM/IgA-enriched polyclonal immunoglobulin-G preparation in endotoxemia. *Res. Exp. Med.* **198**, 325 (1999)

[4] Berger, D., Schleich, S., Seidelmann, M. et al., Antiendotoxic therapy with polyclonal and polyvalent immunoglobulins: in vitro and in vivo studies. In: Faist, E., Meakins, J., Schildberg, F. W. (eds.), *Host defense dysfunction in trauma, shock and sepsis*, pp. 1163–1174. Springer Verlag, Berlin–Heidelberg (1993)

[5] Norrby-Teglund, A., Basma, H., Andersson, J. et al., Varying titers of neutralizing antibodies to streptococcal superanti-

gens in different preparations of normal polyspecific immunoglobulin G: implications for therapeutic efficacy. *Clin. Infect. Dis.* **26**, 631 (1998)

[6] Alejandria, M. M., Lansang, M. A., Dans, L. F. et al., Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD001090 (2000)

[7] Pildal, J., Gotzsche, P. C., Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin. Infect. Dis.* **39**, 38 (2004)

## VI Pharmakotherapie beim älteren, alten und sehr alten Intensivpatienten

### Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen beim geriatrischen Patienten

**Martin Wehling**

Institut für Klinische Pharmakologie, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim, Universität Heidelberg / AstraZeneca R&D, Mölndal (Schweden)

Die Verordnung von Arzneimitteln gehört zu den meist praktizierten therapeutischen Maßnahmen. In den Industrienationen sind die älteren Menschen (> 65 Jahre) die am stärksten wachsende Bevölkerungsgruppe. Beim älteren Patienten bestehen dabei häufig mehrere überlappende, oft chronische Krankheitsprozesse, die Indikationen zu lebensbegleitender Arzneimitteltherapie darstellen können (z. B. Herzschwäche, Bluthochdruck und Diabetes mellitus, aber auch psychiatrische Krankheitsbilder wie Demenz). Diese Vielfacherkrankungen können den behandelnden Arzt zu einer Vielfachmedikation (Polypragmasie) mit kaum vorhersagbaren Wechselwirkungen zwischen den Medikamenten veranlassen. Bei älteren Patienten treten dabei häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf als bei jungen. Dabei sind eine Fülle von Faktoren netzwerkartig am Zustandekommen von unerwünschten Wirkungen beteiligt, die altersbedingt zunehmen. Hierzu zählen Organfunktionsstörungen, Polypragmasie, Compliance (Therapietreue) -Störungen und andere Faktoren. Arzneimittelinduzierte Symptome sind kein seltener Grund für Krankenhauseinweisungen in der Geriatrie. Problematischerweise können diese Symptome als neue ei-

genständige Erkrankungen fehlinterpretiert werden und zu einer Ausweitung der Medikation führen. Z. B. wurde bei älteren Patienten unter Metoclopramid-Therapie, die parkinsonartige Nebenwirkungen auslösen kann, 3-mal so häufig eine Parkinson-Therapie begonnen wie in einem Vergleichskollektiv ohne Metoclopramid. Amerikanische Geriater haben eine Übersicht mit Medikamenten vorgestellt, deren Anwendung am alten Patienten als ungeeignet beurteilt wird bzw. die eine besondere Vorsicht erfordert. Dazu gehören z. B. langwirksame Benzodiazepine und bestimmte Antidepressiva.

Das ungeheure Ausmaß der Möglichkeiten, aber auch der „Bedrohung“ durch unsachgemäße Anwendung von Arzneimitteln soll durch folgende Zahlen belegt werden:

- Pro Jahr werden in Deutschland Arzneimittel im Wert von zuletzt 23 Mrd. € verkauft.
- Jeder über 60-Jährige wird im Durchschnitt mit 3 Arzneimitteln dauerhaft therapiert, ältere Patienten in der Notfallsituation sogar mit 4–8 Arzneimitteln.
- Die über 60-Jährigen machen 22 % der Bevölkerung aus, verbrauchen aber 54 % der Arzneimittel. Diese Gruppe ist also um den Faktor 2,4 überrepräsentiert.

