Aus der Medizinischen Klinik mit
Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss einer niedrig-dosierten Hydrokortisontherapie auf den septischen Schock

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von
Claudia Husung
aus Kassel

Dekan:

Prof. Dr. Martin Paul

Gutachter:

Prof. Dr. med. K.-U. Eckardt

Prof. Dr. med. K. Reinhart

Priv.-Doz. Dr. D. Keh

Datum der Promotion: 06.06.2006

Abstrakt

Der septische Schock geht bis heute mit einer hohen Mortalität einher und stellt für die Intensivmedizin ein schwer beherrschbares Krankheitsbild dar. Er ist die häufigste Todesursache auf nicht kardiologischen Intensivstationen und es wird davon ausgegangen, dass der Anteil septischer Patienten relativ wie absolut zunehmen wird. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, den Einfluss von Hydrokortison auf die Schockdauer und die Wirkung von Hydrokortison in Abhängigkeit der Nebennierenrindenfunktion sowie den Einfluss auf die Morbidität, gemessen am SOFA-Score zu untersuchen.

Es wurden 41 Patienten mit frühem septischem Schock in eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie eingeschlossen. Zur Beurteilung der Nebennierenfunktion wurde vor Beginn der Studie ein ACTH-Test durchgeführt und je nach Anstieg wurden die Patienten in „Non-Responder“ und „Responder“ unterteilt.

Es zeigte sich, dass Hydrokortison zu einer signifikanten Verkürzung der Schockdauer führte. Die Frage nach dem unterschiedlichen Effekt von Hydrokortison bei „Respondern“ und „Non-Respondern“ konnte nicht abschließend geklärt werden; es zeigte sich bei den „Respondern“ und „Non-Respondern“, die Hydrokortison erhalten hatten, ein Trend zu einer kürzeren Schockdauer, der aber keine statistische Signifikanz erreichte, vermutlich weil die Gruppengröße durch die Aufteilung zu klein wurde. Die vorliegenden Ergebnisse sind insofern mit anderen Studien kongruent, bedürfen aber noch der weiteren Abklärung in Studien mit größeren Patientenkollektiven. Der SOFA-Score war unter Hydrokortison in den ersten 48 Stunden signifikant reduziert. In anderen Studien war dies mit einer geringeren Mortalität assoziiert. Die Behandlung mit Hydrokortison reduziert also die Schockdauer und stellt eine wichtige Therapierationale zur Vorbeugung des sepsis-induzierten Organversagens dar.

Septischer Schock, Hydrokortison, Schockdauer, Nebennierenrindeninsuffizienz

Abstract

Up to the present day septic shock is often accompanied with high mortality. For the medical intensive care field it is a hardly controllable disease pattern. Septic shock is the most frequent cause of death at non-cardiological intensive care units. It is believed that the number of septic patients will increase relatively as well as absolutely. The aim of this paper was to examine the influence of hydrocortisone on shock duration, the effect of hydrocortisone dependent on the adrenal function and the influence on morbidity, measured with SOFA score.

41 patients with early septic shock participated in a double-blind, placebo-controlled, randomised study. In the beginning of the study an ACTH-test was conducted in order to assess the adrenal function. Dependent on the increase of ACTH, the patients were classified into "non-responder" and "responder".

It became apparent that hydrocortisone leads to a significant reduction of shock duration. The question about the different effect of hydrocortisone on “responder“ and “non-responder“ could not cleared up conclusively. “Responder“ and „non-responder“ who received hydrocortisone showed a trend towards shorter shock duration. There was, however, no statistic significance, probably because the groups became too small because of the division. The present results are insofar congruent with other studies, but they need further clarification through studies with bigger patient groups. For those using hydrocortisone the SOFA score was significantly reduced during the first 48 hours. In other studies this fact was associated with less mortality. The treatment with hydrocortisone therefore reduces the shock duration and is an important therapy rationale for the prevention of septic induced multi-organ failure.

septic shock, hydrocortisone, duration of shock, adrenal insufficiency

Dank

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die Vorbereitung und freundliche Überlassung des Themas danken. Er ist derzeit Direktor der Medizinischen Klinik IV mit Poliklinik (Nieren- und Hochdruckkrankheiten) des Universitätsklinikums Erlangen.
Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. med. Michael Oppert, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, der die Arbeit intensiv begleitete und die Fertigstellung unkompliziert und wohlwollend unterstützt hat.
Auch bedanke ich mich bei Frau Dipl.-Stat. Tania Schink, Institut für Medizinische Biometrie Campus Charité Mitte, für die sehr freundliche Betreuung des statistischen Teils dieser Arbeit und ihrer Geduld bei wiederholten Fragen.
Und der lieben Mitstreiterin und Kommilitonin Katrin Offermann, die sich mit den Interleukinen beschäftigt und oftmals morgens Blut abgenommen hat, und immer ein Ohr für Fragen und Schwierigkeiten hatte.
Meiner lieben Mutter und meiner Schulfreundin Daniela Huck, die mir durch ihre Finanzierungshilfe die Beendigung der Doktorarbeit erst ermöglicht haben.
Den besten Freunden Mario und Nicolle für ihr germanistisches Auge.
Und allen, die meine Höhen und Tiefen bezüglich der Doktorarbeit begleitet, unterstützt und ausgehalten haben.

Meinem Vater gewidmet, der sich viel zu früh verabschiedete.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 8
1.1 Bedeutung der Sepsis 8
1.2 Definition von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis, septischem Schock und multiplem Organversagen 10
1.3 Pathogenese und Pathophysiologie des septischen Schocks 12
1.4 Hämodynamische Veränderungen im septischen Schock 16
1.5 Therapieansätze in der Behandlung des septischen Schocks 18
1.6 Kortikoide und Sepsis 23
1.6.1 Biosynthese und Pharmakokinetik der Glukokortikoide 23
1.6.2 Kortikoide und ihre mögliche Wirkung auf das Schockgeschehen 24
1.6.3 Nebennierenrindenfunktion im septischen Schock 26
1.6.4 Basale und stimulierte Kortisolspiegel im septischen Schock 27
1.6.5 Verminderte Wirkung der Kortikoide in der Sepsis 29
1.6.6 Bisherige Therapieansätze mit Kortikoiden 30
1.6.6.1 „High-dose“ Therapie 30
2.6.6.1 „Low-dose“ Therapie 32
1.7 Scores in der Intensivmedizin 34
2 Fragestellung 38
3 Patienten und Methoden 39
3.1 Statistische Tests 42
4 Ergebnisse 43
4.1 Patientenkollektiv 43
4.2 Basisdaten 43
4.3 Verlauf ausgewählter Parameter in der Hydrokortison- und Placebogruppe .. 44
4.4 28-Tage Mortalität 46
4.5 Schockdauer nach Einschluss 47
4.6 Schockumkehr und Re-Schock 48
4.7 Prozentualer Noradrenalinbedarf 50
4.8 Verteilung von „Respondern“ und „Non-Respondern“ 50
4.9 28-Tage Mortalität der „Responder“ und „Non-Responder“ 51
4.10 Schockdauer der „Responder“ und „Non-Responder“ 52
4.11 Kortisolspiegel 53

4.12 SOFA-Score 54
4.13 Δ-SOFA-Score 55
5 Diskussion 57
5.1 Der Einfluss von Hydrokortison auf Schockdauer und Mortalität 57
5.2 Hydrokortisonsubstitution bei „Respondern“ und „Non-Respondern“ 60
5.3 Treten unter der Therapie mit niedrig-dosiertem Hydrokortison Nebenwirkungen auf? 63
5.4 Einfluss der Hydrokortisontherapie auf den SOFA-Score 65
6 Zusammenfassung 67
7 Literaturverzeichnis 69
Erklärung an Eides Statt 85

1 Einleitung

1.1 Bedeutung der Sepsis

Sepsis und septischer Schock, im Volksmund als „Blutvergiftung“ bezeichnet, sind die Haupttodesursachen auf nicht kardiologischen Intensivstationen. In den USA versterben nach Angaben des Centers of Disease Control jährlich ca. 215 000 Menschen an den Folgen einer Sepsis, vergleichbar der Sterblichkeit bei akutem Herzinfarkt (Pressemitteilung zur Gründungsveranstaltung der Deutschen Sepsis Gesellschaft, 2001).

In den USA wird die Prävalenz der Sepsis auf 600 000 pro Jahr geschätzt. Die Letalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks liegt unverändert hoch bei 40-70%. In Europa sterben jährlich mehr als 150 000 Patienten an einer schweren Sepsis, was knapp 10% der gesamten Todesfälle entspricht (Angus et al, 2001).

In Deutschland gibt es zur Zeit keine vergleichbaren epidemiologischen Daten. Eine grobe Schätzung lässt auf eine Häufigkeit von 125 000 bis 300 000 neuer Fälle pro Jahr schließen. Das Fehlen valider epidemiologischer Daten zu Inzidenz, Prävalenz, Letalität und Verlauf steht im Kontrast zu der großen gesundheitsökonomischen Bedeutung dieses Krankheitsbildes. Die direkten Behandlungskosten der Sepsis werden in Deutschland auf 1,1 bis 2,45 Milliarden Euro geschätzt. Damit ist die Sepsis kein Spezialthema, sondern von hoher gesundheitspolitischer und auch ökonomischer Relevanz (Walmrath et al, 2001).

Die Inzidenz der Sepsis hat sich in den letzten 20 Jahren in den USA verfünffacht. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Zum einen hat es viele Innovationen invasiver therapeutischer Maßnahmen, die grundsätzlich Keimeintrittspforten darstellen, gegeben. Zum anderen hat die Überlebensrate von Patienten mit chronischen Erkrankungen, die eine Prädisposition für ein septisches Geschehen bedeuten, zugenommen. Hierzu gehören insbesondere Diabetiker, Patienten mit Malignomen und Hämoblastosen sowie Patienten mit chronischen Leber-, Nieren- und Lungenerkrankungen. Zunehmende Bedeutung innerhalb dieser Gruppe voninfektgefährdeten Personen erlangen auch HIV-infizierte Patienten. Weiterhin haben immunsuppressive Therapieformen bei Patienten mit Neoplasien, chronisch inflammatorischen Erkrankungen oder nach Transplantationen weitere Verbreitung ge-

funden. Zusammengefasst ist also die Zahl der primär oder sekundär immungeschwächten Personen in erheblichem Maß angewachsen (Walmrath et al, 2001).

Der Forscher Paul Ehrlich prägte 1905 den Begriff „Horror Autotoxicus" für den Zustand der Sepsis. Nach der klassischen Definition von Schottmüller (1914) liegt eine „Sepsis" dann vor, „wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Keime in den Blutkreislauf gelangen, derart, dass durch diese Invasion subjektiv und objektiv Krankheitserscheinungen ausgelöst werden".

Diese Definition hat prinzipiell noch Gültigkeit, kann aber durch den Erkenntnisstand der modernen Medizin erweitert werden.

Eine erweiterte, aktuellere Begriffsbestimmung lautet beispielsweise: „Sepsis ist ein Syndrom, das ein pathophysiologisches Geschehen beschreibt, welches durch kontinuierliche oder kurzfristig intermittiernde Einschwemmung von Mikroorganismen oder deren Produkten in die Blutbahn verursacht und unterhalten wird, mit der Folge klinischer Erscheinungen im Sinne einer infektiösen Allgemeinerkrankung. Vermittelt durch Mediatorsysteme und generalisierte inflammatorische Prozesse ist das Syndrom gekennzeichnet durch einen hyperdynamen und hypermetabolen Zustand bei gleichzeitiger inadäquater Gewebeperfusion und Störung des Zellmetabolismus. Unter Manifestation variabler klinischer Symptome führt das Syndrom Sepsis zu sekundären Organschäden und kann in ein irreversibles Multiorganversagen einmünden" (Matthias et al, 1990).

Diese Definition stützt sich auf die fünf Grundpfeiler des schweren septischen Krankheitsprozesses: die septische Infektionsquelle als Ausgangspunkt, die Invasion von Mikroorganismen, die Freisetzung ihrer Bestandteile oder Toxine, die Ausschüttung von Mediatoren, Zellfunktionsstörungen und morphologischer Destruktion von Zellmembranen und Zellstrukturen als Organschädigung, schließlich die Multiorganinsuffizienz, als deren klinischer Ausdruck (Matthias et al, 1990).Die Sepsis stellt auch heute noch – trotz, aber auch auf Grund medizinischen Fortschritts – eine gefürchtete, lebensbedrohliche Komplikation dar.

Große, zum Teil multizentrische, Outcomestudien der letzten Jahre (Bernard et al, 2001; Rivers et al, 2001; Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2001) mit sehr unterschiedlichen Therapiestrategien ermöglichen dem Intensivmediziner heute teilweise ein evidenzbasiertes Management des Patienten mit Sepsis.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einem bereits in mehreren Studien (Bollaert et al, 1998; Briegel et al, 1999; Annane et al, 2002) untersuchten Therapieansatz, der Behandlung mit Hydrokortison.

1.2 Definition von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis, septischem Schock und multiplem Organversagen

Um das Krankheitsbild der Sepsis besser erforschen zu können, wurden schon lange einheitliche Definitionen für die Begriffe Infektion, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock gefordert. Daraus resultierende, vergleichbare Patientengruppen würden neue Therapieansätze objektiv vergleichbar machen (Dotterhof et al, 1992). Diesen Bemühungen Rechnung getragen hat die 1991 in Northbrook (USA) veranstaltete „Consensus Conference“ des American College of Chest Physicans/ Society of Critical Care Medicine (Bone et al, 1992). Dabei wurden die Begriffe SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock und MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome) wie folgt definiert:

SIRS

Das SIRS ist eine allgemeine, entzündliche Abwehrreaktion auf unterschiedliche Noxen, die durch mindestens zwei der unten genannten Kriterien gekennzeichnet ist, ohne dass eine Infektion vorliegen muss:

Tab. 1: SIRS-Kriterien

Körpertemperatur	> 38°C oder < 36°C
Atemfrequenz	> 20/min oder $PaCO_2$ < 32 mmHg
Herzfrequenz	> 90/min
Leukozyten	>12 GpT/l oder < 4 GpT/l oder > 10% unreife Neutrophile

Sepsis

Eine Sepsis liegt vor, wenn die SIRS-Kriterien auf Grund einer vermuteten oder bewiesenen Infektion erfüllt werden. Der international erarbeitete Konsensus definiert Sepsis somit ohne Vorliegen einer Organdysfunktion.

Schwere Sepsis

Die schwere Sepsis ist gekennzeichnet durch Organdysfunktion, Hypoperfusion oder die septisch induzierte Hypotension. Hypoperfusionszeichen werden definiert als Laktat-erhöhung, Azidose, Oligurie oder eine akute Veränderung der Bewusstseinslage. Die septische Hypotension wird definiert als systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder ein Abfall von > 40 mmHg vom Ausgangswert bei Ausschluss anderer Ursachen.

Septischer Schock

Der septische Schock wird definiert als septische Hypotension, die trotz adäquater Flüssigkeitstherapie persistiert und mit Hypoperfusionszeichen oder Organdysfunktion einhergeht. Patienten, die infolge einer Therapie mit inotropen oder vasokonstriktiven Substanzen nicht mehr hypotensiv sind, aber dennoch Zeichen der Hypoperfusion oder Organdysfunktion aufweisen, werden weiterhin diesem Stadium hinzugerechnet. Ein refraktärer septischer Schock liegt vor, wenn der Patient mehr als eine Stunde hypoton ist, wobei die Hypotonie nicht durch eine geeignete Therapie zu beheben ist.

MODS

Reicht eine Organfunktion nicht aus, um die Homöostase aufrecht zu erhalten, wird von Organdysfunktion gesprochen, die absolut oder relativ sein kann und als ein sich mit der Zeit verändernder, dynamischer Prozess betrachtet werden muss, der in Organversagen übergehen kann. Beim primären MODS handelt es sich um die Folge einer direkten Gewebeschädigung, z.B. Lungenkontusion, Nierenversagen durch Rhabdomyolyse oder Koagulopathie nach Massivtransfusion. Das sekundäre MODS entwickelt sich als eine Folge der Wirtsantwort – des Patienten – auf SIRS oder Sepsis und stellt deren schwere Krankheitsfolge dar. Zu den Organdysfunktionen gehören typischerweise zentralnervöse Störungen, die sich als Verwirrtheit, Agitation, oder Lethargie bis hin zum Koma äußern können. Daneben können Critical-Illness-Polyneuropathie und Myopathie, Gerinnungsstörungen mit Thrombozytenabfall und

disseminierte intravasaler Gerinnung, septische Kardiomyopathie, Permeabilitätsödem der Lunge, Nierenversagen sowie ischämische Hepatopathie auftreten.

1.3 Pathogenese und Pathophysiologie des septischen Schocks

In den letzten Jahren haben pulmonale Infektionen als Ursache der Sepsis deutlich zugenommen (Richards et al, 1999), während bis dahin die abdominell verursachte Sepsis am häufigsten auftrat. In diesem Zusammenhang ist auch die Zunahme der durch gram-positive Organismen, insbesondere Staphylococcus aureus, verursachten Sepsis zu sehen. Gelingt der Keimnachweis, sind Infektionen mit gram-negativen Erregern mit 55% der Fälle allerdings immer noch die häufigste Ursache (Friedman et al, 1998). 40-60% der Patienten haben eine Bakteriämie, in 10-30% der Fälle können auslösende Keime nicht isoliert werden, wahrscheinlich wegen vorangeganger Antibiotikaexposition, diskontinuierlicher Erregerinvasion und präanalytischen Verfahrensfehlern (Engelmann et al, 2000). Der Krankheitsverlauf der Sepsis wird primär durch Ausmaß und Ablauf der Reaktion des Patienten auf die auslösende Noxe und weniger von der Art, Zahl, Pathogenität oder Virulenz der Erreger bestimmt (Faist et al, 1989; van Deventer et al, 1997). Die Bedeutung der bakteriellen Zellwandbestandteile und Exotoxine besteht vornehmlich in der Stimulation der Mediatorkaskaden. Endotoxin trifft auf immunkompetente Zellen, aktiviert diese und wirkt so als Initiator der Kaskadensysteme. Es nimmt eine Sonderstellung ein, indem es den Initialschritt einleitet, selbst Mediatorfunktion hat und an den sekundären Mediatorwirkungen auf zellulärer Ebene, wie Endothelläsionen und metabolisch-toxischen Zellschädigungen, direkt beteiligt ist (Neuhof, 1989).

