

» Urosepsis: Aktueller Stand der Therapie

Urosepsis: Current Therapeutic Management

D. M. Wilbert¹, A. Heininger²

¹ Abteilung Urologie und

² Klinik für Anästhesiologie, Universitätskliniken der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Zusammenfassung

Trotz aller medizinischen Fortschritte der letzten Jahre und Jahrzehnte zeigt die Sepsis und damit auch die Urosepsis eine unverändert hohe Mortalität. Ihre Häufigkeit nimmt aufgrund des höheren Alters der Patienten, vermehrter Anwendung immun-suppressiver Therapien und Zunahme invasiver Maßnahmen zu.

Die Standardbehandlung besteht, nach Sanierung des Sepsis-herdes, in der Gabe von Antibiotika, Volumengabe, Vasokonstriktoren, Kortisonapplikation, Immunglobulinen und Korrektur der Gerinnungswerte. Organdysfunktionen werden durch entsprechende Organersatztherapien korrigiert. Allerdings sind nicht alle diese Therapieansätze durch entsprechende Studien in ihrer Wirkung belegt.

Die neuen Erkenntnisse der Pathophysiologie der Sepsis haben bisher noch keine erfolgreichen grundsätzlich neuen Behandlungsstrategien nach sich gezogen. Jedoch ist eine Vielzahl von Untersuchungen auf den Weg gebracht um eine Verbesserung der Therapie der Sepsis und damit eine Reduktion ihrer hohen Mortalität zu erreichen.

Abstract

Despite rapid progress in all fields of medicine in recent years, sepsis and its urological variant, urosepsis still has an unacceptably high mortality. The incidence of sepsis increases with advancing age of the patients, widespread use of immunosuppressive therapy and an intensification of invasive diagnostic and therapeutic measures.

Standard therapy of sepsis consists in drainage of the septic focus, volume substitution, antibiotics, administration of vasoconstrictive agents, corticoids and immunoglobulins and correction of coagulation disorders. Not all of these measures have been sufficiently evaluated to date by appropriate prospective studies. Organ dysfunction is restituted by organ replacement therapy, such as dialysis or artificial ventilation.

New insight into pathophysiological changes during the course

of sepsis have not yet translated into new therapeutic measures. However, a wide variety of studies are underway to improve the therapy of sepsis and to help reduce mortality.

Key words: Sepsis – Urosepsis – Standard therapy – Experimental strategies

Einleitung

Trotz erheblicher Fortschritte in der Medizin zeigt die Sepsis seit vielen Jahren eine unverändert hohe Mortalität. Die umfangreichen neuen Erkenntnisse in der Pathophysiologie der Sepsis haben bisher noch keine substantiellen, erfolgreichen Veränderungen der Therapie nach sich gezogen. Selbst ein beträchtlicher Teil der heutigen Standardmaßnahmen in der Therapie der Sepsis sind mehr durch Erfahrungsmedizin als durch aussagekräftige Studien belegt. Gleiches gilt im speziellen für die Behandlung der Urosepsis. Daher müssen unverminderte Anstrengungen unternommen werden, um die akute Lebensbedrohung durch die Sepsis zu vermindern.

Definitionen

Die Sepsis wird heute als eine Spielart des „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) aufgefasst. Die entsprechende Definition hat eine Konsensus-Konferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM consensus) 1992 herausgegeben [1]. Für die Diagnosestellung eines SIRS werden vier Kriterien angegeben (Tab. 1), von denen mindestens zwei erfüllt sein müssen. Von einer Sepsis wird dann gesprochen, wenn ein SIRS aufgrund einer Infektion eintritt. Jede Form des SIRS, so auch die Sepsis, kann in ein Multiorganversagen oder MODS (= multiple organ dysfunction syndrome) übergehen. Die Sepsis wird in die drei Schweregrade: einfache Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock eingeteilt (Tab. 2). Eine große auslösende Rolle spielen dabei nosokomiale Infektionen. Diese sind nach den Kriterien des Amerikanischen Center of Disease Control unter anderem für Harnwegsinfektionen entsprechend definiert (Tab. 3) [2].