Der sinnvolle Einsatz einer Arzneimitteltherapie erfordert immer auch eine realistische Einschätzung der Nutzen-Risiko-Relation. Diese Aussage wird klar in Anbetracht der Tatsache, dass allein in Deutschland jährlich bis zu 20 000 Patienten „an“ Pharmaka sterben, 7 % aller Todesfälle in kausalem Zusammenhang mit einer Arzneimitteleinnahme stehen und 20–25 % aller Krankenhausaufnahmen durch Arzneimittelnebenwirkungen zumindest mitverursacht sind.

## Nutzen-Risiko-Abwägung

Die Potenz moderner Arzneimittel ist immer in Relation zu den möglichen Risiken zu sehen. Die Forderung nach einer realistischen Nutzen-Risiko-Abwägung ist aber nicht unproblematisch, vor allem in Anbetracht der mangelhaften ärztlichen Aus-, Weiter- und Fortbildung in diesem leider zu wenig beachteten Gebiet der Medizin, der Pharmakotherapie. Nach eigenen Schätzungen beträgt der Anteil der arzneimittelbezogenen Ausbildung am Medizinstudium nur 6–10 % und kann somit als eine der Ursachen für das Wissensdefizit in diesem Bereich gesehen werden. In der Förderung dieser Lehrinhalte sollte daher eine vordringliche gesundheitspolitische Aufgabe im Sinne der ärztlichen Qualitätssicherung gesehen werden. Trotzdem sollte aufgrund der genannten Zahlen kein Nihilismus entstehen. Die positiven therapeutischen Möglichkeiten des großen Arzneimittelschatzes, den wir derzeit besitzen, waren noch nie so eindrucksvoll, so gut belegt und vielseitig wie heute. Folgendes Beispiel soll die Gefahr eines therapeutischen Nihilismus verdeutlichen. Immer wieder erschüttert ein vermeintlicher oder echter Pharmaskandal das Vertrauen in die Sicherheit von Arzneimitteln (wie kürzlich der Fall des Vioxx). In einem älteren Fall wurde für ein cholesterinsenkendes Statin, das Cerivastatin, eine Häufung von gravierenden und z. T. tödlich verlaufenden Rhabdomyolysen insbesondere an älteren Patienten beschrieben. Sogleich wurde (und wird!) der zu weitgehende Einsatz der anderen, langjährig an vielen Millionen Patienten erprobten Statine gerügt. Eine Verunsicherung bei Ärzten und Patienten war die Folge, und viele Patienten oder Ärzte setzten Statine, gleich welcher Art, einfach ab. In dieser emotionalen Diskussion war allerdings der gewaltige Fortschritt übersehen worden, der durch die Einführung dieser Substanzgruppe in die lipidsenkende Therapie erzielt werden konnte. Anhand einer einfachen Zahlenabschätzung lässt sich zeigen, dass diese Substanzen höchstens bei 1:100 000 Behandlungsjahren eine tödliche Nebenwirkung auslösen. Wahrscheinlich tritt eine solche sogar nur in einer Frequenz von 1:1 Million auf. Die sog. 4S-Studie zeigte jedoch, dass genau mit dieser Therapie in der Sekundärprävention (also nach Myokardinfarkt oder bei sicheren Zeichen der koronaren Herzerkrankung) auf 100 000 Behandlungsjahre 700 Patientenleben zu retten waren. Eine derartig günstige Risiko-Nutzen-Relation (schlechtestenfalls 1:700), die in-

zwischen in ähnlicher Weise auch gezielt für ältere Patienten belegt ist, weist sonst fast keine Intervention der gesamten Medizin auf, einschließlich einer einfachen Blinddarmoperation.