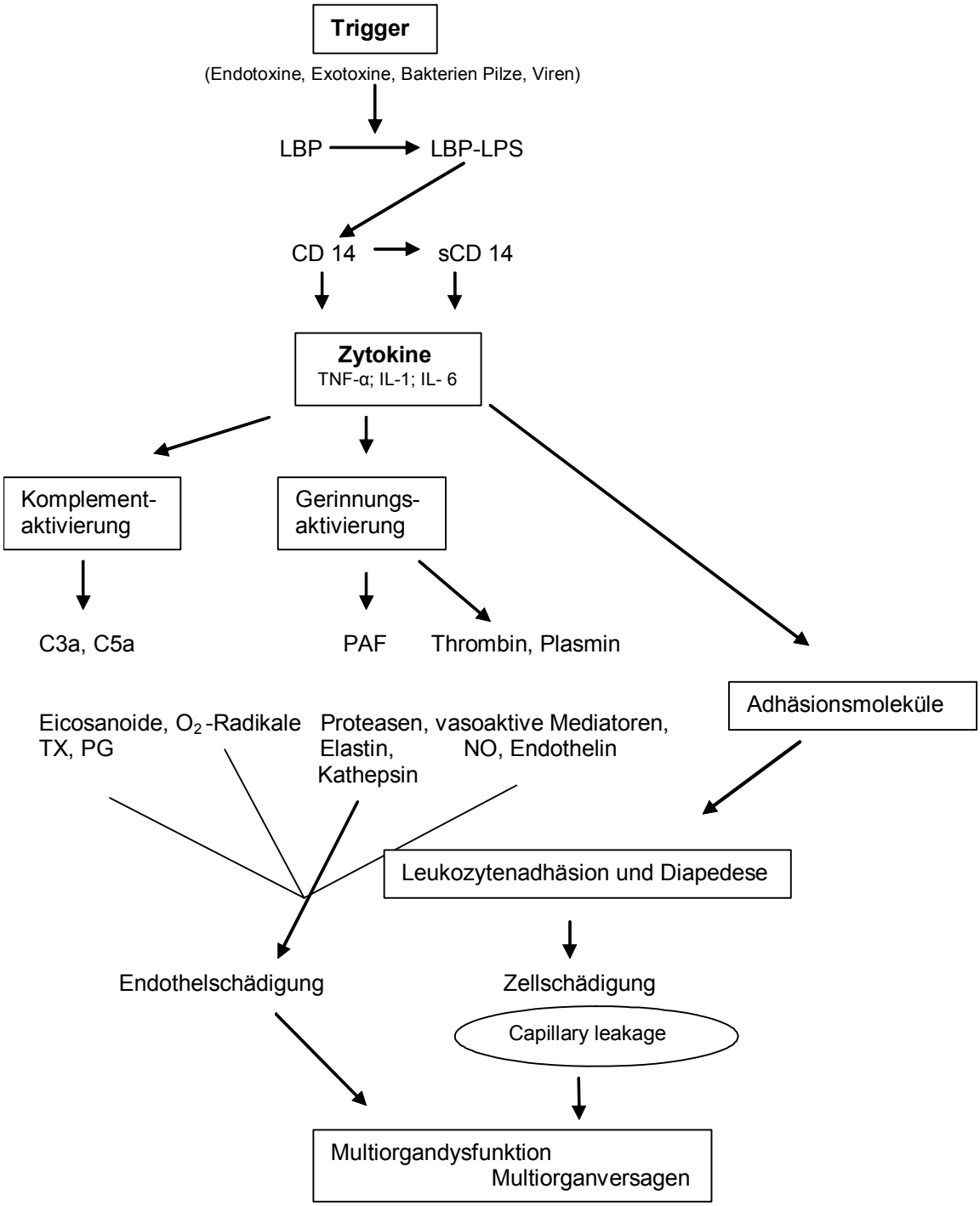

Abb. 1: Sepsiskaskade, modifiziert nach Schuster 2000, plättchenaktivierender Faktor (PAF), Stickoxid (NO), Thromboxan (TX), Prostaglandine (PG), Lipopolysaccharide (LPS), Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP-LPS), löslicher Endotoxinrezeptor (sCD14)

Im Mittelpunkt der Vorstellungen über die Pathogenese der Sepsis stehen die vier humoralen Kaskadensysteme: Gerinnung, Fibrinolyse, Komplement-System und Kallikrein-Kinin-System. Verschiedene ortständige und mobile Zellen (Monozyten,

Makrophagen, Granulozyten, Endothelzellen, Mastzellen, Thromboyzten, Fibroblasten etc.) sowie deren Produkte (Interleukin-1 (IL-1), Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNF-α), Prostaglandine, Leukotriene, Proteasen, reaktive Sauerstoffprodukte) führen im Zusammenspiel zu einer hocheffektiven Entzündungsreaktion (Carrico et al, 1986; Neuhof, 1989).

TNF-α ist eines der wichtigsten Zytokine, das den septischen Schock und Sepsis-bedingte Organschäden mediiert. Es gibt Hinweise, dass hohe zirkulierende TNF-α Spiegel mit einer erhöhten Mortalität korrelieren und Injektionen von rekombinanten TNF-α bei gesunden Probanden zu pathophysiologischen Veränderungen, ähnlich denen der Bakteriämie und der Sepsis, führen.

Die Wirkung des TNF-α ist mannigfaltig. Es beinhaltet die Verursachung des hyperdynamen, zirkulatorischen Kreislaufschocks, die Hemmung der β-Rezeptoren Reagibilität kardialer Myozyten, die Expression von IL-1, IL-2, IL-6 und plättchen-aktivierendem Faktor (PAF) sowie die Induktion der hepatischen Bildung von Akutphase-Proteinen (Mira et al, 1999).

Die Kaskaden-Proteasen induzieren Plasma-Kallikrein, Thrombin, Plasmin und die Bildung weiterer entzündungsmediierender Peptide und Proteine wie Bradykinin, Fibrinomere, Fibrinogen- und Fibronektinspaltprodukte, Proteinase-Inhibitor-Komplex C3a und C5a. Diese Substanzen haben sich als potente Stimulatoren der primär in die Entzündung involvierten Zellen (PMN-Granulozyten, Monozyten/Makrophagen und Endothelzellen) erwiesen. Derart aktivierte Zellen setzen dann eine Reihe von Zytokinen (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 etc.) frei, die ihrerseits durch autokrine/parakrine Mechanismen eine weitere Zellstimulierung hervorrufen. Hierbei werden proteolytische Reaktionen initiiert, die die Abspaltung von zellgebundenen Adhäsionsmolekülen in die Zirkulation verursachen, wie dies für das L-Selektin aus den PMN-Granulozyten oder das interzelluläre Adhäsionsmolekül 1 (ICAM-1) aus den Monozyten/Makrophagen und Endothelzellen der Fall ist. Neben der Freisetzung der Adhäsionsmoleküle aus den verschiedenen Entzündungszellen erfolgt auch die Sekretion von Oxidantien, Arachidonsäuremolekülen und insbesondere von lysosomalen Proteinasen.

Als eine für die Aufrechterhaltung eines Entzündungsprozesses besonders wichtige Proteinase aus den PMN-Granulozyten hat sich die Serinprotease Elastase erwiesen. Aus den Monozyten/Makrophagen wird vor allem das Kathepsin B, eine Thiolproteinase, sezerniert, die in der Zirkulation keine potenten Inhibitoren besitzt. Verstärkt durch die Wirkung von Oxidantien kommt es insbesondere in unmittelbarer

Umgebung der am Endothel adhärierenden, aktivierten Phagozyten zum proteolytischen Abbau von vitalen Proteinen sowie zur Erhöhung der endothelialen Permeabilität. Diese Prozesse können letztendlich zum Organversagen führen.
Antithrombin III (AT III), der wichtigste Inhibitor aus dem Gerinnungssystem, wird bereits durch geringe Mengen von PMN-Elastase proteolytisch inaktiviert. Dasselbe gilt für das Protein C und weitere Inhibitoren der Blutkaskadensysteme wie α-2-Plasmininhibitor, C1-Inaktivator und α-2-Makroglobulin.
Diese regulativen Faktoren werden allerdings nicht nur durch proteolytische Degradation, sondern auch durch die Hemmung ihrer Zielsysteme sowie durch oxidative Inaktivierung vermindert, was schließlich eine überschießende Aktivität der extrazellulär destruktiv wirksamen Proteinasen und damit die Auslösung von Organschädigungen nach sich zieht. So ist insbesondere bei schwer septischen bzw. polytraumatisierten Patienten, die im späteren Krankheitsverlauf ein letales Multiorganversagen erleiden, bereits bei Sepsisdiagnosestellung bzw. in der initialen posttraumatischen Phase die AT III Plasmakonzentration bis auf unter 50% der Norm erniedrigt (Jochum, 1999).
Aus experimentellen und klinischen Untersuchungen geht hervor, dass sich septische Patienten nicht generell in einer überstimulierten proinflammatorischen Phase befinden, sondern ein biphasisches immunlogisches Muster während des initialen und des späteren Krankheitsverlauf aufweisen können.
In der frühen Phase des septischen Schocks kommt es zu einer Überaktivierung des nichtspezifischen Immunsystems. Anschließend kommt es zu einer antiinflammatorischen Gegenreaktion (CARS, Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome). Bei Überschießen dieser Gegenregulation kann es zur Immunsupression kommen. Sowohl SIRS und CARS können sich im Sepsisverlauf abwechseln, was als MARS (Mixed Antagonistic Response Syndrome) bezeichnet wird (Weigand et al, 2003).

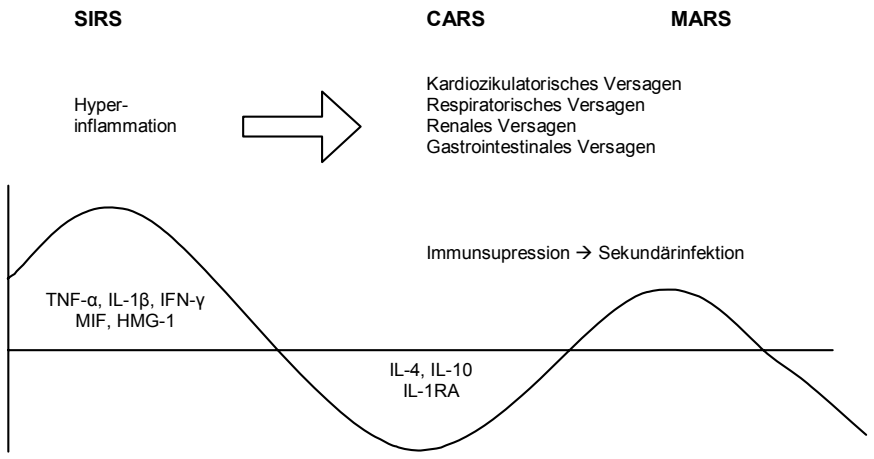

Abb. 2: Weigand 2003, Interleukinrezeptorantagonist (IL-1 RA), “macrophage migration inhibitory factor” (MIF) „high mobility group-1“(HMG-1)

1.4 Hämodynamische Veränderungen im septischen Schock

Der septische Schock gilt als Beispiel eines vasodilatatorischen Verteilungsschocks mit einer starken Abnahme des systemisch-vaskulären Widerstands (SVR) sowie einer Maldistribution des Blutflusses, die sich bei nahezu allen betroffenen Patienten entwickelt. Das Hauptcharakteristikum im Bereich der Makrozirkulation ist die, durch vasoaktive Mediatoren resultierende Vasodilatation mit Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstands. Die gleichzeitig beobachtete Zunahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens können als Reaktion hierauf im Sinne eines Kompensationsversuchs verstanden werden (Parillo, 1991).

Die Abnahme des vaskulären Tonus wirkt sich auf das venöse und das arterielle System aus. Die systemische Hypotension ist Folge des verminderten arteriellen Tonus. Das venöse System wird in zweierlei Hinsicht beeinflusst: Einerseits führt die aktive Dilatation kleiner Venen und Venolen und der Plasmaabfluss ins Interstitium zur Steigerung der Venenkapazität andererseits kommt es gleichzeitig zur Abnahme des Blutvolumens. Daraus folgen eine Abnahme des venösen Rückstroms und konsekutiv der Herzauswurfleistung (Schuster, 2000). Auf der Ebene der Mikrozirkulation kommt es durch die Einwirkung proinflammatorischer Mediatoren (TNF-α, IL-1 β, IL-6, IL-8 und IFN-α) zu Bezirken mit Vasodilatation und Vasokonstriktion. Die Autoregulation der lokalen Durchblutung, welche vom Kapillarendothel durch ein eng reguliertes

Wechselspiel von Thromboxan A_2, Prostazyklin$_2$ und Stickoxid gewährleistet wird, ist dadurch aufgehoben. Diese Änderungen limitieren den versorgenden Blutfluss während des septischen Schocks (Lam et al, 1994).

Die Änderung der zellulären Rheologie beeinträchtigt die Passage von Erythrozyten und Neutrophilen und führt zur vaskulären Obstruktion (Astiz et al, 1995).

Die Aktivierung des Komplement- und Bradykininsytems bewirkt innerhalb der Endothelzelle eine Kontraktion des Zytoskeletts. Durch die sich öffnenden „Spalten“ kann Plasma in das Interstitium austreten. Endothelschäden und Endothelkontaktion führen somit zum Kapillarleck (Williams et al, 1992).

Die Funktion des Myokards ist bei den meisten Patienten im septischen Schock eingeschränkt. Dabei sind der rechte und der linke Ventrikel involviert. Es wurde eine verminderte myokardiale Dehnbarkeit mit nachfolgender Dilatation beobachtet (Cunnion et al, 1986).

Bei der kardialen Dysfunktion spielen Substanzen wie Stickoxid, TNF-α und IL-1 als kardiale „depressant-factors“ eine wichtige Rolle (Kumar et al,1996).

Der septische Schock zeigt sich anfangs als hyperdynamer Zustand, mit erhöhtem Herzzeitvolumen und erniedrigtem systemischen Gefäßwiderstand, verknüpft mit warmer Haut und Extremitäten. In 20% der Fälle führt schon in der Frühphase die ausgeprägte Minderung der myokardialen Kontraktilität zum Kreislaufversagen. Im späteren Stadium kann sich eine hypodyname Phase anschließen, die durch ein herabgesetztes Herzzeitvolumen und möglicherweise einen leicht erhöhten systemischen Widerstand gekennzeichnet ist.

Infolge der modernen Intensivtherapie mit adäquatem Volumenausgleich und Katecholamintherapie ist die hyperdyname Schockphase oft bis unmittelbar präfinal zu beobachten (Members of the American College of the Chest Physicans/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Comittee, 1992). Andererseits sind die klassischen Zeichen einer hyperdynamen Kreislaufsituation nur bei ausgeglichenem Volumenstatus des Organismus zu beobachten (Bone, 1996). Deshalb ist die globale Einteilung der Sepsis in eine frühe hyperdyname Schockphase und eine späte hypodyname Phase klinisch nicht immer erfassbar (Pilz et al, 1990).

1.5 Therapieansätze in der Behandlung des septischen Schocks

Kausale Therapien

Antibiotika

Die antimikrobielle Therapie ist für die Ausheilung der Sepsis zwar ungenügend, aber unverzichtbarer Bestandteil der Therapie (Wheeler et al, 2001). Mit einer frühzeitig eingesetzten und adäquaten Antibiotika-Therapie konnte eine Reduktion der Mortalität und der Komplikationsrate bei septischen Patienten gezeigt werden (Fluckiger et al, 2000). Bei der Sepsis muss die Antibiotika-Therapie empirisch, d.h. bevor der Erreger bekannt ist („educated guess“), verabreicht werden. Die rationale Wahl setzt die Kenntnis des wahrscheinlichsten Infektionsherdes und der häufigsten Keime voraus. Nach Erhalt der mikrobiologischen Resultate sollte die Antibiotika-Therapie prompt dem Erreger und dessen Empfindlichkeit gezielt angepasst werden (Zimmerli, 2003).

Chirurgische Herdsanierung

Ein sanierbarer Infektionsherd (z.B. Sinusitis, Abszess, septische Arthritis, Pleuraempyem, Katheterinfektion, nekrotisierende Fasziitis, Pyonephrose) muss unverzüglich chirurgisch saniert werden, um eine Keimreduktion zu erzielen und eine weitere Streuung zu verhindern. In 20-30% der Sepsisfälle ist die Eintrittspforte der Infektion (Primärherd) klinisch oder radiologisch nicht fassbar. In weiteren 20-30% der Patienten sind mikrobiologische Befunde trotz eindeutiger klinischer Zeichen einer Infektion negativ oder nicht schlüssig (Fisher, 1996).

Supportive Therapien

Volumentherapie

Die erste therapeutische Maßnahme in der Bekämpfung des septischen Schocks ist die ausreichende Volumensubstitution (Task Force, 1999). Damit kann bei etwa 50% der Patienten die sepsisbedingte arterielle Hypotension erfolgreich behandelt werden. Eine adäquate Volumentherapie orientiert sich an klinischen Parametern wie Herzfrequenz, mittlerem arteriellen Blutdruck (MAP) und Urinausscheidung. Empfohlen ist die

Anhebung der rechts- und linksventrikulären Füllungsdrucke auf Werte zwischen 12-16 mmHg, um die Herzauswurfleistung zu maximieren. Gelingt die Stabilisierung des arteriellen Mitteldrucks mit der alleinigen Volumensubstitution nicht, werden Katecholamine eingesetzt, um durch Anhebung des arteriellen Mitteldrucks eine adäquate nutritive Organperfusion im septischen Schock aufrechtzuerhalten (Meier-Hellmann, 2000).

Katecholamine

Auf Grund seiner vorwiegend α-adrenergen Eigenschaften stellt Noradrenalin das Katecholamin der Wahl zur Behandlung der Vasoplegie im septischen Schock dar. Die Therapie mit Vasopressoren strebt einen MAP > 70 mmHg an. In der Therapie der eingeschränkten kardialen Pumpfunktion gilt Dobutamin als Katecholamin der Wahl (Meier-Hellmann, 2000).

Early goal-directed therapy (EGDT)

In einer Studie von Rivers et al 2001 wurde ein Therapieregime erprobt, das in der Frühphase die kardiale Vor- und Nachlast sowie die Myokardkontraktilität optimiert. Bei dieser Intervention („early goal-directed therapy“) steht die ausreichende systemische Sauerstoffversorgung im Vordergrund. Als effektiver und einfacher Zielparameter erwies sich dabei die kontinuierlich gemessene zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($ScvO_2$) in der Vena cava superior. Die Kontrollgruppe wurde mittels Standardtherapie so behandelt, dass ein ZVD zwischen 8-12 mmHg, ein arterieller Mitteldruck > 65 mmHg und eine Urinausscheidung > 0,5 ml/kg/h hergestellt werden konnte. In der EGDT-Gruppe wurde als wesentlicher Unterschied zur Standardtherapiegruppe eine $ScvO_2$ von mindestens 70% angestrebt. Gelang es durch Volumentherapie und Einsatz von Katecholaminen (meist Dobutamin) nicht, eine $ScvO_2$ von mindestens 70% zu erreichen, wurde der Hämatokrit mittels Bluttransfusion auf 30% angehoben. Die 28-Tage-Letalität in der Standardtherapiegruppe betrug 46,5%, in der EGDT-Gruppe hingegen 30,5% ($p < 0,009$). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war auch nach 60 Tagen noch statistisch signifikant.

Beatmungstherapie

Bei 25%-42% der Patienten mit schwerer Sepsis tritt ein „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) als Folgezustand eines infektionsortfernen Organversagens auf. In einer im Jahr 2000 durchgeführten Multicenterstudie des nordamerikanischen ARDS-Networks konnte durch eine Beatmung mit niedrigen Atemzugvolumina (6 ml/kg/KG), im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit höheren Atemzugvolumina (12 ml/kg/KG), die Sterblichkeit von Patienten mit ARDS von 39,8% auf 31,0% ($p = 0,007$) gesenkt werden.

Intensivierte Insulintherapie

In einer Studie mit vorwiegend kardiochirurgischen Patienten konnte durch eine intensivierte Insulintherapie (Glukosekonzentration im Serum 4,4-6,1 mmol/l) eine Normoglykämie erzielt werden und damit die Sterblichkeit im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv, bei dem eine Glukosekonzentration bis zu 11,9 mmol/l toleriert wurde, von 8,0% auf 4,6% ($p < 0,04$) gesenkt werden (Van den Berghe et al, 2001).
Bei Patienten mit einer Liegedauer von mehr als fünf Tagen war dieser Unterschied noch deutlicher (10,6% versus 20,2%, $p = 0,005$). Normoglykämische Patienten benötigten weniger häufig ein Nierenersatzverfahren (4,8% versus 8,2%, $p = 0,007$), wiesen eine geringere Rate von Bakteriämien (4,2% versus 7,8%, $p = 0,003$) und seltener eine Critical-Illness-Polyneuropathie (28,7% versus 51,9%, $p < 0,001$) auf. Auch die Dauer einer maschinellen Beatmung war bei normoglykämischen Patienten, die länger als fünf Tage auf der Intensivstation verblieben, geringer (10 Tage versus 12 Tage, $p = 0,006$). Für Patienten mit septischem Schock ist der Vorteil einer intensivierten Insulintherapie bislang nicht bewiesen; bei der aktuellen Datenlage gilt sie aber als sinnvolle Maßnahme zur Prävention weiterer Komplikationen im septischen Schock. Studienergebnisse zu diesem Thema liegen noch nicht vor.

Adjunktive Therapien

Aktiviertes Protein C

Bei septischen Patienten wurden niedrige Werte des aktivierten Protein C gemessen und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Yan et al, 2001). Drotrecogin α (aktiviert), ein rekombinant hergestelltes aktiviertes Protein C, wurde in einer multizentrischen

Studie (PROWESS) bei 1690 Patienten mit einer schweren Sepsis oder septischem Schock getestet (Bernard et al, 2001). Das Medikament wurde bei erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der ersten Organdysfunktion, in einer Dosierung von 24 µg/kg/KG/h über 96 Stunden gegeben. Dies führte zu einer signifikanten Senkung der 28-Tage Letalitat (27,4% versus 30,8%, p = 0,005). Die Letalitätsreduktion war mit 13% (31% versus 44%) am deutlichsten bei Patienten mit einem Alter > 50 Jahre, einem APACHE II Score > 25 Punkten, einem Mehrorganversagen und Schock zum Zeitpunkt der Behandlung mit Drotrecogin α. In der Subgruppe von Patienten mit initial mindestens zwei akuten Organdysfunktionen betrug die Sterblichkeit in der Drotrecogin α Gruppe 26,5% versus 33,9% in der Placebogruppe. Bei einem APACHE II Score < 25 Punkten war der Überlebensvorteil nicht signifikant. Das Risiko einer Blutung war jedoch bei behandelten Patienten höher als in der Placebogruppe: 3,5% versus 2,0% (p = 0,06). Besonders eine Thrombozytopenie < $30x10^9$/l war mit schweren und intrazerebralen Blutungen assoziiert.