Tab. 1 Kriterien des Systemic Inflammatory Response Syndrome

1. Temperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Pulsfrequenz $> 90/\text{min}$
3. Tachypnoe $> 20/\text{min}$ oder Hyperventilation $\text{pCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
4. Leukozyten $> 12000/\text{cmm}$ oder $< 4000/\text{cmm}$

Tab. 2 Definitionen

Sepsis: Systemische Antwort auf Infektion mit $\geq 2/4$ Kriterien
 Schwere Sepsis: Sepsis + Organ-Dysfunktion, Hypotonie oder Hypoperfusion (z. B. Lactatacidose, Oligurie, Verwirrtheit)
 Septischer Schock: sepsis-induzierte, persistierende Hypotension + Hypoperfusion oder Organ-Dysfunktion (MODS)

Tab. 3 Definitionen nosokomial erworbener Harnwegsinfektionen

Die nosokomiale Infektion darf zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nicht vorhanden sein. Symptomatischer Harnwegsinfekt

1. Eines der folgenden Kriterien: Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, Dysurie, Pollakisurie, suprapubischer Druckschmerz, und Urinkultur mit mehr als 100 000 Keimen/ml Urin mit nicht mehr als 2 Keimen
2. Zwei der folgenden Kriterien: Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, Dysurie, Pollakisurie, suprapubischer Druckschmerz und eines der folgenden Kriterien:
 - a) Streifen positiv für Leukozytenesterase und/oder Nitrit
 - b) Pyurie mit > 10 Leukozyten/Gesichtsfeld im unzentrifugierten Urin
 - c) Bakterien im Gram-Präparat sichtbar
 - d) zwei Urinkulturen mit wiederholtem Nachweis desselben Keims mit > 100 Keime/ml

Inzidenz/Prävalenz/Mortalität

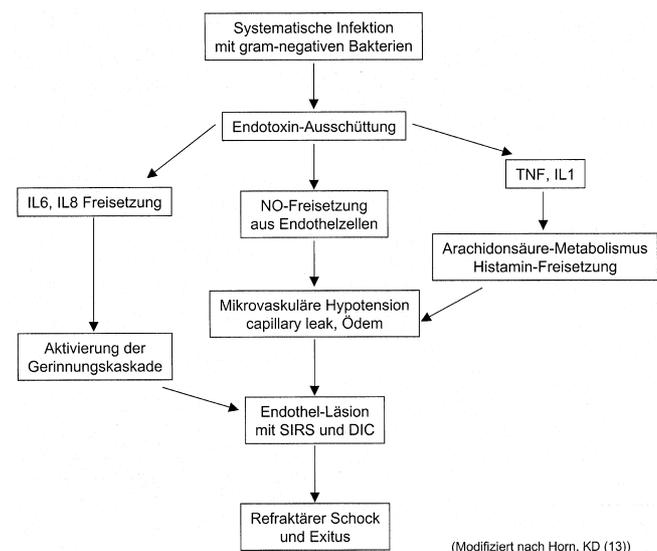
In den USA wird jährlich mit etwa 500 000 Sepsis-Neuerkrankungen gerechnet [3]. Vergleichbare Zahlen für die Bundesrepublik Deutschland fehlen. Die Prävalenz nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen wird in neueren Studien mit 15,3% bis 25,4% angegeben [4,5]. Im Rahmen der sogenannten NIDEP-Studie (Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention) fanden sich Harnwegsinfektionen in 1,46% und eine primäre Sepsis in 0,29% bei einer Gesamtprävalenz von 3,46% nosokomialer Infektionen [6,7]. Kommt es zu einer nosokomialen Harnwegsinfektion im Rahmen eines Blasenkatheterismus, so steigt die infektbedingte Mortalität um das 2,8fache [8]. Die Mortalität einer Sepsis liegt in den letzten Jahren und Jahrzehnten unverändert bei etwa 30%, die des septischen Schocks bei über 50% [3,4]. Von großem Interesse ist die Tatsache, dass Männer eine dreimal höhere Mortalität an einer Sepsis aufweisen als Frauen. Begleitende Zytokin Spiegelbestimmungen zeigen einen deutlich höheren TNF-Anstieg bei Männern als bei Frauen [9].

Pathomechanismen

Das „systemic inflammatory response syndrome“ und damit die Sepsis ist eine primär systemische Erkrankung, die in der Folge durch gestörte Mikrozirkulation und kapilläres Leakage zur Organhypoxie führt. Durch die Ausschüttung von Endotoxinen aus in den Blutstrom invadierten Bakterien kommt es

zur Aktivierung humoraler und zellulärer Mediatorsysteme und dadurch, weitgehend unabhängig vom auslösenden Stimulus, zu einer Organminderperfusion und Ödembildung, die schlussendlich zum Organversagen führt [9].

Molekularbiologische Untersuchungen zeigen eine hohe Ausschüttung von Zytokinen, insbesondere von TNF-alpha und Interleukin 1 und 6, die das zelluläre System stimulieren. Die Freisetzung toxischer Sauerstoffradikale führt zur Gewebezestörung, die Freisetzung von NO zur Vasodilatation. Die Aktivierung des Arachidonsäuresystems und des Komplementsystems ziehen Veränderungen der Mikrozirkulation und eine disseminierte intravasale Gerinnung nach sich (Abb. 1) [10–13]. Der septische Schock als Maximalvariante einer Sepsis oder Urosepsis ist gekennzeichnet durch einen Zusammenbruch der Kreislaufregulierung, die massive medikamentöse Interventionen erforderlich macht [12].