## Besonderheiten des Arzneimittelstoffwechsels beim alten Menschen

Die Nierenfunktion ist bei den meisten betagten Patienten eingeschränkt und damit hier eine regelhaft auftretende Besonderheit für den Arzneimittelstoffwechsel. Über die Cockcroft-Gault-Formel lässt sich die Nierenfunktion auch ohne aufwändige Parameter (z. B. Sammelurin) abschätzen. Darüber hinaus treten im Alter funktionell relevante Veränderungen im Magen-Darm-Trakt (herabgesetzte Kontraktionen, verzögerte Magenentleerung, erhöhter Magen-pH), in der Leber und bei den Transportproteinen für Arzneimittel im Blut auf (Abnahme Albumin, Zunahme  $\alpha$ 1-saures Antitrypsin). Generell nimmt im Alter das Körperfett auf Kosten des Körperwassers zu, wodurch sich Unterschiede in der Arzneimittelverteilung ergeben. Daraus resultieren größere Anteile ungebundener freier Arzneimittel.

## Veränderungen der Zielorgane im Alter

Darüber hinaus unterliegt die Wirkung von Arzneimitteln krankheits- und altersbedingten Veränderungen der End- oder Zielorgane. Sog. Arzneimittel-Krankheiten-Interaktionen können hieraus entstehen. Dass über die Nieren ausgeschiedene Arzneimittel bei Nierenschäden nicht oder nur eingeschränkt gegeben werden dürfen, gehört zum Grundwissen jedes Mediziners. Dass aber zahlreiche Arzneimittel selbst auch Nierenschäden hervorrufen können, die in der Folge auch für akute Vergiftungen verantwortlich sein können, wird viel zu wenig beachtet. In erster Linie sind hier Schmerz- oder Rheumamittel, sog. nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID), zu nennen, die gerade in Kombination mit anderen, die Nierenfunktion störenden Arzneimitteln wie ACE-Hemmern (Hochdruckmittel) zu akutem Nierenversagen führen können. Bei Hochdruckpatienten macht ein NSAID im Schnitt das Hinzufragen eines weiteren Hochdruckmittels erforderlich, da die Hochdrucktherapie insgesamt an Wirkung verliert. Ein anderer bekannter, aber häufig unbeachteter Zusammenhang besteht zwischen zahlreichen Arzneimitteln und der Auslösung bzw. der Verschlechterung eines Diabetes mellitus. Zu diesen Arzneimitteln gehören nicht nur reine  $\beta$ -Blocker und hochdosierte Thiazide („Wassertabletten“), sondern auch Glukokortikoide („Cortison“) und andere. Die besondere Empfindlichkeit des geschädigten, aber auch des alten Gehirns gegenüber Beruhigungs- und Schlafmitteln, Morphin und vor allem gegenüber Benzodiazepinen (paradoxe Reaktion!) sei hier ebenfalls als bedeutsame Arzneimittel-Krankheiten-Interaktion erwähnt.

## Arzneimittelinteraktionen im Alter

Ältere Patienten verlassen Notfalleinrichtungen häufiger mit potenziell interaktionsgefährdeten Kombinationen als junge Erwachsene (18 vs. 4 %). Trotz der oben beschriebenen Veränderungen der metabolischen Kapazität der Leber und der geringeren Clearingfunktion der Nieren lässt sich eine Häufung von Interaktionen allein aufgrund des Alters nicht feststellen; die erhöhte Interaktionsrate ist allein durch die hohe Medikamentenzahl bedingt. Besonders gefährliche Konstellationen involvieren Digoxin und orale Antikoagulantien, wie auch nichtsteroidale Antiphlogistika und orale Steroide.

## Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie im Alter

Hohes Alter an sich ist keine Kontraindikation für die Durchführung einer Arzneimitteltherapie. So ist immer wieder von einer „Altersgrenze“ für die Blutverdünnung z. B. mit Marcumar® zu hören: diese gibt es nicht, aber die Häufigkeit von Kontraindikationen (z. B. Sturzneigung) nimmt mit dem Alter zu. Besonders beim älteren Patienten sollte abgewogen werden, inwieweit er hinsichtlich seiner Symptomatik, seiner Lebensqualität und seiner Lebenserwartung von einer geplanten Therapie profitieren kann. Wenn z. B. Cholesterinsenker die Lebenserwartung um 30 % verlängern, bezieht sich das auf die altersabhängig noch verbleibende Lebenserwartung; diese beträgt beim 50-Jährigen noch etwa 35 Jahre, ihm können wir also ein ganzes Lebensjahrzehnt schenken; der 100-Jährige blickt noch auf eine Lebenserwartung von vielleicht einem Jahr, und entsprechend ist der Gewinn auf wenige Monate reduziert.

