

Diplomarbeit

**Aktuelle pharmakologische Entwicklungen zur
Beeinflussung der Hämodynamik bei septischem
Schock**

eingereicht von

Jens Korn

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Ao. Univ. -Profⁱⁿ. Drⁱⁿ.phil. Drⁱⁿ.h.c. Irmgard Lippe

und

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Rudolf Schicho

Graz, 26.03.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 26.03.2024

Jens Korn eh.

Zusammenfassung in Deutsch

Der septische Schock, welcher mit sehr hoher Mortalität einhergeht, stellt die schwerste Form der Sepsis dar und bedarf in seiner Therapie unter anderem einer adäquaten hämodynamischen Stabilisierung. Trotz ausgiebiger Forschung in diesem Bereich sind weiterhin Fragen zur Menge und Art der Flüssigkeitstherapie sowie zu Art, Zeitpunkt und Menge der Vasopressoren offen.

Um zu beantworten, ob es neue Entwicklungen in der pharmakologischen Therapie der Hämodynamik im septischen Schock, verglichen mit den Surviving Sepsis Campaign Leitlinien von 2021 gibt, wurde im Juli 2022 im Rahmen dieser Arbeit eine Literaturrecherche auf der Datenbank Public Medicine zu diesem Thema durchgeführt. Als primäres Recherchekriterium wurde die 28-Tage Mortalität herangezogen. Zusätzlich wurden Studien analysiert, welche andere Kriterien der Leitlinien untersuchen.

Im Rahmen der Literaturrecherche zeigt sich, dass die Therapie mit Noradrenalin sowohl bei hohen Dosierungen als auch verzögertem Ansetzen zu einer erhöhten Mortalität führt. Zusätzlich findet unter Noradrenalin eine vermehrte Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine statt. Dieser Effekt konnte bei Gabe von Vasopressin nicht beobachtet werden. Allerdings zeigt Vasopressin, bis auf in einer Subgruppe von Patient*innen, welche weniger als $15\mu\text{g}/\text{min}$ Noradrenalin erhielten und mit dem Serumlaktat unter $2,4\pm 2,0\text{mmol}/\text{l}$ lagen, keinen signifikanten Effekt hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität. Bei der Therapie mit Angiotensin II konnte in einer Subgruppe aus Patient*innen mit einem Serumrenin über $172,7\text{ pg}/\text{ml}$ im septischen Schock hingegen eine Mortalitätsreduktion festgestellt werden. Neben den vasopressiven Medikamenten führt auch eine frühe adäquate Antibiose zur Verkürzung der Hypotensionsperiode. Unterstützend können Kortikosteroide, wenn früh eingesetzt, ebenfalls zu einer Mortalitätsreduktion führen. Dem entgegen zeigen die Studien zur Flüssigkeitstherapie trotz Unterscheidung der Reagibilität keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Mortalität.

Die analysierten Studien weisen wenige Widersprüche, sondern vielfach Konkretisierungs- und Erweiterungsvorschläge bezüglich der SSC-Leitlinien 2021 auf. Diese betreffen vor allem Dosierungen von Medikamenten oder konkrete Zeitpunkte für ihre Verabreichung. In bestimmten Studien wird eine Reduktion der 28-Tage Mortalität gezeigt. Etwa in der Angiotensin II-Therapie, bei einem Serumreninwert über $172,7\text{ pg}/\text{ml}$. Zudem zeigen die analysierten Studien weitere Kriterien, die zu einer Verbesserung des Outcomes beitragen. Diese stellen einen wesentlichen Forschungsansatz für zukünftige Leitlinien dar.

Abstract in Englisch

The septic shock, which is associated with very high mortality, is the most severe form of sepsis and requires, among other things, adequate haemodynamic stabilization in its treatment. Despite extensive research in this area, questions remain about the amount and type of fluid therapy as well as the type, timing and amount of vasopressors.

In order to answer whether there are new developments in the pharmacological therapy of hemodynamics in septic shock compared to the Surviving Sepsis Campaign guidelines from 2021, a literature search on this topic was conducted on the Public Medicine database in July 2022 as part of this thesis. The 28-day mortality rate was used as the primary research criterion. In addition, studies were analyzed that examined other criteria of the guidelines.

The literature research showed that treatment with noradrenaline leads to increased mortality, both at high doses and with delayed initiation. In addition, noradrenaline leads to an increased release of antiinflammatory cytokines. This effect was not observed when vasopressin was administered. However, vasopressin had no significant effect on 28-day mortality, except in a subgroup of patients who received less than $15\mu\text{g}/\text{min}$ noradrenaline and whose serum lactate was below $2.4\pm 2.0\text{mmol}/\text{l}$. In contrast, a reduction in mortality was observed with angiotensin II therapy in a subgroup of patients with a serum renin above $172.7\text{pg}/\text{ml}$ in septic shock. In addition to vasopressive medication, early adequate antibiotic treatment also leads to a shortening of the hypotension period. Corticosteroids, if used early, can also lead to a reduction in mortality. In contrast, the studies on fluid therapy did not show any significant results with regard to mortality, despite differentiation of responsiveness.

The analyzed studies show few contradictions, but rather many suggestions for concretization and expansion with regard to the 2021 SSC guidelines. These mainly concern drug dosages or specific times for their administration. Certain studies have shown a reduction in 28-day mortality. For example, in angiotensin II therapy, with a serum renin value above $172.7\text{pg}/\text{ml}$. In addition, the analyzed studies show further criteria that demonstrate an improvement in outcome. This represents an important research approach for future guidelines.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung in Deutsch	3
Abstract in Englisch	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungen und deren Erklärung.....	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
1 Einführung	10
2 Material und Methoden	12
2.1 Suchstrategie.....	12
2.2 Grenzen der Methode	13
3 Theoretische Grundlagen.....	14
3.1 Definition des septischen Schocks	14
3.2 Pathophysiologische Besonderheiten während des septischen Schocks	16
3.2.1 Unterschiedliche Formen des Schocks	17
3.2.2 Veränderungen im Endothel durch Sepsis und septischen Schock	17
3.2.3 Mechanismen der mikrozirkulatorischen Dysfunktion.....	18
3.2.4 Funktion und Fehlfunktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ...	20
3.2.5 Veränderungen im vasopressinergen System	22
3.2.6 Kortikosteroide im septischen Schock.....	23
3.2.7 Immunparalyse und der Einfluss von Noradrenalin auf das Immunsystem	24
3.3 Pharmakologische Besonderheiten während des septischen Schocks.....	25
3.3.1 Allgemeine Pharmakologie.....	26
3.3.2 Katecholamine	27
3.3.3 Angiotensin II	29
3.3.4 Therapeutischer Einfluss auf die Mikrozirkulation	30
3.3.5 Grundlagen der Flüssigkeitstherapie.....	31
3.3.6 Vasopressin und dessen Auswirkung auf die Hämodynamik.....	35
3.3.7 Kortikosteroide und deren Effekt auf die Hämodynamik.....	36
3.3.8 Einflüsse der hämodynamischen Therapie auf das Immunsystem	37
3.3.9 Problemstellung des refraktären Schocks	38
4 Exkursion: Aktuelle Problematiken der Antibiotikatherapie	40
5 Pharmakologische Therapie des septischen Schocks	45

5.1	Aktuelle pharmakologische Therapie	45
5.2	Aktuelle Forschungsergebnisse zur Flüssigkeitstherapie	47
5.2.1	Studien zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie	49
5.2.2	Studien zur Albumintherapie	51
5.2.3	Studien zur Art der Flüssigkeit	52
5.3	Aktuelle Forschungsergebnisse zur Katecholamintherapie.....	52
5.3.1	Studien zum Zeitpunkt der Vasopressorengabe mit Schwerpunkt Noradrenalin	54
5.3.2	Studien zur Dosis von Vasopressoren mit Schwerpunkt Noradrenalin	56
5.3.3	Studie über den Einfluss von Noradrenalin auf das Immunsystem	58
5.3.4	Studien zur Adrenalintherapie	58
5.4	Therapie mit nicht katecholen Pharmaka	59
5.4.1	Aktuelle Forschungsergebnisse zur Vasopressintherapie	59
5.4.2	Aktuelle Forschungsergebnisse zur Angiotensin II-Therapie.....	63
5.4.3	Einfluss der adäquaten Antibiose auf die Hämodynamik.....	65
5.4.4	Der Effekt von Kortikosteroiden auf die Hämodynamik.....	67
6	Vergleich der Studien mit den Leitlinien	70
6.1	Vergleich, die Flüssigkeitstherapie betreffend	70
6.2	Vergleich, die Albumintherapie betreffend	71
6.3	Vergleich zur Art der Flüssigkeit	72
6.4	Vergleich der Vasopressorenstudien mit Schwerpunkt Noradrenalin mit der SSC- Leitlinie	72
6.5	Vergleich der Adrenalinstudien mit den SSC-Leitlinien.....	73
6.6	Vergleich der Studien zur Vasopressintherapie mit den SSC-Leitlinien	74
6.7	Vergleich der Studien zur Angiotensin II-Therapie mit den SSC- Leitlinien	75
6.8	Vergleich der Studien zur Kortikosteroidgabe mit den aktuellen SSC-Leitlinien	76
6.9	Vergleich der Studienlage zur Antibiose mit den aktuellen SSC-Leitlinien.....	77
7	Diskussion	78
	Literaturverzeichnis	85

Abkürzungen und deren Erklärung

ACE	Angiotensin Converting Enzym
Ach	Acetylcholin
ATHOS-3	Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock
DAMPs	Damage-associated molecular patterns
EZM	Extrazelluläre Matrix
IE	Internationale Einheiten
MAD	Mittlerer arterieller Druck
nNOS	neuronal Stickstoffmonoxid Synthetase
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid Synthetase
PAMPs	Pathogen associated molecular patterns
PiCCO	Pulse index continuous cardiac output
PRR	Pattern recognition receptor
PUBMED	Public Medicine
qSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
ROS	Reaktive Sauerstoff Spezies
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SSC	Surviving Sepsis Campaign
VASST	Vasopressin in Septic Shock Trail

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Definition Sepsis und septischer Schock(15).....	16
Abbildung 2: Das Renin-Angiotensin-System(43).....	21
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Medikamentenverteilung bei Sepsis(72)	27
Abbildung 4: Refraktärer Schock und Katecholaminsensitivität(12)	39
Abbildung 5: Verteilung der Pathogene im Keimspektrum der Intensivstation des Turgut Ozal Medical Center in der Türkei(117).....	41
Abbildung 6: Unterschiede im Keimspektrum der Bakteriämie in verschiedenen Ländern(118).....	42
Abbildung 7: Resistenzentwicklung von Sepsis-Pathogenen in Australien(119–123)	43
Abbildung 8: Zukünftige Strategie	84

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Flüssigkeitstherapie nach Vincent und De Backer(85)	32
Tabelle 2: Zusammensetzung von Infusionslösungen(86)	33
Tabelle 3: Auswertung der Studienergebnisse zur Flüssigkeitstherapie hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität.....	47
Tabelle 4: Auswertung der Studienergebnisse zur Katecholamintherapie hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität	53
Tabelle 5: Auswertung der Studienergebnisse zur Vasopressintherapie hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität.....	60
Tabelle 6: Auswertung der Studienergebnisse zur Angiotensin II-Therapie hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität	64
Tabelle 7: Auswertung der Studienergebnisse zur adäquaten antibiotischen Therapie hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität	66
Tabelle 8: Auswertung der Studienergebnisse zur Kortikosteroidtherapie hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität.....	67

1 Einführung

Mit über fünf Millionen jährlichen Todesfällen weltweit gehört die Sepsis zu den großen Public Health Problemen des 21. Jahrhunderts.(1) Allein in Österreich erkranken geschätzt 28.000 Menschen jedes Jahr an einer Sepsis.(2) Die Diagnostik und Therapie werden mittlerweile durch viele Studien weltweit untersucht und stets weiterentwickelt. Der septische Schock stellt die schwerste Form der Sepsis dar und bedarf neben einer frühen antibiotischen Therapie auch einer adäquaten hämodynamischen Stabilisierung.(3,4) Die besondere Relevanz der Erkrankung ergibt sich auch, da der septische Schock die häufigste Todesursache auf der Intensivstation ist.(5) Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen und die Inzidenz der Sepsis, sowie des septischen Schocks, ist weiterhin steigend.(6) Die initiale Behandlung mit kristalloider Flüssigkeit und die Steigerung des Blutdrucks durch vasopressive Medikamente, bei einem mittleren arteriellen Druck (MAD) unter 65 mmHg, sind Kernpunkte der Versorgung eines septischen Schock.(4,7,8) Durch die seit 2002 aktive Surviving Sepsis Campaign (SSC) wurden das letzte Mal 2021 neue Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Sepsis und dem septischen Schock veröffentlicht.(4,9) Die SSC geht aus einem Zusammenschluss von Experten der Society of Critical Care Medicine und der European Society of Intensive Care Medicine einher und arbeitet mit dem Ziel, Mortalität und Morbidität durch Sepsis und septischen Schock weltweit zu verringern.(10) Grundsätzlich, bieten die Leitlinien einen Leitfaden zur Behandlung von diesen Patient*innen.(4) Trotz der fortschreitenden Forschung stehen weiterhin wichtige Fragen offen. Welche und wie viel Flüssigkeit sind Patient*innen mit septischem Schock zuzuführen?(11) Wann sollte ein zweiter Vasopressor angesetzt werden?(12) Welcher Vasopressor ist der Richtige?(12)

In dieser Diplomarbeit werden aktuelle Studienergebnisse mit den Handlungsempfehlungen der SSC, in Bezug auf die hämodynamische Therapie, verglichen und beleuchtet. Als primäres Kriterium wird die 28-Tage Mortalität herangezogen. Zusätzlich werden weitere therapierelevante Studienergebnisse, welche nicht die 28-Tage Mortalität betreffen, mit den Leitlinien verglichen. Dafür werden zu Beginn, in Kapitel 3.2, grundlegende pathophysiologische Veränderungen, welche im septischen Schock für die Therapie relevant sind, beschrieben. Danach wird in Kapitel 3.3 auf pharmakologische Besonderheiten bezüglich der Medikamente und einzelnen Systeme, wie der Mikrozirkulation oder des Immunsystems, eingegangen. Zusätzlich wird in Kapitel 4 die Problematik der Antibiotikaresistenzen beleuchtet und gezeigt, dass auch eine adäquate Antibiose Einfluss auf die Hä-

modynamik der Patient*innen hat. Darauf folgt in Kapitel 5 eine Beleuchtung der aktuellen Studienergebnisse. Darunter fallen die Unterscheidung zwischen restriktiver und nicht restriktiver Flüssigkeitstherapie, bei auf einen Flüssigkeitsbolus reagierenden oder nicht reagierenden Patient*innen, sowie die Evaluation der Wirksamkeit und des Zeitpunktes der Gabe von Vasopressin, Angiotensin II und Noradrenalin. Im 6. Kapitel werden die aktuellen Studien mit den Empfehlungen der SSC-Leitlinien 2021 verglichen und abschließend in Kapitel 7 diskutiert.

2 Material und Methoden

In Kapitel 2 werden die Suchstrategie sowie die Grenzen der verwendeten Methodik, welche in dieser Arbeit eingesetzt werden, beschrieben.

2.1 Suchstrategie

Vom 30. Mai 2022 bis zum 2. Juli 2022 wurde im Rahmen dieser Arbeit die Datenbank Public Medicine (PUBMED) fünf Wochen lang mit verschiedenen, nachfolgend aufgeführten, Suchanfragen durchsucht. Das Ziel der PUBMED Suche war es, eine möglichst breite Datenbasis für diese Diplomarbeit zu schaffen. Den Anfang stellte eine Suche mit der Anfrage ("Shock, Septic"[Mesh]) AND "therapy" [Subheading] dar, bei welcher die ersten 50 Studien chronologisch nach Erscheinungsdatum geordnet rückwärts gelesen und sortiert wurden. Als Zweites wurde die Suchanfrage aufgrund besserer erwarteter Ergebnisse, durch die breiter gestellte Anfrage, auf „sepsis, septic, shock, treatment, therapy“ geändert und wiederum chronologisch nach Erscheinungsdatum rückwärts die ersten 200 Studien gelesen und bearbeitet. Des Weiteren wurden zusätzlich weitere Studien gezielt für die vasopressoren Therapie mit: „septic, vasopressor, timing“ und „septic, vasoactive“ gesucht. Das Thema Antibiotika und Resistenzen wurde ebenfalls mit „antibiotic resistance, antibiotic treatment, bacteraemia, resistant pathogenes“ abgedeckt und ausgewählte Studien dazu gelesen und bearbeitet. Auch bei diesen beiden Suchanfragen wurde chronologisch nach Erscheinungsdatum vom Neuestem zum Ältestem vorgegangen. Artikel wurden, nach Absprache mit der betreuenden Professorin, aussortiert, wenn diese kostenpflichtig waren, auf anderen Sprachen als Englisch oder Deutsch verfasst wurden, in den verschiedenen Suchanfragen doppelt vorkamen oder nicht zum Thema passten.

Für diese Arbeit wurde zudem die 2021 erschienene Leitlinie der Surviving Sepsis Campaign zur Therapie der Sepsis und des septischen Schocks gelesen und sich mit den Empfehlungen auseinandergesetzt. In Anhang 7 der Leitlinien ist das Ende der verwerteten Studiensuche der SSC mit 21 Mai 2019 angegeben.(4) Die Studienergebnisse aus der fünf wöchigen Suche im Juni 2022 werden in dieser Arbeit mit den aktuellen Empfehlungen verglichen. Aufgrund von Limitationen hinsichtlich der Länge der Arbeit wird sich bis auf eine kurze Exkursion zum Thema Antibiotika und deren Resistenzen auf das Thema der hämodynamischen Therapie beschränkt. Die Studien für die theoretischen und pharmakologischen Grundlagen stammen nicht aus der Suche vom Juni 2022, sondern wurden im

Nachhinein durch weitere Recherche in PUBMED und Google Scholar, sowie durch Lesen von in Studien bereits zitierten Artikeln zusammengestellt. Wenn auf die zitierte Studie nicht zugegriffen werden konnte, weil der Zugriff kostenpflichtig war, wird die Sekundärstudie zitiert. Sollte der Zugriff auf die Primärstudie möglich gewesen sein, wird die Primärstudie verwendet. Als primär untersuchter Endpunkt wird in dieser Arbeit die 28-Tage Mortalität herangezogen. Weitere relevante Ergebnisse der analysierten Studien, welche sich während des Studiums herauskristallisiert haben, werden ebenfalls diskutiert. Da keine relevanten Ergebnisse für die Therapie mit Dobutamin und Dopamin während der Literaturrecherche gefunden wurden, werden diese beiden Medikamente in dieser Arbeit nicht behandelt.