**Abb. 1** Schema der Entzündungskaskade bei der Sepsis und dem septischen Schock.

Es ist bis heute noch nicht hinreichend verstanden, warum die gleichen Bakterien bei manchen Patienten eine Sepsis verursachen, bei anderen nur eine banale Infektion. Eine wesentliche Rolle scheint die Immunabwehrlage des individuellen Patienten zu spielen, da immungeschwächte Patienten eher zu einer Sepsis neigen. Hohes Alter, therapiebedingte Immunsuppression, invasive Prozeduren und nosokomiale Infektionen sind ungünstige pathogenetische Voraussetzungen [14].

Diagnostik

Binnen weniger Stunden kann sich nach Keimeinschwemmung aus einem lokalen Infektionsgeschehen in die Blutbahn aus völligem Wohlbefinden heraus eine Sepsis entwickeln. Die Diagnostik richtet sich daher zuerst nach klinischen Parametern wie Blutdruck, Herzfrequenz, Fieber und Bewusstseinszustand. Typische aber unspezifische Laborkonstellationen stellen ein Thrombozytenabfall, die Erhöhung des C-reaktiven Proteins, ein Laktatanstieg und eine Verschlechte-

Tab. 4 Empfehlungen zur Primärtherapie mit Antibiotika

Chinolone
 Imipenem/Zilastatin
 Cephalosporine (IV) + Aminoglycoside
 Acylureidopenicilline + β -Lactamase-Hemmer
 Vancomycin

rung der Blutgasanalyse dar. Anstieg des TNF, IL-6 oder IL-8 sind ebenfalls keine spezifischen Indikatoren einer Sepsis, da sie auch bei nicht-bakteriellen Inflammationen erhöht sein können. In jüngster Zeit hat sich gut die Messung des Procalcitonin-Spiegels (PCT) und des C3a bewährt. PCT ist das aus 116 Aminosäuren bestehende Propeptid des Calcitonins. Bei schweren bakteriellen Infektionen wird PCT vermehrt exprimiert, ohne dass der Calcitoninspiegel ansteigt [17]. Es dient der Unterscheidung von bakteriellen gegenüber viralen oder anderen nicht-bakteriellen Infektionen und der Verlaufsbeobachtung von Sepsisfällen.

Sepsis-Scores

Da eine Vielzahl von Erkrankungen unterschiedlichen Schweregrades die Aufnahme eines Patienten auf eine Intensivstation erforderlich machen kann, wurden sogenannte Scoring-Systeme entwickelt, die es nicht nur erlauben Patienten gleichen Erkrankungsgrades zu vergleichen, sondern auch aus der Höhe der errechneten Punktzahlen eine Risiko- bzw. Überlebensabschätzung abzugeben [15]. Am weitesten verbreitet ist der APACHE-II-Score („acute physiology and chronic health evaluation“), der aus einem System zur Beurteilung verschiedener Organfunktionen entwickelt wurde [18]. Dazu werden 12 routinemäßig zu erhaltende physiologische Parameter, der frühere Gesundheitszustand und das Alter gewichtet. Für die Sepsis wurden seit den achtziger Jahren verschiedene Scores entwickelt. Der Sepsis-Score von Elebute und Stoner [62] benützt eine Kombination von physiologischen, anatomischen und Labordaten, die mit 0 bis 3 bzw. 0 bis 6 Punkten bewertet werden. Stevens entwickelte einen vergleichbaren Sepsis Severity Score (SSS) [63], der die Organ-dysfunktion von insgesamt sieben Organsystemen mit 0 bis 5 Punkten bewertet. Für eine ganze Reihe von Erkrankungen lassen sich anhand der Scores Überlebenswahrscheinlichkeiten errechnen. Von wesentlicher Bedeutung sind diese Score-Systeme bei Studien, die therapeutische Maßnahmen bei Sepsispatienten miteinander vergleichen.

Therapie

Die Therapie der Sepsis beinhaltet eine Reihe von allgemein anerkannten, wenn auch nicht immer ausreichend evaluierten Standardmaßnahmen und optionalen Behandlungsschritten, deren Wert in der gegenwärtigen Literatur nicht eindeutig anerkannt ist. Eine frühe Maßnahme stellt immer die chirurgische oder minimal-invasive Drainage des Sepsisherdes dar. Im Falle einer Urosepsis kann dies die Einlage von Urinableitungen, Abszeßdrainagen oder ein offen-chirurgischer Eingriff darstellen. Daran schließt sich die medikamentöse Behandlung an, bzw. wird gleichzeitig eingeleitet (Tab. 5).