Nicht-medikamentöse Maßnahmen können die Arzneimitteltherapie auf wertvolle Weise ergänzen oder sogar ersetzen. Auf Medikamente mit zweifelhafter Wirkung sollte verzichtet werden, da jedes Arzneimittel die Gefahr birgt, neue unerwünschte Symptome hervorzurufen oder bestehende zu verstärken. Besonders im Hirn wirksame Arzneimittel sollten beim alten Patienten mit besonderer Vorsicht angewandt werden. Vor Beginn der Arzneimitteltherapie sollten individuell sinnvolle therapeutische Ziele, wie z. B. Zielwerte für das Cholesterin, aber auch Vorgaben für die Lebensqualität definiert werden.

Generell sollte mit Dosierungen etwa 50 % unterhalb der Erwachsenenstandarddosis begonnen werden („start low/go slow“). Solange keine unerwünschten Wirkungen auftreten, kann die Dosis bis zum Erreichen der

therapeutischen Ziele bzw. der Höchstdosis gesteigert werden. Auf ausreichende Wasserzufuhr ist zu achten, damit die kritische Nierenfunktion nicht noch durch die im Alter häufige Austrocknung weiter abnimmt. Das oft geringe Körpergewicht muss berücksichtigt werden!

Ältere Patienten, insbesondere im Hinblick auf die Einnahme zahlreicher Medikamente, haben oft Probleme, Arzneimittel verlässlich einzunehmen („Compliance“). Dies liegt neben Einschränkungen der Hirnleistung oft auch an banalen optischen Problemen, vor allem aber an fehlender Aufklärung und Hilfestellung. Daher ist eine praktische Anleitung und verständliche Aufklärung über Sinn und Gefahren der Therapie unter Einbindung der Angehörigen sehr wichtig; dass dies Zeit kostet, ist leider ein limitierender Faktor.

Die Besonderheiten in der Arzneimitteltherapie des alten Patienten sollten insgesamt jedoch nicht dazu verleiten, dieser hochrelevanten Zielgruppe hoffnungsvolle medikamentöse Therapieansätze vorzuenthalten. Wichtig ist es, sich auf essenzielle Therapien zu konzentrieren und somit die Zahl der Medikamente, wenn möglich zu vermindern. Aber die Behandlungen des Bluthochdrucks, der Cholesterinerhöhung sind inzwischen auch für ältere Patienten als äußerst erfolgreich belegt und sollten unter allen Umständen durchgeführt werden.

Generell sollte bei jedem Patienten, der mehr als 3 Medikamente einnimmt, ein Anfangsverdacht auf Übertherapie entstehen und jedes Medikament besonders kritisch geprüft werden.

Für die Notfallmedizin sind Listen zu vermeidender Arzneimittel erstellt worden (z. B. von Beers), die unter anderen Diazepam, Indometazin oder Promethazin enthalten; als Alternativen werden Meclizin, Ibuprofen und Metoclopramid empfohlen.

Leider fehlen in vielen Bereichen noch Studiendaten zur Arzneimitteltherapie älterer Patienten, da sie aus Zulassungsstudien für Arzneimittel häufig ausgeschlossen werden. Angesichts der großen zahlenmäßigen Bedeutung der älteren Patienten und der anspruchsvollen Therapiebedingungen ist dies ein gravierender Mangel, der energischer angegangen werden sollte.

Abschließend soll nochmals betont werden, dass jede Arzneimittelanwendung ein Individualexperiment darstellt, das trotz aller Informationen nur unter genauer klinischer Verlaufskontrolle sicher durchzuführen ist! Wer „scharfe“ Messer – und das sind viele der hochwirksamen modernen Medikamente – führen will, muss mit ihnen umzugehen lernen und sich der möglichen Gefahren bewusst sein.