Antithrombin III

Positive Trends einer Antithrombin (AT) III Substitution in Phase-II Studien mit geringer Patientenzahl konnten in der multizentrischen KyperSept-Studie (n = 2314) nicht bestätigt werden (28-Tage Letalität: 38,9% versus 38,7%, p = 0,9). In einem Subkollektiv von Patienten, die keine begleitende Heparintherapie erhielten, zeigte sich allerdings bezüglich der 90-Tage Mortalität eine signifikante Reduktion (p < 0,05) zugunsten der mit AT III behandelten Patienten (Warren et al, 2001).

Immunmodulatoren

In den letzten zehn Jahren wurden immunmodulatorische Zusatzbehandlungen experimentell und zum Teil auch klinisch untersucht. Die meisten Studien haben kontroverse oder negative Resultate gezeigt, in dem Sinne, dass die Mortalität der Sepsis kaum beeinflusst wurde (Vincent et al, 2002). Die mangelnde Wirkung der Immunmodulatoren kann mit unwirksamer Substanz, inadäquater Dosis, falscher Applikationszeit, heterogener Patientenpopulation oder der Notwendigkeit einer Kombinationstherapie erklärt werden. Aufgrund der vorliegenden Daten ist eine Therapie gegen Endotoxine oder Mediatoren (z.B. TNF-α, IL-1, PAF) oder eine

Immunstimulation bei der Behandlung der Sepsis zur Zeit nicht indiziert (Vincent et al, 2002).

Tab. 2: Interventionen, die eine signifikante Reduktion der Mortalität bei schwerer Sepsis und septischem Schock gezeigt haben, ALI = Acute Lung Injury

Intervention	Mortaliät mit/ohne Intervention	p-Wert	Referenz
Drotrecogin α	24,7% vs. 30,8%	0,005	Bernard et al 2001
Frühe, zielgerichtete hämodynamische Unterstützung	30,5% vs. 46,5%	0,009	Rivers et al, 2001
Niedrige Atemzugvolumina (bei ALI oder ARDS)	31,0% vs. 39,8%	0,007	Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2001

1.6 Kortikoide und Sepsis

1.6.1 Biosynthese und Pharmakokinetik der Glukokortikoide

1943 wurden 23 Kortikosteroide, darunter die Mineralkortikoide und die zwei wichtigsten Glukokortikoide, Kortikosteron und Hydrokortison, isoliert. 1950 wurde diese Leistung von Kendall, Hench und Reichstein mit dem Nobelpreis für Medizin honoriert (Angelucci, 2000).

Die Biosynthese der Glukokortikoide nimmt, wie bei allen Steroiden, vom Cholesterin ihren Ausgang. Die physiologisch wichtigsten Glukokortikoide sind Kortisol, Kortikosteron und Kortison. Das unwirksame Kortison wird im Körper schnell in das wirksame Kortisol reduziert. Beim Menschen beträgt die Sekretionsrate von Kortisol 12-30 mg/Tag (= 30-80 µmol), von Kortikosteron 1-4 mg/Tag (= 3-12 µmol); bei Gesunden schwanken die Kortisolwerte im Blut zwischen 5-25 µmol/100ml (138-690 nmol/l). Die Kortisolsekretion erfolgt pulsatil in einem zirkadianen Rhythmus: Zwischen drei und zehn Uhr steigt die Kortisolsekretion steil im Blut an und fällt im Laufe des

Nachmittags allmählich wieder ab; zwischen Mitternacht und drei Uhr unterschreitet sie bei vielen Gesunden die Nachweisgrenze im Radio-Immuno-Assay (RIA).
Mehr als 90% des Kortisols sind im Blut an Proteine gebunden, davon etwa 75% an ein spezifisches Transportprotein (Transkortin oder „Cortisol-binding Globuline“ CBG), 15% sind an Albumin gebunden und 10% zirkulieren frei.
Die Plasmahalbwertszeit von Kortisol beträgt 90 Minuten. Die Plasmahalbwertszeiten von synthetischen Glukokortikoiden sind wesentlich länger, wodurch die teilweise größere biologische Wirksamkeit erklärt werden kann. Die längere Eliminationszeit bewirkt nämlich, dass auch nach morgendlicher Applikation zu Tageszeiten erhöhter Glukokortikoidempfindlichkeit (nachmittags, abends und vor allem nachts) noch effektive Glukokortikoidmengen im Körper verbleiben. Die Inaktivierung erfolgt in der Leber. Die Kortisolmetaboliten werden zu 99% als Glukoronide über die Nieren ausgeschieden, etwa nur 0,5% erscheinen als freies Kortisol im Urin. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich, da Kortisolmetabolite zu einem hohen Prozentsatz hepatisch eliminiert werden können.

Regulation:

Die Synthese und Sekretion von Glukokortikoiden wird durch ACTH (adreno-kortikotropes Hormon) stimuliert. Die ACTH-Sekretion unterliegt der Regulation durch das hypothalamische Freisetzungshormon CRH („Corticotropin-releasing Hormone). Die CRH-Sekretion wird von übergeordneten Zentren durch Neurotransmitter reguliert. Zwischen den einzelnen Zentren (Hypophysenvorderlappen, Hypothalamus und übergeordneten Zentren) und den zirkulierenden Glukokortikoiden besteht ein negativer Rückkopplungsmechanismus, die Glukokortikoide inhibieren alle übergeordneten Zentren. Die negative Rückkopplung der Glukokortikoide hat zwei Phasen. Die schnelle Phase erfolgt beim Anfluten der Glukokortikoide. Eine verzögerte Phase wird nach Hemmung der Synthese durch ACTH beobachtet (Forth, 2001).

1.6.2 Kortikoide und ihre mögliche Wirkung auf das Schockgeschehen

Bei vermehrter Sekretion in Belastungssituationen sowie bei therapeutischer Anwendung in höherer Dosierung werden u.a. folgende Kortisoleffekte beschrieben:

- Unterdrückung der Vermehrung von Fibroblasten sowie der Kollagensynthese (antiproliferative Wirkung)
- Blockade entzündlicher Prozesse durch Hemmung der unspezifischen Abwehr (antiphlogistische Wirkung)
- Membranstabilisierende Phänomene (antiödematös, antiexsudativ)
- Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Blockade der Cyclo-oxygenase–2-Induktion
- Hemmung der Proliferation von T-Lymphozyten (immunsuppressive Wirkung)
- Interferenz mit der IL-1 Bildung in Makrophagen und der IL–2 Synthese in T-Lymphozyten sowie Hemmung der Synthese anderer Zytokine (z.B. Interferon, TNF-α) und von Adhäsionsmolekülen
- Zunahme der Thrombozytenzahl im Blut (Mutschler, 2001)
- Zunahme der myokardialen Kontraktilität (Bouachor et al, 1995)

Aus verschiedenen klinischen Beobachtungen geht hervor, dass Hydrokortison die Ansprechbarkeit auf α-adrenerg wirksame Katecholamine im septischen Schock erhöht. In einer Studie, die an Probanden mit Endotoxinämie durchgeführt wurde, konnte weder die Hemmung der Stickoxid-Synthase, noch der Cyclo-oxygenase, die pathologisch verschobene Dosis-Wirkungskurve für Noradrenalin normalisieren. Erst die orale Applikation von 200 mg Hydrokortison vor Endotoxingabe verhinderte die Verschiebung der Dosis-Wirkungskurve für Noradrenalin; die Ansprechbarkeit auf Katecholamine blieb komplett erhalten (Bhagat et al,1996).
Auch die einmalige Gabe von 50 mg Hydrokortison, bei Patienten mit septischem Schock, führte zu einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks unter der Behandlung mit Katecholaminen (Bellissant et al, 2000).
Daraus lässt sich schlussfolgern, dass bei einer Endotoxinämie Hydrokortison die Wirkung der Katecholamine direkt an den peripheren Vasomotoren erhält (Besse et al,1966; Yard,1972). Hydrokortison besetzt den Mineralkortkoid-Rezeptor vom Typ I sowie den Glukokortikoid-Rezeptor vom Typ II und möglicherweise einen weiteren Rezeptor vom Typ IV, über die diese Effekte ausgeübt werden. Dabei spielt die Steigerung des Natriumeinstroms, der sowohl über Typ-I-Rezeptoren als auch über Typ-II-Rezeptoren ausgelöst werden kann, die Hauptrolle (Clore et al, 1992). Aber auch

ein beschleunigter Natriumausstrom scheint die Ansprechbarkeit der Gefäßmuskelzelle auf Katecholamine zu steigern. Letzterer wird über Typ-I-Rezeptoren vermittelt (Moura et al, 1984).
Diese Befunde werden auch durch Untersuchungen aus der Hochdruckforschung bestätigt, die darauf hindeuten, dass die gesteigerte Ansprechbarkeit der peripheren Gefäße auf Katecholamine zum Kortisol-induzierten Hochdruck beitragen (Walker et al,1996).
Auch die durch Stickoxid vermittelte vaskuläre Hyporeaktivität auf Katecholamine bei Sepsis kann durch Glukokortikoide positiv beeinflusst werden (Keh et al, 2003). Glukokortikoide interferieren mit weiteren vasodilatatorisch wirkenden Mediatoren, wie z.B. der Phospholipase A_2. Dabei wird die Arachidonsäure als Präkursor vasodilatorisch wirkender Eikosanoide vermindert (Lin et al, 1992).
Daneben besitzt Hydrokortison auch bedeutende antiinflammatorische Effekte, die im septischen Schock eine wichtige Rolle spielen. Die wichtigsten Mediatoren der inflammatorischen Reaktion, besonders die Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, Eosinophilen, Neutrophilen, Mastzellen und Basophilen werden beeinflusst. Auch die inflammatorische Zytokinantwort wird in vielfacher Weise moduliert. In mehreren Studien wurden verminderte Plasmaspiegel des proinflammatorischen Zytokins, IL-6, unter Hydrokortisontherapie festgestellt (Briegel et al, 2001; Keh et al, 2003; Kilger et al, 2003). Untersuchungen zeigten, dass unter physiologischen Hydrokortison-Dosen die Infektabwehr intakt bleibt. Es lässt sich also ein anhaltender antiinflammatorischer Effekt ohne Immunsuppression im Sinne einer Immunmodulation erzielen (Briegel et al,1994).

1.6.3 Nebennierenrindenfunktion im septischen Schock

In mehreren Studien mit schwer erkrankten Patienten wurden erhöhte Kortisolwerte gefunden (Reincke et al,1993; Bouachour et al, 1995; Braams et al, 1998; Moran et al, 1994; Soni et al, 1995). Dies spiegelt eine adäquate Stressreaktion der Nebenniere wider, da die Wirkungen der Kortikosteroide lebensnotwenig sind, um die schwere Sepsis zu überleben (Spijkstra, 2000).

1977 wurde erstmals von einem subnormalen Kortisolanstieg auf den ACTH-Test (Kortisolspiegel 60 min nach der Injektion von 0,25 mg eines synthetischen ACTH-Analogons) bei Patienten im septischem Schock berichtet (Sibbald et. al, 1977).
Briegel et al (1996) konnten beobachten, dass die Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde, gemessen am kurzen ACTH-Test, im septischen Schock signifikant vermindert ist und sich nach vollständiger Genesung wieder normalisiert. Dies sind Hinweise, dass zwar keine absolute Insuffizienz vorliegt, die Nebenniere jedoch nicht adäquat auf den erhöhten Kortisolbedarf in Stressperioden reagiert. Dieser Zustand wird als relative Nebennierenrindeninsuffizienz bezeichnet.
Eine absolute Nebenniereninsuffizienz ist fatal, dafür aber sehr selten (Schein et al,1990). Der kurze ACTH-Test (Wood et al, 1965) wurde zwar ursprünglich eingeführt, um eine primäre Nebennierenrindeninsuffizienz zu diagnostizieren, in letzter Zeit wird er allerdings auch bei der Diagnostik im septischen Schock eingesetzt.
Es besteht jedoch noch immer kein Konsens über die optimale Diagnostik einer möglichen Nebenniereninsuffizienz im septischen Schock (Rothwell et al, 1991; Moran et al, 1994).

1.6.4 Basale und stimulierte Kortisolspiegel im septischen Schock

Aktuell besteht nur eingeschränkt Konsens darüber, dass ein Kortisolanstieg > 250 nmol/l nach ACTH-Test eine adäquate Nebennierenantwort darstellt. Allerdings ist bei bereits maximaler Stimulation ein Anstieg von weniger als 250 nmol/l nicht als unbedingter Nachweis einer Nebennierenrindeninsuffizienz anzusehen. Da erhöhte Kortisolwerte bei Patienten mit septischem Schock eine angemessene Reaktion sind, fällt es schwer festzulegen, welche Werte subnormal sind.
Verschiedene Autoren berichten, dass eine verminderte Reaktion auf den ACTH-Test mit einem schlechten Ausgang beim septischen Schock assoziiert ist (Rothwell et al, 1991; Sibbald et al, 1977; Soni et al, 1995; Annane et al, 2000). Unterschiedlichste Ergebnisse zur Korrelation zwischen Kortisolwerten und Überlebensprognosen bei Patienten mit schwerer Sepsis wurden publiziert.
Die Ergebnisse werden kontrovers diskutiert und führen zu keiner einheitlichen Erkenntnis:

Stark erhöhte Kortisolwerte wurden bei Nicht-Überlebenden gefunden, was als Schweregrad der Erkrankung gedeutet wird (Jurney et al, 1987; Schein et al, 1990; Span et al, 1992; Braams et al, 1998; Annane et al, 2000). Die erhöhten Werte sind wahrscheinlich mit einer peripher verminderten Kortisolextraktion, einer reduzierten hepatischen Clearance, einer abgeschwächten Bindung an Transkortin und einer Sepsis-induzierten Halbwertszeitverlängerung zu erklären (Soni et al, 1995).
Andere Autoren berichten jedoch von erniedrigten Kortisolwerten in der Gruppe der Nicht-Überlebenden (Sibbald et al, 1977; Finlay et al, 1982; McKee et al, 1983).
Im Folgenden werden die unterschiedlichen Kriterien verschiedener Autoren für eine inadäquate Nebennierenrindenfunktion dargestellt:

- maximale Kortisolkonzentration < 500 nmol/l nach Stimulation (Soni et al, 1995; Bouachour et al, 1995; Span et al, 1992; Jurney et al, 1987)
- Anstieg nach Stimulation < 200 nmol/l (Bouachour et al, 1995; Moran et al, 1994; Span et al, 1992; Jurney et al, 1987)
- Basalwert < 950 nmol/l und ein Anstieg nach ACTH-Test < 250 nmol/l, oder Basalwert > 950 nmol/l und Anstieg nach ACTH-Test < 250 nmol/l oder Basalwert > 950 nmol/l und ACTH-Anstieg > 250 nmol/l (Annane et al, 2000)
- Anstieg nach ACTH-Test < 200 nmol/l und ein Basalwert von < 1000 nmol/l (Oppert et al, 2000)
- Basalwert < 680 nmol/l und einen Anstieg < 260 nmol/l nach einem kurzen ACTH-Test (Loisa et al, 2002)
- Basalwert < 687,5 nmol/l (Marik et al, 2003)

Eine relativ große Studie, an die die vorliegende Arbeit inhaltlich anknüpft, wurde von Annane et al 2000 durchgeführt. Sie beschäftigte sich mit der Frage nach möglichen Zusammenhängen zwischen Nebennierenrindenfunktion und Mortalität. Dabei wurde in einem Patientenkollektiv von 189 Patienten mit septischen Schock bei 54% eine relative Nebenniereninsuffizienz festgestellt, definiert als ACTH-Antwort < 9 µg/dl (Umrechnung von µg/dl in nmol/l = µg/dl x 27,5).
Patienten mit einem Kortisolbasalwert < 34 µg/dl und einer ACTH-Antwort > 9 µg/dl hatten die niedrigste Mortalitätsrate (26%), während Patienten mit Kortisolbasalwerten > 34 µg/dl und einer ACTH-Antwort < 9 µg/dl die höchste 28-Tage Mortalität (82%) aufwiesen. Eine Erklärung dessen könnte sein, dass hohe Kortisolwerte ein maximal

stimuliertes System widerspiegeln, das keine Reserven für zusätzliche Sekretion besitzt.

1.6.5 Verminderte Wirkung der Kortikoide in der Sepsis

Durch die relative Nebenniereninsuffizienz kommt es nicht nur zu einer inadäquaten Kortisolantwort während der Sepsis, sondern es wird auch eine periphere Glukokortikoidresistenz beobachtet. Zu den möglichen Ursachen für die reduzierte Wirkung der Glukokortikoide gehört die „down-regulation“ zellulärer Glukokortikoid-rezeptoren, mit Abnahme der Anzahl und der Affinität (Molijn et al, 1995), und eine Rezeptordysfunktion des Mineralkortikoidrezeptors Typ I und des Glukokortikoid-rezeptors Typ II (Briegel, 2001). Als Ursache wird eine hohe, lokale Konzentration proinflammatorischer Zytokine, die über die Bildung von Transkriptionsfaktoren wie dem „activator-protein 1“ und dem „nuclear-factor-κ-beta“ zu einer Komplexbildung mit aktivierten Glukokortikoidrezeptorelementen führt, angenommen (Barnes et al, 1995). Dadurch kann die antiinflammatorische Wirkung endogener Glukokortikoide, wie des Kortisols, nicht mehr oder nur unzureichend vermittelt werden (Barnes et al, 1995).
Weitere Faktoren für eine verminderte, periphere Wirkung der Glukokortikoide sind: Ein relativer Mangel an Kortisol durch verminderte Zirkulation des CBG (cortisol-binding globuline) und eine erhöhte Konzentration an inaktivem Kortisol durch eine verminderte Aktivität der 11-β Hydroxysteroid-Dehydrogenase, ausgelöst durch IL-2, IL-4 und IL-13. Diese Effekte führen zur verminderten Aktivität, obwohl die Serumkortisolwerte annähernd normal sind (Marik et al, 2002). Dazu kommt, dass eine adäquate Stress-Antwort der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) in prolongierten Phasen des septischen Schocks nicht mehr erfolgreich ist (Briegel, 2001). TNF-α hemmt dosisabhängig die Sekretion von CRH und ACTH (Gaillard et al, 1990). Dies erklärt das verlorengegangene pulsatile Sekretionsverhalten des Kortisols im septischen Schock (Voerman et al, 1992).