Tab. 5 Standardtherapie der Sepsis

Drainage des Sepsisherdes
 Volumen: Elektrolytlösungen in großen Mengen, Plasmaexpander (Hydroxyäthylstärke)
 Vasopressoren: Noradrenalin, Dopamin
 Antibiotika
 Optional: Glukokortikoide, polyvalente Immunglobuline, Antithrombin III-Substitution

Volumen

Sepsis und septischer Schock führen zu einer ausgeprägten Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes und einer Umverteilung der Perfusion, obwohl der kardiale Output erhöht ist. Dadurch und durch erhöhte Gefäßpermeabilität und venöses Pooling kommt es zu einer Verminderung des intravasalen Volumens [19]. Von der Hypoperfusion ist besonders das Splanchnikusgebiet betroffen [20].

Das Hauptziel der primären Volumentherapie ist die Wiederherstellung einer adäquaten Gewebepfusion und Anhebung der arteriellen Druckverhältnisse. Dazu müssen große Mengen an Flüssigkeit in kurzer Zeit infundiert werden. Elektrolytlösungen mit bis zu 10l/24h oder kolloidale Lösungen bis zu 4l/24h können daher erforderlich sein. Bisher haben sich in einer Reihe vergleichender Studien keine Vorteile für die kolloidalen gegenüber kristalloiden Lösungen ergeben [21]. Auch für die einzelnen kolloidalen Lösungen untereinander ergeben sich zur Zeit keine verwertbaren, signifikanten Vorteile [22]. Für die Verwendung von Albumin-Lösungen wird sogar ein Nachteil hinsichtlich des Survivals beschrieben [23]. Zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie kann der Pulmonalis-Einschwemmkatheter angewendet werden [19]. Als Endpunkte der Therapie werden normale bis leicht überkorrigierte Werte für das Herzminutenvolumen angegeben. Neue Therapieüberlegungen regen die Gabe hyperosmolarer Lösungen an um das interstitielle Ödem zurückzuführen. Mit 7–7,5%igen Natriumchloridlösungen wurden in ersten klinischen Serien gute Ergebnisse erreicht [24].

Katecholamine

Wegen des Verlustes des peripheren Widerstandes und der Verringerung der kardialen Auswurfleistung wird, neben der Substitution von Flüssigkeit, die Gabe vasoaktiver Substanzen als essentieller Bestandteil der Sepsistherapie betrachtet. Dopamin ist das am meisten verwendete Agens, da es vasokonstriktorische und positiv inotrope Wirkungen zeigt. Vermehrter kardialer Sauerstoffbedarf und Umverteilung regionaler Blutflüsse sind allerdings als Nachteile der Dopamin-Therapie anzuführen [3,25–27]. Als Alternative wird die gleichzeitige Gabe von Dobutamin und Noradrenalin vorgeschlagen [3]. Definitive Untersuchungen dazu fehlen jedoch.

Die Frage, welche vasopressorisch wirksamen Medikamente bei der Sepsis am erfolversprechendsten sind, ist nach bisherigen Studienergebnissen noch nicht abschließend zu beantworten [28].

Antibiotika

Auslösend für das Krankheitsbild einer Sepsis sind die durch Endotoxinwirkung ausgeschütteten Zytokine. Deren deletäre Effekte am kardiovaskulären System lassen sich natürlich nicht direkt mit Antibiotika therapieren. Trotzdem wird die Antibiotikatherapie als ein Eckpfeiler der Sepsistherapie unter der Vorstellung betrachtet, dass der kontinuierliche Nachstrom weiterer Bakterien aus dem Sepsisherd unterbunden werden muss. Eine inadäquate Antibiotikatherapie führt zu einer erhöhten Mortalität [29]. Die Anfangsbehandlung besteht in der Regel aus der parenteralen Gabe von zwei Antibiotika, um die wahrscheinlichsten Erreger zu erfassen. In etwa 75% der Patienten mit Urosepsis lassen sich positive Blutkulturen finden, die dann eine gezielte Therapie erlauben [3]. Dabei ist bei der Urosepsis nur in 10–15%, gegenüber 50% bei sonstiger Sepsis, mit grampositiven Erregern zu rechnen [30]. Die optimale Auswahl der Antibiotika- bzw. Antibiotikakombinationen ist bisher noch nicht ausreichend durch Studien belegt. Hilfsweise werden daher solche Antibiotika vorgeschlagen, die das Hauptspektrum der Urosepsiserreger mit hoher Wahrscheinlichkeit erfassen und gleichzeitig über eine ausreichend hohe In-vivo-Konzentration verfügen, die die minimale inhibitorische Konzentration in vitro um das Vierfache überschreitet [31,32]. Als entsprechende Empfehlung gelten Ciprofloxacin intravenös, die Gabe von Imipenem/Cilastin oder ein Cephalosporin der vierten Generation eventuell in Kombination mit einem Aminoglykosid [31,33]. Besonders bei Verdacht auf eine Pseudomonas- oder Enterokokkeninfektion kann auch ein Acylureidopenicillin mit einem Beta-Lactamasehemmer in Kombination mit einem der oben angegebenen Medikamente verabreicht werden (Tab. 4). Die Dauer der Antibiotikatherapie richtet sich in erster Linie nach dem klinischen Erfolg und in zweiter Linie nach den Ergebnissen wiederholter mikrobiologischer Untersuchungen.