# Besonderheiten bei älteren Intensivpatientinnen und Intensivpatienten

Ursula Müller-Werdan

Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale

## Epidemiologie der Sepsis im Alter, Demographie der Intensivmedizin, Outcome geriatrischer Patienten

Generell hat das mittlere Alter der Intensivpatienten über die Jahre zugenommen: fast zwei Drittel der Intensivbetten werden derzeit mit Patienten über 65 Jahren belegt (Nagappan und Parkin 2003; Destarac und Ely 2002). Diese Angaben unterschätzen vermutlich die Zahl an älteren (> 65 Jahre), alten (> 75 Jahre) und sehr alten (> 85 Jahre) Patienten, für die eine intensivmedizinische Behandlung indiziert wäre. Zudem zeigte eine große, prospektiv angelegte Beobachtungsstudie, dass ältere Intensivpatienten bei vergleichbarem Schweregrad der Erkrankung oft weniger aggressiv behandelt werden (geringere TISS Scores trotz höherer APACHE II Scores) (Castillo-Lorente et al. 1997). Die Ergebnisforschung (Hennessy et al. 2005) zum Outcome geriatrischer Intensivpatienten zeigt, dass in den meisten analysierten Studien das Alter nicht prädiktiv war für eine erhöhte ITS-Sterblichkeit. Die epidemiologische Studie von Angus belegte jedoch, dass nicht nur die Inzidenz, sondern auch die Letalität der Sepsis im höheren Alter zunimmt. Risikofaktoren im Alter sind neben der geänderten Immunfunktion ein reduzierter Allgemeinzustand durch Inaktivitätsatrophie und Sarkopenie der Muskulatur und Anorexie, reduzierte Organfunktionen, Komorbiditäten und Polypharmazie. Hinsichtlich der Lebensqualität nach einem Aufenthalt auf der Intensivstation waren die Ergebnisse uneinheitlich, wobei derzeit noch ein Konsens fehlt hinsichtlich der anzuwendenden Instrumente zur Messung der Lebensqualität, während die Scores für den Schweregrad der Erkrankung weitgehend vereinheitlicht angewendet werden.

## Reduzierte Organfunktionen

Die physiologische Alterung geht einher mit einer Erhöhung des Körperfettanteils und Verminderung des Körperwasseranteils, weswegen die Plasmaspiegel lipophiler Medikamente vermindert und die hydrophiler Medikamente erhöht sein können. Die enterale Resorption scheint prozentual unverändert, aber verlangsamt zu funktionieren. Sowohl die hepatische als auch die renale Funktion nehmen altersbezogen ab. So sinkt die glomeruläre Filtrationsrate ab dem 30. Lebensjahr jähr-

lich um etwa 1 %, auch die Urinkonzentrationsfähigkeit nimmt ab. Dabei kann das Serumkreatinin trotz verminderter Filtrationsrate normal sein aufgrund der im Alter oftmals vorliegenden Sarkopenie. Zur Abschätzung der Creatinin-Clearance im Alter wird allgemein die Formel nach Cockcroft und Gault empfohlen.

Das physiologische Herzaltern ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Ruheherzfrequenz und eine verminderte Belastungs-bezogene Herzfrequenz. Das Herzzeitvolumen in Ruhe ist normal, aber vermindert bei Belastung, auch die maximale Sauerstoffaufnahme bei Belastung ist vermindert.

## Autonome Dysfunktion

Charakteristisch für den Alterungsprozess ist eine Dysbalance von Sympathikus und Parasympathikus mit vermindertem Vagotonus und erhöhtem Sympathikotonus. Neben einer Erhöhung der Ruheherzfrequenz ist dies kenntlich an einer altersabhängig eingeschränkten Variabilität der Herzfrequenz. Der verminderte Vagotonus bewirkt eine hohe Empfindlichkeit älterer Patienten für anticholinerge Nebenwirkungen. Anticholinergika sollten daher beim geriatrischen Patienten möglichst vermieden werden.