2.2 Grenzen der Methode

Die Grenzen der Methoden dieser Arbeit bestehen darin, dass die Studien und Artikel für die Ergebnisse nur aus einer Datenbank gesammelt wurden und damit eventuell nicht alle Ergebnisse, welche für die Auswertung in dieser Arbeit relevant gewesen wären, gefunden werden konnten. Es wurde sich auf eine Datenbank beschränkt, da der Auswertungsprozess und das Filtern der Studien sowie die Suche danach den zeitlichen Rahmen dieser Diplomarbeit überstiegen hätten. Durch den kleinen Zeitraum, in dem Studien untersucht wurden, können die Ergebnisse verzerrt worden sein, da große sich mit demselben Thema befassende Studien nicht in diesen Zeitraum gefallen sein könnten. Zudem ist die Anzahl der eingeschlossenen Studien gering. Auch kostenpflichtige Studien konnten aus ressourcentechnischen Gründen nicht mit eingeschlossen werden, wodurch wiederum potenziell relevantes Material weggefallen sein kann. Ein Publication Bias kann nicht ausgeschlossen werden, da nicht nach noch nicht durch PUBMED validierten Studien gesucht wurde. Viele Studien wurden im Bereich des vasodilatativen Schocks durchgeführt. Auch wenn Sepsis die häufigste Ätiologie darstellt, umfasst dies auch andere Zustandsbilder wie unter anderem SIRS, Anaphylaxie und postoperative Vasoplegie.⁽¹²⁾ Diese anderen Ätiologien können das Ergebnis der Studien in Bezug auf den septischen Schock verzerren. Diese Faktoren waren aufgrund der vorhandenen Bearbeitungsmöglichkeiten und des zur Verfügung stehenden Zeitraumes nicht zu vermeiden.

3 Theoretische Grundlagen

In Kapitel 3 werden die theoretischen Grundlagen der Arbeit, welche für die darauffolgenden analysierten Studien und die Auswertung hinsichtlich Verbesserungsvorschläge für zukünftige Leitlinien relevant sind, beschrieben. Zu Beginn wird in 3.1 der septische Schock definiert. In 3.2 werden anschließend pathophysiologische Grundlagen des septischen Schocks erläutert, welche für die späteren Therapiemodalitäten in der Hämodynamik relevant sind. Abschließend werden in 3.3 die pharmakologischen Besonderheiten beschrieben.

3.1 Definition des septischen Schocks

In diesem Abschnitt wird die Entstehung der in dieser Arbeit verwendeten Definition des septischen Schocks beschrieben werden. 1991 wurde die Sepsis als Untergruppe des Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) definiert.(13) Die damalige Definition des SIRS wurde sehr weit gefasst und diente vor allem dem Zweck, Patient*innen für Sepsis Studien einschließen zu können.(13) Sie umfasste die Körpertemperatur, Herzfrequenz, Leukozytenzahl und Atemfrequenz.(13) Die genaueren Werte dazu sind in Abbildung 1 dargestellt. 1992 wurde auf einer Konferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine beschlossen, dass der Begriff Sepsis nur genutzt werden sollte, wenn zudem eindeutig eine Infektion vorliegt.(14) Da beinahe alle kritisch kranken Patient*innen diese SIRS-Kriterien erfüllen, müsste unter diesen Kriterien jeder kritisch Kranke mit einer Infektion als septisch eingestuft werden.(13)

Da aber nicht alle Infektionspatient*innen septisch sind, trennt Vincent et al. 2013 die Begriffe SIRS und Sepsis und beschreibt die Sepsis als eine anhaltende Entzündungsantwort auf eine Infektion, welche zum Organversagen führen kann.(13) Von der SSC wird die Sepsis, im Jahr 2021, als fehlregulierte Antwort des Körpers auf eine Infektion, die zu einer lebensbedrohlichen Funktionsstörung der Organe führt, beschrieben.(4) Dies entspricht der Definition von Vincent et al. 2013 und entspricht zudem der Definition, mit welcher in dieser Arbeit gearbeitet wird.

Die Organfunktion wird heutzutage meistens mit dem Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) ermittelt, welcher vor allem in der Notfall- und Intensivmedizin bekannt ist.(15) Der quick Sequential Organ Failure Assessment Score (qSOFA) wird vor allem in der präklinischen Notfallmedizin genutzt, um Patient*innen mit einer hohen

Wahrscheinlichkeit auf ein schlechtes Outcome bei Verdacht auf Sepsis herauszufiltern.(15) Die qSOFA-Kriterien werden in Abbildung 1 näher abgebildet. Durch eine Erhöhung des SOFA-Scores um zwei oder mehr Punkte zeigt sich eine Organdysfunktion als wahrscheinlich.(15) Ein Schock wird definiert als inadäquate Versorgung der Zelle mit Sauerstoff.(16) Dies beschreibt den Schock auf einer zellulären Ebene. Eine Task Force definierte den septischen Schock 2016 als schwerste Form der Sepsis zusätzlich mit der Notwendigkeit für Vasopressoren, um einen MAD von 65 mmHg aufrecht zu erhalten und einem persistierenden Serum-Laktat über 2 mmol/l nach Flüssigkeitssubstitution.(17) Für einen besseren Überblick wird dies grafisch in Abbildung 1 dargestellt.

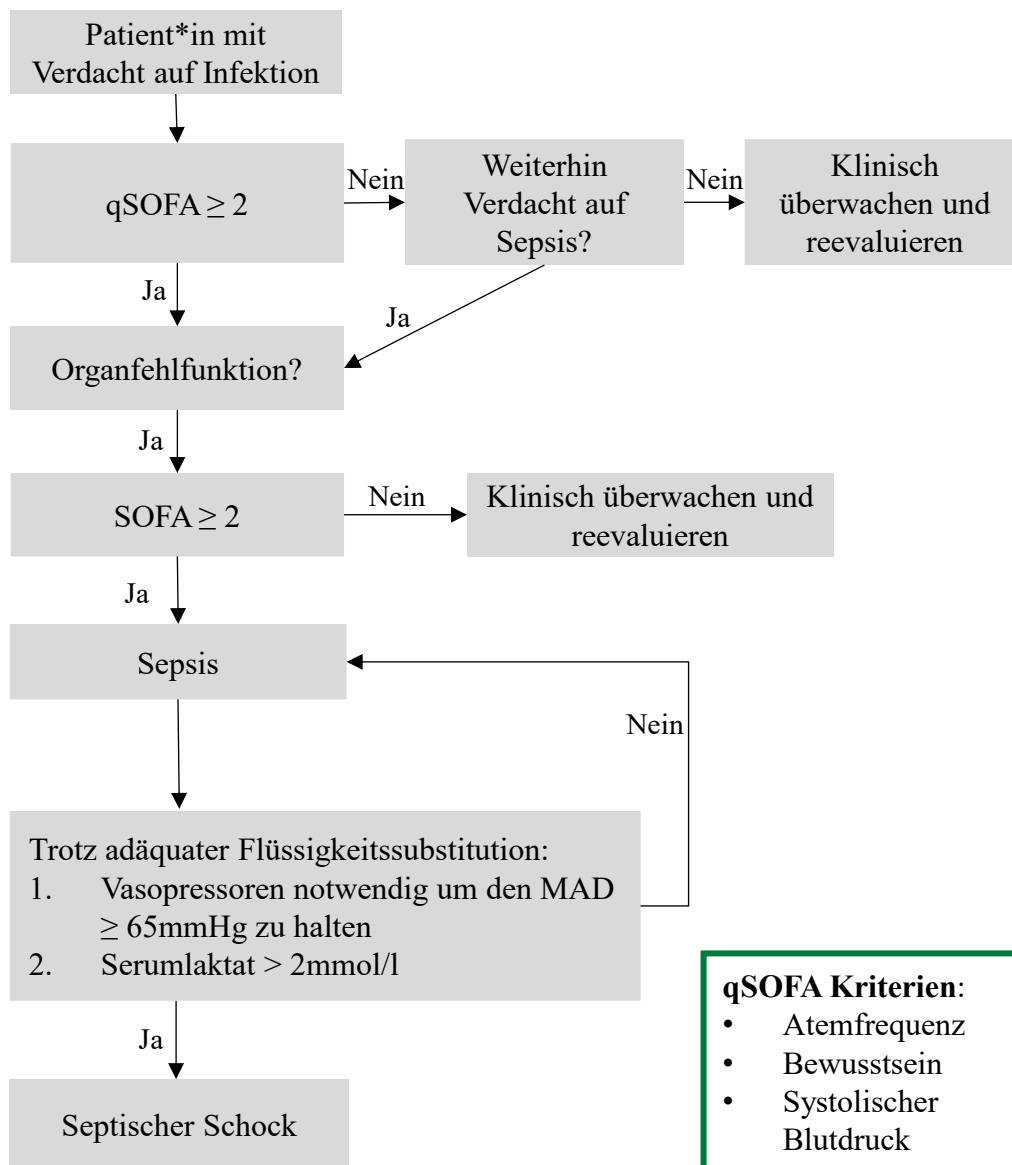


Abbildung 1: Definition Sepsis und septischer Schock(15)

Die Daten wurden den zuvor besprochenen Studien entnommen. PaCO₂: Partialdruck des Kohlenstoffdioxids in der Ausatemluft. Anstelle des SOFA-Scores kann jeder andere etablierte Score ebenfalls verwendet werden.

3.2 Pathophysiologische Besonderheiten während des septischen Schocks

Im Abschnitt 3.2 werden die pathophysiologischen Veränderungen während des septischen Schocks erläutert, welche für das Verständnis der hämodynamischen Therapie relevant sind. Zu Beginn werden die verschiedenen Formen des Schocks kurz vorgestellt und der septische Schock eingeordnet. Danach werden auf Veränderungen am Endothel und in der

Mikrozirkulation eingegangen. Dem folgen Alterationen des RAAS und des vasopressinergen Systems. Abschließend werden die Rolle der Kortikosteroide im septischen Schock sowie die Immunparalyse beschrieben.

3.2.1 Unterschiedliche Formen des Schocks

In diesem Abschnitt werden die unterschiedlichen Schockformen kurz beschrieben und die Besonderheiten des septischen Schocks kurz herausgestellt. Ein Schock kann durch vier verschiedene, sich aber gegenseitig nicht ausschließende, pathophysiologische Mechanismen entstehen.(18) Einer dieser Faktoren ist die Hypovolämie durch inneren oder äußeren Flüssigkeitsverlust.(18) Zudem bestehen kardiogene Faktoren, welche die Suffizienz der kardialen Arbeit herabsetzen, sowie obstruktive Faktoren, mit Verringerung des venösen Rückflusses und damit des kardialen Auswurfs.(18) Außerdem gibt es distributive Faktoren, wie sie bei der Sepsis zu finden sind.(18) Während die ersten drei Mechanismen durch eine Verringerung des kardialen Auswurfs charakterisiert sind, liegt das Problem des distributiven Schocks in der Peripherie des Körpers.(18) Durch die Ausschüttung von Mediatoren durch das Immunsystem wird der systemische, vaskuläre Widerstand kleiner und die periphere Sauerstoffextraktion verändert sich.(18) Diese durch Hypotension entstehende Hypoxämie in den Geweben hat zur Folge, dass die Zellen durch den Sauerstoffmangel Laktat produzieren.(12) Erhöhte Laktatwerte stellen unter anderem ein Zeichen der schlechten Prognose bei vasodilatatorischem Schock dar.(12) Unter physiologischen Bedingungen werden Blutdruck und Herz-Kreislauffunktionen durch mehrere, sich gegenseitig beeinflussende, komplexe Systeme reguliert.(12) Vor allem das vegetative Nervensystem, das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) und das vasopressinerge System spielen hier eine entscheidende Rolle.(12) Diese werden in den folgenden Kapiteln genauer erläutert. Gerade im septischen Schock ist das zentrale Charakteristikum die systemische Vasodilatation.(19) Zusätzlich kommt es aber auch zu Dysregulation und Entkopplung der Mikrozirkulation, was eine weitere Problematik darstellt.(20)

3.2.2 Veränderungen im Endothel durch Sepsis und septischen Schock

In diesem Abschnitt werden die Funktion und die pathophysiologischen Veränderungen des Endothels während eines septischen Schocks beschrieben, da diese Mechanismen unter anderem auch relevant für die Therapie sind. Die Balance des Flüssigkeitsgehalts zwischen

der extrazellulären Matrix (EZM) und dem intravaskulären Raum wird, wie Starling beschreibt, durch den onkotischen und hydrostatischen Druck über die Endothelmembran gehalten.(21) Die Endothelzellen sind auf der luminalen Seite von einem Netz aus Glykoproteinen und Proteoglykanen bedeckt, welches sich die endotheliale Glykokalyx nennt.(21,22) Diese verhindert das Austreten von größeren Molekülen durch die Lücken zwischen den Endothelzellen in die EZM.(11) Zusätzlich spielt sie eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung, Leukozyten- und Thrombozytenanheftung, Signalweiterleitung und antiinflammatorischen sowie antioxidativen Funktionen.(23) Der onkotische Druck hält nur die Flüssigkeit in den Gefäßen zurück, zieht diese aber nicht von der EZM in das Gefäß hinein.(11) Zurück in das Gefäßsystem gelangt die Flüssigkeit über die Lymphgefäße.(11) Durch eine Sepsis oder den septischen Schock verursacht die Entzündung einige Veränderungen in diesen Strukturen.(11) Dies spiegelt sich unter anderem in einer Erhöhung der Stickstoffmonoxid (NO)-Konzentration und einem Vasopressin-Defizit wieder, welche zu einem vasodilatativen Zustand führen.(24) Die Schädigung der endothelialen Glykokalyx tritt in der Gegenwart von reaktiven Sauerstoffspezies, Zytokinen und bakteriellen Endotoxinen auf.(25) Dies kann sowohl zu systemischen als auch zu mikrozirkulatorischen Kreislaufdysfunktionen führen.(11,26) Der Verlust der Barrierefunktion der Glykokalyx führt zur Ausbildung von Ödemen und spielt neben den Koagulopathien eine entscheidende Rolle beim Organversagen während einer Sepsis.(11,25,27) Durch den Schaden am Endothel werden Damage associated molecular patterns (DAMPs) freigesetzt, welche die Permeabilität durch Bildung von interzelluläre Lücken und den Umbau des Zytoskeletts erhöhen.(28) Diese Veränderungen entstehen durch reaktive Spezies und eine geringere Produktion von Tight-Junktion-Proteinen, da die ATP-Verfügbarkeit verringert ist.(28) Der Albuminverlust in das den Kapillaren umliegende Gewebe ist bei einem septischen Schock von fünf Prozent pro Stunde auf bis zu 20 Prozent pro Stunde gesteigert.(29) Insgesamt führt dieser Prozess also zum Verlust von intravaskulärer Flüssigkeit und Molekülen in die EZM, zu einem proinflammatorischen und prokoagulativen Zustand und zur Vasodilatation.(11)

3.2.3 Mechanismen der mikrozirkulatorischen Dysfunktion

Die mikrozirkulatorischen Mechanismen, welche für die Entstehung und die Therapie des septischen Schocks relevant sind, werden in diesem Abschnitt vorgestellt. Die Mikrozirkulation ist ein funktionelles System aus einem Netzwerk von Blutgefäßen, die jeweils einen

Durchmesser unter $100\mu\text{m}$ besitzen.(30) In diesem System findet die Versorgung des Gewebes mit Blut und die Regulation des Sauerstoffaustausches statt.(30) Beeinflusst wird die Mikrozirkulation vor allem durch den Blutdruck, die arterielle Gefäßwandspannung, die Fließeigenschaften des Blutes und die kapilläre Durchgängigkeit.(31) Die Regulation fällt unter physiologischen Bedingungen in den Bereich verschiedener im folgenden vorgestellten Mechanismen.(31) Die glatte Muskulatur reagiert auf Spannungen und Scherkräfte an der Gefäßwand.(31) Der Stoffwechsel reguliert über Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid, Laktat und Wasserstoffkationen die Mikrozirkulation, zusätzlich gibt es noch eine neurohumorale Steuerung des Systems.(31) All dies wird umgesetzt über die rezeptiven Fähigkeiten und die Signalübertragung der Endothelzelle der Kapillaren.(31) Zusätzlich hat das Endothel, wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, eine wichtige Funktion in der Kontrolle des Immunsystems und der Blutgerinnung, welche dadurch direkten Einfluss auf die Mikrozirkulation haben.(31)

Während eines septischen Schocks kommt es von diesen soeben beschriebenen Mechanismen vor allem zur Fibrinbildung, veränderte Erythrozyten-Verformbarkeit und Entstehung von Mikrothromben und Endothelschäden, wodurch die mikrozirkulatorischen Verhältnisse beeinflusst werden.(32) Durch Bakterien oder Endotoxine im Blut tritt in allen Geweben, außer in der Skelettmuskulatur, eine Störung der Sauerstoffextraktion auf, wodurch die Versorgung des Gewebes verschlechtert wird.(33) Zudem geht das Regulationsvermögen des kapillären Blutflusses verloren, wodurch ischämische und gut versorgte Gewebsareale entstehen.(32) Der Serumlaktatwert wird als Richtwert für die verringerte Perfusion des Gewebes verwendet.(34) Die systemischen Sauerstofftransportparameter lassen aber keine Beurteilung des Zustandes der Mikrozirkulation zu.(32)

Ince beschreibt das Konzept der hämodynamischen Kohärenz als Zusammenspiel zwischen der Mikro- und Makrozirkulation, bei dem eine Behandlungsmaßnahme, welche auf die Verbesserung systemischer Kreislaufparameter abzielt, ebenfalls die mikrozirkulatorische Perfusion und Sauerstoffversorgung des Gewebes verbessert.(20) Während des Schocks kann es zu einem Verlust dieses physiologischen Zusammenhangs kommen.(20) Dies führt dazu, dass auch bei therapeutischer Verbesserung der systemischen Kreislaufparameter das Gewebe trotzdem unterversorgt ist.(20) Da Zustände wie Schock, Entzündung und Infektion die zellulären Sensoren für die Regulationsmechanismen des Blutflusses schädigen können, kann es im septischen Schock zu einer Entkopplung der hämodynamischen Kohärenz kommen.(20) Dies liegt unter anderem an der vermehrten Produktion von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies.(20)

Ince bezieht sich auf die Forschung von Elbers und Ince und beschreibt vier Formen der mikrozirkulatorischen Veränderung.(20,35) Typ eins zeigt dabei obstruierte Kapillaren neben welchen mit normal fließenden Erythrozyten und wird als der heterogene Typ beschrieben.(20) Bei Typ zwei, dem blutverdünnten Typ, zeigt sich durch die Verdünnung ein erhöhter Abstand zwischen den Erythrozyten, wodurch eine erhöhte Distanz zur Sauerstoffdiffusion entsteht.(20) Der dritte Typ beschreibt eine Tamponade oder eine Minderversorgung des Kapillargebiets.(20) Dies kann entweder durch eine präkapilläre Vasokonstriktion ausgelöst werden oder durch einen erhöhten postkapillären Druck, welcher eine Tamponade des Kapillarstromgebietes auslöst.(20) Typ vier wird durch perikapilläre Ödeme ausgelöst, welche die Diffusionsdistanz für den Sauerstoff erhöhen.(20) Im septischen Schock findet man vor allem den Typ eins, aber auch die anderen Typen können auftreten.(20) Durch diese heterogene Verteilung der Kapillarfunktion kommt es in vulnerablen Gebieten zur Hypoxie.(36) In diesen Gebieten entsteht ein Sauerstoffextraktionsdefizit und es kommt zu einem funktionellen Shunting der Erythrozyten.(31) Dies ist unter anderem ein Grund, warum systemische hämodynamische Parameter eine mikrozirkulatorische Fehlfunktion maskieren können.(31) De Backer et al. und Lima et al. zeigten, dass mikrozirkulatorische Veränderungen unabhängige Faktoren für das Outcome von Patient*innen mit Sepsis sind und einen starken prognostischen Faktor darstellen.(37,38)

3.2.4 Funktion und Fehlfunktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Der Erhalt des Blutvolumens und des arteriellen Blutdrucks ist die physiologische Rolle des RAAS.(39) In diesem Abschnitt wird dessen Funktion daher näher beschrieben, da ein Teil der später Aufgeführten Therapien in dieses System eingreift.