Glukokortikoide

Glukokortikoide werden beim septischen Schock schon seit langem wegen ihrer antiinflammatorischen Wirkung verabreicht. Jüngere Untersuchungen konnten für die Einmalgabe hoher Dosen von Kortison keinen günstigen Effekt nachweisen. Neuere Metaanalysen zeigten ebenfalls keine positive Wirkung für Kortikoide in hohen Dosen in verschiedenen Studien [34,35]. Im Gegenteil, für bestimmte Subgruppen septischer Patienten wurde sogar ein negativer Effekt errechnet. Zwei Untersuchungen jüngsten Datums an noch kleinen Kollektiven zeigen für die prolongierte Gabe von Hydrokortison über 5 bis 10 Tage in einer relativ niedrigen Dosierung von 300 mg/d eine günstige Wirkung hinsichtlich der Länge der Schockphase und eine allerdings nicht signifikante Senkung der Mortalität [36–38]. Wenn diese ersten Resultate sich in größeren Studien bestätigen lassen, ist ein niedrig dosierter Kortisoneinsatz als sinnvoll zu betrachten [39,40]. Experimentell lässt sich eine Senkung der Interleukin-6-Spiegel unter Kortisongabe im Sinne einer Immunmodulation nachweisen [41].

Gerinnung

Bei 10–20% der septischen Patienten und bei bis zu 70% der Patienten im septischen Schock ist mit einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) zu rechnen. Diese trägt in

erheblichem Maße zur ARDS (acute respiratory distress syndrome), zum multiplen Organversagen und zur Mortalität bei [3]. Auslösend sind die durch die Endotoxine aktivierte Gerinnungskaskade, die periphere Vasodilatation mit Mikrothrombenbildung und das kapilläre Leak-Syndrom. Die Therapie der DIC wird kontrovers diskutiert. Eine niedrigdosierte Heparintherapie wird häufig empfohlen, ohne dass ihr therapeutischer Nutzen bisher überzeugend belegt worden wäre. Größere Übereinstimmung herrscht dagegen in der Notwendigkeit einer ausreichenden Substitution des Antithrombin III (AT III). Besonders Patienten im septischen Schock scheinen von einer Korrektur der obligat abgesunkenen AT III-Spiegel auf mehr als 70% der Norm im Sinne einer Reduktion der Mortalität zu profitieren [42]. Es kann die Gabe von AT III selbst oder alternativ von Fresh Frozen Plasma (FFP) erfolgen. Andere Gerinnungsparameter werden nur im Falle einer bedrohlichen Blutung korrigiert.

Organunterstützung

Kommt es bei der Sepsis zu einer Minderung der Organfunktionen (MODS = multiple organ dysfunction syndrome), muss eine entsprechende Organersatztherapie durchgeführt werden. Dies gilt in erster Linie für die Atmung, die insbesondere bei Ausbildung eines ARDS (adult respiratory distress syndrome) maschinell unterstützt wird [12]. Gleiches gilt für die Nierenersatztherapie im Falle eines Nierenversagens. Darüber hinaus wird diskutiert, inwieweit sich durch eine kontinuierliche Hämofiltration die Sepsismediatoren ausreichend entfernen lassen, um die Progression des septischen Geschehens zu unterbinden [43].

Anti-Endotoxin-Therapie

Ausgehend von den bekannten pathophysiologischen Mechanismen der Auslösung einer Sepsis durch bakterielle Endotoxine wird schon seit längerem versucht, diese Endotoxine durch entsprechende Antikörper abzufangen und unschädlich zu machen [44]. Dazu sind unspezifische Immunglobuline, angereicherte IgG-Antikörper oder monoklonale Antikörper in einer Reihe von Studien getestet worden.