## Immunseneszenz als Basis für eine erhöhte Infektanfälligkeit im Alter

Ältere Patienten sind stärker gefährdet als jüngere, an einer Infektion zu erkranken, bedingt durch die Alterung des Immunsystems (Immunseneszenz) und weitere Faktoren. Der Alterungsprozess nimmt unterschiedlichen Einfluss auf die natürliche Immunabwehr („innate immunity“) und das spezifische Immunsystem („acquired immunity“). Während das archaische System der natürlichen Immunabwehr im Alter erhalten bleibt oder sogar verstärkt basal aktiviert ist, verschlechtert sich die Funktion des evolutionär neueren, komplexeren Systems der erworbenen Immunität altersabhängig ganz erheblich (Franceschi et al.).

Komponenten der natürlichen Immunabwehr sind die Makrophagen und von ihnen sezernierte Mediatoren, natürliche Killerzellen und Komplement. Der gesteigerte basale Inflammationszustand im Alter zeigt

sich etwa durch eine Erhöhung der Blutspiegel für TNF- $\alpha$ , die löslichen TNF-Rezeptoren und das IL-6. Untersuchungen an Hundertjährigen zeigen, dass die Höhe der TNF- $\alpha$ -Spiegel mit dem Auftreten typischer Alterserkrankungen wie der Demenz korreliert, so dass die basale Immunaktivierung als eher nachteilig für den Organismus angesehen werden muss. Auch zeigen ältere Patienten trotz basal erhöhter TNF- $\alpha$ -Spiegel im Falle einer bakteriellen Infektion eine weniger effiziente Immunreaktion mit trägerem Anstieg der TNF- $\alpha$ -Blutspiegel und einem verzögerten Abfall im Krankheitsverlauf (Bruunsgaard et al. 2001). Evolutionstheoretisch betrachtet handelt es sich bei der altersabhängig erhöhten basalen Aktivierung der natürlichen Immunantwort um eine Reaktion auf den lebenslangen Antigenstress des Organismus.

Die spezifische Immunität mit der Fähigkeit zur klonalen Expansion und Gedächtnisbildung wird dagegen getragen durch CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten und B-Zellen. Die progrediente Verschlechterung der spezifischen Immunantwort zeigt sich neben der Infektgefährdung in der schlechteren Wirksamkeit von Impfungen bei älteren Menschen. Makroanatomisch fallen eine Rückbildung des Thymus und eine Schrumpfung von Knochenmark und Lymphgewebe auf. Der lebenslange, kontinuierliche Antigenstress führt dazu, dass im Alter die Zahl naiver T-Zellen erheblich abnimmt, während Memory Cells und zytotoxische Effektor-T-Zellen expandieren. Die T-Zell-Immunoseneszenz ist gekennzeichnet durch eine Expansion von T-Zell-Klonen zu Lasten des T-Zell-Repertoires bei einer insgesamt relativ hohen Zahl peripherer T-Zellen. Die alterstypischen T-Zell-Veränderungen treten bei den CD8+ Zellen deutlich früher und akzentuierter auf als bei den CD4+. Im Gegensatz zu den T-Zellen nimmt die Zahl peripherer B-Zellen altersabhängig stark ab. Unspezifische Antikörper sind im Blut zu Lasten spezifischer Antikörper erhöht. Insgesamt kommt es also im Alter zu einer Abnutzung der spezifischen Immunantwort.

## Klinische Manifestation der Sepsis im höheren Alter

Die Diagnose der Sepsis kann im höheren Alter erschwert sein. Die typischen klinischen Zeichen (Fieber oder Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe) können nur gering ausgeprägt sein oder ganz fehlen. Stattdessen kann sich die Sepsis als Schwäche, Krankheitsgefühl, Delir, Appetitverlust, Sturz oder Harninkontinenz manifestieren. Die üblichen Infektionsfoci sind bei älteren dieselben wie bei jüngeren Patienten. Obwohl das Alter ein wesentlicher Prädiktor der Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation ist, scheint die erhöhte Sepsis-Sterblichkeit überwiegend durch Komorbiditäten

bedingt zu sein, wie Neoplasien, chronische Lebererkrankungen oder Niereninsuffizienz und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen.