Das in der Leber produzierte Angiotensinogen ist das Substrat des Systems.(40) Diese wird durch Renin, welches vom juxtaglomerulären Apparat der Niere ausgeschüttet wird, zum Dekapeptid Angiotensin I gekürzt.(41) Durch das vor allem in der Lunge exprimierte Angiotensin Converting-Enzym (ACE) findet die Aktivierung von Angiotensin I zu Angiotensin II statt.(41,42) Das Angiotensin Converting-Enzym 2 (ACE2), welches besonders im Lungengewebe, den kardialen Blutgefäßen und dem tubulären Epithel der Niere exprimiert ist, kann sowohl Angiotensin I zu Angiotensin 1-9 als auch Angiotensin II zu Angio-

tensin 1-7 spalten, wodurch vor allem bei Angiotensin 1-7 ein vasodilatativer Effekt entsteht.(41) Zur Übersicht ist dieses System noch einmal in Abbildung 2 dargestellt.

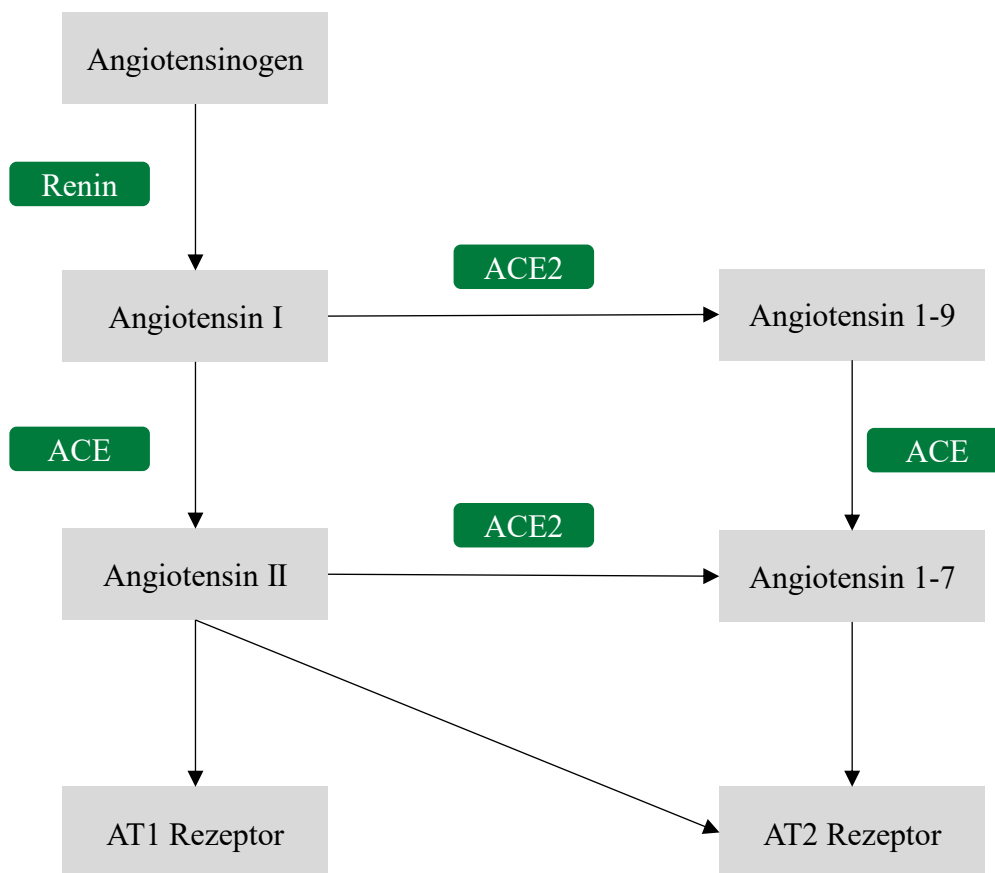


Abbildung 2: Das Renin-Angiotensin-System(43)

Die Abbildung ist der aus der im Titel zitierten Studie mit leichten Anpassungen entnommen. Sie zeigt die Funktionsweise des Renin-Angiotensin-Systems.

Durch diese zuvor genannten Mechanismen wird der systemische Kreislauf sowie die Mikrozirkulation aufrechterhalten.(39) Trotz der Aktivierung des RAAS während des Schocks sind viele Angiotensin-Rezeptoren herunterreguliert.(12) Dies führt zu einer verringerten Reaktivität der Gefäße und zu einer beeinträchtigten Katecholaminsekretion.(12) Ein wichtiger Bestandteil des RAAS ist das Angiotensin II, welches besonders wegen seiner direkt vasokonstriktiven und damit Blutdruck steigernden Fähigkeiten in der Schocktherapie eingesetzt wird.(44,45) Zusätzlich erhöht es die Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (ADH) und des adrenokortikotropen Hormons (ACTH).(45) Ein potenzierender Effekt auf postganglionäre sympathische Fasern wird ebenfalls als möglich angesehen.(45) Zudem kann Angiotensin II einerseits über den AT2 Rezeptor die NO-Bioverfügbarkeit erhöhen, wodurch ein gefäßprotektiver Zustand entsteht, aber auch andererseits unter Produktion

von oxidativem Stress die NO-Bioverfügbarkeit über den AT1 Rezeptor verringern.(41,46) Dadurch wird es zu einem wichtigen Faktor für die Regulation der Homöostase der Gefäßwand.(41) Da das ACE vorwiegend in der Lunge exprimiert ist, kann es bei schwerem pulmonalem Schaden zu einer verminderten ACE-Aktivität kommen.(43) Dies führt zu einer verminderten Verstoffwechslung von Angiotensin I zu Angiotensin II.(43) Unter anderem kann dies zu einer Ansammlung von Angiotensin I und Renin führen und dadurch auch zu einer erhöhten Produktion von Angiotensin 1-9 und 1-7.(41) Vor allem das Angiotensin 1-7 zeigt eine vasodilatative Wirkung.(41) Zudem wurden bei Patient*innen mit Katecholamin-resistentem vasodilatatorischen Schock höhere Angiotensin I Level und ein höheres Angiotensin I zu Angiotensin II-Verhältnis festgestellt.(47) Dies ist die Folge des in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Endothelschadens, welcher die Aktivität des ACE verringert.(48) Das erhöhte Angiotensin I zu Angiotensin II-Verhältnis zeigte sich in der Studie von Bellomo et al. als ein aussagekräftiger Vorhersagewert für eine erhöhte Mortalität.(47)

3.2.5 Veränderungen im vasopressinergen System

Die Grundlagen des vasopressinergen Systems sind ebenso wie die des RAAS für das Verständnis der später besprochenen Therapiemodalitäten entscheidend und werden in diesem Abschnitt dargestellt.

Das als ADH im menschlichen Körper bekannte Vasopressin ist ein Nonapeptid, welches als 164-Aminosäuren großes Präprohormon im Hypothalamus gebildet wird.(49) Von der Neurohypophyse wird Vasopressin durch Stimuli des osmotischen Drucks oder Blutvolumens in das Blut freigegeben.(49) An den Nieren zeigt es hauptsächlich einen Flüssigkeit zurückhaltenden Effekt.(49) Da Vasopressin eine sehr kurze Halbwertszeit im Blut besitzt und in einem relativ instabilen Zustand im Plasma vorliegt, ist es für das Labor schlecht messbar.(50) Das ebenfalls aus dem Präprohormon hervorgehende 39-Aminosäuren große Copeptin ist dagegen deutlich stabiler und gut im Immunoassay messbar.(50) Es wird angenommen, dass durch das gleichzeitige Freisetzen von Vasopressin und Copeptin diese unter physiologischen Bedingungen auch ein simultanes Verhalten im Blut zeigen.(49) Bei Patient*innen in den frühen Phasen einer Sepsis konnte gezeigt werden, dass bei niedrigem Blutdruck ein proportionaler Anstieg des Vasopressins im Plasma stattfindet.(50) Während des septischen Schocks wurden allerdings Vasopressin Plasmalevel gefunden, welche ungewöhnlich niedrig waren.(19,49,50) Paradoxer Weise sinken aber nur die Vasopressin und nicht die Copeptin-Level im Plasma.(50) In einer kleinen Studie mit 19 Patient*innen

mit septischem Schock verglich Landry et al. den durchschnittlichen Plasmavasopressinwert von 3,1 pg/ml dieser Patient*innen mit dem durchschnittlichen Plasmavasopressin von Studien mit kardiogenem Schock von 22,7 pg/ml.(19) Diese Vergleichsgruppe zeigte ähnlich schwere Hypotension.(19) Für dieses Vasopressin Defizit stellen Landry et al. zwei Erklärungstheorien auf.(19) Einerseits könnte eine Fehlfunktion des Baroreflexes zu einer verringerten Vasopressinausschüttung führen, andererseits könnte aber auch der Vasopressinspeicher der Neurohypophyse durch den Stimulus von Endotoxinen erschöpft worden sein.(19) Die Baroreflex-Hypothese erklärt Landry et al. dadurch, dass die Dysfunktion des sympathischen Nervensystems während des septischen Schocks ebenso eine verringerte Vasopressinausschüttung auslöst, wie es bei Patient*innen mit primär autonomem Defizit der Fall ist.(19,51,52) Für die zweite Hypothese wird angeführt, dass Endotoxine ein hochpotenter Stimulus für die Ausschüttung von Vasopressin sind und die Leerung der Vasopressinspeicher der Neurohypophyse bereits mit osmotischer Stimulation gezeigt wurde.(19,53,54) Diese zwei Hypothesen haben bis heute Bestand in der Erklärung des niedrigen Vasopressinspiegels während des septischen Schocks.(55)

3.2.6 Kortikosteroide im septischen Schock

Die Immunantwort im septischen Schock ist stetig vergesellschaftet mit kollateralem Gewebeschaden und Entzündung.(56) Um die Auswirkungen der Entzündung zu überstehen ist die Aktivierung der Hypothalamus – Hypophysen – Nebennieren Achse durch Zytokine ein wichtiger regulatorischer Mechanismus.(56) Dieser wird in diesem Abschnitt dargestellt.

Unter physiologischen Bedingungen folgt die Hormonausschüttung einer circadianen und einer ultradianen Rhythmik.(57) Zusätzlich zeigt diese Achse eine erhöhte Aktivität in Stresssituationen, durch Aktivierung verschiedener neurologischer Signalwege, sowie auch durch die Stimulation durch Zytokine.(58,59) Dies führt zur Ausschüttung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Vasopressin.(60) Durch CRH wird weithin die Ausschüttung von ACTH stimuliert, wodurch letztendlich an der Nebenniere die Glukokortikoid-Produktion erhöht wird.(57) Es wird vermutet, dass die antiinflammatorischen, vasculären und glukoneogenetischen Effekte der Glukokortikoide eine wichtige Rolle im Überleben der Sepsis spielen.(56) Generell haben Glukokortikoide sowohl einen Effekt auf das Genom, welcher durch viele Studien untersucht wurde, als auch nichtgenomische Effekte, welche noch wenig untersucht worden sind.(61) Der genomische Effekt wird durch

eine erhöhte Katecholaminausschüttung durch höhere Genexpression dargestellt.(62) Dieser Effekt bedarf in der Regel mindestens einiger Stunden.(61) Als Wirkung, welche nicht über Gentranskription ausgelöst wird, wird ihnen eine schnelle permissive Potenzierung der Katecholaminwirkung zugeschrieben.(61) In Studien an Mäusen konnte gezeigt werden, dass eine vermehrte Expressierung von Glukokortikoidrezeptoren und eine Überstimulation der Hormonachse zu einer höheren Resistenz gegenüber dem endotoxischen Schock führt.(63,64) Letztendlich konnte gezeigt werden, dass Glukokortikoide neben der immundämpfenden Funktion auch eine immunmodulatorische besitzen.(56) Die genauen Hintergründe der immunmodulatorischen Funktionen müssen aber erst noch durch genauere Forschung geklärt werden.(56)

3.2.7 Immunparalyse und der Einfluss von Noradrenalin auf das Immunsystem

In diesem Abschnitt wird der Mechanismus der Immunparalyse und die Relevanz dessen im septischen Schock vorgestellt.

Die Zellen unseres Immunsystems exprimieren Rezeptoren, die als Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRRs) bekannt sind.(65) Diese ermöglichen eine schnelle Abwehrreaktion bei Gewebsschäden oder Infektionen.(65) Möglich ist dies durch das Freiwerden von DAMPs und pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), welche durch PRRs erkannt werden.(65) Während einer Sepsis kommt es durch die eindringenden Mikroorganismen zu einer sehr große Menge an DAMPs und PAMPs, welche dem Immunsystem exprimiert werden, wodurch eine überschießende Immunreaktion und eine Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies sowie Zytokinen folgt.(65,66) Diese Reaktion ist auch unter dem Namen Zytokinsturm bekannt und schädigt das umliegende Gewebe.(65) Die Aktivierung des Sympathikus, des autonomen Nervensystems, während der Sepsis führt ebenfalls zu vermehrter Zytokinausschüttung durch das Immunsystem.(65) Reaktive Sauerstoffspezies wie das Superoxidanion können aber umgekehrt auch das Noradrenalin unbrauchbar machen, was bei der Entwicklung des refraktären Schocks, welcher in Kapitel 3.3.9 besprochen wird, einen relevanten Mechanismus darstellt.(66) Dies geschieht durch die direkte Reaktion der Superoxidanionen mit Noradrenalin zu einem Adrenochrom, welches keine blutdruckerhöhenden Effekte mehr zeigt.(66) Vor allem in der frühen Phase einer Infektion dominiert dieser proinflammatorische Zustand.(67) Dieser zielt, unter Stimulation vieler verschiedener Immunzellen, auf die Abtötung der eindringenden Mikroorganismen ab.(67)

Gleichzeitig werden das Komplement- und Gerinnungssystem aktiviert, wodurch es in letzter Folge zur hämodynamischen Instabilität, Gerinnungsabnormalitäten und Organversagen, also zum septischen Schock, kommt.(67) Durch die hohe Aktivität des Immunsystems wird gleichzeitig ein antiinflammatorischer Mechanismus gestartet, welcher vermutlich vor zu großen Gewebeschäden schützen soll.(67) Diese antiinflammatorische Antwort kann zu einer generalisierten, Tage bis Wochen anhaltenden Immunschwäche führen.(67,68) Auch bekannt als Immunparalyse.(67) Dies führt zu einem ineffektiven Umgang mit infektiösen Herden und trägt damit zu erhöhter Morbidität und Mortalität bei.(69) Eine Studie von Boomer et al. im Jahr 2011 untersuchte Milzzellen bei Sepsispatient*innen und verglich diese mit Zellen von Lungenkrebs- und Transplantationspatient*innen.(70) Die Zellen wurden jeweils zur Zytokinausschüttung stimuliert und zeigten bei den Zellen der Sepsis Proband*innen eine um über 90% reduzierte Zytokinproduktion nach fünf Stunden.(70) 22 Stunden nach Beginn der Zellbeobachtung regenerierten sich die Sepsiszellen auf 33% der Leistung der Kontrollen.(70) Zusätzlich fand sich eine Verdopplung der regulatorischen T-Zellen in den Splenozyten der Sepsispatient*innen, welche ebenfalls einen immunsuppressiven Effekt erklären könnte.(70) Vor allem Noradrenalin, welches als Erstlinientherapeutikum zur Stabilisierung des Blutdrucks eingesetzt wird, konnte ein dosisabhängiger Einfluss auf das Immunsystem nachgewiesen werden.(69) Dies wird in Kapitel 3.3.7 näher beschrieben.

3.3 Pharmakologische Besonderheiten während des septischen Schocks

In diesem Kapitel werden die pharmakologischen Besonderheiten beschrieben, welche für die folgende Diskussion der Therapiemodalitäten relevant sind. Zu Beginn werden allgemeine pharmakologische Merkmale dargestellt. Darauf folgend wird auf den Effekt von Katecholaminen sowie Angiotensin II auf die Hämodynamik eingegangen. Anschließend wird der therapeutische Einfluss auf die Mikrozirkulation erläutert und anschließend Grundlagen der Flüssigkeitstherapie dargestellt. Die Auswirkungen von Vasopressin auf die Hämodynamik sowie der Effekt der Kortikosteroide werden ebenfalls erläutert. Abschließend werden die Einflüsse der hämodynamischen Therapie auf das Immunsystem sowie die Problemstellung des refraktären Schocks beschrieben.

3.3.1 Allgemeine Pharmakologie

Durch die vorausgehend beschriebenen, pathophysiologischen Veränderungen kommt es zu einigen Unterschieden in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, die in der pharmakologischen Therapie zu beachten sind.

Als grundlegende pharmakokinetische Größe setzt sich die Serumkonzentration eines Medikaments aus der gegebenen Dosis, der Bioverfügbarkeit und dem zur Verfügung stehenden Verteilungsvolumen zusammen.(71) Letzteres ist abhängig von den Eigenschaften des Therapeutikums, hydrophil beziehungsweise lipophil, und der zusätzlichen Gabe an Infusionen oder Blutprodukten.(71,72) Die Bioverfügbarkeit hängt je nach Medikament mit der Serumalbumin-Konzentration und somit mit der Durchlässigkeit der Kapillaren zusammen.(71) Außerdem spielen Faktoren wie Blut pH-Wert, akut-Phase-Proteine sowie Molekularmasse und Ladung des Medikaments eine Rolle.(72) Während bei der Sepsis ohne Organversagen durch Maßnahmen gegen Hypotension die renale Vorlast und damit die renale Ausscheidung von Medikamenten erhöht ist, findet bei Hypotension und Organdysfunktion während des septischen Schocks eine Akkumulation von Arzneimitteln und deren Metaboliten im menschlichen Organismus statt.(72) Dies wird in Abbildung 3 dargestellt.