1991 publizierten Schedel et al. sowie Dominioni die Ergebnisse ihrer randomisierten Studien mit einem polyvalenten Immunglobulin bei Patienten im septischen Schock, in der sie eine signifikante Senkung der Mortalität in der Verumgruppe fanden [45,46]. Ähnliche Resultate ließen sich in kleineren Studien auch mit angereicherten Pseudomonas-Hyperimmunglobulinen bei entsprechenden Infektionen erreichen [47]. Vergleichbare Effekte wurden mit 5-S-Globulinen bei postoperativen Patienten nachgewiesen [44,48]. Alle diese Untersuchungen wurden allerdings nur an kleinen Fallzahlen evaluiert [49]. In einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration wurde in der Auswertung von 20 Studien eine eindeutige positive Wirkung polyvalenter Immunglobuline in der Sepsisbehandlung nachgewiesen [50]. Eine weitere Modifikation der Immuntherapie wurde mit einem humanen monoklonalen Antikörper vorgenommen. Bei über 500 Patienten konnte kein signifikanter Effekt auf die Mortalität nachgewiesen werden [51]. Vorausgegangen war eine andere klinische Studie mit einem murinen monoklonalen IgM-Globulin – E5 – ebenfalls ohne signifikante Unterschiede [52].

Neue experimentelle Strategien

Neben der Behandlung der Sepsis mit polyklonalen und monoklonalen Immunglobulinen sind zur Zeit eine Reihe interessanter anderer Therapiemöglichkeiten in experimenteller Entwicklung oder klinischer Prüfung. Alle diese neuen Behandlungsmöglichkeiten richten sich in ihrem Ansatz nach bekannten Pathomechanismen der Sepsisentstehung.

Nach den bisher unbefriedigenden Versuchen mit monoklonalen Antikörpern gegen Endotoxine werden zur Zeit folgende therapeutische Prinzipien untersucht. So soll das BPI (Bactericidal/permeability increasing protein) die bakteriellen Lipopolysaccharide neutralisieren. Erste klinische Untersuchungen mit einer rekombinanten Form bei Meningokokkensepsis zeigen überraschend gute Ergebnisse [53]. Ein weiteres Verfahren macht sich die Tatsache zu eigen, dass HDL (High density lipoproteins) an Endotoxin binden [53]. Ganz anders wirkt Polymyxin B, fixiert an Hämofiltrationsfilter, das effizient Endotoxin bei der extrakorporalen Blutwäsche entfernen kann [53]. E 5531 dagegen antagonisiert die Wirkung der Lipopolysaccharide und speziell des Lipid A auf der Ebene der Zellrezeptoren [53]. Bei septischen Patienten erhöht das Enzym Cyclooxygenase den Anfall von Metaboliten der Arachidonsäure als Vertreter der Prostaglandine. In einer doppelblinden Behandlung mit dem Cyclooxygenasehemmer Ibuprofen zeigte sich bei den verumtherapierten Patienten ein signifikanter Abfall der Prostacyclin- und Thromboxanspiegel im Urin, verbunden mit einer Senkung der Temperatur, Puls und Laktatacidose. Die Inzidenz eines septischen Schocks oder ARDS wurde allerdings nicht beeinflusst [54]. In einer tierexperimentellen Studie ließ sich die Leukozyten-Endothelzelladhäsion durch eine Vorbehandlung mit N-Acetylcystein signifikant senken, wodurch ein transmembranöser Proteinverlust reduziert wurde [55]. TNF, welches mit anderen Zytokinen zu der Progression der Sepsis wesentlich beiträgt, wurde mit dem Antikörper MAK 195F in einer plazebokontrollierten Studie an 122 Patienten geblockt und überprüft. Ohne eine generelle Verbesserung der Mortalität zeigte sich bei Patientengruppen mit initial hohen Interleukin-6-Spiegeln eine Verbesserung des Überlebens [56]. Eine große Phase-III-Studie mit dem Interleukin-1-Rezeptorantagonist IL-1ra zeigte keine Verbesserung der Mortalität [57]. Nur ein insignifikanter Vorteil im Behandlungsarm wurde für den PAF-Antagonist (Platelet activating factor) in zwei prospektiven Studien gefunden [58].

Generell findet sich für alle antiinflammatorischen Therapien ein jeweils kleiner Überlebensvorteil in der Behandlungsgruppe, der den prinzipiellen Wert dieser Untersuchungen unterstützt [58–60]. Daher sind neuere Forschungen sinnvoll, wie zum Beispiel in-vitro-Untersuchungen auf der Ebene der intrazellulären Zytokinproduktion, die versuchen diese durch Hemmung der Messenger-RNA zu unterbinden [61].