## Besonderheiten bei Frauen

Mehrere Beobachtungsstudien weisen auf einen Überlebensvorteil von Frauen bei schwerer Sepsis bzw. eine verminderte Inzidenz septischer Komplikationen nach Trauma hin. Dem könnte der sexuelle Dimorphismus der humoralen und zellulären Immunantwort zugrunde liegen, die bei Frauen und weiblichen Säugetieren verstärkt ist. Interessante neue Studien zeigen darüber hinaus, dass bestimmte Polymorphismen des TNF- und LBP-Genlokus nur bei Männern mit einer schlechteren Prognose der Sepsis assoziiert sind. Derzeit wird diskutiert, ob sich daraus die Notwendigkeit einer geschlechtsspezifischen Behandlung der Sepsis ableiten lässt.

## Literatur

- Bruunsgaard, H., Pedersen, M., Pedersen, B. K., Aging and pro-inflammatory cytokines. *Curr. Opin. Hematol.* **8**, 131 (2001)
- Castillo-Lorente, E., Rivera-Fernandez, R., Vazquez-Mata, G., Limitation of therapeutic activity in elderly critically ill patients. *Project for the Epidemiological Analysis of Critical Care Patients. Crit. Care Med.* **25**, 1643 (1997)
- Checkliste Geriatrie. Thieme Verlag, Stuttgart (2001)
- Destarac, L. A., Ely, E. W., Sepsis in older patients: an emerging concern in critical care. *Adv. Sepsis* **2**, 15 (2002)
- Franceschi, C., Valensin, S., Fagnoni, F. et al., Biomarkers of immunosenescence within an evolutionary perspective: the challenge of heterogeneity and the role of antigenic load. *Exp. Gerontol.* **34**, 911 (1999)
- Franceschi, C., Bonafe, M., Valensin, S. et al., Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **908**, 244 (2000)
- Franceschi, C., Bonafe, M., Valensin, S., Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. *Vaccine* **18**, 1717 (2000)
- Hennessy, D., Juzwishin, K., Yergens, D. et al., Outcomes of elderly survivors of intensive care: a review of the literature. *Chest* **127**, 1764 (2005)
- Nagappan, R., Parkin, G., Geriatric critical care. *Crit. Care Clin.* **19**, 249 (2003)
- Meisel, M., Prinzipien der geriatrischen Akutmedizin. In: *Das NAW-Buch – Akutmedizin der ersten 24 Stunden*, Madler, C., Jauch, K.-W., Werdan, K. et al. (Hrsg.), 3. Aufl., S. 1059–1069. Urban & Fischer Elsevier, München-Jena (2005)
- Müller-Werdan, U., Die Frau als Intensivpatientin: Sepsis, Beatmung, Sedierung. *Intensivmed.* **41**, 203 (2004)
- Werdan, K., Schuster, H.-P., Müller-Werdan, U., Sepsis und MODS. 4. Aufl. Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin–New York (2005)

## Anschriften der Referenten

PD Dr. med. Michael Buerke  
 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
 Universitätsklinik u. Poliklinik  
 für Innere Medizin III  
 Ernst-Grube-Straße 40  
 06097 Halle  
 Tel. +49 345 557-2847  
 Fax +49 345 557-2801  
 michael.buerke@medizin.uni-halle.de

Prof. Dr. Wilfred Druml  
 Universitätsklinik Wien  
 Klinik für Innere Medizin III  
 Abteilung für Nephrologie  
 Währinger Gürtel 18-20  
 1090 Wien  
 Österreich  
 Tel. +43 1 40400-4503  
 Fax +43 1 40400-4543  
 wilfred.druml@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. Lothar Engelmann  
 Universitätsklinikum Leipzig  
 Einheit für Multidisziplinäre Intensivmedizin  
 Liebigstraße 20  
 04103 Leipzig  
 Tel. +49 341 97-12700  
 Fax +49 341 97-12709  
 lothar.engelmann@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. Roland Gärtner  
 Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Medizinische Klinik Innenstadt  
 Endokrinologie und Diabetologie  
 Ziemssenstraße 1  
 80336 München  
 Tel. +49 89 5160-2332  
 Fax +49 89 5160-4430  
 roland.gaertner@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Wolfgang Hartl  
 Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Medizinische Fakultät / Klinikum Großhadern  
 Klinik und Poliklinik für Chirurgie  
 Marchioninistraße 15  
 81377 München  
 Tel. +49 89 7095-2558  
 Fax +49 89 7095-8893  
 wolfgang.hartl@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Michael Joannidis  
 Universität Innsbruck  
 Universitätsklinik für Innere Medizin  
 Medizinische Intensivstation  
 Anichstraße 35  
 6020 Innsbruck  
 Österreich  
 Tel. +43 512 504-24180  
 Fax +43 512 504-24199  
 michael.joannidis@uibk.ac.at