Interaktionen zwischen Immunsystem und HPA-Achse

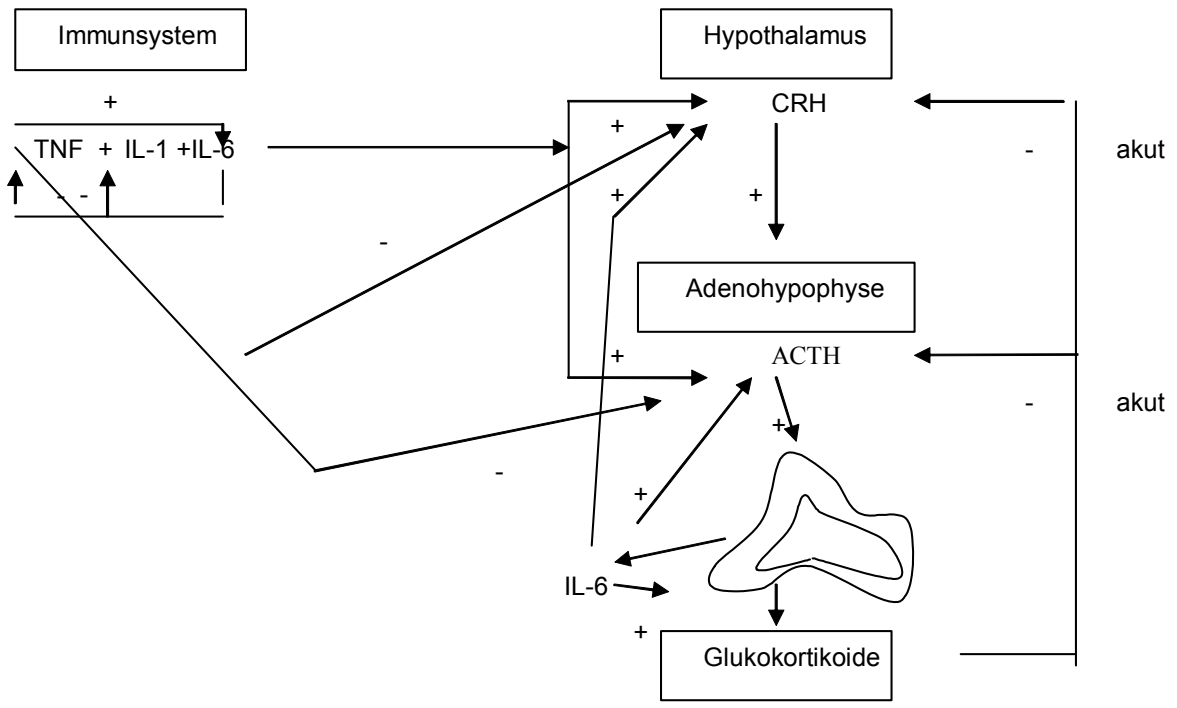

Abb. 3: modifiziert nach Schuster, 2000

1.6.6 Bisherige Therapieansätze mit Kortikoiden

1.6.6.1 „High-dose“ Therapie

Eine der ersten randomisierten, prospektiven, doppel-blinden, placebokontrollierten Studien über den Einsatz von Steroiden bei schwerer Sepsis und septischem Schock wurde 1963 von Bennett et al durchgeführt. Dabei wurden initial 100 mg Hydrokortison oral versus Placebo verabreicht. Bezüglich der Mortalität oder Infektionskomplikationen konnten keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen festgestellt werden.
1976 führte Schumer eine große prospektive, doppelt-blinde, randomisierte Studie bei Patienten mit Sepsis durch. In dieser Studie bekamen 172 Patienten mit Sepsis, definiert durch positive Blutkulturen und fortschreitende Hypotension, zweimalig, mit vierstündigem Abstand, hochdosierte Steroidinjektionen (Methylprednisolon 30 mg/kg oder Dexamethason 3 mg/kg) oder Placebo. Das erste Resultat zeigte eine signifikante

Reduktion der 28-Tage Mortalität (11,6% und 9,3% versus 38,4%) in der mit Steroiden behandelten Gruppe. Eine begleitende retrospektive Studie zeigte gleiche Resultate. Dessen ungeachtet wurde diese Studie vielfach aus methodischen Gründen kritisiert. Die Hochdosissteroidtherapie wurde auf Grund der positiven Ergebnisse in den späten siebziger und achtziger Jahren Standardtherapie der Sepsis. In den folgenden Jahren konnten mehrere prospektive, randomisierte Studien (Sprung et al,1984; Bone et al,1987; Luce et al,1988) keinen Nachweis über den Nutzen der Steroide erbringen. Sprung et al (1984) schlossen 59 Patienten mit septischem Schock in eine placebokontrollierte Studie ein. Sie wurden einem Behandlungsschema, ähnlich dem Schumers, randomisiert zugeteilt, wobei sie entweder eine Bolusinjektion 30 mg/kg Methylprednisolon oder 6 mg/kg Dexamethason oder Placebo erhielten. Die Gabe wurde nach vier Stunden wiederholt. Daneben erhielten sie Breitbandantibiotika und wurden intensivmedizinisch betreut. Obwohl einige Patienten in den Steroidgruppen eine schnellere Schockumkehr hatten, gab es in der 28-Tage Mortalität keinen signifikanten Unterschied (69% Steroidgruppe versus 77% Placebogruppe). In einer anderen, größeren multizentrischen Studie (Bone et al, 1987) wurden 382 Patienten mit schwerer Sepsis einem ähnlichen Behandlungsregime unterzogen. Es wurden vier Dosen Methylprednisolon (30 mg/kg) im Abstand von sechs Stunden oder Placebo appliziert. Auch in dieser Studie gab es in der Interventionsgruppe kein signifikant besseres Ergebnis in der Schockumkehr sowie der 28-Tage Mortalität. Es folgten noch zwei weitere große Studien mit hoch-dosierten Steroiden bei Patienten mit septischem Schock (Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group,1987; Luce et al,1988). Auch diese konnten bezüglich der Mortalität keine prognostisch günstigen Vorteile aufzeigen. In den neunziger Jahren ergaben Meta-Analysen, dass Steroide in der Therapie des septischen Schocks sogar schädlich sein können (Cronin et al, 1995; Lefering et al, 1995). Besonderes Interesse galt der Verschlechterung der renalen und hepatischen Funktion (Slotman et al,1993) und dem erhöhten Risiko von nosokomialen Infektionen unter der Therapie mit Steroiden. In einer Meta-Analyse (Cronin et al,1995) wurde ein relatives Mortalitätsrisiko von 1.13 für eine Steroidbehandlung festgestellt. Die Autoren fanden keine Untergruppe, die von einer Behandlung mit Steroiden profitieren konnte:

Tab. 3: Meta-Analyse neun klinischer Sepsisstudien (Cronin et al, 1995), DB = Doppelblind, M= Methylprednislon, D = Dexamethason, H = Hydrokortison, B = Betamethason

Referenz	n	Studienart	Med	Dosis	Dauer	Risk ratio	95% CI	Endpunkte
Cooperative Study Group, 1987	194	Offen	H	300 mg, dann 50 mg/d	6 d	1,72	1,23-2,41	Mortalität, Komplikationen
Klastersky et al, 1971	85	DB	B	1 mg/kg	3 d	0,97	0,65-1,45	Mortalität(20d), Komplikationen
Schumer et al, 1976	172	DB	M	30 mg/kg	1 oder 2 Dosen	0,30	0,13-0,72	Mortalität (28d), Komplikationen
Thompson et al, 1976	60	DB	M	30 mg/kg	Max. 6 Dosen/24 h	1,01	0,77-1,31	Mortalität, Komplikationen
Lucas und Ledgerwood, 1984	48	Offen	D	2 mg/kg	2 d	1,09	0,36-3,27	Mortalität (14d) Komplikationen
Sprung et al, 1984	59	Offen	M/D	30 mg/kg 6 mg/kg	1 oder 2 Dosen	1,11	0,74-1,67	Mortalität, Komplikationen
Bone et al, 1987	381	DB	M	30 mg/kg	1 d	1,35	0,98-1,84	Mortalität (14d), Komplikationen
Veteran Administration, 1987	223	DB	M	30 mg/kg	9 d	0,95	0,57-1,58	Mortalität (14d), Komplikationen
Luce et al, 1988	75	DB	M	30 mg/kg 4x/6h	1 d	1,07	0,72-1,60	Mortalität, ARDS-Komplikationen

Trotz enttäuschender Ergebnisse wurde die Forschung zu Steroiden in der Behandlung des septischen Schocks fortgesetzt und brachte, trotz anfänglicher Skepsis, Ende der neunziger Jahre neue Erkenntnisse in die alte Debatte.

2.6.6.1 „Low-dose“ Therapie

Anstoß zu einem neuen Behandlungskonzept in der Steroidtherapie beim septischen Schock gab eine Beobachtung von Dorin et al (1988), der über zwei Patienten berichtete, die infolge einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz (Kortisol < 55 nmol/l) einen hyperdynamen Kreislaufschock entwickelt hatten und durch Substitution von Hydrokortison (100 mg alle 8 Stunden) erfolgreich behandelt werden konnten.

Die Erkenntnisse, dass die schwere Sepsis und der septische Schock mit einer absoluten oder relativen Nebenniereninsuffizienz (Rothwell et al, 1991) sowie einer Glukokortikoidrezeptor-Resistenz (Molijn et al,1995; Soni et al, 1995) einhergehen können, erneuerten das Interesse am Einsatz von Steroiden beim septischen Schock.

Doch schon bei der Betrachtung der unterschiedlichen Terminologie in den Studien zu diesem Thema, wie z.B. „supraphysiological-dose“ (Bollaert et al, 1998), „stress-dose“ (Briegel et al, 1999), „low-dose“ (Annane et al, 2002) wird klar, dass die Dosen unterschiedlich eingeschätzt werden und wenig Konsens über Ursachen und Mechanismen der Nebenniereninsuffizienz im septischen Schock und der Substitution mit Hydrokortison besteht.

Ende des ausgehenden 20. Jahrhunderts wurden drei prospektive, doppel-blinde, randomisierte Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit von Hydrokortison im septischen Schock zu untersuchen (Bollaert et al,1998; Briegel et al,1999; Annane et al, 2002). In diesen wurde, im Gegensatz zu den „hoch-dosierten Steroidstudien“, nicht die Mortalität als Endpunkt untersucht, sondern der Einfluss auf Schockdauer, Hämodynamik und Multiorganversagen. Die Patienten wurden nach den Kriterien von Bone eingeschlossen.

Auf die zuletzt erwähnten Arbeiten wird im folgenden näher eingegangen, da die vorliegende Arbeit inhaltlich daran anknüpft.

In der prospektiv, randomisierten, doppel-blinden, placebokontrollierten Studie von Bollaert et al (1998), mit 41 Patienten, wurden 100 mg Hydrokortison als Bolus in Abständen von acht Stunden über mindestens fünf Tage oder länger appliziert. Die Behandlung wurde 2-6 Tage nach Beginn des septischen Schocks begonnen. Nach Beendigung der α-adrenerg wirksamen Katecholamintherapie wurde Hydrokortison für weitere drei Tage als Boli von 50 mg und dann nochmals als Boli von 25 mg in Abständen von acht Stunden verabreicht.

In der Hydrokortisongruppe zeigte sich ein signifikanter Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks und des peripheren Gefäßwiderstandes zusammen mit einer Reduktion der Vasopressoren. Die 7-Tage Schockumkehr war in der Hydrokortisongruppe signifikant höher (68% versus 21%, $p = 0,007$). Die 28-Tage Mortalität zeigte keinen signifikanten Unterschied, war jedoch tendenziell niedriger in der Hydrokortisongruppe (32% versus 63%, $p = 0,091$).

Briegel et al (1999) führten eine prospektive, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Studie an 40 Patienten durch. Es wurde Hydrokortison in Form eines initialen Bolus von 100 mg appliziert, anschließend wurde die Behandlung mit einer kontinuierlichen Dosis von 0,18 mg/kg/h (3 µg/kg/min) fortgesetzt. Bei fehlenden Schockzeichen im Sinne einer Stabilisierung der Hämodynamik, d.h. nach Beendigung der Vasopressortherapie (mit Ausnahme von Dopamin in einer Dosis von 2-4

µg/kg/min), wurde die Prüfsubstanz für sechs Tage auf eine Erhaltungsdosis von 0,08 mg/kg/h reduziert. In der Hydrokortisongruppe war die Dauer der Vasopressortherapie signifikant kürzer als in der Placebogruppe (2 Tage versus 7 Tage, p = 0,005). Es zeigte sich ein Trend zur schnelleren Erholung vom Sepsis-induzierten Organversagen, gemessen am Sofa-Score. Eine Veränderung der 1-Jahres Überlebensrate konnte nicht festgestellt werden.

In einer großen, multizentrischen, placebokontrollierten Studie an 300 Patienten applizierten Annane et al (2002) den Patienten alle sechs Stunden 50 mg Hydrokortison und verabreichten täglich 50 µg Fludrocortison als Tablette. In dieser Studie wurde, abhängig vom Anstieg nach Kortikotropintest, eine Einteilung in „Non-Responder“ und „Responder“ vorgenommen. Bei nicht adäquatem Anstieg (< 250 nmol/l) wurde eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz angenommen.

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der 28-Tage Mortalität bei den „Non-Respondern“, die Hydrokortison erhalten hatten (53% versus 63%, p = 0,02) im Vergleich zur Placebogruppe. Ebenso konnte in der Häufigkeit der Beendigung der Vasopressortherapie innerhalb von 28 Tagen ein signifikanter Unterschied zugunsten der Steroidtherapie bei den „Non-Respondern“ im Vergleich zur Placebogruppe beobachtet werden (57% versus 40%, p = 0,001). Die Studie wurde vielfach auf Grund der Einteilung in „Responder“ und „Non-Responder“ und der statistischen Methodik kritisiert (Zilstra und Mokhlesi 2003).

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass einige Studien (Bollaert, Briegel, Annane) auf einen positiven Einfluss von Hydrokortison bei Patienten mit septischen Schock hinweisen.

1.7 Scores in der Intensivmedizin

Mit Hilfe von Scores werden in verschiedenen Bereichen der Medizin, im klinischen Alltag und in der Forschung, Patienten und Befunde kategorisiert, um damit vergleichbare Gruppen zu schaffen. Speziell auf dem Gebiet der Intensivmedizin wurden Scores mit der Absicht entwickelt, den Zustand des Patienten und den Schweregrad der Erkrankung möglichst exakt zu quantifizieren, und trotz eines sonst schlecht vergleichbaren klinischen Bildes, eine objektive prognostische Aussage zu ermöglichen (Pilz et al, 1989).

In der vorliegenden Studie wurde der APACHE II Score („Acute-physiology-and-chronic-health evaluation score“) und der SOFA-Score („Sepsis-Related-Organ Failure Assessment“) angewendet. Der APACHE II Score wurde 1985 eingeführt und zur Klassifizierung der Krankheitsschwere kritisch kranker Patienten für den Aufnahmetag im Krankenhaus validiert (Knaus et al, 1985).
Der neuere SOFA-Score wurde zur Charakterisierung von Organdysfunktion und Organversagen bei Intensivpatienten 1994 von der European Society of Intensive Care Medicine in einem Konsensustreffen erarbeitet (Vincent et al, 1996) und war zunächst für septische Patienten konzipiert. Da dieser Score jedoch auch auf andere Intensivpatienten anzuwenden ist, erfolgte die Umbenennung in „Sequential Organ Failure Assessment“.

SOFA-Score

Tab. 4: SOFA-Score, *Katecholamingabe für mindestens eine Stunde, Dosierung in µg/kg/min, Adr = Adrenalin, Noradr = Noradrenalin

Punkte	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Atmung $PaO_2/Fi0_2$	> 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Gerinnung Thrombozyten ($x10^3/mm^3$)	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber Bilirubin(mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	< 12
Kreislauf Hypotension (mmHg)	keine Hypotension	MAP < 70	Dopamin < 5* oder Dobutamin	Dopamin > 5* o.Adr < 0,1 Noradr < 0,1	Dopamin > 15* o. Adr > 0,1 Noradr > 0,1
Zentrales Nervensystem Glasgow Coma Scale	15	14-13	12-10	9-6	<6
Niere Kreatinin(mg/dl) oder Urin(ml/d)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 oder < 500	< 5,0 oder < 200

APACHE II Score

Der maximal erreichbare Punktzahl beträgt 71. Die Patienten erhalten zusätzlich Punkte für chronische Vorerkrankungen (hepatisch, kardiovaskulär, respiratorisch, renal und immunologisch) und die Kategorien „ohne OP“, „Notfall-OP“ und „Wahleingriff“.

Tab. 5: APACHE II Score

Punkte	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Temperatur (°C)	> 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	< 29.9
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	> 160	130-159	110-129		70-109		50-69		< 49
Herzfrequenz/ min	> 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	< 39
Atemfrequenz/ min	> 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 5
Oxygenierung aDO_2 oder PaO_2 (mmHg), bei FiO_2 > 0.5 aDO_2, bei FiO_2 <0.5 PaO_2	> 500	350-499	200-349		< 200 PaO_2 >70	PaO_2 61-70		PaO_2 55-60	PaO_2 <55
Arterieller pH	> 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
Serumnatrium (mmol/l)	> 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110
Serumkalium (mmol/l)	> 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5
Serumkreatinin (mg/dl) doppelte Punktzahl für akutes Nierenversagen	> 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Hämatokrit (%)	> 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
Leukozyten ($10^2/mm^3$)	> 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1
Serum HCO_3 (venös-mmol/l) wenn keine Blutgasanalyse	> 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15

vorhanden										

Alter	< 44	45-54	55-64	65-74	> 75
Punkte	0	2	3	5	6

2 Fragestellung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist eine doppel-blinde, randomisierte placebokontrollierte klinische Studie, die den Einfluss einer niedrig-dosierten Therapie mit Hydrokortison auf Schockdauer und Katecholaminbedarf bei Patienten mit septischem Schock untersucht.

Insbesondere wurden dabei folgende Fragen untersucht:

- Wird durch die niedrig-dosierte Hydrokortisontherapie bei Patienten mit septischem Schock die Dauer des Schocks gesenkt?
- Sprechen „Responder“ und „Non-Repsonder“ unterschiedlich auf eine Hydrokortisontherapie an?
- Treten unter der Therapie mit niedrig-dosiertem Hydrokortison unerwünschte Nebenwirkungen auf?
- Hat die Therapie mit niedrig-dosiertem Hydrokortison einen Einfluss auf die Morbidität und/oder die Mortalität, gemessen am SOFA-Score?

3 Patienten und Methoden

Studiendesign und Patientenkollektiv

Die vorliegende Untersuchung wurde als prospektive, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Studie durchgeführt.
Das untersuchte Kollektiv umfasste 41 Patienten, die zwischen Februar 1998 und Juni 2001 auf den internistischen Intensivstationen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Direktor: Univ. - Prof. Dr. med. U. Frei) behandelt und bei Erfüllen der Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen wurden.
Von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Charité, Campus Virchow-Klinikum, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin (Vorgang 54/97), wurde zuvor ein positives Votum zur Durchführung der Studie gefällt.

Einschlusskriterien

- Volljährigkeit
- zwei oder mehr der folgenden klinischen Zeichen:
- - Tachykardie > 90/min
- - Temperatur > 38,5 º C oder < 36 º C
- - Leukozytose > 12000/nl oder > 10% unreife Neutrophile
- - Tachypnoe > 20/min
- vermutete oder bewiesene Infektion
- Hyperdynamer septischer Schock (SAP < 90 mmHg für mindestens eine Stunde, trotz ausreichender Hydrierung, Cardiac Index > 3,5 l/m², SVR < 600 oder die Notwendigkeit von Vasopressoren)
- Einwilligung der Patienten oder eines Angehörigen

Ausschlusskriterien

- < 18 Jahre
- Schwangerschaft

- HIV-Infektion
- maligne Erkrankung
- Vorbehandlung mit Steroiden
- immunsuppressive Therapie
- Pankreatitis
- eine, nach Einschätzung der behandelnden Ärzte, infauste Prognose

Studienprotokoll

Vor Beginn der Studie führte die Apotheke die Randomisierung durch. Es wurde eine Liste erstellt, nach der die Patienten entweder der Hydrokortison- oder der Placebogruppe zugeteilt wurden. Diese Liste war den behandelnden Ärzten nicht bekannt. Die Studienmedikation bzw. das Placebo wurde von der Apotheke zubereitet und war für die behandelnden Ärzte nicht zu unterscheiden. Die, von der Apotheke zugestellten, Perfusorspritzen enthielten entweder 500 mg Hydrokortison-Succinat in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst oder 50 ml physiologische Kochsalzlösung. Vor Behandlungsbeginn wurde bei allen Patienten ein kurzer ACTH-Test (0,25 mg Tetracosactrin) zur Einschätzung der Nebennierenrindenfunktion durchgeführt. Vorher wurde eine Plasmaprobe entnommen, um den basalen Kortisolspiegel zu bestimmen. 30 min nach dem ACTH-Test wurde eine Plasmaprobe entnommen, um den Kortisolanstieg festzustellen. Danach erhielten die Patienten entweder 50 mg Hydrokortison oder ein äquivalentes Volumen Placebo als Bolus. Anschließend wurde Hydrokortison in einer Dosierung von 0,18 mg/kg/KG/h oder eine entsprechende Menge Placebo über den Perfusor infundiert.
Nach Beendigung der Vasopressortherapie wurde die Studienmedikation oder die entsprechende Menge Placebo auf 0,06 mg/kg/KG/h reduziert und über vier Tage ausgeschlichen. Die Perfusorspritzen wurden täglich morgens um acht Uhr gewechselt.

Funktion der Nebennierenrinde

Als „Non-Responder“ wurden Patienten bezeichnet, die nach dem ACTH-Test weder einen Kortisol Anstieg > 200 nmol/l noch einen Kortisol Basalwert > 550 nmol/l hatten. Als „Responder“ wurde ein Anstieg nach ACTH-Test > 200 nmol/l, oder ein Basalwert >

1000 nmol/l eingestuft. Diese Einteilung wurde aus einer vorausgegangenen Arbeit übernommen (Oppert et al 2000).

Score-Einteilung

In der vorliegenden Studie wurde bei der Berechnung des APACHE II und des SOFA-Scores innerhalb einer 24-Stunden-Periode der schlechteste Wert jedes Parameters einbezogen. Bei sedierten Patienten wurde die angepasste Glasgow Coma Scale angewendet, um den neurologischen Status zu erheben.

Standardtherapie

Die supportive Therapie beinhaltete die Volumentherapie mit kristalloider oder kolloidaler Lösung, um einen ZVD > 10 mmHg und einen PCWP > 15 mmHg zu erreichen. Norepinephrin wurde titriert, um einen MAP > 70 mmHg und einen SVR zwischen 700–1000 dyn*sec*cm^{-5} zu erlangen. In Fällen, in denen Inotropika nötig wurden, kam Dobutamin zum Einsatz. Dopamin wurde nicht verwendet. Patienten mit einem akuten Nierenversagen (Diurese < 0,5 ml/kg/KG/h und/oder Erhöhung des Serumkreatinins über das 2-fache des Normbereichs) erhielten eine kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration für die Dauer des septischen Schocks. Alle Patienten wurden mittels Midazolam und Fentanyl sediert.