Literatur

- 1 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644–1655
- 2 Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Amer J Infect Contr* 1988; 16: 128–140
- 3 Marik PE, Varon J. The Management of Sepsis: A Practical Review. *J Intens Care Med* 1998; 13: 231–240
- 4 Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Hemmer M. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe. *JAMA* 1995; 274: 639–644
- 5 Gastmaier P, Schumacher M, Daschner F, Rüden H. An analysis of two prevalence surveys of nosocomial infections in German intensive care units. *J Hosp Infect* 1997; 35: 97–105
- 6 Kampf G, Gastmeier P, Wischniewski N, Schlingmann J et al. Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention. *Der Chirurg* 1996; 67: 637–642
- 7 Rüden H, Gastmeier P, Daschner F, Schumacher M. Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Epidemiologie in den alten und neuen Bundesländern. *DMW* 1996; 42: 1281–1287
- 8 Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Mortality Associated with Nosocomial Urinary-Tract Infection. *New Engl J Med* 1982; 307: 637–642
- 9 Staubach KH, Schröder J, Stüber F, Zabel P. Sex dimorphism and sepsis: a novel approach. *Crit Care* 1999; 3 (suppl 1): 107
- 10 Koch T, Heller S. Sepsis/SIRS: Pathomechanismen und therapeutische Ansätze. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 1996; 37: 386–404
- 11 Woltmann A, Hamann L, Ulmer AJ, Gerdes J. Molecular mechanisms in sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 47: 2–10
- 12 Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. *The Lancet* 1998; 351: 1501–1505
- 13 Horn KD. Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *QJ Med* 1998; 91: 265–277
- 14 Bichler KH, Strohmaier WL. Urosepsis und Immundefekt. Die gelben Hefte 1986; 26: 1–16
- 15 van Nieuwenhoven EJ, Lefering R, Neugebauer E, Goris RJA. Clinical relevance of sepsis scores. *Langenbeck's Arch Surg* 1998; 383: 11–14
- 16 Schoenberg MH, Weiss M, Radermacher P. Outcome of patients with sepsis and septic shock after ICU treatment. *Langenbeck's Arch Surg* 1998; 383: 44–48
- 17 Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27: 2172–2176
- 18 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–829
- 19 Marik PE, Varon J. The Hemodynamic Derangements in Sepsis. *Chest* 1998; 114: 854–860
- 20 Meier-Hellman A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 399–404
- 21 Schierhout G, Roberts I, Alderson P, Bunn F. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *The Cochrane Library* 1999; 3: 1–15
- 22 Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloids solutions for fluid resuscitation. *The Cochrane Library* 1999; 3: 1–14
- 23 Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Roberts I, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *The Cochrane Library* 1999; 3: 1–15
- 24 Kreimeier U, Peter K. Strategies of volume therapy in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Kidney International* 1998; 53: 75–79
- 25 Meier-Hellman A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Hassel H, Hannemann L. Splanchnic blood flow is greater in septic shock treated with norepinephrine than in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1354–1359
- 26 Zhang H, Small N, Cabral A, Rogiers P, Vincent JL. Effects of Norepinephrine on Regional Blood Flow and Oxygen Extraction