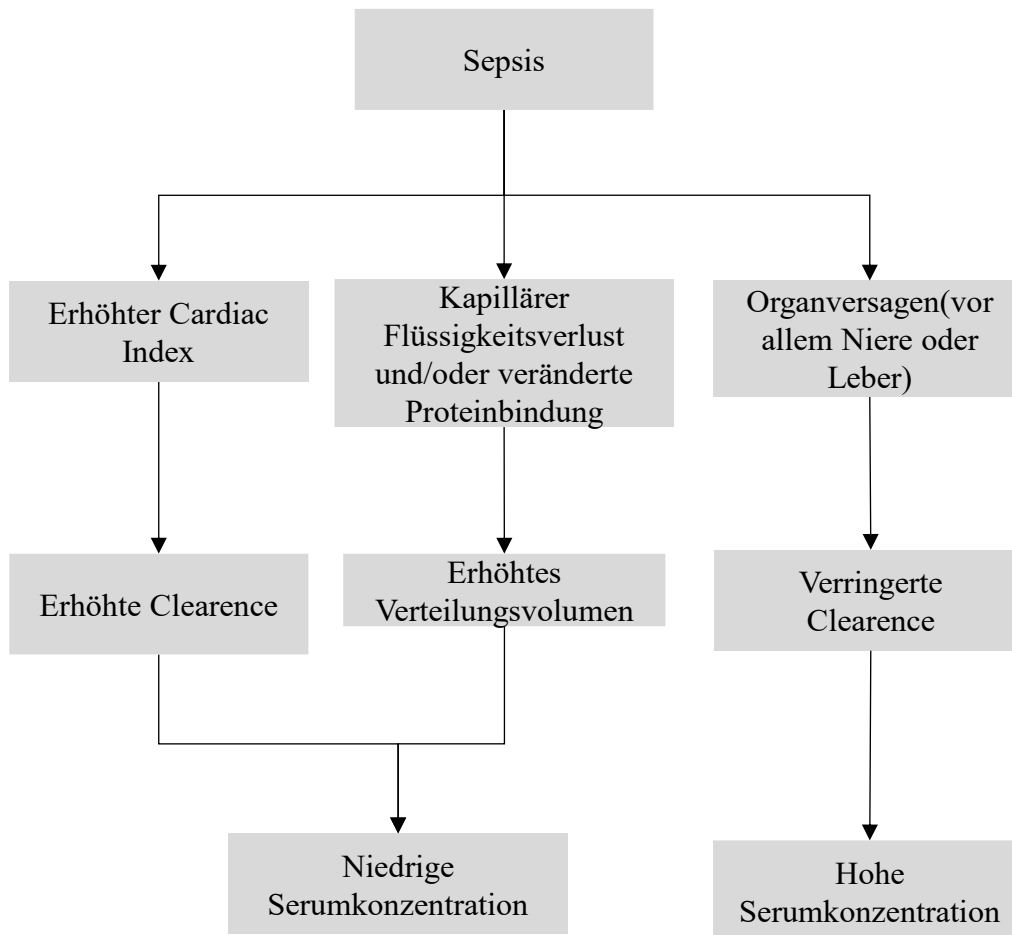


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Medikamentenverteilung bei Sepsis(72)

Die Abbildung ist an die in der 2005 veröffentlichten Studie von Roberts und Lipman angelehnt.(72)

Verschiedene Medikamente, welche in der Therapie des septischen Schocks einen Einfluss auf die Hämodynamik haben, werden in den folgenden Kapiteln vorgestellt und deren Effekt auf die jeweiligen Systeme besprochen.

3.3.2 Katecholamine

In diesem Abschnitt wird die Entstehung und Funktionsweise von Adrenalin und Noradrenalin in unserem Körper beschrieben. Zudem wird auf die Rolle dieser Substanzen im septischen Schock eingegangen.

Der menschliche Körper bildet Katecholamine sowohl im Nebennierenmark als auch im zentralen sowie sympathischen Nervensystem.(73) Sie entstehen dort aus der Aminosäure L-Tyrosin, welches über Dopamin zu Noradrenalin und darauf folgend Adrenalin weiter verstoffwechselt wird.(73) Diese entfalten ihre Wirkung als Hormone sowie als Neuro-

transmitter und spielen eine fundamentale Rolle in der Regulation des Herz-Kreislauf-Systems.(73)

Pharmakologisch wird die Zellantwort auf Katecholamine über zwei Rezeptorgruppen reguliert, die α - und β -Rezeptoren.(73) Dabei handelt es sich jeweils um G-Proteingekoppelte Rezeptoren.(73) Die α -Rezeptoren lassen sich weiter in α_1 - und α_2 -Rezeptoren unterteilen.(73) Funktionell wird durch die Aktivierung der α_1 -Rezeptoren bei Kardiomyozyten ein positiv inotroper sowie an der Gefäßwandmuskulatur ein vasokonstriktiver Effekt ausgelöst.(73) Die α_2 -Rezeptoren sind vor allem an Nervenenden von noradrenergen Nervenfasern exprimiert und stellen einen negativen Rückkopplungsmechanismus für die Ausschüttung von Noradrenalin dar.(73) Eine Unterteilung gibt es bei den β -Rezeptoren ebenfalls, und zwar in β_1 - β_3 -Rezeptoren.(73) Am Herzen werden positiv inotrope, chronotrope, bathmotrope und lusitrope Effekte vor allem durch eine Aktivierung des β_1 -Rezeptors ausgelöst.(73) Eine Aktivierung des β_2 -Rezeptors kann diese Effekte in geringem Maße ebenfalls auslösen.(73) Der β_3 -Rezeptor hat dagegen einen negativen Effekt auf die kardiale Kontraktilität, wenn er aktiviert wird.(73) An den Blutgefäßen sind vor allem β_1 - und β_2 -Rezeptoren exprimiert und sorgen beide bei Stimulation für eine Vasodilatation.(73)

Aktuell wird Noradrenalin als Therapeutikum erster Wahl für Patient*innen im septischen Schock mit einem MAD unter 65 mmHg eingesetzt.(4) Die Pharmakokinetik von Noradrenalin lässt sich am besten in einem linearen Ein-Kompartiment-Modell beschreiben.(74,75) Bei kontinuierlicher Gabe wird nach fünf Minuten sein Plasmaplateau erreicht.(76) Zudem ist es durch seine kurze Halbwertszeit von ungefähr 2,4 Minuten in seiner Wirkung gut steuerbar.(76) In einer Studie von Beloeil et al. zeigte sich als einzig relevanter Faktor, welcher die Clearance beeinflusst, die Schwere der Erkrankung.(75) Vor allem durch hohe Konzentrationen von Superoxidanionen im frühen septischen Schock kann, wie in Kapitel 3.2.7 beschrieben, zudem die Wirkung von Noradrenalin verringert sein.(66)

Sollte Noradrenalin nicht zur Verfügung stehen, kann Adrenalin als primäres Therapeutikum eingesetzt werden, oder aber auch bei inadäquatem MAP, wenn bereits Noradrenalin und Vasopressin angesetzt sind.(4) Zusätzlich kann es auch noch bei Patient*innen verwendet werden, welche unter kardialer Dysfunktion mit persistierender Minderperfusion trotz adäquater Volumensubstitution leiden.(4) In niedrigen Dosierungen zeigt Adrenalin vor allem seine Wirkung über ein größeres Herzschlagvolumen, während es bei höherer Dosierung zusätzlich zu einem größeren peripheren Gefäßwiderstand führt.(4) Als Nebenwirkungen zeigt Adrenalin Arrhythmien und Veränderung in der Durchblutung der

Bauchorgane.(77) Vor allem der Effekt auf die intestinale Durchblutung ist bei Adrenalin stärker als bei Noradrenalin.(77) Zudem führt Adrenalin zu einem Anstieg des Laktats im Serum.(4) Es besteht kein Unterschied im Erreichen des MAP-Ziels zwischen Adrenalin und Noradrenalin.(78)

3.3.3 Angiotensin II

In diesem Abschnitt wird die Rolle von Angiotensin II während eines septischen Schocks beschrieben.

Angiotensin II ist ein Oktapeptid, welches durch Abspaltung mittels ACE von Angiotensin I abgespalten wird.(79) Seine in Kapitel 3.2.4 besprochenen starken vasopressiven Eigenschaften können durch schnellen Abbau mittels Angiotensinasen der Erythrozyten und meisten Endothelien nur schwer ihre Wirkung entfalten.(39) Durch den initialen Zytokin Sturm kommt es zu einer Herunterregulation des AT1-Rezeptors, wodurch die vasokonstriktiven Eigenschaften des Angiotensin II nicht voll zum Tragen kommen können.(80) Zudem findet während einer Sepsis eine Herunterregulation des AT2-Rezeptors statt, wodurch es zu einem verringerten Freiwerden von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark kommt.(39,81) Im Blut kommt Angiotensin II auf eine Halbwertszeit von ungefähr 30 Sekunden, wohingegen es im Gewebe sogar 15 bis 30 Minuten bestehen kann.(45) Seinen Antagonisten stellt der endogene Vasodilatator NO da, welcher in gegenseitiger Einflussnahme mit Angiotensin II steht.(39)

Bellomo et al. stellt die Hypothese auf, dass der in Kapitel 3.2.2 beschriebene Endothelschaden, welcher auch mit einem Katecholamin-resistenten vasodilatatorischen Schock einhergeht, die Aktivität des ACE verringert.(48) Daraus wird die Schlussfolgerung gezogen, dass diese Patient*innen einen hohen Renin- und Angiotensin I-Spiegel zeigen.(48) Die Studie bringt ein erhöhtes Renin und ein erhöhtes Angiotensin I- zu Angiotensin II-Verhältnis in Verbindung mit einer erhöhten Mortalität.(48) Daraus stellen die Autoren die Hypothese auf, dass eine Therapie mittels Angiotensin II gerade diesen Patient*innen mit hohem Renin oder Angiotensin I- zu Angiotensin II-Verhältnis zugutekommt.(48)

Eine grundlegende Studie für die Therapie mit Angiotensin II wurde 2017 von Khanna et al. veröffentlicht.(8) Diese Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock (ATHOS-3) Studie untersuchte 344 Patient*innen mit vasodilatativem Schock, welche mehr als 0,2 µg pro Kilogramm Körpergewicht oder dessen Äquivalenzdosis an Vasopressoren erhielten.(8) Diesen wurde darauf entweder eine Angiotensin II Infusion

oder ein Placebo verabreicht.(8) Es konnte festgestellt werden, dass Angiotensin II den Blutdruck bei Patient*innen im vasodilatativen Schock, welche hohe Dosierungen an Vasopressoren erhalten, signifikant steigern kann.(8) Ein Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen hinsichtlich der 28 Tage Mortalität konnte aber nicht festgestellt werden.(8)

3.3.4 Therapeutischer Einfluss auf die Mikrozirkulation

In diesem Abschnitt werden das Prinzip und verschiedene Ansätze für die Therapie einer gestörten Mikrozirkulation, wie sie im septischen Schock zu finden ist, beschrieben.

Wie in Kapitel 3.2.3 beschrieben, können verschiedene Formen der mikrozirkulatorischen Alteration beschrieben werden. Um eine effektive Therapie für Makro- und Mikrozirkulation zu gestalten, muss ein Ansatz, basierend auf der Gabe von Flüssigkeits- und Blutprodukten kombiniert mit vasoaktiven Substanzen, in eine gewebespezifische Versorgung mit Sauerstoff durch Erythrozyten resultieren.(20) Dazu müssen sowohl hormonale, neuronale, biochemische und vaskuläre Kompensationsmechanismen in Takt sein, um ein effektives Zusammenspiel zwischen Makro- und Mikrozirkulation zu gewährleisten.(20) Diese Regulationsmechanismen können durch Entzündungen, Infektionen und Reperfusion in den verschiedenen Stadien des Schocks geschädigt werden.(20) Wodurch das einfache Verbessern systemischer Parameter nicht mehr zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation und damit auch nicht zum Beheben der Minderdurchblutung des Gewebe führt.(20)

Pranskunas et al. zeigt in seiner Studie, dass Patient*innen mit einem verringerten mikrovaskulären Fluss von einer Flüssigkeitstherapie im Sinne einer Verringerung von klinischen Surrogatmarkern für Organminderperfusion reagieren.(82) Zusätzlich stellt diese Studie einen Unterschied zwischen dem Effekt eines Volumenbolus auf die Kapillardichte und den mikrozirkulären Fluss fest.(82) Bei Patient*innen mit verringertem Fluss in den Kapillaren verbessert dieser sich nach Gabe von Flüssigkeit innerhalb von 30 Minuten signifikant.(82) Dieser Effekt bleibt bei der Kapillardichte aus.(82) Zudem ist ein zu niedriger mikrozirkulärer Fluss sowie dessen Verbesserung nicht an die klassischen Parameter der Volumenreaktivität, wie das Schlagvolumen, gebunden und agiert unabhängig zu diesen.(82)

Eine Studie von Fiorese Coimbra et al. untersucht, welchen Einfluss eine Erhöhung des Blutdrucks durch Noradrenalin bei Patient*innen mit septischem Schock auf die Mikrozirkulation der Proband*innen hat.(83) Mikrozirkulatorische und systemische Kreislaufvari-

ablen wurden vor der Intervention festgehalten.(83) Der MAD wurde durch eine erhöhte Noradrenalin-Dosis auf 85-90 mmHg erhöht und es wurden erneut die Variablen überprüft.(83) Neben einer Erhöhung des Cardiac Index und einer leichten Verringerung des Serumlaktats zeigen sich in der Mikrozirkulation sowohl ein erhöhter Anteil als auch eine erhöhte Gefäßdichte an durchbluteten Gefäßen.(83) Die Studie schließt darauf, dass eine Erhöhung des Blutdrucks durch Noradrenalin auch zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation führt.(83)

Schulz et al. untersuchten den Effekt von therapeutischen und subtherapeutischen Dosierungen von Vasopressin auf die Mikrozirkulation von Ratten mit milder und moderater Sepsis.(84) Diese Studie konnte zeigen, dass nur eine bestimmte subtherapeutische Dosis die Gefäßdichte und Sauerstoffversorgung des intestinalen Gewebes der Ratten mit moderater Sepsis verbessert.(84) Bei mildem Verlauf oder Dosierungen im therapeutischen Bereich zeigte sich kein positiver Effekt auf die Mikrozirkulation.(84)

3.3.5 Grundlagen der Flüssigkeitstherapie

Die Therapie mit intravenöser Flüssigkeit spielt eine fundamentale Rolle in der Versorgung septischer Patienten.(85) Wie einige Studien zeigen, ist aber auch das Anwenden dieser nicht ohne Risiko.(85) Die häufigsten Indikationen bei kritisch kranken Patient*innen für eine Flüssigkeitsbolus-Therapie sind unter anderem die Versorgung von Hypovolämien, Sepsis und perioperativer Volumenverlust.(85) Nach der Arbeit von Vincent und De Backer kann die Volumentherapie, wie Tabelle 1 zeigt, in vier unterschiedliche Stufen eingeteilt werden.(85) Bei der ersten Stufe geht es um die Rettung aus lebensbedrohlichen Zuständen. In der zweiten Stufe sind Patient*innen im kompensierten Schock. Hier geht es um die Abwendung der Dekompensation und die Optimierung des kardialen Auswurfs sowie der Gewebepfusion. Die Stabilisation beschreibt Patient*innen ohne Schock, bei denen Flüssigkeit zur Therapie notwendig ist. In der vierten und letzten Stufe, Deeskalation, kann es auch dazu kommen, dass den Patient*innen Flüssigkeit wieder entzogen werden muss, um auf einen normalen Haushalt zurückzukommen.(85)

Tabelle 1: Flüssigkeitstherapie nach Vincent und De Backer(85)

Stufen	Rettung	Optimierung	Stabilisation	Deeskalation
Prinzipien	Lebensrettung	Rettung von Organen	Unterstützung der Organe	Erholung der Organe
Ziele	Schock korrigieren	Optimieren und Erhalten der Gewebepfusion	Anpeilen einer ausgeglichenen oder negativen Flüssigkeitsbilanz	Mobilisieren von angesammelter Flüssigkeit
Zeit	Minuten	Stunden	Tage	Tage bis Wochen
Phänotyp	Schwerer Schock	Instabile Patient*innen	Stabile Patient*innen	Erholung
Flüssigkeitstherapie	Schnelle Bolusgabe	Titrieren von Infusionen Konservative Flüssigkeitschallenges	Minimal Wenn orale Flüssigkeitsaufnahme nicht ausreicht	Wenn möglich orale Aufnahme
Typisches klinisches Szenario	Septischer Schock, Polytrauma	Intraoperativer Flüssigkeitsverlust, Verbrennungen, Diabetische Ketoazidose	Postoperative Patient*innen, Pankreatitis	Patient*innen nach kritischer Erkrankung mit enteraler Ernährung

In der Tabelle sind die vier Stufen der Flüssigkeitstherapie nach Vincent und De Backer beschrieben. Die Daten wurden der in der Tabellenüberschrift zitierten Studie entnommen. Dies gibt eine grobe Vorgehensweise im Umgang mit Flüssigkeitssubstitution bei unterschiedlich schwer erkrankten Patient*innen vor und stellt einen Richtwert dar.

Auch wenn kritisch Kranke in vielen Fällen auf Stufe der „Rettung“ in das Schema einsteigen, kann bei Patient*innen mit mildereren Erkrankungen auch in den anderen Stufen des Schemas mit der Therapie begonnen werden.(85) Zudem können die Stufen auch in die andere Richtung gegangen werden, wenn sich zum Beispiel der Zustand von Patient*innen mit Sepsis bis zum septischen Schock verschlechtert.(85) Um einen Überblick über die

genaue Zusammensetzung der unterschiedlichen Infusionslösungen zu schaffen, werden diese in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Zusammensetzung von Infusionslösungen(86)

	Blutplasma	NaCl 0,9%	Ringer Laktat/ Acetat	Jonosteril FK	E153 SWB	Stero- fundin- ISO BBM	Einheit
Kationen							
Na+	142	154	130	137	140	140	mmol/l
K+	4,5		5	4	5	4	mmol/l
Ca++	2,5		1	1,65	2,5	2,5	mmol/l
MG++	1,25		1	1,25	1,5	1	mmol/l
Anionen							
Cl-	103	154	112	110	105	127	mmol/l
HCO3-	24						mmol/l
Laktat	1,5		27				mmol/l
Azetat			27	37	50	24	mmol/l
Malat						5	mmol/l
Osmo- larität	291	308	276	291	303	304	mosmol /l

Die Zusammensetzung unterschiedlicher im deutschsprachigen Raum gängiger Infusionslösungen (FK = Fresenius Kabi, SWB = Serumwerk Bernburg, BBM = B. Braun Melsungen) wird in dieser Tabelle dargestellt. Zu beachten ist der hohe Chloranteil der NaCl 0,9%, welche bei schwer kranken Patienten zu hyperchlorämischen metabolischen Azidosen führen könnte.(87) Die Daten sind der in der Tabellenüberschrift zitierten Studie entnommen.