Blutentnahmen

Die Blutentnahmen zur Kortisol- und Interleukinbestimmung erfolgten morgens um acht Uhr an den Tagen 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 21, 28.

Messung des Kortisolspiegels

Die Bestimmung der Kortisolplasmaspiegel wurde im Hormonlabor der Charité (Leiter: Prof. Gräf), Campus Virchow-Klinikum, durchgeführt. Den Patienten wurde dazu täglich um acht Uhr 5 ml Blut in einem Serumröhrchen (Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) abgenommen. Die Messungen wurden mit einem „Radio-Immuno-Assay“ (RIA) bei 37°C durchgeführt. 25 µL Patientenblut wurde einem mit spezifischen Antikörpern gegen Kortisol versehenen Trägerröhrchen zugesetzt. Anschließend wurde dem Röhrchen 1,0 ml einer Lösung mit radioaktiv markiertem Kortisol (125 I-Kortisol)

zugegeben. Das im Patientenblut befindliche Kortisol konkurrierte mit dem 125 I-Kortisol um die Antikörperbindungsstellen auf der Trägersubstanz. Nach Ablauf der Inkubationszeit von 45 Minuten wurde, nach Entfernen des Überstandes, die Radioaktivität der Röhrchen mit Hilfe eines γ-Zählers für 1 Minute gemessen. Zeitgleich wurde die unspezifische Bindung des Kortisols an die Trägerröhrchen sowie die kompetitive Hemmung der Antikörperbindung des 125 I-Kortisols durch definierte Standardkonzentrationen von Kortisol (0, 27,6, 138, 276,552, 1380 nmol/L) ermittelt. Anhand der, mit Hilfe dieser Standards, ermittelten Referenzwerte der Antikörperbindung des 125 I-Kortisols konnte die Konzentration des Kortisols, in der Patientenprobe, bestimmt werden.

3.1 Statistische Tests

Klinische und laborchemische Daten wurden in der Hydrokortison- und Placebogruppe und zwischen „Respondern“ und „Non-Respondern“ verglichen.
Überlebenszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meier Kurven dargestellt, signifikante Unterschiede mit dem Log-Rank Test errechnet.
Für unabhängige Stichproben wurde der nicht-parametrische Mann-Withney-U Test angewandt.
Statistische Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung in den verschiedenen Gruppierungen wurden mittels Chi-Quadrat Test berechnet.
Für jede Analyse wurde ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angenommen.
Für alle statistischen Analysen wurde das Software-Programm SPSS für Windows (Version 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 41 Patienten. Das Alter betrug im Median 51 Jahre (Spannweite 20 bis 80 Jahre), 32 Patienten (78%) waren männlich. 23 Patienten (56%) lebten nach 28 Tagen Beobachtungszeitraum, die Patienten wurden im Median 14 Tage (Quartile 7 und 28 Tage) beobachtet. Bei 28 Patienten (68%) war der septische Schock reversibel.

4.2 Basisdaten

Die Patienten in der Hydrokortisongruppe sind signifikant älter, die Geschlechterverteilung ist nicht signifikant verschieden. Die erhobenen Organdysfunktionen mit dem APACHE II Score und dem SOFA-Score sowie der Schweregrad der Erkrankung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der häufigste Infektionsfokus war in beiden Gruppen eine Pneumonie, gefolgt von einer Peritonitis.

Tab. 6: Basisdaten, Median und Spannweite für Alter, APACHE II und SOFA-Score, Häufigkeiten für Geschlecht, ARF, Infektionstyp und –fokus, der p-Wert bezieht sich auf die Unterschiede in den Gruppen, *= nicht-parametrischer Test für unabhängige Stichproben; += Chi-Quadrat-Test

	Gesamt n = 41	**Placebo n = 23**	**Hydrokortison n = 18**	**p-Wert**
Alter	51 (20-82)	47 (20-82)	59,5 (34-76)	0,05*
Geschlecht m/w	9/32	4/19	5/13	0,43+
APACHE II (Tag 0)	25 (14-37)	25 (15-37)	25 (14-35)	0,84*
SOFA-Score (Tag 0)	11 (1-16)	11 (2-16)	10 (1-15)	0,15*
Akutes Nierenversagen (ARF)	19	10	9	0,68+
Infektionstyp (%)				
Gram-positiv	26	12	14	
Gram-negativ	11	6	5	
Unklar	4	2	2	
Infektionsfocus (%)				
Pneumonie	41,5	34,8	50	
Peritonitis	29,3	30,4	27,8	
Urogenital	2,4	4,3	0	
Andere	12	17,2	11,2	

4.3 Verlauf ausgewählter Parameter in der Hydrokortison- und Placebogruppe

In Tabelle 7 sind Herzfrequenz (HR), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), systemisch-vaskulärer Widerstand (SVR), SOFA-Score, APACHE II Score sowie C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), Serumglucose, Kortisol basal und nach ACTH-Test, Serumkreatinin, Bilirubin, Harnstoff, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (AST), Serumnatrium, Hämoglobin (HB) und Erythrozytenkonzentrate während der ersten 5 Tage dargestellt. Unterschiede wurden mit dem Mann-Withney-U Test ermittelt.

Tab. 7: Median, 25. und 75. Quartile, n.s. = nicht-signifikant

	Hydrokortison	**Placebo**	**p-Wert**
HR (b/min)			
0	109 (99-120)	110 (92-130)	n.s.
1	96 (83-115)	102 (90-124)	n.s.
2	90(66-98)	95 (86-108)	n.s.
3	94 (80-100)	96 (88-108)	n.s.
4	93 (78-103)	96 (88-119)	n.s.
5	88 (80-107)	93 (85-107)	n.s.
MAP (mmHg)			
0	68 (58-75)	70 (64-85)	n.s.
1	80 (68-88)	75 (63-90)	n.s.
2	82 (70-88)	81 (71-98)	n.s.
3	72 (64-91)	77 (72-95)	n.s.
4	70 (63-91)	75 (66-98)	n.s.
5	74 (65-94)	78 (65-95)	n.s.
SVR (dyn*sec*cm^{-5})			
0	625 (495-687)	678 (512-944)	n.s.
1	694 (545-1017)	591 (471-924)	n.s.
2	797 (723-1027)	713 (575-861)	n.s.
3	670 (516-929)	732 (532-935)	n.s.
4	590 (287-1025)	692 (577-817)	n.s.
5	526 (396-787)	583 (558-979)	n.s.
SOFA-Score			
0	10 (8.5-13)	11 (10-13)	n.s.
1	10 (8.3-11)	12 (9-14)	n.s.
2	8 (6-12)	12 (8.8-13.3)	$p < 0,05$
3	7 (5-12)	10.5 (8.3-13)	n.s.

4	7 (5-9)	9 (7-12)	n.s.
5	6 (3.5-10)	8 (6.5-11.5)	n.s.
APACHE II			
0	26 (20-29)	25 (19-30)	n.s.
7	17 (15-21)	19 (15-21)	n.s.
CRP mg/l			
0	18.8 (15,2-23,5)	21,4 (17,1-27,3)	n.s.
1	21.3 (16,7-33,5)	24,8 (19,2-30)	n.s.
2	15,2 (10,7-23,2)	18,1 (11,4-22,5)	n.s.
3	8,6 (3,7-12,2)	18,3 (9,8-25,2)	p < 0,01
4	5,3 (2,7-9,4)	16,1 (5,9-20,5)	p < 0,01
5	6,3 (3-12,1)	15,2 (3,9-21,8)	p = 0,05
PCT (ng/ml)			
0	7.7 (3.7-83.3)	21.9 (5-62.2)	n.s.
1	7.1 (2.9-39.3)	11.3 (2.4-67.8)	n.s.
2	23.3 (2.2-237)	4.3 (0.6-17.5)	n.s.
3	23.2 (4.6-345)	2.4 (1-23.9)	n.s.
4	k.A.	k.A.	n.s.
5	2 (0.5-13.9)	4.1 (0.8-2.9)	n.s.
Glucose (mg/dl)			
0	137 (118-189)	138 (103-179)	n.s.
1	139 (117-207)	152 (128-179)	n.s.
2	115 (109-184)	143 (123-150)	n.s.
3	140 (116-181)	139 (120-149)	n.s.
4	108 (84-116)	131 (109-145)	n.s.
5	122 (100-131)	122 (106-137)	n.s.
Kortisol (mmol/l)			
0	586(404-696)	659 (481-1006)	p < 0,001
1	2370(1439-5128)	652 (443-923)	p < 0,001
2	2532 (1538-3863)	790 (541-1015)	p < 0,001
3	1659(1031-4133)	656 (576-988)	p < 0,001
4	958 (644-1525)	680 (593-858)	n.s.
5	697 (457-1471)	677 (551-906)	n.s.
Kortisol nach ACTH-Test	780 (512/1004)	814 (567/1200)	n.s.
Kreatinin (mg/dl)			
0	2,7 (1,2/5,6)	2,2 (1,1/3,1)	n.s.
3	1,8 (1,0/2,5)	2,1 (0,9/3,3)	n.s.
5	0,9 (0,6/2,8)	1,4 (0,9/3,3)	n.s.
Bilirubin (mg(dl)			
0	1,3 (0,7/2,1)	1,6 (1,2/4,8)	n.s.
3	0,9 (0,5/6,0)	2,7 (0,8/5,1)	n.s.
5	1,1 (0,7/8,2)	1,0 (0,7/3,3)	n.s.

Harnstoff (mg/dl)			
0	23 (15-34)	22 (14-33)	n.s.
3	20 (13-30)	19 (14-30)	n.s.
5	18 (14-28)	15 (13-28)	n.s.
AST (U/l)			
0	45 (34-120)	44 (37-130)	n.s.
3	34 (32-89)	31 (29-100)	n.s.
5	24 (29-70)	22 (24-68)	n.s.
Natrium (mmol/l)			
0	140 (139-142)	141 (140-142)	n.s.
3	142 (140-143)	141 (140-143)	n.s.
5	143 (141-143)	142 (141-143)	n.s.
Erythrozytenkonzentrate ings.	53	98	n.s.
Hb (g/l)			
0	100 (90-110)	100 (90-120)	n.s.
1	100 (90-110)	100(90-120)	n.s.
2	100 (90-120)	100 (90-110)	n.s.
3	110 (90-100)	110 (100-120)	n.s.
4	110 (100-110)	110 (100-110)	n.s.
5	120 (110-120)	110 (100-110)	n.s.

4.4 28-Tage Mortalität

Die Abbildung 4 zeigt die 28-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit in der Hydrokortison- und Placebogruppe. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem Log-Rank Test ermittelt.

An Tag 28 waren in der Hydrokortisongruppe 11 Patienten (61%) am Leben und 7 Patienten (39%) verstorben, in der Placebogruppe hatten 12 Patienten (52%) überlebt und 11 (48%) waren verstorben. Ein Trend zu einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit in der Hydrokortisongruppe zeigte sich, war jedoch nicht signifikant (Mortalität 40% versus 50% in der Placebogruppe).

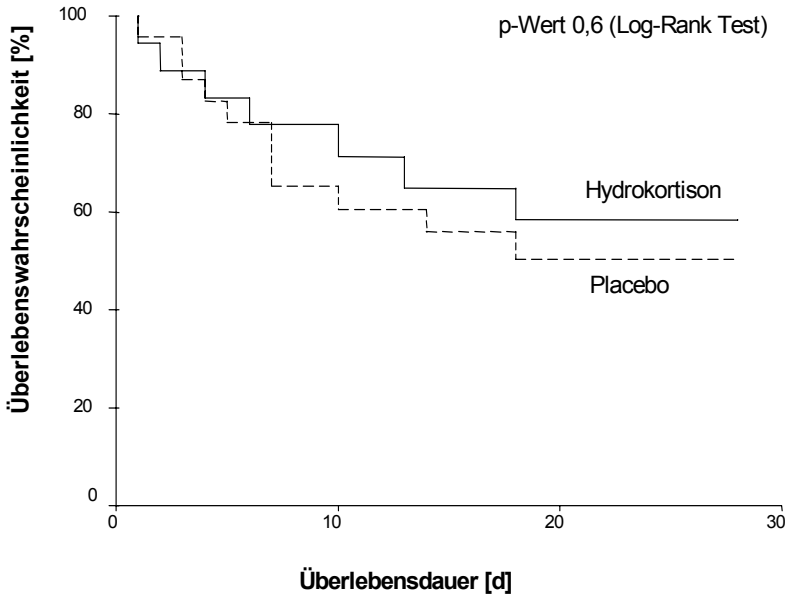

Abb. 4: Kaplan-Meier Kurve der 28-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit in der Hydrokortison- (durchgezogene Linie) und Placebogruppe (gestrichelte Linie)

4.5 Schockdauer nach Einschluss

Die Abbildung 5 zeigt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines septischen Schocks für die Hydrokortison- und Placebogruppe. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem Log-Rank Test ermittelt. Die Schockdauer in der Hydrokortisongruppe war mit 53 Stunden im Median (Quartile 96h und 35h) signifikant niedriger (p-Wert 0,01), als in der Placebogruppe mit 120 Stunden im Median (Quartile 197h und 48h).

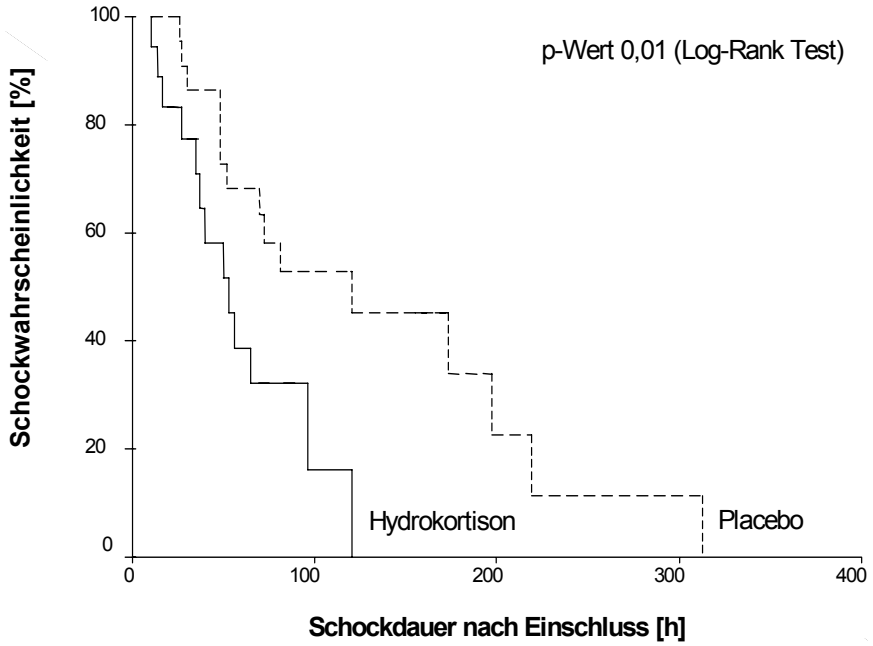

Abb. 5: Kaplan-Meier Kurve der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines septischen Schocks bei Patienten, die mit Hydrokortison behandelt wurden (durchgezogene Linie) und bei Patienten, die Placebo erhielten (gestrichelte Linie)

4.6 Schockumkehr und Re-Schock

Patienten, die sich während des Beobachtungszeitraums soweit stabilisierten, dass sie nicht mehr noradrenalinpflichtig waren, wurden der Gruppe reversibler Schock zugeordnet.

Die Schockumkehr an Tag 2 zeigte folgende Verteilung: 7 Patienten (44%) der Hydrokortisongruppe hatten bereits eine Schockumkehr, 9 waren noch im Schock, während in der Placebogruppe 3 Patienten (14%) eine Schockumkehr hatten und noch 19 im Schock waren. Dieser Unterschied ist signifikant (p-Wert 0,037, Chi-Quadrat Test).

Tab. 8: Schockumkehr an Tag 2 in der Hydrokortison- und Placebogruppe

	Schock	**kein Schock**	**p-Wert**
Hydrokortison	9	7	
Placebo	19	3	
Gesamt	28	10	0,037

Die Schockumkehr an Tag 7 zeigt folgende Verteilung: 8 Patienten (73%) der Hydrokortisongruppe hatten eine Schockumkehr, 3 waren noch im Schock, in der Placebogruppe hatten 11 (79%) eine Schockumkehr und 3 Patienten waren noch im Schock. Diese Verteilung ist nicht signifikant verschieden (p-Wert 0,73, Chi-Quadrat Test).

Tab. 9: Schockumkehr an Tag 7 in der Hydrokortison- und Placebogruppe

	Schock	**kein Schock**	**p-Wert**
Hydrokortison	3	8	
Placebo	3	11	
Gesamt	6	19	0,73

Die Schockumkehr an Tag 28 zeigte ebenfalls keine Unterschiede, da sich kein Patient mehr im Schock befand.

Die Patienten, die nach der Schockumkehr und dem Absetzen des Noradrenalins, auf Grund der hämodynamischen Instabilität wieder noradrenalinpflichtig wurden, wurden der Kategorie Re-Schock zugeordnet.

Ein Re-Schock wurde in der Hydrokortisongruppe bei 3 Patienten (17%) und in der Placebogruppe bei 5 Patienten (22%) beobachtet (p-Wert 0,68, Chi-Quadrat Test).

4.7 Prozentualer Noradrenalinbedarf

Die Abbildung 6 stellt den Verlauf des Noradrenalinbedarfs in der Hydrokortison- und Placebogruppe dar. Dargestellt ist der prozentuale Verlauf bezogen auf den Noradrenalinbedarf an Tag 0. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem Mann-Withney-U Test ermittelt. In der Hydrokortisongruppe ist tendenziell ein stärkerer Abfall des Noradrenalinbedarfs zu beobachten, wenngleich es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gibt.

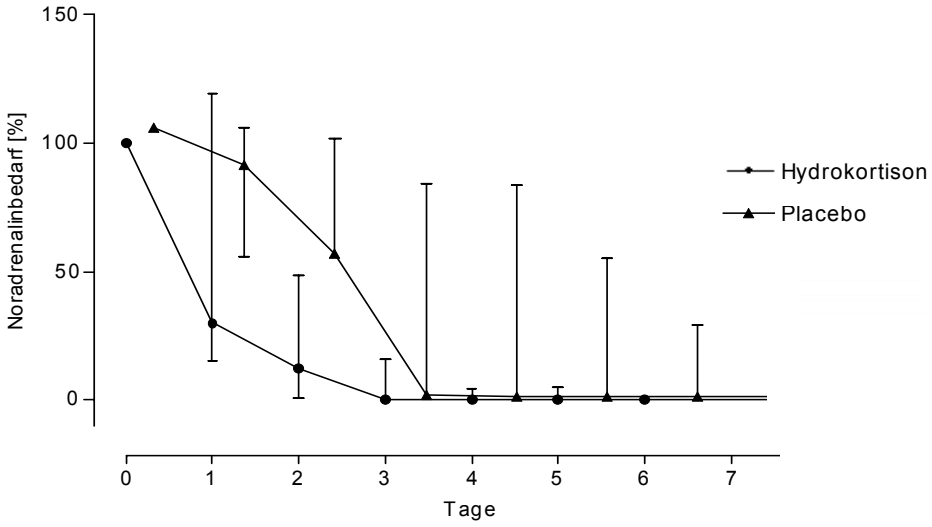

Abb. 6: Noradrenalinbedarf in Prozent, dargestellt sind Median, 25. und 75. Perzentile, p-Werte 0,17-1,00

4.8 Verteilung von „Respondern“ und „Non-Respondern“

16 Patienten (39%) des Gesamtkollektivs gehörten zur Gruppe der „Responder“, die übrigen 25 Patienten (61%) waren „Non-Responder“. In der Hydrokortisongruppe befanden sich 7 „Responder“ (38%) und 11 „Non-Responder (62%), in der Placebogruppe 9 „Responder“ (39%) und 14 „Non-Responder“ (61%). Diese Verteilung war nicht signifikant verschieden (p-Wert 0,7, Chi-Quadrat Test).