Prof. Dr. med. Peter Kern  
 Universitätsklinikum Ulm  
 Zentrum für Innere Medizin  
 Klinik für Innere Medizin III  
 Sektion Infektiologie u. Immunologie  
 Robert-Koch-Straße 8  
 89081 Ulm  
 Tel. +49 731 500-24421  
 Fax +49 731 500-24422  
 peter.kern@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. med. Georg Kreymann  
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
 Klinik für Intensivmedizin  
 Martinistraße 52  
 20246 Hamburg  
 Tel. +49 40 42803-7010  
 Fax +49 40 42803-1020  
 kreymann@uke.uni-hamburg.de

Prof. Dr. Hartmut Lode  
 Institut für klinische  
 Pharmakologie und Toxikologie  
 Charité – Universitätsmedizin  
 Research Center for Medical Studies  
 Hohenzollerndamm 2  
 10717 Berlin  
 Tel. +49 30 88 72 1639  
 Fax +49 30 88 71 9386  
 haloheck@zedat.fu-berlin.de

Dr. Lutz von Müller  
 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
 Universität des Saarlandes  
 Kirrberberstraße  
 66424 Homburg/Saar  
 Tel. +49 6841 162-3907; -3900  
 Fax +49 6841 162-3965  
 lutz.mueller@uniklinikum-saarland.de

Prof. Ursula Müller-Werdan  
 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
 Universitätsklinik u. Poliklinik für  
 Innere Medizin III  
 Ernst-Grube-Straße 40  
 06097 Halle  
 Tel. +49 345 557-2816  
 Fax +49 345 557-2072  
 ursula.mueller-werdan@medizin.uni-halle.de

Prof. Dr. Jürgen Schölmerich  
 Universität Regensburg  
 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
 93042 Regensburg  
 Tel. +49 941 944-7001  
 Fax +49 941 944-7002  
 juergen.schoelmerich@klinik.uni-regensburg.de

Prof. Dr. Gerhard Schuler  
Universitätsklinikum Leipzig  
Herzzentrum  
Innere Medizin / Kardiologie  
Strümpellstraße 39  
04289 Leipzig  
Tel. +49 341 865-1429  
Fax +49 341 865-1461  
schug@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. Dr. h.c. Peter C. Scriba  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Medizinische Klinik Innenstadt  
Ziemssenstraße 1  
80336 München  
Tel. +49 89 5160-4400  
Fax +49 89 5160-4422  
peter.scriba@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Hans-Dieter Volk  
Charité Universitätsmedizin Berlin  
Campus Mitte  
Institut für Medizinische Immunologie  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin  
Tel. +49 30 450-524062  
Fax +49 30 450-524932  
hans-dieter.volk@charite.de

Prof. Dr. Martin Wehling  
AstraZeneca R&D  
Director of Discovery Medicine/  
Experimental Medicine  
43183 Mölndal  
Schweden  
Tel. +46 317 065053  
Fax +46 317 763844  
martin.wehling@astrazeneca.com

Prof. Dr. Karl Werdan  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Klinikum der Medizinischen Fakultät  
Zentrum für Innere Medizin  
Direktor Innere Medizin III  
Ernst-Grube-Straße 40  
06097 Halle  
Tel. +49 345 557-2601  
Fax +49 345 557-2072  
karl.werdan@medizin.uni-halle.de

Prof. Dr. Christian Wiedermann  
Lehrkrankenhaus Bozen  
Abteilung für Innere Medizin II  
Lorenz-Böhler-Straße 5  
39100 Bozen  
Italien  
Tel. +39 471 908-566  
Fax +39 471 908-303  
christian.wiedermann@asbz.it