Balancierte Infusionslösung, wie das Ringer Laktat zeigen einen Überlebensvorteil im Vergleich mit Lösung wie 0,9% Kochsalz in manchen Studien.(87) In anderen Studien weisen diese keinen Mortalitätsvorteil gegenüber der zuvor oft genutzten 0,9% Salzlösung auf, dafür aber weniger akute Nierenversagen bei den Patient*innen im septischen Schock.(11) Kolloide Lösungen sind eine weitere Möglichkeit für die Volumensubstitution.(11) Diese verlangsamen in der Theorie das kapilläre Austreten von Flüssigkeit in das umliegende Gewebe.(11) Die SSC spricht sich, bis auf bei Albumin, allerdings zur initia-

len Behandlung gegen die Verwendung der kolloiden Lösungen aus, da die Datenlage widersprüchlich und spärlich ist.(11)

Grundsätzlich ist eine übermäßige Volumentherapie assoziiert mit vermehrten Komplikationen, längerem Aufenthalt auf der Intensivstation und höherer Mortalität.(88) Deshalb werden Parameter wie der Cardiac Index, das Schlagvolumen, die Reaktionen auf Flüssigkeitsboli oder der Blutdruckanstieg beim passiven Anheben der Beine für die Beurteilung herangezogen.(89) Dynamische Messmethoden haben sich dabei als genauer in der Voraussage der Reaktion auf einen Volumenbolus als statische Messmethoden, zum Beispiel des zentral venösen Drucks, herausgestellt.(4,88)

Eine Reaktion auf Volumensubstitution zeigen 56% der Studienteilnehmer*innen bei einer Studie, bei der anhand von verschiedenen kardialen Werten das Reaktionsvermögen untersucht wurde.(90) Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Michard und Teboul mit einem Review verschiedener Studien über dieses Thema.(89) Patient*innen wurden als reaktiv zur Flüssigkeitstherapie beschrieben, wenn ihr Cardiac Index in 30 Minuten nach Gabe von 500 ml kristalloider Lösung um mehr als 15% gestiegen ist.(89,91) Nach 60 Minuten ist bei allen Patient*innen, sowohl bei Reaktiven als auch bei Unreaktiven, der Effekt auf den Cardiac Index durch diesen Bolus wieder zum Erliegen gekommen.(91)

Der Gedanke hinter diesen Methoden ist herauszufinden, an welchem Punkt auf der Frank Starling Kurve die Patient*innen sich befinden.(88) Je höher diese auf der Kurve steigen, desto höher ist bereits die Vorlast und umso weniger steigt der Blutdruck bei weiterer Volumengabe, da über den Frank-Starling-Mechanismus kaum weitere Erhöhung möglich ist.(88) Trotz der Überwachung von Kreislaufparametern unter Volumengabe und dem Einsparen von Flüssigkeiten bei Patienten, welche keine Reaktion zeigten, konnte in vielen Studien kein signifikantes Ergebnis bezüglich der Mortalität hervorgebracht werden.(92) Die Flüssigkeitstherapie ist vor allem in der anfänglichen Sepsistherapie von Nutzen, zeigt aber keinen Effekt auf die mikrovaskuläre Perfusion in der späten Sepsisbehandlung.(93) Diese mikrovaskulären Effekte der Flüssigkeitstherapie sind unabhängig von Veränderungen im Cardiac Index und MAD.(93)

Im Tiermodell konnte von Ellis et al. gezeigt werden, dass eine Flüssigkeitstherapie nicht vor dem Verlust der Kapillardichte schützt und die mikrovaskuläre Regulation nicht wieder herstellt.(94) Eine extreme Verdünnung des Blutes durch Volumensubstitution mit isotoner Flüssigkeit kann sogar zu einer Veränderung der Blutviskosität führen.(95) Durch eine unter anderem viskositätsabhängige Steuerung der funktionellen Kapillardichte im

Gewebe kann diese bei reiner Volumensubstitution ohne Rücksicht auf die Plasmaviskosität abnehmen und damit zu einer umliegenden Minderperfusion führen.(95)

3.3.6 Vasopressin und dessen Auswirkung auf die Hämodynamik

In diesem Abschnitt wird die Wirkung von Vasopressin, sowie dessen Rolle im septischen Schock beschrieben.

Vasopressin ist ein Nonapeptid, welches im Hypothalamus gebildet und in der Neurohypophyse gespeichert und ausgeschüttet wird.(49) Seine Plasma-Halbwertszeit beläuft sich auf fünf bis 15 Minuten, und die Verstoffwechslung beruht hauptsächlich auf der Aktivität von renalen und hepatischen Vasopressinasen.(96) Durch eine Bindung an den vaskulären V1-Rezeptor erzielt es eine vasokonstriktive Wirkung sowie eine Beeinflussung der NO-Signalwege und eine Verbesserung der Katecholaminsensitivität.(55) Dabei scheint Vasopressin weniger Vasokonstriktion in den mesenterialen, kardialen und cerebralen Gefäßen zu induzieren als Noradrenalin, dafür aber vermehrt kutane Vasokonstriktion.(96) Dieser Effekt zeigt eine Abhängigkeit von der Dosis.(96) Trotzdem sollte Vasopressin vorsichtig bei Patient*innen mit Mesenterialischämie, Raynaud-Syndrom oder kardialen Ischämien angewendet werden.(5,97) Der an den renalen Tubulus-Zellen lokalisierte V2-Rezeptor sorgt bei Bindung für eine Rekrutierung von Aquaporin-2 und damit für mehr Wasserrückresorption in das Blut.(98) Derzeit gängige Vasopressin-Analoga haben aber eine geringe Affinität zu diesem V2-Rezeptor und bewirken daher hauptsächlich den vasokonstriktiven Effekt.(98)

Vor allem in der frühen Phase des septischen Schocks kommt es zu einer deutlichen Erhöhung des Vasopressin-Serumspiegels.(53,99) Nach der frühen Phase kann dagegen bei bis zu einem Drittel der Patient*innen mit septischen Schock, wie in Kapitel 3.2.5 erläutert, ein Vasopressin-Defizit festgestellt werden.(100) Vasopressin konnte eine gute hämodynamische Wirkung zusammen mit einem Noradrenalin einsparenden und die Niere schützenden Effekt nachgewiesen werden.(101)

In der multizentrischen Vasopressin in septic shock Trial (VASST) aus dem Jahr 2008 von Russel et al. verglichen diese Patient*innen mit septischem Schock, welche entweder mit Vasopressin oder mit Noradrenalin behandelt wurden.(5) Dabei wurden diese Patient*innen wiederum in zwei Gruppen aufgeteilt.(5) Die Gruppe mit nicht so schwerem septischen Schock wurde definiert über eine Noradrenalin Dosis von fünf bis 14 µg/min beziehungsweise dessen Äquivalenz-Dosis wenn mit Vasopressin behandelt wurde.(5) Die

Gruppe mit schwerem septischen Schock erhielt 15 µg/min Noradrenalin oder mehr beziehungsweise dessen Äquivalenz als Therapie.(5) Vasopressin zeigt nur in einer Untergruppe mit Patient*innen mit nicht so schwerem septischen Schock des VASST Trial einen Überlebensvorteil gegenüber der Noradrenalin Therapie.(5) Diese Untergruppe definierte sich durch eine Therapie mit einer Noradrenalin-Äquivalents Dosis von 5-15 µg/min, und einem signifikant niedrigerem Serum Laktat mit $2,4 \pm 2,0$ mmol/l.(5)

3.3.7 Kortikosteroide und deren Effekt auf die Hämodynamik

In diesem Abschnitt wird die Rolle von Kortikosteroiden bei Patient*innen mit septischem Schock näher beschrieben.

Bei Patient*innen mit septischem Schock kann eine beeinträchtigte Funktion der Nebenniere in bis zu 40% auftreten.(102) Diese geht mit einer niedrigeren Glucocorticoidausschüttung auf Stimulation einher.(102) Zusätzlich zeigen diese Patient*innen auch ein geringeres Ansprechen auf Noradrenalin.(102) Deshalb werden im Folgenden Studien zum Einfluss von Kortikosteroiden auf die Effekte der für die hämodynamische Stabilisation genutzten Medikamente vorgestellt. Die Grundlagen wurden bereits in Kapitel 3.2.6 erläutert.

In der Studie von Annane et al. unterscheidet sich der Blutdruck von Patient*innen mit beeinträchtigter Nebennierenfunktion zur Kontrollgruppe je nach Noradrenalinosis um sieben bis 20 mmHg.(102) Dieser Druckunterschied konnte durch eine Gabe von 50 mg Hydrokortison ausgeglichen werden.(102) Eine Studie von Gordon et al. konnte im Jahr 2014 zusätzlich einen vasopressinsparenden Effekt durch Kortikosteroide nachweisen.(103) Dies erfolgte an 61 Patient*innen mit septischem Schock, welchen eine Vasopressin-Infusion verabreicht wurde.(103) Einer Gruppe von 31 Patient*innen wurden dann zusätzlich Kortikosteroide verabreicht, wodurch sich ein geringerer Bedarf an Vasopressin, sowie die Möglichkeit dies früher abzusetzen, zeigte.(103) Die genauen Mechanismen waren zum Zeitpunkt der Studie noch unklar.(103)

Auch Angiotensin II zeigt ein verbessertes Ansprechen unter Gabe von Dexamethason und Fludrokortison, nicht aber von Hydrokortison.(104,105) Dieser Effekt könnte durch die durch Kortikosteroide vermehrte Expressierung der Rezeptoren für Angiotensin II, welche in verschiedenen Studien gezeigt wurde, erklärt werden.(104) Außerdem wurde gezeigt, dass Dexamethason sowohl die Angiotensinogensynthese als auch die ACE Aktivität erhöht.(106,107)

Als weiterer Effekt konnte unter Steroidtherapie eine Verringerung der Konzentration des potenten Vasodilatators NO gezeigt werden.(108) Dabei werden dafür verschiedene Effekte auf den Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) Stoffwechselweg verantwortlich gemacht.(108) Dazu gehören unter anderem die verringerte Kofaktor-Verfügbarkeit, die verringerte Genexprimierung für endotheliale NOS sowie NOS-Abkopplung.(109,110)

3.3.8 Einflüsse der hämodynamischen Therapie auf das Immunsystem

In diesem Abschnitt werden mittels einer Studie die Einflüsse der hämodynamischen Therapie auf das Immunsystem dargelegt.

Eine Studie von Stolk et al. untersucht Zytokine im Blut von Patient*innen, welche eine fünfständige Infusion mit entweder 0,05 µg/kg/min Noradrenalin oder 0,04 IE/min Vasopressin erhielten und bei denen eine Stunde nach Infusionsbeginn eine Immunsystemstimulation durch 2 ng/kg Lipopolysaccharide erfolgte.(69) Der Zytokingehalt wurde mit den Werten von Blutproben von Proband*innen verglichen, welche eine Immunsystemstimulation ohne zusätzliche Noradrenalin- oder Vasopressin-Infusion erhielten.(69) In der Noradrenalin-Gruppe zeigen die Resultate eine signifikante Abnahme von proinflammatorischen Mediatoren TNF- α , IP-10 und IL-1 β sowie Zunahme des antiinflammatorischen Zytokin IL-10.(69) Im Gegensatz dazu zeigt die Vasopressingruppe keinen signifikanten Unterschied in der antiinflammatorischen sowie proinflammatorischen Zytokinkonzentration, verglichen mit den Werten der Proband*innen ohne zusätzliche Infusion.(69) Ebenso konnte gezeigt werden, dass der Effekt von Noradrenalin auf die Produktion der Mediatoren dosisabhängig ist.(69) Durch weitere Untersuchungen konnte der überwiegende immunmodulatorische Effekt von Noradrenalin auf die Monozyten, genauer deren β 2-Adrenozeptor reduziert werden.(69)

In einer Untersuchung an Mäusen konnte zusätzlich eine dosisabhängige Unterdrückung der ROS Produktion von neutrophilen Granulozyten und damit von ihrem Abwehrmechanismus, dem oxidativen Burst durch Noradrenalin, festgestellt werden.(69) Dieser Effekt konnte wiederum bei einer Vasopressingabe nicht reproduziert werden.(69)

3.3.9 Problemstellung des refraktären Schocks

Ein refraktärer Schock ist ein Zustand, welcher dadurch definiert ist, dass der Kreislauf eine inadäquate Antwort auf hohe Dosierungen vasopressiver Medikamente zeigt und zu einer hohen Mortalität führt.(111) Dadurch entstehen schwer zu therapierende hypotensive Phasen, welche mit einer erhöhten Mortalität einhergehen.(112) Abbildung 4 zeigt, dass der Zustand des refraktären Schocks aus einem komplexen, multifaktoriellen Prozess hervorgeht, welcher sowohl metabolische als auch endokrine und strukturelle Komponenten beinhaltet.(12) Wie in Kapitel 3.2.7 beschrieben führen reaktive Sauerstoffspezies zu einer Beeinträchtigung der Noradrenalinwirkung. Zudem kommt es wie in Kapitel 3.3.3 beschrieben durch den zuvor erläuterten Endothelschaden zu einer geringeren Bildung von Angiotensin II und ebenfalls zu einer verringerten Anzahl an Rezeptoren. Einen weiteren Punkt beschreibt Kapitel 3.2.3 in welchem die Dysfunktion der Mikrozirkulation erklärt und der Verlust der Kohärenz zwischen Mikro- und Makrozirkulation beschrieben wird. Auch die verringerte Ausschüttung von Kortikosteroiden, welche, wie in Kapitel 3.2.6 und 3.3.7 erklärt durch eine verringerte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse kommt, trägt zur Resistenz gegenüber Katecholaminen bei. Da auch der septische Schock refraktär werden kann und die Therapie schwierig ist, muss eine Lösung gefunden werden, um diesen möglichst früh und adäquat zu therapieren.

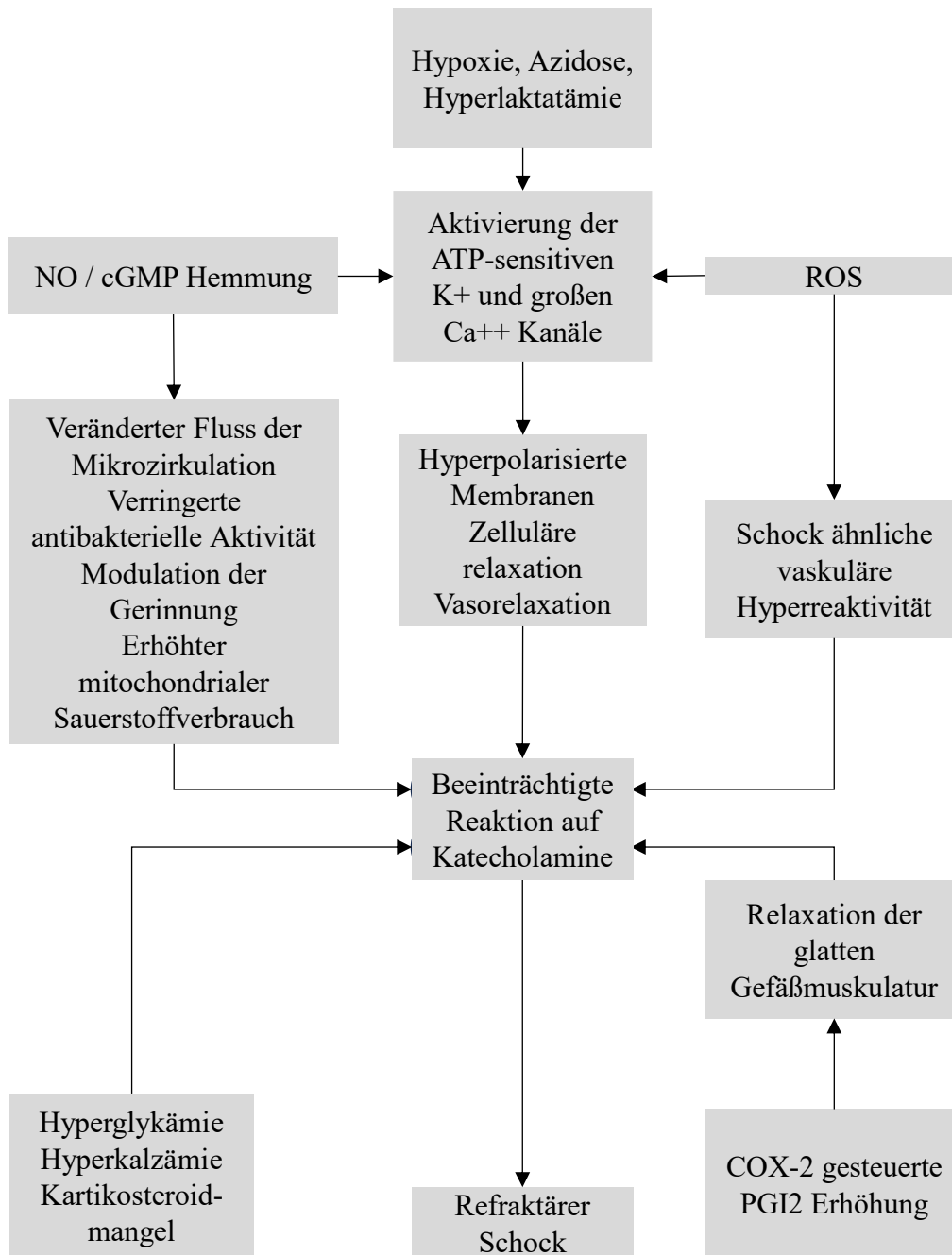


Abbildung 4: Refraktärer Schock und Katecholaminsensitivität(12)

Die Grafik wurde von Wieruszewski und Khanna(12) verändert übernommen. Die Grafik zeigt Ursachen für eine Beeinträchtigung der Reaktivität der Gefäße auf Katecholamine auf, wodurch es in letzter Konsequenz zum refraktären Schock kommt. ROS: reaktive Sauerstoffspezies

4 Exkursion: Aktuelle Problematiken der Antibiotikatherapie

Neben der hämodynamischen Therapie stellt die antibiotische Abdeckung einen weiteren Grundpfeiler in der Versorgung des septischen Schocks dar. In den Leitlinien aus dem Jahr 2021 gibt es eine starke Empfehlung für eine Antibiotikagabe innerhalb einer Stunde nach Diagnose, da dies, nach den in die Leitlinie eingehenden Studien, die Mortalität der Patient*innen deutlich senkt.(4) Die Mortalitätsreduktion durch eine frühe Behandlung mit Antibiotika konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden.(113,114) Eine frühe Wahl eines geeigneten Antibiotikums ist daher im septischen Schock von großer Bedeutung, muss aber gegen den potentiellen Schaden bei unnötiger Gabe, wie zum Beispiel durch Nebenwirkungen oder Resistenzbildung, abgewogen werden.(115) Das erste Problem, auf das Kliniker stoßen ist, dass die Diagnose der Sepsis nicht, wie bei anderen medizinischen Notfällen, durch Bildgebung oder Labor eindeutig ein- oder ausgeschlossen werden kann.(115) Durch die Abhängigkeit der Diagnose vom klinischen Urteilsvermögen des Behandlers und der vor allem am Anfang der Behandlung oft unklaren Situation, ob der Zustand des/der Patient*in von einer Infektion ausgeht oder nicht, ist die Entscheidung einer Antibiotikagabe oft schwierig.(115) Die Resistenzlage gegen die antibiotische Therapie stellt ein großes Problem weltweit dar.(116) Die optimale Wahl des Therapeutikums ist daher abhängig von den lokalen Prävalenzen der resistenten Pathogene sowie der Schwere der Erkrankung.(4) Die lokalen Prävalenzen sind auch im stetigen Wandel. In der Türkei wurden von 2007 bis 2015 die Daten von Organismen aus auf der Intensivstation entstandenen Infektionen gesammelt.(117) *Acinetobakter* spp. konnte in dieser Klinik 2007 zu 9,7 % nachgewiesen werden und stieg bis 2015 auf einen Anteil von 51 % des Keimspektrums.(117) Wohingegen der Anteil an *Escherichia Coli* von 16,8 % auf 8,9 % abnahm.(117) In Abbildung 5 wird die Veränderung der Anteile des Keimspektrums in der Intensivstation Turgut Ozal Medical Centers in der Türkei dargestellt. Vor allem der sehr starke Anstieg an *Acinetobakter* spp. von 2007 bis 2015 ist auffällig. Andere Pathogene wie Koagulase-negative Staphylokokken (CNS) oder *Staphylokokkus aureus* gehen in dieser Zeitspanne stark zurück.