Tab. 10: Verteilung von „Respondern“ und „Non-Respondern“ in der Hydrokortison- und Placebogruppe

	“Responder”	**“Non-Responder”**	**p-Wert**
Hydrokortison	7	11	
Placebo	9	14	
Gesamt	16	25	0,7

In der nachfolgenden Tabelle sind die einzelnen Werte aller Patienten aufgeführt:

Tab. 11: Basale und stimulierte Kortisolspiegel aller Patienten, unterteilt in die Gruppen „Responder“ und „Non-Responder“ sowie Hydrokortison- und Placebogruppe, n. ACTH = nach ACTH

“Responder”				**“Non-Responder”**			
Hydrokortison		**Placebo**		**Hydrokortison**		**Placebo**	
basal	**n. ACTH**	**basal**	**n. ACTH**	**basal**	**n. ACTH**	**basal**	**n. ACTH**
459	2206	671	910	179	574	558	560
584	847	570	908	668	723	469	844
1075	1192	670	1004	466	464	48	87
1105	1392	770	990	475	455	450	505
550	836	1006	1225	552	577	682	723
588	1012	1115	1390	520	701	659	624
689	965	1252	1296	685	839	224	337
		1410	1520	392	512	481	497
		1590	1790	361	475	635	780
				730	817	765	813
				775	815	574	765
						344	540
						1764	1503
						430	534

4.9 28-Tage Mortalität der „Responder“ und „Non-Responder“

Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die 28-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit der „Responder“ und „Non-Responder“ in der Hydrokortison- und Placebogruppe. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem Log-Rank Test ermittelt. In der Gruppe der „Responder“ betrug die Mortalität 33% in der Hydrokortisongruppe versus 56% in der Placebogruppe. In der Gruppe der „Non-Responder“ betrug die

Mortalität 45% in der Hydrokortisongruppe versus 46% in der Placebogruppe. Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

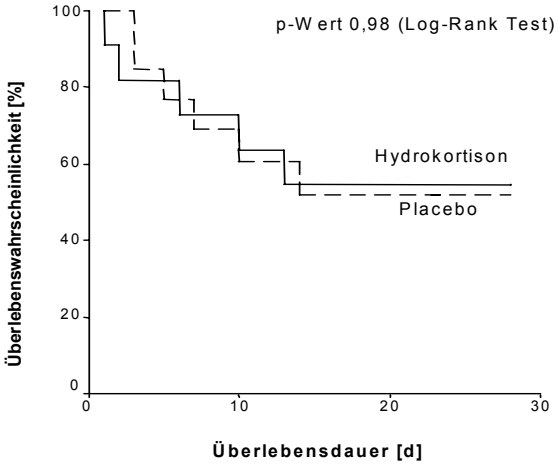

Abb. 7: Kaplan-Meier Kurve der 28-Tage, Überlebenswahrscheinlichkeit bei den „Non-Respondern“ in der Hydrokortison- (durchgezogene Linie) und der Placebogruppe (gestrichelte Linie)

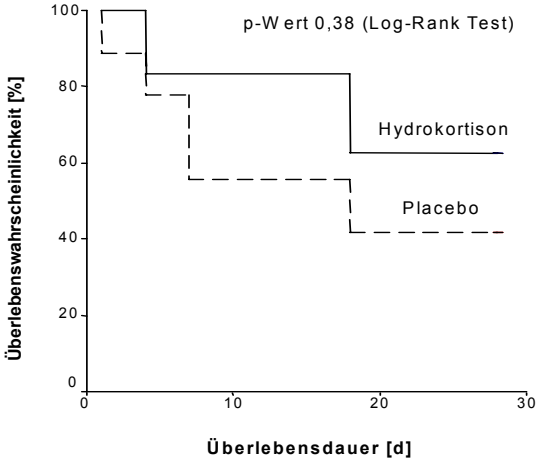

Abb. 8: Kaplan-Meier Kurve der 28-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit bei den „Respondern“ in der Hydrokortison- (durchgezogene Linie) und der Placebogruppe (gestrichelte Linie)

4.10 Schockdauer der „Responder“ und „Non-Responder“

Die Abbildungen 9 und 10 zeigen die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines septischen Schocks bei den „Respondern“ und „Non-Respondern“ in der Hydrokortison- und Placebogruppe. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem Log-Rank Test ermittelt. Es gab weder für die „Non-Responder“ noch für die „Responder“ zwischen der Hydrokortison- und Placebogruppe signifikante

Unterschiede. Der Median (Quartile) der Schockdauer bei den „Non-Respondern“ betrug in der Hydrokortisongruppe 53 Stunden (27h und 120h) und in der Placebogruppe 173,5 Stunden (48h und 219h), in der Gruppe der „Responder“ betrug der Median in der Hydrokortisongruppe 36,5 Stunden (35h und 96h), in der Placebogrupppe 70 Stunden (48h und 197h).

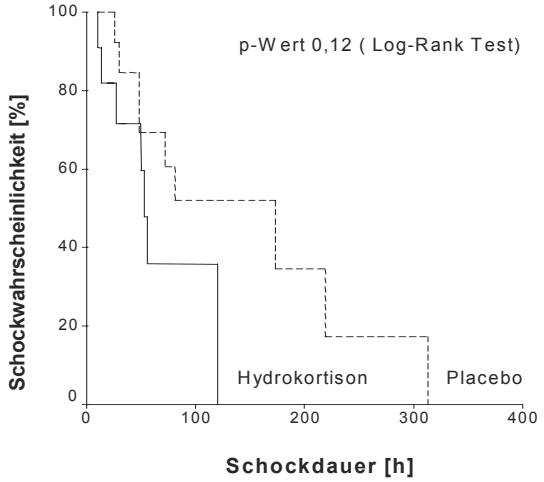

Abb. 9: Kaplan-Meier Kurve der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines septischen Schocks bei den „Non-Respondern“ in der Hydrokortisongruppe (durchgezogene Linie) und der Placebogruppe (gestrichelte Linie)

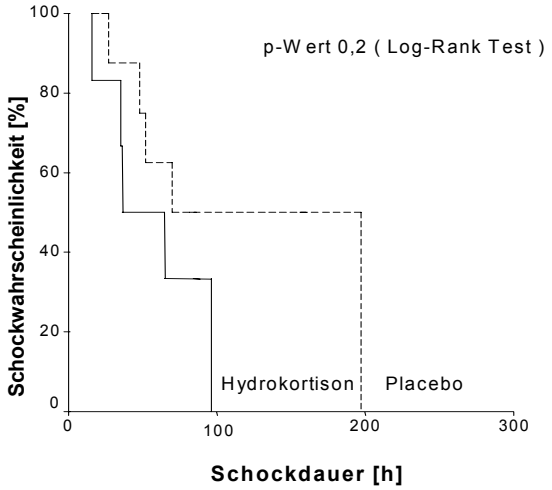

Abb. 10: Kaplan-Meier Kurve der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines septischen Schocks bei den „Respondern“ in der Hydrokortisongruppe (durchgezogene Linie) und der Placebogruppe (gestrichelte Linie)

4.11 Kortisolspiegel

Die Abbildung 11 stellt den Plasmakortisolspiegel in der Hydrokortison- und der Placebogruppe dar. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem Mann-Withney-U Test ermittelt. Die Kortisolwerte in der Hydrokortisongruppe sind durch die Substitution höher als in der Placebogruppe. Am Tag 1, 2 und 3 sind die Kortisolwerte signifikant höher als in der Placebogruppe. Am Tag 6 sind sie signifikant niedriger als in der Placebogruppe.

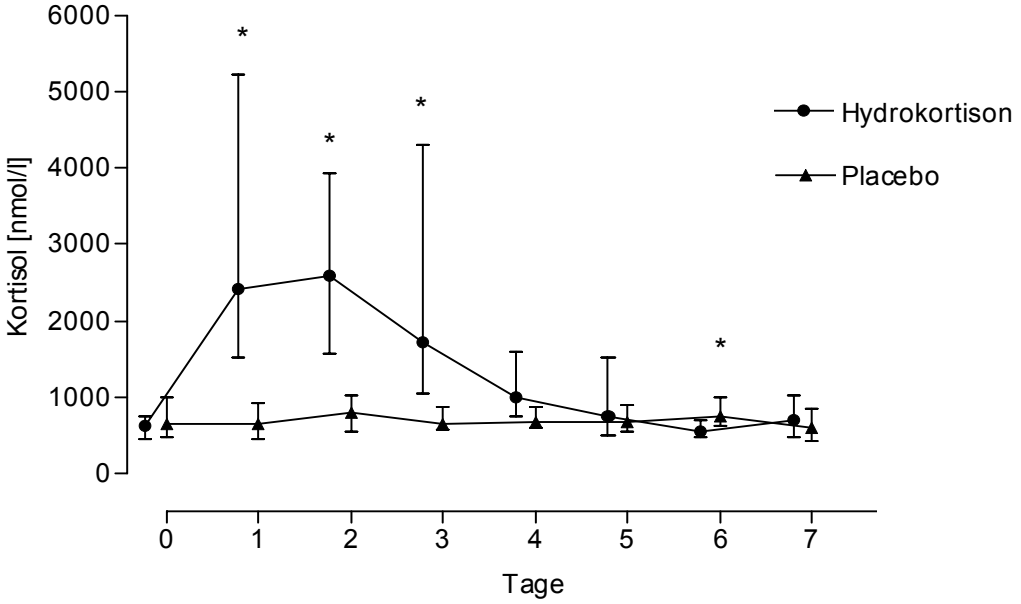

Abb. 11: Kortisolspiegel in der Hydrokortison- und Placebogruppe, Median, 25. und 75. Perzentile, * = p-Werte < 0,05, restliche p-Werte 0,13-0,85

4.12 SOFA-Score

Die Abbildung 12 stellt den Verlauf des SOFA-Scores in der Hydrokortison- und Placebogruppe dar. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem Mann-Withney-U Test ermittelt. In der Hydrokortisongruppe ist ein Abfall des SOFA-Scores ab Tag 1 zu beobachten, während es in der Placebogruppe zunächst zu einem Anstieg kam. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen finden sich an Tag 2.

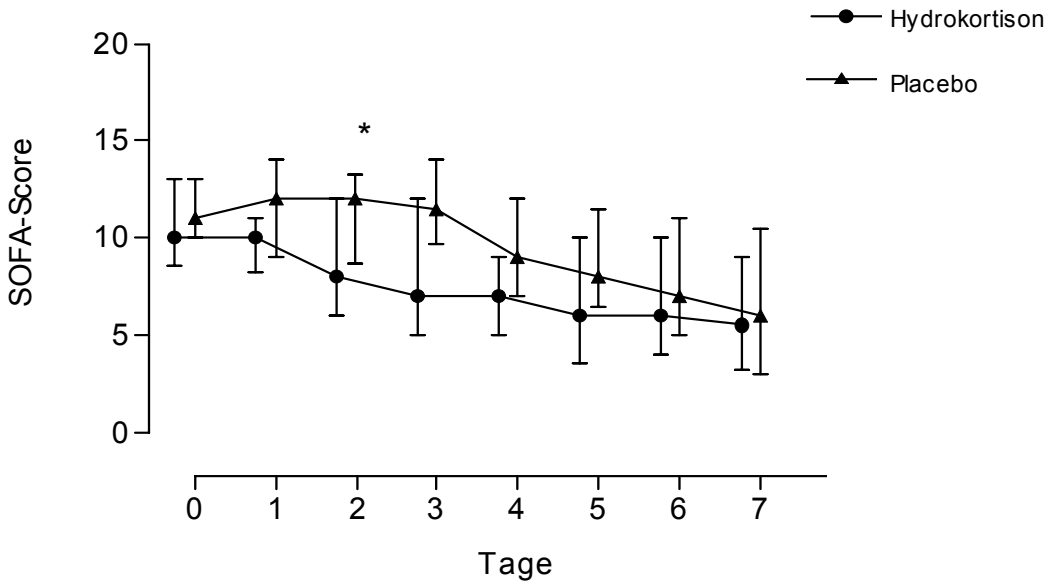

Abb. 12: SOFA-Score in der Hydrokortison- und Placebogruppe, Median, 25. und 75. Perzentile, * = p-Wert < 0,05, restliche p-Werte 0,1-0,6

4.13 Δ-SOFA-Score

Um einen möglichen Einfluss auf den Gesamtzustand der Patienten zu erfassen, wurden die SOFA-Scores an Tag 2 mit den Ausgangsscores verglichen. Wie in Abbildung 13 dargestellt, fand sich bei 8% der Hydrokortisongruppe (versus 16% in der Placebogruppe) ein unveränderter Score, bei 80% der Hydrokortisongruppe (versus 36% ~~in~~ der Placebogruppe) ein Abfall und bei 12% der Hydrokortisongruppe (versus 48% in der Placebogruppe) ein Anstieg. Der Vergleich zeigt, dass es unter Hydrokortison signifikant häufiger zu einem Abfall des SOFA-Scores kam (p-Wert 0,03, Chi-Quadrat Test).

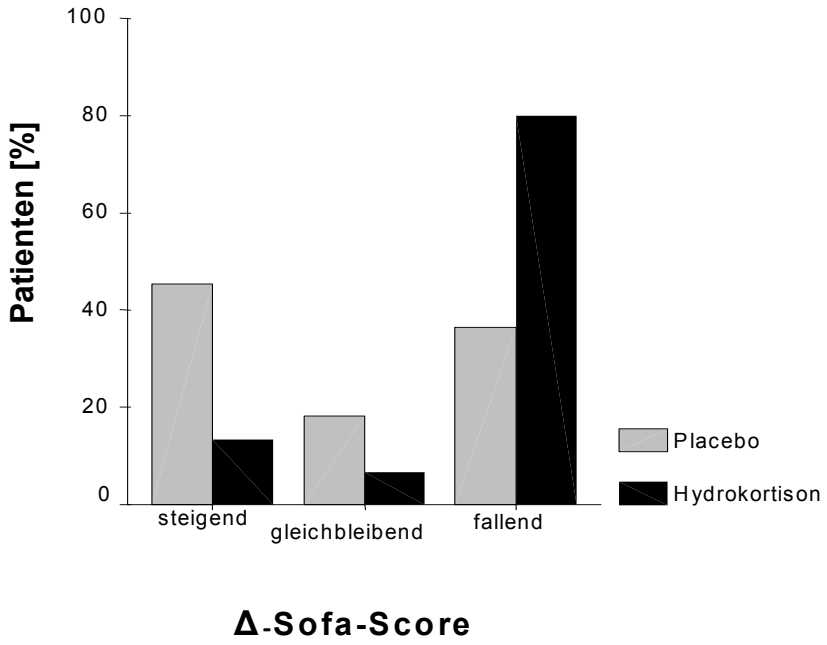

Abb. 13: Δ-SOFA-Score in der Hydrokortison- und Placebogruppe, dargestellt sind die Kategorien „steigend, gleichbleibend und fallend“ bezogen auf die Differenz zwischen Ausgangswert und dem Wert an Tag 2

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit von niedrig-dosiertem Hydrokortison in der Behandlung des septischen Schocks untersucht.

Zusammenfassend waren die wesentlichen Befunde:

- Die Behandlung mit Hydrokortison führt zu einer signifikanten Senkung der Schockdauer.
- Der Effekt von Hydrokortison bei „Respondern“ und „Non-Respondern“ ist nicht verschieden, es zeigt sich jedoch bei den „Non-Respondern“, die Hydrokortison erhalten haben, ein Trend zu einer kürzeren Schockdauer.
- Es konnten keine unerwünschten Nebenwirkungen durch die Substitution mit Hydrokortison festgestellt werden.
- Der Δ-Sofa Wert zeigt, dass Patienten, die Hydrokortison erhalten haben, in den ersten 48 Stunden von einer Substitutionstherapie profitieren.

Auf den folgenden Seiten werden die Ergebnisse vor dem aktuellen Stand der Forschung diskutiert.

5.1 Der Einfluss von Hydrokortison auf Schockdauer und Mortalität

In der vorliegenden Arbeit konnte in der Hydrokortisongruppe eine signifikante Reduktion der Schockdauer (Abb. 5) beobachtet werden. Dieses Ergebnis korreliert mit anderen zu diesem Thema vorliegenden Studien (Briegel et al,1999; Bollaert et al,1998; Annanne et al, 2002).

Der Noradrenalinbedarf war in der Hydrokortisongruppe in den ersten 2 Tagen nach Einschluss in die Studie deutlich niedriger, ohne dass der Unterschied allerdings statistisch signifikant war (Abb. 6).

Die Reduktion ist vergleichbar mit Ergebnissen einiger anderer Studien (Briegel et al,1999; Oppert et al, 2000; Keh et al, 2003) und teilweise sogar schneller als in vorherigen Studien (Briegel et al, 1991; Bollaert et al, 1998; Annane et al, 2002).

Dies liegt möglicherweise an der Tatsache, dass in der vorliegenden Studie Patienten mit frühem septischem Schock (< 24 h) eingeschlossen wurden.
Die Schockumkehr an Tag 2 (Tab. 8) war in der Hydrokortisongruppe signifikant häufiger. Die Schockumkehr an Tag 7 (Tab. 9) und 28 zeigte keine Unterschiede. Im Gegensatz dazu stellte Bollaert et al (1998) in der Hydrokortisongruppe eine signifikant höhere Schockumkehr an Tag 7 und 28 fest.
Bei der 28-Tage Mortalität zeichnete sich in der Hydrokortisongruppe ein Trend zu einer reduzierten Mortalität ab, ohne dass der Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant war (Abb. 4). Die Ergebnisse von Bollaert et al (1998) weisen in die gleiche Richtung, Briegel et al (1999) konnten in der Ein-Jahres-Überlebensanalyse keine Unterschiede feststellen.
Erst Annane et al (2002) konnten in einer wesentlich größeren Studie an 300 Patienten mit septischem Schock eine signifikante Reduktion der 28-Tage Mortalität bei „Non-Respondern“, die Hydrokortison erhalten hatten, nachweisen.
Die vergleichsweise kleinen Patientenzahlen der vorliegenden sowie der vorhergegangenen Studien und die Tatsache, dass Patienten mit septischem Schock, auch mit strengen Einschlusskriterien, ein heterogenes Krankengut (unterschiedliche Diagnosen, Alter, chronische Krankheiten, Co-Morbiditäten, verschiedene Infektionsfoci darstellen, können unterschiedliche Mortalitätsrisiken erklären und sind wahrscheinlich Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse.
Eine mögliche Erklärung für die Senkung der Schockdauer könnte der Einfluss der Hydrokortisonsubstitution auf die Wirkung der Katecholamine sein.
Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass sich die Wirkung der Katecholamine unter septischen und nicht-septischen Bedingungen unterscheidet (Bersten et al,1992).
Aus verschiedenen Beobachtungen geht hervor, dass Hydrokortison die Ansprechbarkeit α-adrenerg wirkender Katecholamine im septischen Schock erhöht (Bhagat et al,1996; Annane et al, 1998; Bellissant et al, 2000).
Die Sensivität des Herzens gegenüber Noradrenalin ist im septischen Schock herabgesetzt auf Grund von β-Rezeptoren-Abnormalität, erhöhter Guanylat-Cyclase sowie erhöhten zyklischen Guanosin-Monophosphat-Spiegeln und eventuell auch wegen eines Signaldefekts am Rezeptor (Mitsuo et al, 1992).
Dazu passt die Beobachtung verschiedener Autoren, nach der die kardiale Funktion im septischen Schock eingeschränkt ist, und wenig auf die Anwendung des β-adrenergen Dobutamin reagiert (Mitsuo et al, 1992; Hayes et al, 1997; Martin et al, 1999).

Die Therapie mit Noradrenalin (NA) stellt im septischen Schock die Therapie der Wahl dar, wenn eine alleinige Volumensubstitution nicht zur Aufhebung des Schocks führt. NA wurde vor drei Jahrzehnten zur Behandlung hypotensiver Zustände eingesetzt, bevor die synthetischen Katecholamine Dopamin und Dobutamin entwickelt wurden. Da NA zu einem der stärksten α-adrenergen Agonisten, mit geringer β-mimetischer Wirkung, zählt, ist es für die Vasoplegie, die im septischen Schock vorherrscht, äußerst gut geeignet (Martin et al, 1990).

Viele Studien zeigten, dass NA im septischen Schock erfolgreich den arteriellen Mitteldruck erhöht, ohne die Funktion der Organe zu beeinträchtigen (Meadows et al,1988; Fukuoka et al, 1989; Martin et al, 1990), bei gleichbleibender oder leicht abnehmender Herzfrequenz (Popa et al, 2002). Patienten im septischem Schock, die mit NA behandelt wurden, wiesen eine niedrigere Mortalität (62% versus 82%) auf als die, die andere Katecholamine erhielten (Martin et al, 2000). Abschließend kann gesagt werden, dass NA erfolgreich den MAP erhöht. Einstimmig wird über positive Effekte auf die periphere Perfusion und eine signifikante Verbesserung der Kreatininclearance und den Urinfluss berichtet.

Die benötigte NA Menge spiegelt indirekt die Schwere der Vasoplegie wider, aber die Wiederherstellung eines suffizienten MAP darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass im septischen Schock Störungen auf der Ebene der Mikrozirkulation durch Mediatoren und auch durch NA selbst stattfinden. Neben all den genannten positiven Eigenschaften des NA kann die Applikation hoher Dosen auch schädliche Folgen auf die Mikrozirkulation haben. Sie kann das Myokard schädigen und somit der Entwicklung des Sepsis-induzierten Organversagen Vorschub leisten (Hinshaw, 1996). Deshalb ist jede Erweiterung der Sepsistherapie, die den Vasopressorenbedarf senkt, sinnvoll und hat eine rationale Grundlage (Briegel, 1999).