- Capabilities during Endotoxic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1965–1971
- ²⁷ Olson D, Pohlman A, Hall JB. Administration of low-dose dopamine to nonoliguric patients with sepsis syndrome does not raise intramucosal gastric pH nor improve creatinine clearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1664–1670
- ²⁸ Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ. Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis. *Crit Care Med* 1996; 24: 525–537
- ²⁹ Kollef MH, Sherman G, Ward S, Frasner J. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections. *Chest* 1999; 115: 462–474
- ³⁰ Menninger M, Bichler KH, Zumbärgel A, Feil G. Urosepsis. In: Hofstetter A (Hrsg). *Urogenitale Infektionen*. Heidelberg: Springer, 1999: 521–536
- ³¹ Wittmann DH, Wittmann-Taylor A. Scope and limitations of antimicrobial therapy of sepsis in surgery. *Langenbeck's Arch Surg* 1998; 383: 15–25
- ³² Thompson RL, Wright AJ. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 995–1006
- ³³ Krumpe PE, Cohn S, Garreltes J, Ramirez J, Coulter H et al. Intravenous and oral mono-or combination-therapy in the treatment of severe infections: ciprofloxacin versus standard antibiotic therapy. *JAC* 1999; 43: 117–128
- ³⁴ Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1999 23: 1294–1303/*The Cochrane Library* 1999; 3: 1–3
- ³⁵ Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, Fischer CJ. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of literature. *Crit Care Med* 1999; 23: 1430–1439
- ³⁶ Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26: 645–650
- ³⁷ Charlet J. From mega to more reasonable doses of corticosteroids: A decade to recreate hope. *Crit Care Med* 1999; 27: 672–674
- ³⁸ Bollaert PE. Supraphysiological doses of hydrocortisone in human septic shock – an analysis of clinical trials. *J Anästhesi Intensivbeh* 1999; 1: 21–23
- ³⁹ Matot I, Sprung C. Corticoids in septic shock: Resurrection of the last rites. *Crit Care Med* 1998; 26: 627–633
- ⁴⁰ Meduri GU, Kanangat S. Glucocorticoid treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome: Time for a critical reappraisal. *Crit Care Med* 1998; 26: 630–633
- ⁴¹ Bercker S, Ahlers O, Keh D, Pettersson M, Schulz C et al. Effects of stress-dose hydrocortisone therapy in septic shock: soluble E-selectin and interleukin-6. Preliminary results of a double blinded, randomized, placebo-controlled cross-over study. *Crit Care Med* 1999; 3: 105
- ⁴² Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, Ravizza A et al. AT III replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* 1998; 24: 336–342
- ⁴³ Grootendorst AF, Bouman CSC, Hoeben Kasper HN, van Saase JLCM, van Leengoed LAMG. The role of continuous renal replacement therapy in sepsis and multiorgan failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 50–57
- ⁴⁴ Lehmkühl P, Jeck-Thole S, Dellbrügge J, Pichlmayr I. Effekte postoperativer Immunglobulin-Gaben. *Fortschr Anästhesi* 1990; 4: 48–52
- ⁴⁵ Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, Höckenschneider M et al. Treatment of Gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: A prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 1991; 19: 1104–1113
- ⁴⁶ Dominioni L, Dionigi R, Zanella M, Chiaranda M et al. Effects of high-dose IgG on survival of surgical patients with sepsis scores of 20 or greater. *Arch Surg* 1991; 126: 236–240
- ⁴⁷ Class I, Schorer R. Therapie mit Pseudomonas-Immunglobulin. *Anästhesi Intensivther Notfallmed* 1989; 24: 167–171
- ⁴⁸ Bichler KH, Strohmaier WL, Geursen RG, Halim S. Anwendung von Immunglobulinen bei komplizierten Infektionen des Harntraktes. *Urologe B* 1985; 25: 115–118
- ⁴⁹ Neugebauer E, Rixen D, Raum U, Schäfer U. Thirty years of anti mediator treatment in sepsis and septic shock – what have we learned? *Langenbeck's Arch Surg* 1998; 383: 26–34
- ⁵⁰ Alejandria MM, Langsam MA, Dans LF, Mantaring JBV. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *The Cochrane Library*, Issue 3. Oxford, Update software, 1999
- ⁵¹ Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *New Engl J Med* 1991; 324: 429–436
- ⁵² Fink MP. Another negative clinical trial of a new agent for the treatment of sepsis: Rethinking the process of developing adjuvant treatments for serious infections. *Crit Care Med* 1995; 23: 989–991
- ⁵³ Opal SM, Yu Jr RL. Antiendotoxin strategies for the prevention and treatment of septic shock. *Drugs* 1998; 55: 497–508
- ⁵⁴ Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *New Engl J Med* 1997; 336: 912–922
- ⁵⁵ Schmidt H, Schmidt W, Müller T, Böhler H, Gebhard MM, Martin E. N-acetylcysteine attenuates endotoxin-induced leukocyte-endothelial cell adhesion and macromolecular leakage in vivo. *Crit Care Med* 1997; 25: 858–800
- ⁵⁶ Reinhart K, Wiegand-Löhnert C, Grimminger F, Kaul M, Withington S et al. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: A multicenter, randomized, placebo controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 1996; 24: 733–742
- ⁵⁷ Opal SM, Fischer CJ, Dhainaut JFA, Vincent JL, Brase R et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit Care Med* 1997; 25: 1115–1124
- ⁵⁸ Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997; 25: 1095–1100
- ⁵⁹ Abraham E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 556–566
- ⁶⁰ Karzai W, Reinhart K. Immune modulation and sepsis. *Int J Clin Pract* 1997; 51: 232–237
- ⁶¹ Liu M, Slutsky AS. Anti-inflammatory therapies: application of molecular biology techniques in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 1997; 23: 718–731
- ⁶² Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Brit J Surg* 1983; 70: 29–31
- ⁶³ Stevens LE. Gauging the severity of surgical sepsis. *Arch Surg* 1983; 19: 1165–1192

Prof. Dr. D. M. Wilbert

Ltd. Oberarzt, Abteilung Urologie
 Klinikum der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen
 Hoppe-Seyler-Str. 3
 72076 Tübingen