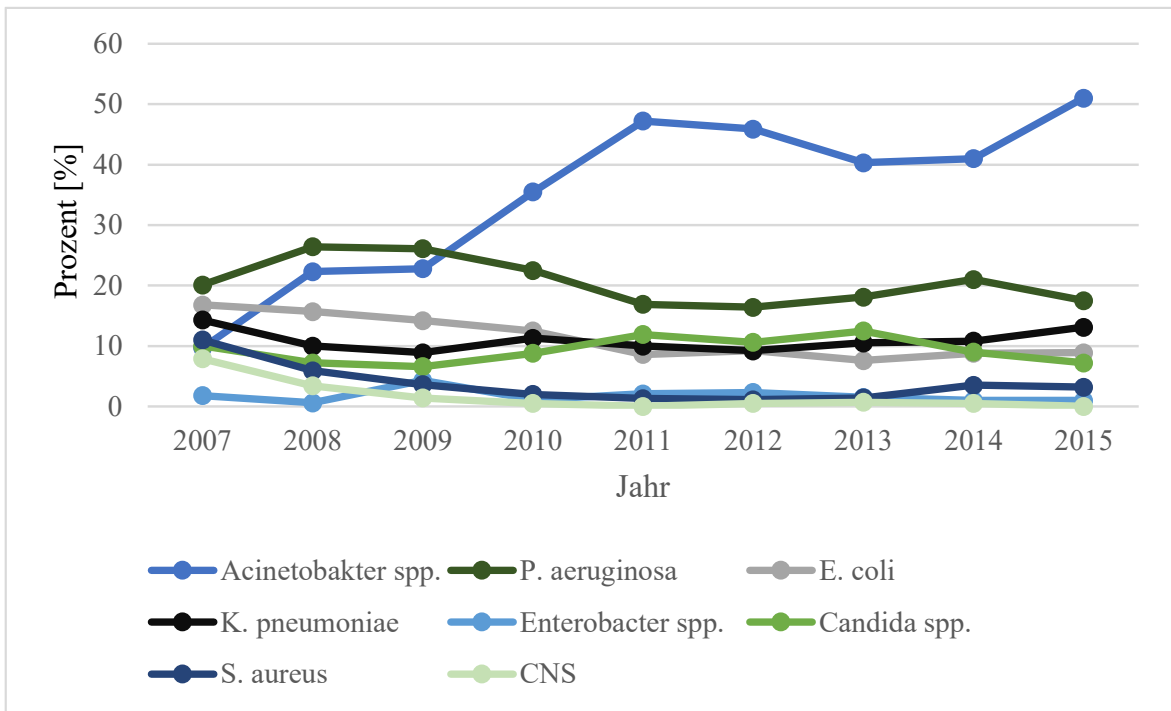


Abbildung 5: Verteilung der Pathogene im Keimspektrum der Intensivstation des Turgut Ozal Medical Center in der Türkei(117)

Die Abbildung zeigt den Anteil mehrerer Pathogene in Prozent am Keimspektrum der Intensivstation des Turgut Ozal Medical Center, verteilt über die Jahre 2007 bis 2015. Es wird nur eine Auswahl der von der Studie analysierten Keime dargestellt, wodurch die Summe der Spektrumanteile nicht 100 % ergibt. Die Daten aus der Abbildung stammen aus der im Abbildungstitel zitierten Studie.

Dass sich das Keimspektrum nicht nur über die Zeit verändert, sondern auch regional sehr unterschiedlich ist, zeigt der Bericht des European Center for Disease Prevention and Control unter anderem am Beispiel unterschiedlicher Keimspektren der Bakteriämie in Europa, wie in Abbildung 6 zu sehen ist.(118) *Pseudomonas aeruginosa* hat zum Beispiel in Deutschland einen Anteil von 16,1 % am Keimspektrum.(118) In Ungarn sind es dagegen sogar 32,4 % und im Vereinigten Königreich nur 7,2 %.(118) Vergleicht man dies mit den Anteilen des *Staphylokokkus Aureus* am Keimspektrum, ist der Anteil im Vereinigten Königreich mit 30,6 % am höchsten.(118) In Deutschland beträgt dieser 19,8 % und in Ungarn 8,1 %.(118)

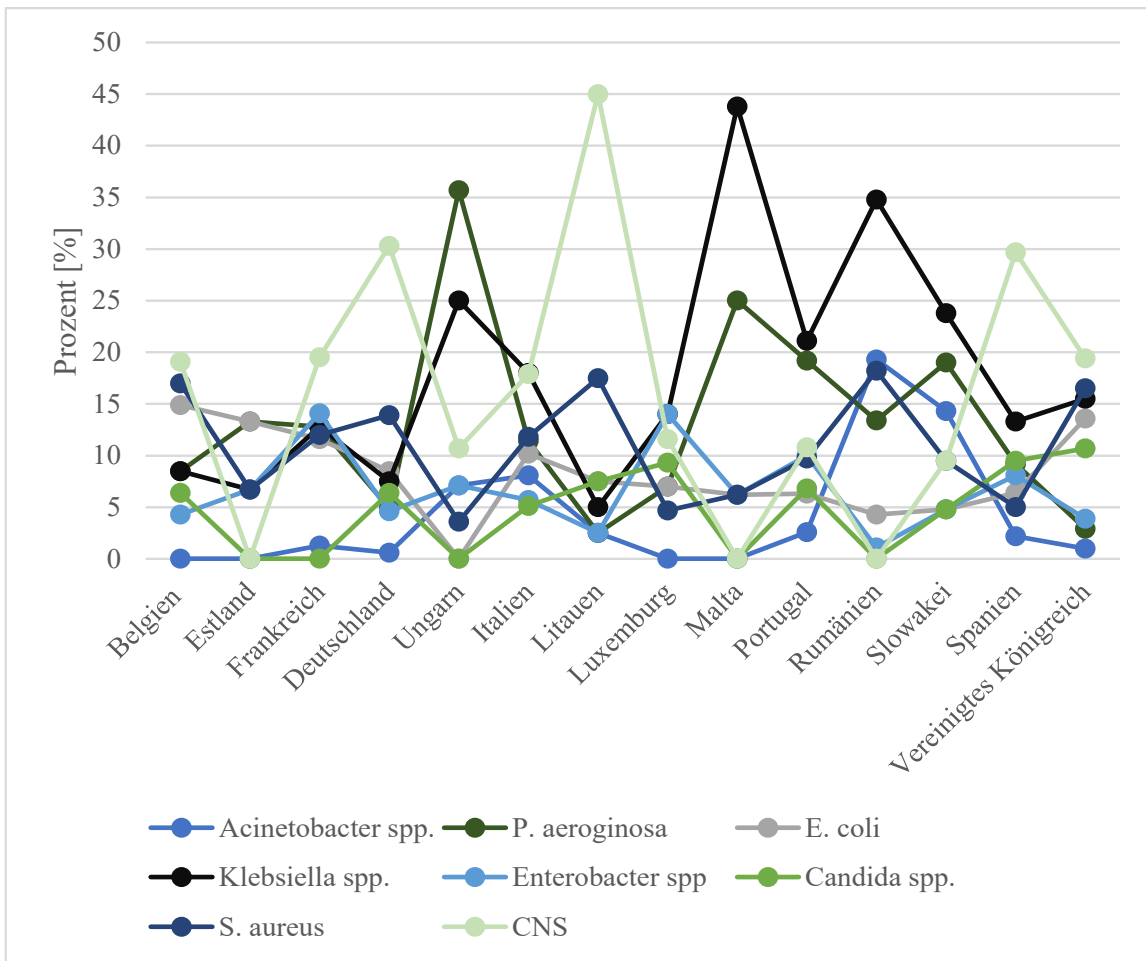


Abbildung 6: Unterschiede im Keimspektrum der Bakteriämie in verschiedenen Ländern(118)

Die Grafik wurde aus den Daten des Berichts des European Center for Disease Prevention and Control erstellt. Es sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle Pathogene mit übernommen worden.

(P.aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; S. aureus: Staphylokokkus aureus; CNS: Koagulase negativer Staphylokokkus)

Ein weiterer Einflussfaktor für die Behandlung der Patient*innen mit Antibiotika ist die Resistenzlage der verschiedenen Pathogene gegenüber diesen Arzneimitteln. Im Folgenden wird am Beispiel Australiens die Dynamik der Antibiotikaresistenz vorgestellt. Die Australian Group on Antimicrobial Resistance hat in ihrem Australian Gram-negative Sepsis Outcome Programme seit 2010 jährlich einen Bericht über die derzeitige Resistenzlage der gängigsten Keime veröffentlicht. In Abbildung 7 wird die Dynamik in der Resistenzlage von *Klebsiella pneumoniae* auf Gantamycin, Trimethoprim und Nitrofurantoin von 2016 bis 2020 dargestellt.(119–123) Gegen Gantamycin ist dabei der Anteil an resistenten Keimen über die fünf Jahre nahezu gleichbleibend. 2018 zeigen 5% mehr *Klebsiella pneumoniae* Bakterien eine Resistenz gegen Trimethoprim im Vergleich zu den vier anderen Jahren. Der Anteil der gegen Nitrofurantoin resistenten *Klebsiella pneumoniae* ist der am

meisten variable. Von 2017 auf 2018 steigt dieser von 23,1% auf 35,8% an und fällt 2019 wieder auf 30,5% zurück.

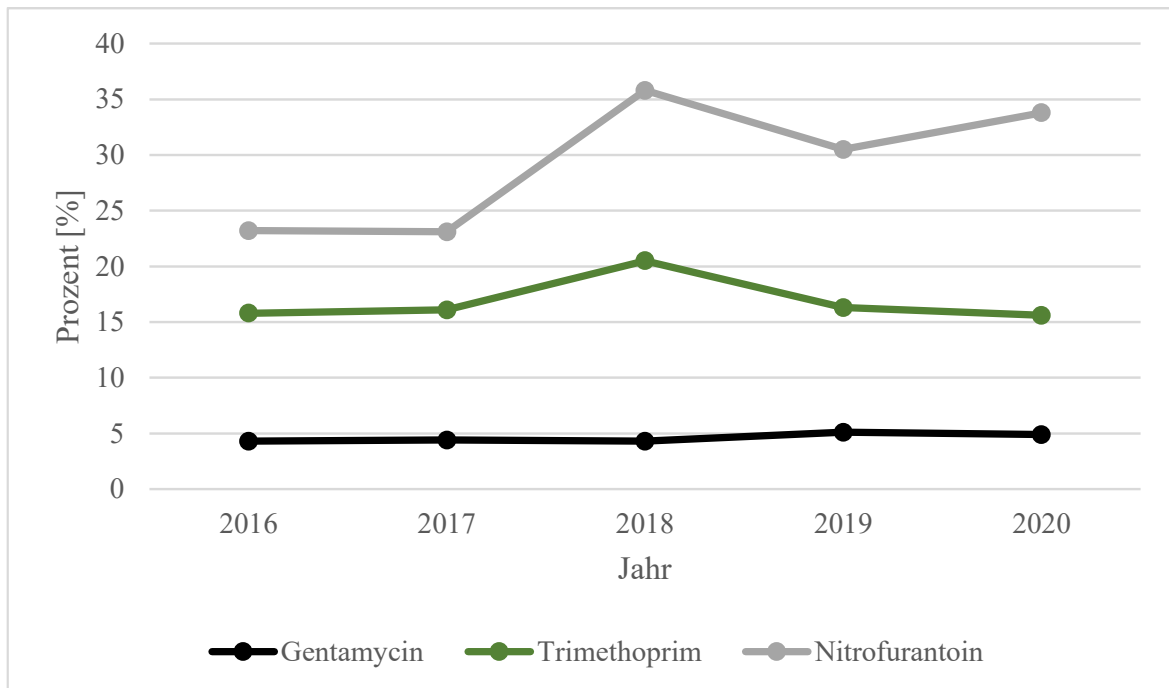


Abbildung 7: Resistenzentwicklung von Sepsis-Pathogenen in Australien(119–123)

Die Werte wurden den Tabellen der jährlichen Berichte der Australian Group on Antimicrobial Resistance entnommen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde nur ein Pathogen, hier *Klebsiella Pneumoniae*, mit drei Antibiotika, hier Gentamycin, Trimethoprim und Nitrofurantoin, ausgewählt und dargestellt.

Durch die in den Abbildung 5-7 gegebenen Variablen und dadurch, dass ätiologische Testergebnisse erst nach drei bis fünf Tagen verfügbar sind, ist eine empirische Antibiotikagabe immer von den lokalen Faktoren abhängig.(4,124) Auf die Abdeckung Gram-negativer Bakterien im Spektrum der empirischen Antibiose wird ein großes Augenmerk gelegt, da diese die meisten Resistenzen entwickelt haben.(124) Zusätzlich führen diese nach einer Studie von Wu et al. zu schwererem zentralnervösen Schaden, Nierenschaden und Thrombozythopenie als bei Infektionen mit Gram-positiven Keimen oder Pilzen.(124)

Eine weitere Problematik stellt die zuvor in Kapitel 3.2.7 vorgestellte Immunparalyse dar, welche sekundär opportunistischen Erregern die Möglichkeit der Infektion bietet.(67) Außerdem sind sekundär Infektionen mit multiresistenten innerklinischen Bakterien möglich.(125) Eine Infektion mit multiresistenten Keimen ist ein unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Mortalität im Krankenhaus.(4,126)

Die aktuell empfohlene Lösung der SSC-Leitlinien, für die in diesem Kapitel erläuterte Problemstellung schlägt folgende Punkte vor. Wenn der Verdacht auf eine Sepsis oder einen septischen Schock besteht, sollen mikrobiologische Kulturen inklusive Blutkulturen

abgenommen werden, solange dies die Antibiotikagabe nicht übermäßig hinauszögert.(4) Die Diagnose Sepsis muss kontinuierlich reevaluiert werden, da die Symptome von einem Drittel der Patient*innen, die ursprünglich mit Sepsis diagnostiziert werden, aus einer nicht infektiösen Ursache entstammen.(127,128) Wenn der Verdacht auf einen septischen Schock besteht, wird empfohlen, innerhalb einer Stunde mit einer empirischen Antibiotikatherapie zu beginnen.(4) Steht der Verdacht nur auf Sepsis ohne Schock, ist eine Abwägung der Wahrscheinlichkeiten von infektiösen gegenüber nicht infektiösen Ursachen vor Gabe einer antibiotischen Therapie sinnvoll.(4) Diese diagnostischen Maßnahmen sollten aber spätestens drei Stunden nach Vorstellung des/der Patient*in beendet sein.(4) Nur bei Verdacht auf Infektion wird eine Gabe von Antibiotika empfohlen.(4) Bei dringendem Verdacht auf multiresistente Erreger sollen zwei verschiedene Antibiotika mit jeweils Gram negativer Abdeckung für eine empirische Therapie angesetzt werden.(4) Die Evidenz für alle diese Empfehlungen ist gering, wodurch sich ein großer Bedarf an weiteren Studien ergibt, um mehr Sicherheit in der Anwendung zu schaffen.(4)

5 Pharmakologische Therapie des septischen Schocks

In diesem Kapitel wird zu Beginn die aktuelle hämodynamische Pharmakotherapie des septischen Schocks nach SSC-Leitlinien beschrieben. Darauffolgend werden in mehreren Abschnitten aktuelle Studien zu den verschiedenen Therapiemöglichkeiten vorgestellt. Diese Studien werden dann in Kapitel 6 mit den Leitlinien verglichen.

5.1 Aktuelle pharmakologische Therapie

Die derzeitigen pharmakologischen Empfehlungen zur hämodynamischen Therapie entstammen den SSC-Leitlinien, welche zuletzt im Jahr 2021 aktualisiert wurden. Zur initialen Versorgung besagen diese, dass zur Flüssigkeitstherapie für einen Erwachsenen mit durch Sepsis herbeigeführter Minderperfusion oder septischem Schock mindestens 30 ml/kg intravenöse kristalloide Flüssigkeit in den ersten drei Stunden empfohlen wird.(4) Für die Regulation der initialen Flüssigkeitstherapie wird eher die Verwendung von dynamischen Messmethoden als die klinische Untersuchung oder statische Parameter empfohlen.(4) Zu den dynamischen Messmethoden zählen laut Leitlinie die Reaktion des Herzschlagvolumens auf passives Anheben der Beine oder die Gabe eines Volumenbolus sowie die Schlagvolumen-Variationen, Pulsdruck-Variationen oder Echokardiographie.(4) Zusätzlich kann die Rekapillarierungszeit verwendet werden.(4) Der Empfehlungsgrad für die initiale Flüssigkeitsgabe wurde im Vergleich zu den Leitlinien von 2016 von stark auf schwach herabgestuft.(4) Um eine adäquate Durchblutung der Organe zu gewährleisten, wird als Zielwert für den Blutdruck bei Erwachsenen im septischen Schock ein MAD von mindestens 65 mmHg empfohlen.(4) Dies gilt sowohl für die initiale Behandlung, als auch im späteren Verlauf des septischen Schocks.(4)

Da viele Patient*innen auch im Weiteren, nach der initialen Behandlung, noch Flüssigkeit benötigen, ist bei dieser Gabe immer eine Abwägung zu deren Risiken zu treffen.(4) Die Folgen von zu viel Flüssigkeitsgabe sind eine Ansammlung im Gewebe und damit assoziierte Folgen wie längere Phasen der Beatmung, Verschlechtern eines akuten Nierenversagens und erhöhte Mortalität.(4) Diese weitere Volumengabe sollte ebenfalls durch dynamische Methoden gesteuert werden.(4) Als Art der Flüssigkeit werden kristalloide Lösungen empfohlen.(4) Balanciert kristalloide Lösungen zeigen zudem einen Vorteil gegenüber 0,9 % Kochsalzlösung, da Nebenwirkungen wie hyperchlorämie Azidose, renale Vasokonstriktion, erhöhte Zytokinausschüttung und akutes Nierenversagen nicht so häufig auftreten.

ten.(4) Zudem zeigte sich ein Überlebensvorteil bei der Benutzung von balancierten Lösungen gegenüber 0,9 % Kochsalzlösung.(4) Haben die Patient*innen ein großes Volumen an kristalloider Flüssigkeit erhalten, wird durch die Leitlinien eine zusätzliche Gabe von Albumin empfohlen.(4) Eine genaue Definition, ab wann von einer großen Menge gesprochen wird, ist durch eine geringe Anzahl an diesbezüglichen Studien nicht angegeben. Obwohl kein Überlebensvorteil durch Albumin gezeigt werden konnte, wird es trotzdem wegen des höheren Blutdrucks im frühen und späteren Zeitverlauf sowie des erhöhten Füllungsdrucks der Gefäße und des insgesamt geringeren Flüssigkeitsbedarfs empfohlen.(4) Von stärkehaltigen Lösungen und Gelatine wird von den Verfassern der Leitlinie abgeraten, da die Verwendung mit erhöhter Mortalität vergesellschaftet ist.(4)