Die Auswirkung der Hydrokortisontherapie auf den Stickoxid-Stoffwechsel ist ein weiterer Faktor, der die hämodynamischen Veränderungen positiv beeinflusst.

Im septischen Schock kommt es durch eine überschießende Produktion von Stickoxid (NO) zur peripheren Vasodilatation, „Katecholaminresistenz“, Gewebehypoxie und Kardiomyopathie (Vincent et al, 2000; Kirkeboen et al, 1999; Parker 1998).

Es konnte gezeigt werden, dass Hydrokortison die Stickoxidproduktion im septischen Schock senken kann und so zu einer hämodynamischen Stabilisierung führt. Dabei scheint Hydrokortison auf die induzierbare NO-Synthase, welche über die NO-

Produktion zur Vasodilatation führt, zu wirken, während die endogene NO-Synthase weitgehend unbeeinflusst bleibt (Keh et al, 2003).
Es ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt schwierig zu entscheiden, welcher der erwähnten Mechanismen dem Therapieeffekt von Hydrokortison beim septischen Schock dominierend zugrunde liegt (Briegel, 2001).
Hydrokortison verkürzt die Schockdauer, verbessert die Ansprechbarkeit der Gefäße auf Noradrenalin, führt gleichzeitig zu einem vermindertem Bedarf an Noradrenalin und reduziert die Bildung und Spiegel proinflammatorischer Zytokine.
Diese Faktoren führen zu einer Verbesserung der Mikro- und Makrozirkulation und können somit das Sepsis-induzierte Multiorganversagen vermeiden. Ausgehend von den vorliegenden Ergebnissen stellt die Therapie mit Hydrokortison eine wichtige Therapie in der Behandlung des septischen Schocks dar.

5.2 Hydrokortisonsubstitution bei „Respondern“ und „Non-Respondern“

In der vorliegenden Studie konnte bei den „Non-Respondern“, die Hydrokortison erhalten hatten, ein Trend zu einer verkürzten Schockdauer beobachtet werden (Abb. 9 und 10). Dieses Ergebnis korreliert mit einer grossen Multicenterstudie von Annane et al 2002 an 300 Patienten, in der nachgewiesen wurde, dass „Non-Responder“, die Hydrokortison erhalten hatten, eine signifikant kürzere Schockdauer aufwiesen.
Bei den Ergebnissen in der Gruppe der „Responder“ gab es hingegen gegensätzliche Beobachtungen. In der vorliegenden Arbeit wurde bei den „Respondern“ mit Hydrokortisonsubstitution im Vergleich zur Placebogruppe eine verkürzte Schockdauer beobachtet. Dieser Unterschied war jedoch weniger deutlich. Hingegen fand Annane et al 2002 einen Trend zu einer kürzeren Schockdauer in der Gruppe der „Responder“, die Placebo erhalten hatten.
Bei der Betrachtung der 28-Tage Mortalität (Abb. 7 und 8) zeigten sich in dieser Arbeit keine eindeutigen Ergebnisse. Die niedrigste Mortalitätsrate wiesen „Responder“, die mit Hydrokortison behandelt wurden, auf.
In der Multicenterstudie von Annane et al 2002 zeigte sich eine signifikant reduzierte Mortalität bei den „Non-Respondern“, die Hydrokortison erhalten hatten. Bei den „Respondern“ wurde zwischen der Hydrokortison- und Placebogruppe kein signifikanter Unterschied in der 28-Tage Mortalität beobachtet.

Der Verlauf des Serumkortisolspiegels (Abb. 11) zeigte, verursacht durch die Substitution, bis Tag 3 signifikant höhere Werte in der Hydrokortisongruppe.
Werden die vorliegenden Ergebnisse betrachtet, so zeigen sich Übereinstimmungen, aber auch Unterschiede zu den bereits vorliegenden Studienergebnissen. Das Thema wird kontrovers diskutiert und die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Nebennierenrindenstatus und Substitutionstherapie konnte nicht abschließend geklärt werden.
Uneinigkeit besteht bereits bei der Definition der Nebennierenrindeninsuffizienz. Derzeit ist der kurze ACTH-Test in der Diagnostik der Nebennierenrindeninsuffizienz als Methode der Wahl anerkannt. Die Ergebnisse werden jedoch sehr unterschiedlich interpretiert. Eine der Fragen ist, ob der Kortisolbasalwert, der stimulierte Kortisolspiegel oder die Differenz zwischen beiden als diagnostisches Kriterium herangezogen werden sollen? Hinzu kommt, dass die Messung des Serumkortisol bei „critically ill patients“ zu falschen Ergebnissen führen kann, da häufig eine Hypoproteinämie besteht (Hamrahian et al, 2004). Das freie Kortisol wäre womöglich ein besserer Parameter, um die Funktion der Nebennierenrinde zu erfassen. Unabhängig davon ist momentan ein Anstieg < als 250 nmol/l allgemein als Nebenniereninsuffizienz anerkannt (Annane et al, 2000; Cooper et al, 2003).
In der vorliegenden Arbeit wurden 61% (Tab. 10) der Patienten mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz diagnostiziert, was mit Patientenkollektiven aus anderen Studien zu vergleichen ist (Annane et al, 2002; Marik et al, 2003).
Ein männlicher Patient fiel wegen einer besonders niedrigen Kortisolproduktion auf. Er hatte einen basalen Kortisolspiegel von 48 nmol/l, nach dem ACTH-Test stieg er auf 68 nmol/l an. Es gab aber keine Anzeichen für eine vorbestehende Nebennierenrindeninsuffizienz, und nach Genesung normalisierte sich der Kortisolspiegel wieder auf 468 nmol/l. Die adäquate Kortisolproduktion ist von wesentlicher Bedeutung für das Überleben im septischen Schock (Finlay et al, 1982; Rothwell et al, 1991). Normale oder hoch-normale Kortisolwerte, oder eine abgeschwächte Kortisolantwort auf den ACTH-Test im septischen Schock, können eine relative Nebenniereninsuffizienz und eine insuffiziente Antwort auf Stress bedeuten, die nicht selten bei Patienten mit septischem Schock vorkommen (Sibbald et al, 1977). Die Daten bezüglich der Inzidenz einer relativen Nebenniereninsuffienz beim septischen Schock variieren zwischen 0% und 54% (Schein et al, 1995; Sibbald et al, 1977; Soni et al, 1995; Annane et al, 2000). Bei Obduktionen an Patienten, die im septischen Schock

gestorben waren, wurden in mehr als 30% der Fälle bilaterale Nebennierenrindenblutungen oder Nekrosen gefunden (Soni et al, 1995). Die unterschiedlichen Diagnosekriterien führen allerdings zu stark differierenden Ergebnissen in Bezug auf die Inzidenz. Einige Autoren konstatierten, dass eine abgeschwächte ACTH-Antwort oder hoch-normale Kortisolwerte mit einer schlechten Prognose beim septischen Schock assoziiert sind (Sibbald et al, 1977; Rothwell et al, 1991; Soni et al, 1995; Annane et al, 2000; Bollaert et al, 2003; Sam et al, 2004).
Doch nicht alle Studien bestätigen diese Ergebnisse: Bouachour et al (1995) konnten keine Korrelation zwischen Kortisolstatus und Mortalität feststellen.
Annane et al (1998) zeigten, dass „Non-Responder“ im septischem Schock besser auf Noradrenalin, bei gleichzeitiger Hydrokortisongabe, reagierten. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen Glukokortikoiden und dem katecholaminergen System (Bornstein et al, 1999).
Oppert et al (2000) stellten fest, dass bei „Non-Respondern“, die Hydrokortison erhalten hatten, eine signifikante Reduktion beim Noradrenalinbedarf zu beobachten war. Es wurde postuliert, dass „Non-Responder“, durch den therapeutischen Anstieg des Kortisolspiegels, für die hämodynamischen Effekte der Vasopressoren sensibilisiert werden. Es scheint, dass Patienten mit inadäquater Nebennierenantwort den größten Benefit einer Hydrokortisontherapie haben, wenngleich dieser Mechanismus noch aufgeklärt werden muss (Oppert et al, 2000). Die Nebennierenrindeninsuffizienz kann zur hämodynamischen Instabilität sowie zum prolongierten Verlauf der Entzündungsreaktion führen und sollte deswegen bei Patienten mit septischem Schock diagnostiziert werden. Wegen der hohen Inzidenz der Nebenniereninsuffizienz beim septischen Schock sollte, nach Meinung einiger Autoren, eine Substitutionstherapie sofort nach dem ACTH-Test initiiert, dann aber nur bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz fortgeführt werden (Prigent et al, 2003). Auch die Ergebnisse einer Metaanalyse, die von Burry et al (2004) erhoben wurde, wurden dahingehend interpretiert, dass Patienten mit septischem Schock mit „low-dose“ Hydrokortison behandelt werden sollten, die Behandlung jedoch sistiert werden sollte, wenn keine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt.
Vor dem Hintergrund, dass die relative Nebenniereninsuffizienz im septischen Schock eine hohe Inzidenz hat, und die vorliegende Arbeit sowie vorhergehende Studien positive Ergebnisse zu einer Substitution mit Hydrokortison bei dieser Patientengruppe hervor gebracht haben, stellt diese Behandlung eine sinnvolle Ergänzung in der

Sepsistherapie dar. Über die Hydrokortisonsubstitution bei „Respondern“ bestehen derzeit noch unterschiedliche Empfehlungen. Betreffend der Mortalität werden noch weitere Studien mit größerem Patientenkollektiven notwendig sein, um eine Klarheit in diesen Fragen zu erlangen.

5.3 Treten unter der Therapie mit niedrig-dosiertem Hydrokortison Nebenwirkungen auf?

Im Hinblick auf die unten beschriebenen potenziellen Nebenwirkungen von Hydrokortison wurden im Verlauf folgende Parameter überwacht:
Serumglucose, Hämoglobin, Natrium, Serumkreatinin, Bilirubin, Harnstoff und Glutamat-Oxalacetat Transferase (AST).
Es wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt (Tab. 7). In der Placebogruppe erhielten 15 Patienten 98 Erythrozytenpräparate (Ek), und in der Hydrokortisongruppe bekamen zwölf Patienten 53 Ek’e. Dieser Unterschied ist dadurch zu erklären, dass ein Patient aus der Placebogruppe intraoperativ nach Schädel-Hirn-Trauma insgesamt 32 Ek’e erhielt. Eine erhöhte Rate an sekundären Infektionen konnte in der Hydrokortisongruppe nicht beobachtet werden.
In der „Hochdosis-Studie“ von Bone et al (1987) wurden in der Interventionsgruppe im Serum signifikant erhöhte Harnstoff- und Bilirubinwerte gefunden. Einzelne Studien zeigten, dass die Applikation hoher Dosen eines synthetischen Glukokortikoids zu einem vermehrten Auftreten sekundärer Infektionen und in Folge zu einem signifikanten Anstieg der Mortalität führt (Bone et al, 1987).
Die schwerwiegenden Nebenwirkungen hochdosierter Glukokortikoide in der Behandlung des septischen Schocks waren unter anderem Gründe für die Abkehr von diesem Dosierungsschema.
Die vorliegenden Befunde entsprechen denen von Bollaert et al (1998), die in ihrer Studie keine veränderten hydrokortisonspezifischen Laborparameter und keine erhöhte Sekundärinfektionsrate feststellen konnten. Gastrointestinale Blutungen traten im Zusammenhang mit Magen- und Darmulzera bei drei Patienten in der Interventionsgruppe und bei einem Patienten in der Placebogruppe auf.
Briegel et al (1999) beobachteten hingegen in der Hydrokortisongruppe in den ersten sieben Tagen bis zur oberen Normgrenze erhöhte Natriumwerte, erhöhte Blutglukose-

und Harnstoffwerte sowie Anstiege bei den Leberenzymen. In der Interventionsgruppe waren in den ersten 14 Tagen Natrium und die Alanin-Amino-Transferase statistisch signifikant erhöht, nach Absetzen der Vasopressoren stieg das Natrium bei sieben Patienten über 155 nmol/l, davon hatten sechs Hydrokortison erhalten. Ein Patient der Hydrokortisongruppe erlitt intestinale Blutungen.
Besondere Aufmerksamkeit galt auch den Blutzucker-Spiegeln, seit in einer Studie von Berghe et al (2001) an einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv gezeigt wurde, dass eine strenge Blutzuckerkontrolle mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert ist. Aktuell stehen keine Daten zur Verfügung, die einen Zusammenhang zwischen Hyperglykämie bei septischem Schock und erhöhter Mortalität feststellen konnte. Ziel in der vorliegenden Studie war es, die Blutzuckerspiegel unter 150 mg/dl zu halten. In der Hydrokortisongruppe waren die Werte tendenziell etwas erhöht, jedoch ohne dass der Unterschied statistisch signifikant war oder den Einsatz von Insulin nötig machte. Es ist möglich, dass durch die kontinuierliche Hydrokortisoninfusion erhöhte Blutzuckerwerte eher reduziert werden als durch Bolusinjektionen, und eine Euglykämie dadurch leichter erreicht wird.
Als mögliche Nebenwirkungen werden beschrieben (Mutschler, 2001):

- Infolge der Hemmung mesenchymaler Reaktionen ist die Gefahr von Infektionen sowie der Reaktivierung latenter Infektionen erhöht.
- Gastrointestinale Ulzera können bei gleichzeitiger Anwendung von nicht steroidalen Antirheumatika erneut auftreten, allein jedoch rufen Glucocorticoide keine Ulzerationen hervor.
- verzögerte Wundheilung
- Atrophien von Muskulatur, Haut und Fettgewebe
- infolge des Eingriffes in den Glucosestoffwechsel kann ein latenter Diabetes mellitus manifest werden.
- Umverteilung des Fettgewebes
- Natrium- und Wasserretention, erhöhte Kaliumexkretion

Die vorliegenden Ergebnisse divergieren leicht mit denen von Briegel et al 1999, der unter Hydrokortisonsubstitution Erhöhungen einiger Parameter im Normbereich feststellen konnte. Diese Unterschiede könnten Ausdruck des heterogenen septischen

Patientenguts sein, das abhängig von Co-Morbiditäten mit unterschiedlichen Nebenwirkungen auf die Substitution von Hydrokortison reagiert. Es besteht jedoch kein Anlass zur Annahme, dass die Therapie mit Hydrokortison zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führt.

5.4 Einfluss der Hydrokortisontherapie auf den SOFA-Score

In der vorliegenden Studie ist in der Hydrokortisongruppe ein rascheres Absinken des SOFA-Scores als in der Placebogruppe zu beobachten. An Tag 2 (Abb. 12) ist der Unterschied zugunsten der Hydrokortisongruppe signifikant.
Damit sind die vorliegenden Ergebnisse mit denen von Briegel et al (1999) zu vergleichen. Er konnte zeigen, dass in der Hydrokortisongruppe während der ersten 14 Beobachtungstage ein kontinuierlicher Trend einer schnelleren Erholung vom sepsisinduzierten Organversagen zu beobachten ist.
Um die Validität einer wiederholten SOFA-Score Erhebung für die Vorhersage der Mortalität von intensivpflichtigen Patienten einzuschätzen, wurden in den letzten Jahren einige Studien durchgeführt.
Bei einer retrospektiven Studie mit 1643 intensivpflichtigen Patienten mit früher Sepsis konnte eine hohe Korrelation zwischen dem SOFA-Score und dem Outcome gezeigt werden (Vincent et al, 1996).
Auch Moreno et al (1999) konnten in einer multizentrischen, multinationalen Studie mit 1449 intensivpflichtigen Patienten zeigen, dass der „total maximum“ und der Δ-SOFA-Score (Differenz zwischen initialem Score und nach 48 Stunden) eine hohe Korrelation zum Outcome aufweisen.
In einer prospektiven Studie an 352 Patienten einer Intensivstation zeigte sich, dass steigende SOFA-Werte innerhalb der ersten 48 Stunden, unabhängig vom Ausgangswert, mit einer Mortalität > 50% korrelieren. Bei unveränderten Werten in diesem Zeitraum lag die Mortalität bei 27-35%. Wenn sie fielen, lag die Mortalität unter 27%. In der gleichen Studie zeigte sich, dass mittlerer und der maximaler SOFA-Score am stärksten mit der Mortalität korrelieren, gefolgt vom Δ-SOFA und dem initialen Wert. Ein initialer und maximaler SOFA-Score > 11 oder ein mittlerer SOFA-Score > 5

korrespondierte mit einer Mortalität von 80%, bei einem initialen Score zwischen 8 und 11 lag die Mortalität bei 60% (Ferreira et al 2001).

Die Δ-SOFA Analyse in der vorliegenden Studie zeigte, dass in den ersten 48h signifikant mehr Patienten aus der Hydrokortisongruppe einen fallenden SOFA-Score hatten, während dieser in der Placebogruppe stabil blieb (Abb. 13). Gemäß der Studie von Ferreira et al ist damit eine niedrigere Mortalität assoziiert.

Der initiale SOFA-Score lag bei 11 in der Placebogruppe bzw. 10 in der Hydrokortisongruppe, was, gemäß Ferreira et al 2001, mit einer Mortalität von 60% assoziiert ist. Die Mortalität in der Hydrokortisongruppe lag sehr viel tiefer. Die Mortalität in der Placebogruppe lag tiefer als vorausgesagt, jedoch höher als in der Placebogruppe. Wie erwartet konnte aufgrund des kleinen Patientenkollektivs keine statistische Signifikanz erreicht werden.

Vor dem Hintergrund, dass der Ablauf des Multiorganversagens kaskadenförmig verläuft, stellt die frühe Therapie mit Hydrokortison einen wichtigen Faktor in der Durchbrechung der Kaskade dar.

6 Zusammenfassung

Der septische Schock geht immer noch mit einer hohen Mortalität einher und stellt für die Intensivmedizin ein schwer beherrschbares Krankheitsbild dar. Er ist die häufigste Todesursache auf nicht kardiologischen Intensivstationen. Es wird davon ausgegangen, dass der Anteil septischer Patienten relativ wie absolut zunehmen wird.

Aus klinischer und gesundheitspolitischer Sicht kommt der Aufhebung der Schocksymptomatik, der Vermeidung eines Sepsis-induzierten Organversagens und der Senkung der Mortalität von Patienten mit septischem Schock eine wichtige Rolle zu.

In der vorliegenden Studie wurden 41 Patienten mit septischem Schock in eine doppel-blinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie eingeschlossen. Hydrokortison wurde in einer Dosierung von 0,18 ml/kg/KG/h, bzw. ein gleiches Volumen physiologischer Kochsalzlösung, während der Dauer der Vasopressortherapie verabreicht. Bei allen Patienten wurde vor Beginn der Studie zur Beurteilung der Nebennierenfunktion ein ACTH-Test durchgeführt.

Ziel der Studie war es, den Einfluss von Hydrokortison auf den septischen Schock zu untersuchen. Dabei wurden folgende Fragen gestellt:

- Wird durch die niedrig-dosierte Hydrokortisontherapie bei Patienten mit septischem Schock die Dauer des Schocks gesenkt?
- Sprechen „Responder“ und „Non-Responder“ unterschiedlich auf eine Hydrokortisontherapie an?
- Treten unter der Therapie mit niedrig-dosiertem Hydrokortison unerwünschte Nebenwirkungen auf?
- Hat die Therapie mit niedrig-dosiertem Hydrokortison einen Einfluss auf die Morbidität und/oder Mortalität, gemessen am Sofa-Score?

Folgende Ergebnisse konnten festgestellt werden:

- Die Behandlung mit Hydrokortison führte zu einer signifikanten Verkürzung der Schockdauer. Gleichzeitig konnte unter Hydrokortisonsubstitution auch eine tendenziell geringere Mortalität festgestellt werden.
- Unter Berücksichtigung folgender Kriterien: „Non-Responder“ (= Patienten, die nach dem ACTH-Test weder einen Anstieg > 200 nmol/l noch einen Kortisol Basalwert > 550 nmol/l hatten) und „Responder“ (= Patienten, die nach

ACTH-Test einen Anstieg > 200 nmol/l, oder ein Basalwert > 1000 nmol/l hatten) waren 25 Patienten „Non-Responder“ und 16 Patienten „Responder“. Dies entspricht den Ergebnissen entsprechender früherer Untersuchungen weitgehend.