Aktuell wird Noradrenalin als erste Wahl für eine vasoaktive Therapie in den Leitlinien empfohlen, da es nur minimalen Effekt auf die Herzfrequenz hat.(4) Dem stehen Dopamin, Vasopressin, Adrenalin, Selepressin und Angiotensin II nach.(4) Die Dosierung von Dopamin ist dabei durch die Arrhythmien in hoher Dosierung limitiert und zeigt auch eine höhere Mortalität als Noradrenalin.(4) Adrenalin zeigt dagegen keinen Nachteil im Überleben, erschwert aber die Bewertung des Laktatwertes im Blut, da dies durch Adrenalin via β 2-Aktivierung am Skelettmuskel vermehrt ausgeschüttet wird.(4) Selepressin konnte keine Vorteile gegenüber Noradrenalin zeigen, wodurch es als Zweitlinientherapeutikum eingestuft wurde, da es mehr Erfahrung in der Therapie mit Noradrenalin gibt.(4) Durch geringe Evidenz für die Verwendung von Angiotensin II ist dieses ebenfalls als Zweitlinientherapeutikum eingestuft worden.(4) Sollte bei einem septischen Schock trotz Noradrenalin kein adäquater MAD aufrecht erhalten werden können, wird eine zusätzliche Gabe von Vasopressin empfohlen, anstatt die Dosis des Noradrenalins zu eskalieren.(4) Wenn diese Maßnahmen immer noch nicht zu einer Stabilisierung der hämodynamischen Verhältnisse führen, wird eine zusätzliche Gabe von Adrenalin angeraten.(4) Als grober Richtwert wird in der Leitlinie ein Zusatz von Vasopressin bei einer Noradrenalinlafrate von 0,25-0,5 μ g/kg/min angegeben.(4) Im Regelfall wird Vasopressin mit einer standardisierten Dosis von 0,03 Einheiten/min bei der Behandlung eines septischen Schocks eingesetzt.(5) Von einer Gabe von Terlipressin im septischen Schock wird durch eine Empfehlung mit schwacher Evidenz, aufgrund vermehrter Nebenwirkungen, abgeraten.(4)

Bei zusätzlicher kardialer Dysfunktion zum septischen Schock und persistierender Minderdurchblutung, welche nicht durch Volumenmangel oder Hypotonus erklärbar sind, wird dem Noradrenalin Dobutamin hinzugefügt oder auf ein alleiniges Adrenalin umgestie-

gen.(4) Unter denselben Gegebenheiten wird durch vermehrte Nebenwirkungen und keiner Überlegenheit im Effekt von der Verwendung von Levosimendan abgeraten.(4)

Als zusätzliche Therapie zu den Vasopressoren können Kortikosteroide intravenös eingesetzt werden, wenn im septischen Schock anhaltender Bedarf für Vasopressoren besteht.(4)

Als typische Dosierung gibt die Leitlinie 200 mg/Tag an Hydrokortison an.(4) Diese Dosis kann entweder als durchgehende Infusion gegeben werden oder in vier 50 mg Boli alle sechs Stunden.(4) Die Leitlinie empfiehlt die Gabe aber erst bei einer Noradrenalin- oder Adrenalinosis von über 0,25 µg/kg/min und dies frühestens vier Stunden nach Beginn der vasopressiven Therapie.(4)

Betreffend der Antibiotikatherapie wird für Erwachsene mit septischem Schock oder einer hohen Wahrscheinlichkeit der Sepsis eine sofortige Gabe von antimikrobieller Medikation empfohlen.(4) Diese Gabe ist im Idealfall innerhalb einer Stunde durchzuführen.(4) Begründet wird die frühe Gabe durch die in einigen Studien gezeigte Mortalitätsreduktion, welche vor allem im septischen Schock zu sehen ist.(4)

5.2 Aktuelle Forschungsergebnisse zur Flüssigkeitstherapie

Aktuelle Studien zur Art der Infusion, sowie zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie werden folgend beschrieben. Zudem wird das Thema Albumintherapie kurz durch Studien erläutert. Um einen Überblick zu erhalten, werden in Tabelle 3 die in diesem Kapitel beschriebenen Studien kurz zusammengefasst und hinsichtlich ihrer Ergebnisse ausgewertet. Die in den folgenden Abschnitten vorgestellten Kommentare und Artikel, welche sich diskutierend mit der Flüssigkeitstherapie auseinandergesetzt haben, werden in dieser Tabelle aufgrund fehlender Vergleichbarkeit nicht aufgeführt.

Tabelle 3: Auswertung der Studienergebnisse zur Flüssigkeitstherapie hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität

Kurzfassung der analysierten Studie	Reduktion der 28-Tage-Mortalität	Andere Ergebnisse
Wang et al. PiCCO verglichen mit zentral venösem Druck in Bezug auf die Flüssigkeitstherapie(129)	PiCCO-Überwachung zeigte reduzierte 28-Tage-Mortalität.	<ul style="list-style-type: none"> • Kürzerer Intensivstationsaufenthalt bei PiCCO-Messung • Kürzere Beatmungszeit bei PiCCO Messung

<p>Luo et al. PiCCO verglichen mit transthorakalem Ultraschall in Bezug auf die Flüssigkeitstherapie(130)</p>	<p>Kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kürzerer Intensivstationsaufenthalt bei transthorakaler Ultraschallüberwachung • Kürzere Beatmungszeit bei transthorakaler Ultraschallüberwachung • Weniger Katheter-Infektionen bei transthorakaler Ultraschallüberwachung
<p>Dai et al. PiCCO verglichen mit transthorakalem Ultraschall in Bezug auf die Detektion von Volumenreagibilität(131)</p>	<p>Nicht untersucht</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gleichwertigkeit der PiCCO und des transthorakalen Ultraschalls in Bezug auf die Detektion von Volumenreagibilität
<p>He et al. Vena Cava Inferior Variabilität Messung durch Ultraschall verglichen mit der Messung des zentralvenösen zu arteriellen Kohlendioxid Partialdruck hinsichtlich der Volumentherapie(132)</p>	<p>Kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Höherer MAP, kürzere Beatmungszeit, weniger Volumenbedarf und weniger Lungenedeme durch Steuerung mittels Messung der Vena Cava Inferior Variabilität
<p>Flannery et al. Ohne Albumin verglichen mit 25 % Albumin hinsichtlich des Vasopressorenbedarfs(133)</p>	<p>Nicht untersucht</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kürzerer Intensivstationsaufenthalt und kürzere Beatmungszeit bei 25 % Albumintherapie • Kein Unterschied der Gruppen hinsichtlich Vasopressorenbedarf und Überlebensrate

<p>Maiwall et al. 20 % Albumin-Lösung ver- gleichen mit Plasmalyte hin- sichtlich des Effekts auf den Blutdruck(134)</p>	<p>Kein Unterschied zwischen den Ver- gleichsgruppen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Erreichen des MAD von 65 mmHg vermehrt bei Albumintherapie • Abbruch der Therapie durch Nebenwirkung in 22% der Albumintherapierten. Kein Abbruch der Plasmalyte Gruppe
---	--	--

5.2.1 Studien zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie

In diesem Kapitel werden unterschiedliche, aktuelle Studien vorgestellt, welche sich mit dem Steuern der Flüssigkeitstherapie bei Patient*innen mit septischem Schock befasst haben.

Wang et al. untersuchten dabei in ihrer Meta-Analyse den Effekt von Pulse index continuous cardiac output (PiCCO) -Monitoring auf Patient*innen mit septischem Schock.(129) Dabei wurden zehn Studien mit insgesamt 350 Patient*innen herangezogen, bei welchen mittels PiCCO die Volumentherapie gesteuert wurde, und 373 Patient*innen, welche anhand des zentral venösen Drucks Volumen erhielten.(129) Die primären Studienendpunkte stellten dabei die Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation, die Länge der mechanischen Beatmung, die 28-Tage-Mortalität und die Menge des zugeführten Flüssigkeitsvolumens dar.(129) In den Ergebnissen zeigen sich in der PiCCO-Gruppe eine signifikant kürzere Zeit auf der Intensivstation, sowie weniger Tage mit mechanischer Beatmung.(129) Die PiCCO-Gruppe zeigt ebenfalls eine signifikante Reduktion der 28-Tage Mortalität gegenüber der Vergleichsgruppe.(129) Bei den Flüssigkeitsvolumen, welche den beiden Gruppen verabreicht wurden, konnte kein Unterschied festgestellt werden.(129)

Luo et al. bezieht sich ebenfalls auf die PiCCO und vergleicht deren Effekt mit einer thorakalen Ultraschallüberwachung in Bezug auf die Volumentherapie von Patient*innen mit septischem Schock.(130) Dabei wurden die Proband*innen in zwei Gruppen zu je 40 Personen aufgeteilt.(130) Die eine Gruppe wurde durch den Anteil gebildet, welcher auf einen Flüssigkeitsbolus mit 10-15 % Schlagvolumenindexanstieg reagierte, die andere Gruppe reagierte nicht auf den Bolus in diesem Ausmaß.(130) Die reaktive Gruppe wurde darauf mittels Ultraschall und die Vergleichsgruppe mittels PiCCO volumentherapiert.(130) Erfasst wurden in der Studie die Dauer der mechanischen Beatmung, die Länge

des Intensivstationsaufenthaltes, Blutdruckparameter, Urinvolumen, Katheter-Infektionen, Dosierung von Vasopressoren und die 28-Tage-Mortalität.(130) Beide Gruppen zeigten einen signifikanten Anstieg der Blutdruckparameter sechs Stunden nach Gabe der Flüssigkeitstherapie, welcher sich aber nicht zwischen den Gruppen unterschied.(130) Die volumenreaktive und mit Ultraschall überwachte Gruppe zeigte signifikant weniger Tage an der mechanischen Beatmung und auf der Intensivstation.(130) Zudem zeigten sich weniger Katheter-Infektionen bei der Ultraschallgruppe.(130) In der 28-Tage-Mortalität, sowie in der Menge an Vasopressoren konnte keine signifikante Differenz dargestellt werden.(130) In der Studie von Luo et al. zeigt sich damit, dass die durch Ultraschall gesteuerte Volumengabe zu einer weiteren Reduktion der Beatmung und der Länge des Intensivstationsaufenthaltes gegenüber der Studie von Wang et al. und der PiCCO gesteuerten Volumentherapie führt. Dabei ist zu beachten, dass in der Studie von Luo et al. die Ultraschallgruppe nur aus schon im Vorhinein volumenreaktiven Patient*innen bestand, wodurch das Ergebnis beeinflusst sein könnte.

Dai et al. untersuchten den Wert der transthorakalen Echokardiographie im Vergleich mit der PiCCO auf das Detektieren von volumenreaktiven Patient*innen.(131) Diese verglichen bei 22 Proband*innen im septischen Schock den kardialen Auswurf und die Schlagvolumenvariation der PiCCO mit dem kardialen Auswurf sowie weiteren Werten des Ultraschalls.(131) Diese schließen aus ihren Ergebnissen, dass der Ultraschall gleichwertig zur PiCCO den kardialen Auswurf beurteilen und die Volumenreaktivität von Patient*innen im septischen Schock bestimmen kann.(131) Diese Befunde unterstützen die Studie von Luo et al. zumindest in der Gleichwertigkeit der Methoden in Bezug auf die Volumentherapie.

Eine Studie von He et al. untersucht den Unterschied zwischen der Steuerung der Volumentherapie durch dynamische Messung der Vena Cava Inferior Variabilität mittels Ultraschall und der Steuerung über den zentralvenösen zu arteriellen Kohlendioxid-Partialdruck an 80 Patient*innen mit septischem Schock.(132) Die 40 Patient*innen, welche mittels Partialdruck therapiert wurden, bekamen Flüssigkeit nach den genauen Vorgaben der SSC-Leitlinie 2021.(132) Die anderen 40 Proband*innen wurden mittels Vena Cava spezifischen Ultraschallmesswerten in ihrer Therapie gesteuert.(132) Als Endpunkte der Studie wurden die Länge der mechanischen Beatmung, die Zeitspanne auf der Intensivstation, die 28-Tage-Mortalität, die Häufigkeit des akuten Nierenversagens und Lungenödems sowie die Menge an Flüssigkeit evaluiert.(132) In den Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass die dynamische Steuerung der Flüssigkeitstherapie effizienter ist, da sie einen höheren

MAP und niedrigeren zentralvenösen Druck zeigte als die Vergleichsgruppe.(132) Zudem benötigte die Ultraschall-Gruppe signifikant weniger Volumen, verbrachte weniger Zeit an der mechanischen Beatmung und zeigte weniger Lungenödeme.(132) Allerdings konnte kein Unterschied in der 28-Tage-Mortalität, sowie der Zeit auf der Intensivstation nachgewiesen werden.(132)

5.2.2 Studien zur Albumintherapie

In diesem Kapitel werden Studien zur Therapie mit Albumin bei Patient*innen mit septischem Schock vorgestellt.

Flannery et al. untersuchten in einer Studie den Effekt von 25 % Albumin auf die insgesamt kumulative Menge an Vasopressoren bei Patient*innen mit septischem Schock.(133)

In dieser retrospektiven Studie wurden 335 Proband*innen mit Albumintherapie mit 335 Patient*innen ohne Therapie durch Albumin verglichen.(133) Als Endpunkte der Studie wurden die Tage, welche die Patient*innen überlebten, sowie die Tage ohne Bedarf an Vasopressoren verwendet.(133) Außerdem wurden die Tage ohne maschinelle Beatmung sowie die Tage, welche nicht auf der Intensivstation verbracht wurden, ausgewertet.(133) Sowohl bei der Überlebensrate als auch beim Bedarf an Vasopressoren konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.(133) Die Albumin-Gruppe zeigte jedoch weniger Tage ohne maschinelle Beatmung und weniger Tage außerhalb der Intensivstation als die Vergleichsgruppe.(133)

Maiwall et al. untersucht im Gegensatz zu Flannery et al. den Effekt von 20 % Albumin-Lösung und vergleicht diesen mit dem Effekt von Plasmalyte auf den Blutdruck von kritisch kranken Patient*innen.(134) Alle in die Studie eingeschlossenen Proband*innen wiesen eine Leberzirrhose sowie eine Hypotension, welche durch eine Sepsis induziert wurde, auf und wurden als kritisch krank klassifiziert.(134)Als Endpunkt wurde das Erreichen eines MAD über 65 mmHg nach drei Stunden festgelegt.(134) Albumin zeigte in den Ergebnissen signifikant mehr Patient*innen, welche den primären Endpunkt erreichten als Plasmalyte.(134) Der sekundäre Endpunkt der 28-Tage-Mortalität, welcher ebenfalls mit erfasst wurde, zeigt keine Differenz zwischen den beiden Gruppen.(134) Bei Patient*innen in der Albumin-Gruppe musste wegen Nebenwirkungen wie Lungenödem, die Therapie in 22 % der Fälle abgebrochen werden, wohingegen es in der Plasmalyte Gruppe nicht zu Therapieabbrüchen kam.(134)

5.2.3 Studien zur Art der Flüssigkeit

In diesem Kapitel werden Studien vorgestellt, welche sich mit der Art der Flüssigkeit auseinandergesetzt haben, welche für die Volumengabe genutzt werden kann.

Best und Jabaley schreiben in ihrem Review über das Flüssigkeitsmanagement im septischen Schock und gehen dabei auch auf die Art der zu administrierenden Flüssigkeit ein.(11) Die Autoren ziehen den Schluss, dass für die Verwendung kolloider Flüssigkeiten kein Vorteil gegenüber kristalloider Flüssigkeit gefunden werden konnte.(11) Eine Verwendung von 0,9 % Kochsalzlösung zeigte aber zudem mehr akute Nierenversagen als kristalloide balancierte Flüssigkeiten.(11) Außerdem empfehlen die Autoren aufgrund der erhöhten Rate an Nebenwirkungen, wie das akute Nierenversagen oder die hyperchloräme Azidose, die balancierten Flüssigkeiten als erste Wahl für die Behandlung von Patient*innen mit septischem Schock.(11)

Patel et al. bezieht sich in seinem Artikel über die Sepsis aus der Sicht eines Nephrologen ebenfalls auf die verschiedenen Flüssigkeitsprodukte.(92) Diese empfehlen ebenfalls die Verwendung von balancierten Lösungen, da diese meist verfügbar sind und die 0,9 % Kochsalzlösung potenziell zu mehr Nebenwirkungen führen.(92)

5.3 Aktuelle Forschungsergebnisse zur Katecholamintherapie

Aktuelle Studien zur Therapie von Patient*innen mit septischem Schock mit Katecholaminen werden in den folgenden Abschnitten beschrieben. In Tabelle 4 werden die in den folgenden Abschnitten vorgestellten Studien kurz zusammengefasst. Zudem wird ein Überblick über Aussagen zur 28-Tage-Mortalität sowie anderen Ergebnissen gegeben. Diskutierende Artikel und Kommentare, welche in den nachfolgenden Abschnitten ebenfalls beschrieben werden, sind aufgrund fehlender Vergleichbarkeit in dieser Tabelle nicht aufgeführt.

Tabelle 4: Auswertung der Studienergebnisse zur Katecholamintherapie hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität

Kurzfassung der analysierten Studie	Reduktion der 28-Tage-Mortalität	Andere Ergebnisse
<p>Black et al. Vergleich der Noradrenalingabe über sechs Vier-Stunden Intervalle nach Eintreffen in der Notaufnahme(135)</p>	<p>Kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigere SOFA-Score Steigerung um mehr als zwei Punkte bei Noradrenalingabe zwischen 20-24 Stunden nach Aufnahme als bei bis zu vier Stunden nach Aufnahme
<p>Ospina-Tascón et al. Vergleich der Noradrenalingabe innerhalb der ersten Stunde nach Beginn der Flüssigkeitstherapie oder danach(136)</p>	<p>Reduktion der 28-Tage-Mortalität in der früh mit Noradrenalin therapierten Gruppe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Geringerer Flüssigkeitsbedarf sowie niedrigeres Laktatlevel in der früh mit Noradrenalin therapierten Gruppe
<p>Wieruszewski et al. Untersuchung der Nebenwirkungen von Noradrenalin hinsichtlich der Dosis und Dauer der Noradrenalingabe(137)</p>	<p>Nicht untersucht</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis und Dauer führen unabhängig voneinander zu Herzrhythmusstörungen
<p>Roberts et al. Effekt der Noradrenalinäquivalenzdosis in den ersten sechs beziehungsweise 24 Stunden auf die 30-Tage Mortalität(138)</p>	<p>Erhöhte 30-Tage-Mortalität bei Noradrenalinäquivalenzdosis über 8,5 µg/min in den ersten sechs Stunden</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb der ersten 24 Stunden. Erhöhung der Mortalität je 10 µg/min Erhöhung der Noradrenalinäquivalenzdosis

Stolk et al. Einfluss von Noradrenalin auf das Immunsystem(69)	Nicht untersucht	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte IL-10 Antwort unter Noradrenalin • geringere TNF-α/IL-10-Ratio bei Therapie mit Noradrenalin ohne zusätzlichen β-Blocker • Vasopressin konnte diesen Effekt nicht erzielen
Ammar et al. Vergleich der Anzahl hämodynamisch stabiler Patient*innen durch Adrenalin-gabe bei unterschiedlicher Noradrenalinäquivalenzdosis(139)	Nicht untersucht	<ul style="list-style-type: none"> • Bei einer Noradrenalin-Äquivalenzdosis von 37 bis 133 $\mu\text{g}/\text{min}$ zeigt sich eine höhere Rate an hämodynamisch stabilen Patient*innen
Menich et al. Vergleich von Vasopressin gegen Adrenalin als zusätzliches Therapeutikum zu Noradrenalin bei MAD unter 65 mmHg(140)	Kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine weiteren Ergebnisse

5.3.1 Studien zum Zeitpunkt der Vasopressorengabe mit Schwerpunkt Noradrenalin

Im folgenden Abschnitt werden aktuelle Studien vorgestellt, welche sich mit dem Zeitpunkt der Noradrenalingabe bei Patient*innen mit septischem Schock beschäftigt haben.