- Die Frage nach unterschiedlichen Effekten von Hydrokortison bei „Respondern“ und „Non-Respondern“ konnte nicht abschließend geklärt werden; es zeigte sich bei den „Respondern“ und „Non-Respondern“, die Hydrokortison erhalten hatten, ein Trend zu einer kürzeren Schockdauer, der aber keine statistische Signifikanz erreichte, vermutlich weil die Gruppengröße durch die Aufteilung zu klein wurde. Die vorliegenden Ergebnisse sind insofern mit anderen Studien kongruent, bedürfen aber noch der weiteren Abklärung in Studien mit größeren Patientenkollektiven. Ein Trend zur reduzierten Mortalität zeigte sich nur bei den „Respondern“, die Hydrokortison erhalten hatten.
- Es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen unter der Substitution mit Hydrokortison auf.
- Der signifikante Δ-Sofa Wert zeigte, dass die Patienten der Hydrokortisongruppe besonders in den ersten 48 Stunden von einer Substitutionstherapie profitieren. In anderen Studien war dies mit einer geringeren Mortalität assoziiert.

Damit bestätigt die vorliegende Arbeit, dass niedrig-dosiertes Hydrokortison die Schockdauer reduziert. Auch wenn sie von der Patientenzahl nicht darauf angelegt war, Effekte auf die Mortalität zu untersuchen, ist doch diesbezüglich ein beachtenswerter Trend erkennbar. Weiterhin konnte bestätigt werden, dass ein wesentlicher Teil von Patienten im septischen Schock eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz aufweisen. Wieweit niedrig-dosiertes Hydrokortison nur bei diesen Patienten wirksam ist, konnte nicht abschließend geklärt werden. Die Tatsache, dass in beiden Gruppen ein Trend zur reduzierten Schockdauer zu beobachten war, spricht aber dagegen.

7 Literaturverzeichnis

Abraham E, Wunderink R, Silverman H: Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome, JAMA 1995:*273*:934-941

Adams HA, Baumann G, Ganssten A: Die Definition der Schockformen, Intensivmed 2001:*38*:541-553

Altura BM, Altura BT: Peripheral vascular actions of glucocorticoids and their relationship to protection in circulatory shock, J Pharmacol Exp Therap 1974:*190*:300-315

Angelucci L: The glucocorticoid hormone: from pedestal to dust and back, European Journal of Pharmacology 2000:*405*:139-147

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Griffin MF, Clark RH: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care, Crit Care Med 2001:*29*:1303–10

Annane D: Correlation between low cortisol response to corticotropin an vessels hypocontractility in human septic shock, Am J Respir Crit Care Med 1994:*149*:A648

Annane D, Bellissant E, Sebille V et al: Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal fuction reverse, Br J Clin Pharmacol 1998:*46*:589-597

Annane D, Trabold F, Sharshar T et al: Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock, Am J Respir Crit Care Med 1999:*160*:458-465

Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JL, Gajdos P, Bellissant E: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotrophin, JAMA 2000:*283(8)*:1038-1045

Annane D: Effects of the combination of hydrocortisone-fludrocortisone on mortality in septic shock, Crit Care Med 2000:*28*:A46

Annane D, Sebille V, Charpentier C et al: Effect of the treatment with low doses of hydrokortisone and fludrocortisone on the mortality in patients with septic shock, JAMA 2002:*288*:862-871

Letters to Annane: Corticosteroids for patients with septic shock, JAMA 2003:*1:289*:41-43

Astiz ME, Defent GE, Lin Y, Rackow EC: Microvascular function and rheologie changes in hyperdynamic sepsis, Crit Care Med 1995:*23*:265-271

Astiz ME, Rackow EC: Septic Schock, Lancet 1998:*351*:1501-1505

Aygen B: Adrenal functions in patients with sepsis, Exp Clin Endocrinol Diab 1987:*105*:182-186

Baghat K, Collier J, Vallance P: Local venous response to endotoxin in humans, Circulation 1996:*94*:490-497

Bellissant E, Annane D: Effect of hydrocortisone on phenylepiphrine: mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock, Clin Pharmacol Ther 2000:*68*:293-303

Bennett IL: The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infections: a double blind study, JAMA 1963:*183*:462-465

Berghe van den G, Wouters P, Weekers F et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients, N Engl J Med 2001:*345*:1359–67

Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA et al: The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis, N Engl J Med 1997:*336*:912-918

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis, N Engl J Med 2001:*344*:699-709

Besse JC, Bass AD: Potention by hydrocortisones of responses to catecholamine in vascular smooth muscle, J Pharma Exp Therap 1966:*154*:224-238

Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A: Reversal of the late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone, Crit Care Med 1998:*26*:645-650

Bollaert PE, Fieux F, Charpentier C, Levy B: Baseline cortisol levels, cortisol response to corticotropin, and prognosis in late septic shock, Shock 2003:*19*:13-15

Bone RC: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock, N Engl J Med 1987:*317*:653-658

Bone RC: Sepsis, the sepsis syndrome and multiorgan failure: A Plea for comparable definitions, Ann Intern Med 1991:*114*:332-333

Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al: American College of Chest Physicans/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ

failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, Crit Care Med 1992:*20*:864

Bone RC: Immunologic dissonance: a continuing evolutin in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome and the multiple organ dysfunction syndrome, Ann Intern Med 1996:*125*:60-87

Bone RC: Sir Isaac Newton, sepsis and cars, Crit Care Med 1996:*24*:1125-1128

Bornstein SR, Chrousos GP: ACTH- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs, J Clin Endocrinol Metab 1999:*84*:1729-1736

Bouachour B: Adrenocortical function during septic shock, Intensive Care Med 1995:*21*:57-62

Braams R, Koppeschaar HP, Pavoordt van den HP, Vroonhout van TJ: Adrenocortical function in patients with ruptured aneurysm of the abdominal aorta, Intensive Care Med 1998:*24*:124-127

Briegel J, Forst H, Hellinger H, Haller M: Contribution of cortisol deficiency to septic shock (letter), Lancet 1991:*338*:507-508

Briegel J, Kellermann W, Forst H et al: Low-dose hydrokortisone attenuates the systemic inflammatory response syndrome, Clin Investig 1994:*72*:782-787

Briegel J, Schelling G, Haller M, Mvraz W, Forst H, Peter K: A comparison of the adrenocortical respones during setic shock and after complete recovery, Intensive Care Med 1996:*22*:894-899

Briegel J, Forst H, Haller M et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study, Crit Care Med 1999:*27*:723-732

Briegel J, Jochum M, Gippner-Steppert C, Thiel M: Immunomodulation in septic shock: hydrocortisone differentially regulates cytokine responses, J Am Soc Nephrol 2001:*12Suppl17*:70-74

Briegel J: Substitutionstherapie mit Hydrocortison bei septischem Schock, Intensivmed 2001:*38*:211-215

Burry LD, Wax RS: Role of corticosteroids in septic shock, Ann Pharmacother 2004:*38*:464-472

Carrico JC, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV: Multiple organ failure syndrome, Arch Surg 1986:*121*:196-208

Clore J, Schoolwerth A, Watlington CO: When is cortisol a mineralcorticoid?, Kidney Int 1992:*42*:1297-1308

Cobb J, Danner R: Nitrc oxide and septic shock, JAMA 1996:*275*:1192-1196

Cooper M, Stewart P: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients, N Engl J Med 2003:*348*:727-34

Cunnion R, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parillo JE: The coronary circulation in human septic shock, Circ 1986:*73*:637-644

Cronin L, Cook DJ, Carlet J et al: Corticoidsteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature, Crit Care Med 1995:*23*:1430-1439

Deventer van SJH, Pajkart D: Neutrophil adhesion molecules and MOF, Intensive Care Med 1997:*23*:487-488

Dorin RI, Kearns PJ: High output circulatory failure in acute adrenal insufficiency, Crit Care Med 1988:*16*:296-297

Dotterhof ASM: Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans, Crit Care Med 1992:*20*:188-198

Eisele B, Lamy M, Thijs LG et al: Antithrombin III replacement therapy in patients with severe sepsis: a randomized, placebo-controlled, double blind, multicenter trial plus meta-analysis on all randomized placebo controlled double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis, Intens Care Med 1998:*24*:663-672

Endres S, Eigler A: Hemmung der NO-Synthase im septischen Schock, Internist 1997:*38*:466-469

Engelmann M: Sepsis-Gesichertes in Diagnostik und Therapie, Medizin im Dialog, 2000

Faist E, Storck M: Suppression der zellvermittelten Immunität nach Brand- und Mehrfachverletzungen, Intensivmedizin 1989:*26*:102-110

Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL: Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients, JAMA 2001:*10*:1754-1758

Finlay WE, McKee JI: Serum cortisol levels in severely stressed patients, Lancet 1982:*1*:1414-1415

Fisher CJ, Agosti JM, Opal SM et al: Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group, N Engl J Med 1996:*334*:1697–702

Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, Frei R, Widmer AF: Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000:*19*:493–500

Forth W: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Urban und Fischer 2001; 8. Auflage, 705-719

Friedman G, Silva E, Vincent JL: Has the mortality of septic shock changed with the time [see comment], Crit Care Med 1998:*26(12)*:2078-86

Fukuoka F, Nishimura M, Imanaka H, Taenaka N, Yoshiya, Takezawa J: Effects of norepinephrine on renal function in septic patients with normal or elevated serum lactate levels, Crit Care Med 1989:*17(11)*:1104-1107

Gaillard RC, Turnhill D, Sappino P, Muller AF: Tumor necrosis factor alpha inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factors, Endocrinology 1990:*127(1)*:101-106

Hamrahian AH, Oseni TS, Aratah BM: Measurements of serum free cortisol in critically ill patients, N Engl J Med 2004:*350(16)*:1629-1638

Hayes MA, Timmins AC, Yan EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients, N Engl J Med 1994:*330(24)*:1717-1722

Hinshaw LB: Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated rewiev [see comment], Crit Care Med 1996:*24*:1072-1078

Jochum M: Hämostasefaktoren, Zytokine, leukozytäre Proteasen und lösliche Adhäsionsmoleküle bei Sepsis und SIRS, Anästhesiologie & Intensivmedizin 1999:*40*:40-49

Jurney TH, Cockrell JL, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE: Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients: correlation with degree of illness and mortality, Chest 1987:*92(2)*:292-295

Keh D, Boehnke T, Weber-Carstens S et al: Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study, Am J Respir Crit Care Med 2003:*2*:512-20

Kilger E, Weis F, Briegel J et al: Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery, Crit Care Med 2003:*31(4)*:1068-74

Kirkeboen KA, Strand OA: The role of nitric oxide in sepsis: an overview, Acta Anaesthesiol Scand 1999:*43*:275–288

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE: APACHE II: A severity of disease classification system, Crit Care Med 1985:*13(10)*:818-829

Kumar A, Thota V, Dee L, Oslon J, Uretz E, Parillo JE: Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta are responsible for in vitro myocardial depression induced by human septic shock, J Exp Med 1996:*183(3)*: 949-958

Lam C: Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis, J Clin Invest 1994:*94*:2077-2083

Lefering R, Neugebauer EAM: Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis, Crit Care Med 1995:*23*:1294-1303

Lin LL, Lin AY, Knopf JL: Cytosolic phospholipase A2 is coupled to hormonally regulated release of arachidonic acid, Proc Natl Acad Sci USA 1992:*89(13)*:6147-6151

Loisa P, Rinne T, Kaukinen S: Adrenocortical function and multiple failure in severe sepsis, Acta Anaesthesiol Scand. 2002:*46(2)*:145-151

Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF: Ineffectivness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock, Am Rev Respir Dis 1988:*138*:62-68

Marik PE, Zaloga, GP: Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem, Chest 2002:*122(5)*:1784-1796

Marik PE, Zaloga GP: Adrenal insufficiency during septic shock, Crit Care Med 2003:*31*:141-145

Marino PL: The ICU book, Williams & Wilkins Verlag, Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangok, Buenos Aires, Hong Kong, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw 1998, 502-515

Martin C, Saux P, Eon B, Aknin P, Gouin F: Septic shock: a goal directd therapy using a volume loading, dobutamine and/or norepinephrin, Acta Anaesthesiol Scand 1990:*34(5)*:413-417

Martin C, Papazain L, Perrin G, Saux P, Gouin F: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic shock, Chest 1993:*103(6)*:1826-1831

Martin C: Why, when and how I use Norepinephrin in the Treatment of Septic Shock, Yearbook of Intensive Care Medicine, Springer 1999:175-188

Martin C, Viviand X, Leone M, Thirioux X: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock, Crit Care Med 2000:*28(8)*:2758- 2765

Martin C: How to use norepinehrine in septic shock patients, Intensivmed 2000:*37*:507-513

McKee JL, Finlay WE: Cortisol replacement in severely stressed patients, Lancet 1983:*1(8322)*:484

Meduri G: An historical review of glucocorticoid treatment in sepsis. Disease pathophysiology and the design of treatment investigation, Sepsis 1999:*3*:21-38

Meier-Hellmann A: Katecholamintherapie in der Sepsis, Anaesthesist 2000:*49(12)*:1069-1076

Meisner M, Tschaikowsky K, Schnaberl S, Schmidt J, Katalinic A, Schuttler J: Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoaguation und arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations, Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997:*35(8)*:597-601

Members of the American College of Chest Physicans/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicans/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, Crit Care Med 1992: *20*: 864-874

Mira JP, Carion A, Grall F et al: Association of TNF2, a TNF-α promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality:a multicenter study, JAMA 1999:*282(6)*:561-568

Mitsuo T: Right ventricular dysfunction in septic shock, Crit Care Med 1993:*20*:630-634

Mokhlesi L: Corticosteroids for patients with septic shock, JAMA 2003:*289(1)*:43

Molijn GJ, Koper JW, Uffelen van CJ et al: Temperature-induced down regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leucoycte in patients with sepsis or septic shock, Clin Endocrinol 1995:*43(2)*:197-203

Moran JL, Chapman MJ, O´Fathartaigh MS, Peisach AR, Pannal PR, Leppard P: Hypocortisolaemia and adrenocortical responiveness at onset of septic shock, Intensive Care Med 1994:*20(7)*:489-495

Moreno R, Vincent JL, Matos R et al: The use of the maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study, Intensive Care Med 1999:*25*:686-696

Moura AM, Worcel M: Dircet action of aldosterone on transmembrane 22Na efflux from arterial smooth muscle. Rapid und delayed effects, Hypertension 1984:*6*:425-430

Mutschler E: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2001; 8. Auflage 423-428

Neuhof H: Zur Rolle der Mediatoren bei der Sepsis, Intensivmed 1989:*19*:3-9

Opal SM: Corticosteroids for patients with septic shock, JAMA 2003:*289(1)*:41-42

Oppert M, Reincke A, Graf KJ, Barckow D, Frei U, Eckardt KU: Plasma cortisol levels before and during “low–dose” hydrocortison therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock, Intensive Care Med 2000:*26(12)*:1747-1755

Parker MM: Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock, New Horiz 1998:*6*:130–138

Parillo JE: Pathogenetic mechanisms of septic shock, N Engl J Med 1993:*328*:1471-1477

Pilz G, Werdan K: Scoresyteme in der Intensivmedizin, Internist 1989:*30*:82-87

Pilz G, Werdan K: Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to the therapy in sepsis and septic shock, Infection 1990:*18*:253-257

Popa C, Caulkins M: Hämodynamisches Management beim septischen Schock, Critical Care Medicine Service 2002

Pressemitteilung zur Gründungsveranstaltung der Deutschen Sepsis Gesellschaft, Charité Berlin, 2001

Prigent H, Maxime V, Annane D: Clinical review: Corticotherapy in sepsis, Crit Care 2003:*8(2)*:122-129

Reincke M, Allolio B, Wurth G, Winkelmann W: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness: response to dexamethasone and corticotropin-releasing-hormone, J Endocrinol Metab 1993:*77(1)*:151-156

Richards M, Richards JR, Culver DH, Gaynes RP: Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States.National Nosocomial Infection Surveillance System [see comment], Crit Care Med 1999:*27(5)*:887-92

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock, N Engl J Med 2001:*345(19)*:1368–77

Rothwell PM, Udwadia ZF, Lawler PG: Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock, Lancet 1991:*337*:582-583

Schein RM, Sprung CL, Marcial E, Napolitano L, Chernow B: Plasma cortisol levels in patients with septic shock, Crit Care Med 1990:*18(3)*:259-263

Schumer W: Steroids in the treatment of clinical septic shock, Ann Surg 1976:*184*:333-341

Schuster HP: Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2000, 3. Auflage

Slotman GJ, Fisher CJ Jr., Bone RC, Clemmer TP, Metz CA: Detrimental effects of high-dose methylpednisolone sodium succinate om serum concentrations of hepatic and renal function indicators in severe sepsis and septic shock, Crit Care Med 1993:*21(2)*:191-195

Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, Wilson RF: Variationes in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections, Ann Surg 1977:*186(1)*:29-33

Span LF, Hermus AR, Bartelink AK, et al: Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients, Intensive Care Med 1992:*18(2)*:93-96

Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH et al: The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock, N Engl J Med 1984:*311(8)*:1137-1143

Soni A, Pepper GM, Wyrunski PM et al: Adrenal insufficiency occuring during septic shock. Incidence, outcome, and realtionships to periphereal cytokine levels, Am J Med 1995:*98(3)*:266-271

Spijkstra JJ, Girbes AR: The continuing story of corticosteroids in the treatment of septic shock, Intensive Care Med 2000:*26(5)*:496-500

Stuber M, Petersen M, Bokelmann F, Schade U: A genomic polymorphismus within the tumor necrosis factor locus influences the plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis, Crit Care Med 1996:*24(3)*:381-384

Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM et al: The cardiovascular response of the normal humans to the administration of endotoxin, N Engl J Med 1989:*321(5)*:280-287

Task Force Practice Parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med 1999:*27(3)*:639-60

Toweill D, Sonnenthal K, Kimberly B, Lai S, Goldstein B: Linear and nonlinear analysis of hemodynamic signals during sepsis and septic shock, Crit Care Med 2000:*28*:2051-2057

Vincent JL, Moreno R, Takala J et al: The SOFA- (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure, Intensive Care Med 1996:*22(7)*:707-710

Vincent JL, Mendonca A, Cantraine F et al: Use of the SOFA-Score to assess the incindence of organ dysfuction/Failure in intensive care units: results of a multicentric, prospektive study, Crit Care Med 1998:*26(11)*:1793-1800

Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser, JC: Effects of nitric oxide in septic shock, Am J Respir Crit Care Med 2000:*161(6)*:1781–1785

Vincent JL, Sun O, Dubois MJ: Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock, Clin Infect Dis 2002:*34(8)*:1084–93

Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group: Effect of high-dose glucocorticoids therapy on mortality in patients withn clinical signs of systemic sepsis, N Engl Med 1987:*317*:659-665

Voerman HJ, Strack van Schijndel RJ, Groenveld AB, Boer de H, Nauta JP, Thijs LG: Pulsatile hormone secretion during severe sepsis: Accurancy of different blood sampling regimes, Metabolism 1992:*41*:934-940

Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR: Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis, Chest 2001:*120(3)*:915–22

Wade S, Bussow M, Hanisch E: Epidemiologie von SIRS, Sepsis und septischem Schock bei chirurgischen Intensivpatienten, Chirurg 1998:*69(6)*:648-655

Walker BR, Best R, Shackleton CH, Padfield PL, Edwards CR: Increased vasoconstricotor sensitivity to glucocorticoids in essential hypertension, Hypertension 1996:*27(2)*:190-196

Walmrath D, Grimminer F, Seeger W: Schwere Sepsis - neue Therapieverfahren, Internist 2001:*42(12)*:1619-1630

Warren BL, Eid A, Singer P et al: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial, JAMA 2001:*286(15)*:1869-1878

Weigand MA, Bardenheuer HJ, Bottinger BW: Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis, Anästhesist 2003:*52(1)*:3-22

Wheeler AP, Bernard GR: Treating patients with severe sepsis, N Engl J Med 1999:*340*:207–14

Williams TJ, Hellewell PG: Endothelial cell biology, Am Rev Respir Dis 1992:*146*:45-50

Wood JB, Frankland AW, James VH, Landon J: Rapid test of adrenocortical function, Lancet 1965:*1*:243-245

Yard AC, Kadowitz PJ: Studies on the mechanism of hydrocortisone potentiation of vasoconstrictor responses to epinephrine in the anesthesized animal, Eur J Pharmacol 1972:*20*:1-9

Zilstra P: Corticosteroids for patients with Septic Shock, JAMA 2003:*289(1)*:42

Zimmerli W: Internistische Notfälle, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2003. 257–60

Zonghai H: Study on glucocorticoid receptors during intestinal ischemia shock and septic shock, Circ Res 1987:*23*:27-36

Anhang

Erklärung an Eides Statt

„Ich, Claudia Husung, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **Der Einfluss einer niedrig-dosierten Hydrokortisontherapie auf den septischen Schock**, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“