In einer retrospektiven Studie von Black et al. wurden 428 Patient*innen, welche in der Notaufnahme mit septischem Schock vorstellig wurden, in die Studie eingeschlossen.(135) Die Zeit, bis die Patient*innen Vasopressoren erhielten, wurde in sechs vier Stundenintervalle ab der Aufnahme in die Notaufnahme eingeteilt.(135) Als primären Endpunkt wurden eine Erhöhung des SOFA-Scores um zwei oder mehr Punkte 48 Stunden nach Aufnahme

oder der Tod innerhalb dieser 48 Stunden festgelegt.(135) Als sekundären Endpunkt wurde die 28-Tage-Mortalität ausgewertet.(135) Insgesamt erreichten 152 Patient*innen den primären Endpunkt.(135) Bei der Gruppe, welche Vasopressoren zwischen 20 und 24 Stunden nach Aufnahme erhalten hat, zeigen sich signifikant häufiger Erhöhungen im SOFA-Score als bei der Gruppe, welche nach spätestens vier Stunden Vasopressoren erhalten hat.(135) Alle anderen verglichenen Zeitabschnitte hinsichtlich des primären Endpunkts, sowie der 28-Tage Mortalität unterscheiden sich nicht signifikant.(135)

Eine Studie von Ospina-Tascón et al. untersucht ebenfalls den Effekt einer frühen Gabe von Noradrenalin auf Patient*innen mit septischem Schock.(136) Der Vergleichspunkt wird in dieser Studie nicht zur Patient*innen Aufnahme in der Notaufnahme gesetzt, sondern zur ersten Gabe von Flüssigkeit. Ospina-Tascón et al. teilten 337 Patient*innen in zwei Gruppen auf, welche zu unterschiedlichen Zeitpunkten Vasopressoren erhalten haben.(136) Die frühe Gruppe hat innerhalb der ersten Stunde, in der die Flüssigkeitstherapie eingeleitet wurde, oder sogar davor Vasopressoren erhalten und die zweite Gruppe mindestens eine Stunde nach Einleiten der Flüssigkeitstherapie.(136) Als primärer Vasopressor wurde Noradrenalin verwendet.(136) Zusätzlich konnte auch Vasopressin verwendet werden, um einen MAD über 65 mmHg aufrecht zu erhalten oder die Noradrenalin dosis zu reduzieren, aber nie als alleiniger Vasopressor.(136) Diese Studie zeigt eine signifikant reduzierte 28-Tage Mortalität in der ersten, früh mit Vasopressoren versorgten, Gruppe.(136) Zusätzlich zeigten die Ergebnisse einen signifikant reduzierten Bedarf an Flüssigkeiten und ein erniedrigtes Laktatlevel bei der ersten Gruppe und keine erhöhte Rate an Nierenversagen oder Dialysebedarf.(136) Ein unterschiedlicher Katecholaminbedarf konnte zwischen den zwei Gruppen nicht festgestellt werden.(136)

In einem Artikel von Shi et al., welcher sich damit auseinandersetzt, wann, welche und wie viel Vasopressoren bei Patient*innen mit septischem Schock eingesetzt werden sollten, werden fünf Argumente für ein frühes Ansetzen von Noradrenalin aufgeführt und mit Studien hinterlegt.(141) Als erster Punkt wird aufgeführt, dass frühe Noradrenalingabe schneller eine Hypotension beheben und vor einer verlängerten schweren Hypotensionsperiode schützen könnte.(141) Als Zweites wird eine Steigerung des kardialen Auswurfs auf verschiedene Art und Weisen genannt, wie zum Beispiel durch Erhöhung der Vorlast, Erhöhung der kardialen Kontraktilität oder auch durch synergistische Wirkung mit der Volumentherapie.(141) Als weiterer Punkt wird berichtet, dass Noradrenalin bei schweren Hypotensionen kleine Gefäße rekrutieren und die Mikrozirkulation verbessern könnte indem es den Perfusionsdruck der Organe erhöht.(141) Viertens wird die Möglichkeit in Betracht

gezogen, dass eine frühe Noradrenalinadministration vor einer zu hohen Menge an Flüssigkeit schützt, indem die Zielbereiche der hämodynamischen Therapie schneller erreicht werden.(141) Als letzten Punkt führen die Autoren auf, dass eine frühe Gabe von Noradrenalin das Outcome der Patient*innen mit septischem Schock verbessern könnte.(141) Verschiedene Studien, welche die Mortalität, das Überleben im Krankenhaus und das Erreichen eines adäquaten MAD von über 65 mmHg beschreiben, werden von Shi et al. aufgeführt.(141)

5.3.2 Studien zur Dosis von Vasopressoren mit Schwerpunkt Noradrenalin

In diesem Kapitel werden Studien aufgeführt, welche die Effekte der Noradrenalinindosis bei Patient*innen mit septischem Schock untersucht haben.

In einem Artikel von Wieruszewski und Khanna über die Wahl des Vasopressors und deren Anfangszeitpunkt berichten diese über die Problematik der Katecholamin-Last.(12) Dabei stellt die kumulative Noradrenalinindosis einen guten Vorhersagewert für die Prognose und Mortalität von Patient*innen mit septischem Schock dar.(12) Zudem kann die Dauer und Dosis von Noradrenalin als ein Risikofaktor für Herzrhythmusstörungen identifiziert werden.(12)

Wieruszewski et al. untersuchten in einer Studie an Patient*innen mit septischem Schock, welche mit Noradrenalin therapiert wurden, Faktoren, welche eine Herzrhythmusstörung auslösen könnten.(137) Der zuvor beschriebene Artikel von Wieruszewski und Khanna bezieht sich dabei ebenfalls auf die Ergebnisse dieser Studie. Es wurden 250 Patient*innen in die Studie eingeschlossen, welche einen septischen Schock aufwiesen und als ersten Vasopressor Noradrenalin für mindestens sechs Stunden erhielten.(137) Als Ergebnis konnte festgestellt werden, dass sowohl die Dosis als auch die Dauer der Noradrenalingabe unabhängig zu einem vermehrten Auftreten von Herzrhythmusstörungen führt.(137) Zudem konnte festgestellt werden, dass die Patient*innen, welche eine Herzrhythmusstörung entwickelten, eine signifikant höhere Mortalität, sowie mehr Tage auf der Intensivstation und längere Zeit mit Beatmungsmaschine aufweisen.(137)

Eine Studie von Roberts et al. hat sich ebenfalls mit dem Zusammenhang zwischen der Last an Vasopressoren und der Mortalität bei Patient*innen mit septischem Schock beschäftigt.(138) In dieser prospektiven, multizentrischen Studie wurde die Dosis an Vasopressoren in einer kumulativen Noradrenalin-Äquivalenzdosis angegeben.(138) Das Ziel

bestand darin, zu untersuchen, welchen Zusammenhang die Dosis der Vasopressoren in den ersten sechs beziehungsweise 24 Stunden zur 30-Tage-Mortalität hat sowie ob sich dieser Effekt durch Flüssigkeitsgabe oder das Therapieschema verändert.(138) Die Studie wird in diesem Kapitel beschrieben, da von 616 Patientinnen 93 % mit Noradrenalin therapiert wurden.(138) Im Durchschnitt erhielten die Proband*innen in den ersten 24 Stunden eine mittlere Noradrenalin-äquivalente Dosis von 8,5 µg/min.(138) Höhere Dosierungen in den ersten sechs Stunden waren mit einer erhöhten 30-Tage Mortalität vergesellschaftet.(138) In den gesamten 24 Stunden ist jede 10 µg/min Erhöhung der Dosis mit einer Steigerung der Mortalität assoziiert.(138) Diese Erhöhung verändert sich nicht mit der Menge an Flüssigkeit, welche den Patient*innen verabreicht wurde.(138) Zudem konnte festgestellt werden, dass ein Therapieschema, in welchem Patient*innen früh hohe und spät niedrigere Dosen an Noradrenalin erhalten, mit einer geringeren Mortalität einhergeht, als wenn eine kontinuierliche oder früh niedrige und spät hohe Gabe angewandt wird.(138)

In dem bereits im vorausgehenden Kapitel erwähnten Artikel von Shi et al., welche sich damit auseinandersetzten, wann, welche und wie viel Vasopressoren bei Patient*innen mit septischem Schock eingesetzt werden sollten, werden ebenfalls Empfehlungen zur Noradrenalin-dosis gegeben.(141) Grundsätzlich empfehlen Shi et al. eine Individualisierung des MAD-Ziels, welches vor allem für Hypertonie Patient*innen höher gewählt wird.(141) Bei Zweifeln über den Effekt einer weiteren Noradrenalin Erhöhung wird eine Bolusgabe zusammen mit einer Evaluierung der Wirkung durch zum Beispiel die Rekapularisierungszeit empfohlen.(141) Die maximal tolerierbare Dosis von Noradrenalin ist immer noch umstritten.(141) Üblicherweise wird eine Dosis von über 1 µg/kg/min als hoch dosiert angesehen und geht mit vermehrten Nebenwirkungen wie Nekrosen an den peripheren Extremitäten einher.(141) Um davor zu schützen, gibt es einen Konsens unter Experten, dass ein zweiter Vasopressor zur Reduktion der Dosis angesetzt werden soll.(141) Shi et al. Empfehlen, so wie Roberts et al., eine frühe Gabe von Noradrenalin, da dies mit einer Reduktion der gesamten Katecholamin-Menge einhergeht.(141)

Guerci et al. stellen in ihrem Kommentar zur septischen Schocktherapie zudem die Abhängigkeit der Noradrenalin-dosis vom Körpergewicht, aufgrund der in Kapitel 3.3.2 genannten pharmakokinetischen Eigenschaften, in Frage.(74) Dies könnte, vor allem bei adipösen Patient*innen, zu einer erhöhten Katecholamin-Last und einer verspäteten Initiation eines weiteren Vasopressors führen.(74)

5.3.3 Studie über den Einfluss von Noradrenalin auf das Immunsystem

In diesem Kapitel wird eine Studie vorgestellt, welche sich mit dem Einfluss von Noradrenalin auf das Immunsystem auseinandersetzt.

Eine Studie von Stolk et al. untersucht den Effekt einer fünf-stündigen Infusion von 0,05 µg/kg/min Noradrenalin sowie 0,04 IE/min Vasopressin gegenüber Salzlösung auf Patient*innen, welche eine Stunde vor Infusionsbeginn 2 ng/kg Lipopolysaccharide intravenös erhalten haben.(69) Nur in der Noradrenalingruppe kam es zu einem Anstieg des MAD und einer Reduktion der Herzfrequenz.(69) Die Anzahl der im Blut zirkulierenden Immunzellen wurde durch keine der Substanzen beeinflusst.(69) Dagegen konnte aber eine signifikante Erhöhung der IL-10-Antwort und eine Verringerung der IP-10-Konzentration in der Noradrenalin gegenüber der Placebogruppe festgestellt werden.(69) Unter Gabe von Vasopressin wurde bei keinem der Mediatoren ein Unterschied zur Placebogruppe festgestellt.(69) In einer weiteren Untersuchung wurde an Patient*innen mit septischem Schock Blut 24 Stunden nach Beginn der Noradrenalingabe abgenommen.(69) Das Blut wurde auf die Konzentration von TNF- α und IL-10 untersucht.(69) Alle an der Studie teilnehmenden Patient*innen erhielten Noradrenalin.(69) Der Teil, welcher unter β -Blocker Dauertherapie stand, erhielt diese weiter und wurde als Noradrenalin- + β -Blocker-Gruppe definiert.(69) Im Resultat fand sich in der Gruppe, welche nur mit Noradrenalin therapiert wurde, eine signifikant geringere TNF- α /IL-10-Ratio, als in der Noradrenalin + β -Blocker-Gruppe.(69) Diese geringe TNF- α /IL-10-Ratio wurde in einer Studie von Gogos et al. im Jahr 2000 als unabhängiger Risikofaktor für das Versterben von Patient*innen mit Sepsis und septischem Schock beschrieben.(142)

5.3.4 Studien zur Adrenalintherapie

Im Folgenden werden Studien, welche die Adrenalintherapie bei Patient*innen mit septischem Schock untersuchen, vorgestellt.

Eine Studie von Ammar et al. untersuchte zwei Gruppen, welche jeweils bei unterschiedlichen Dosierungen von Vasopressoren, gemessen in Noradrenalin-Äquivalenzdosis, zusätzlich Adrenalin erhielten.(139) Den primären Endpunkt stellte das Erreichen von hämodynamischer Stabilität dar.(139) Bei der Gruppe, welche Adrenalin bei einer Noradrenalin-Äquivalenzdosis von 37 bis 133 µg/min erhielten, zeigte sich eine höhere Rate an hämo-

dynamisch stabilen Patient*innen als bei der Gruppe, welche Adrenalin außerhalb dieses Bereichs erhielt.(139) In den sekundären Endpunkten, wie Veränderungen im SOFA-Score und schockfreiem Überleben konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.(139)

Eine Studie von Menich et al. vergleicht Vasopressin gegen Adrenalin bei Patient*innen mit septischem Schock, welche unter Noradrenalintherapie nicht den Ziel-MAD von 65 mmHg erreichten.(140) Diese erhielten entweder Vasopressin oder Adrenalin, um diesen zu erreichen.(140) Der primäre Endpunkt war das schockfreie Überleben der Patient*innen.(140) In den Ergebnissen zeigt sich, dass der primäre Endpunkt keinen Unterschied in den beiden Gruppen aufweist.(140) Zudem zeigen auch die Mortalitätsraten bei sieben- und 28-Tagen keinen Unterschied.(140)

5.4 Therapie mit nicht katecholen Pharmaka

In diesem Abschnitt werden aktuelle Studien zur hämodynamischen Therapie mit nicht katecholen Pharmaka vorgestellt.

5.4.1 Aktuelle Forschungsergebnisse zur Vasopressintherapie

Aktuelle Studien zur Verwendung von Vasopressin sowie zum Zeitpunkt der Anwendung und zur Reaktivität auf Vasopressin werden in den folgenden Absätzen vorgestellt. In Tabelle 5 wird ein Überblick über die in den folgenden Abschnitten vorgestellten Studien zur Vasopressintherapie gegeben. Zudem wird eine Übersicht über die Ergebnisse dargestellt. Wie in Tabelle 5 dargestellt wurde von den Autoren keine Auswertung hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität vorgenommen. Artikel und Kommentare, welche sich diskutierend mit der Vasopressintherapie befasst haben, werden aufgrund fehlender Vergleichbarkeit in dieser Tabelle nicht aufgeführt.

Tabelle 5: Auswertung der Studienergebnisse zur Vasopressintherapie hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität

Kurzfassung der analysierten Studie	Reduktion der 28-Tage-Mortalität	Andere Ergebnisse
Sacha et al. Einfluss der Höhe der Noradrenalinäquivalenzdosis bei Ansetzen von Vasopressin auf die Mortalität im Krankenhaus(143)	Nicht untersucht	<ul style="list-style-type: none"> • Je 10 µg/min Noradrenalin-Äquivalenzdosis zu Beginn der Vasopressintherapie erhöht sich die Mortalität im Krankenhaus um 20,7 % + • Linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Laktatwerts und der Mortalität im Krankenhaus bei Ansetzen der Vasopressintherapie
Jakowenko et al. Rolle des Katecholaminbedarfs und des Zeitpunktes der Vasopressinadministration auf die Reaktivität der Patient*innen gegenüber Vasopressin(144)	Nicht untersucht	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Einfluss des Timings von Vasopressin auf die Reaktivität • über 40 µg/min Noradrenalin-Äquivalentdosis geringeres Ansprechen auf Vasopressin • Mortalität auf der Intensivstation bei reaktiven Patient*innen niedriger
Schulz et al. Effekt von Vasopressin in unterschiedlichen Dosierungen auf die Mikrozirkulation(84)	Nicht untersucht	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Mikrozirkulation nur in subtherapeutischer Dosierung

5.4.1.1 Aktuelle Studien zur Verwendung von Vasopressin

In diesem Abschnitt werden Studien, welche sich mit der Verwendung von Vasopressin bei Patient*innen mit septischem Schock beschäftigen vorgestellt.

In einem Review berichteten Demiselle et al. über den Stand der Vasopressintherapie bei Patient*innen mit septischem Schock.(96) Die Autoren stellten fest, dass die Verwendung von Vasopressin bisher keine Verbesserung der Prognose im septischen Schock zeigen konnte.(96) Aber es konnte auch keine Unterlegenheit im Sinne des Effekts auf die Hämodynamik sowie keine erhöhten Raten an Nebenwirkungen festgestellt werden.(96) In verschiedenen Studien mit den Vasopressinanaloga Selepressin und Terlipressin, welche eine höhere Affinität zum V1-Rezeptor haben als zum V2-Rezeptor, konnte ebenfalls keine Verbesserung der 28-Tage-Mortalität festgestellt werden.(96) Die Autoren schlagen vor, Vasopressin früh bei Patient*innen mit Sepsis und niedrigem Blutdruck, aber ohne Hyperlaktämie mit oder ohne Noradrenalin anzusetzen.(96) Zusätzlich empfehlen diese eine Vasopressingabe, um die Katecholaminlast zu reduzieren und Nebenwirkungen vorzubeugen.(96)

5.4.1.2 Aktuelle Studien zum Zeitpunkt der Vasopressintherapie

In diesem Kapitel werden Studien vorgestellt, welche sich mit dem Zeitpunkt der Gabe von Vasopressin bei Patient*innen mit septischem Schock befassen haben.

In einer Studie von Sacha et al. wurde untersucht, welchen Einfluss die Katecholamindosis, der Laktatwert und der Zeitpunkt des Einsetzens des Schocks beim Ansetzen von Vasopressin auf die Mortalität der Patient*innen im Krankenhaus haben.(143) In die Studie wurden 1610 Patient*innen eingeschlossen, welche einen septischen Schock aufwiesen und zusätzlich zur Katecholamintherapie eine Vasopressininfusion erhielten.(143) Die Autoren stellen fest, dass sich pro 10 µg/min Noradrenalin-Äquivalenzdosis, welche die Patienten zu Beginn der Vasopressininfusion bereits erhielten, die Mortalität im Krankenhaus um 20,7 % erhöht.(143) Dies konnte bis zu einer Dosierung von 60 µg/min Noradrenalin-Äquivalenzdosis beobachtet werden.(143) Zusätzlich konnte ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Laktatwerts und der Mortalität im Krankenhaus bei Ansetzen der Vasopressininfusion gezeigt werden.(143)

In einem Artikel von Ammar et al., welcher sich ebenfalls mit dem Zeitpunkt der Vasopressintherapie befasst, berichten die Autoren über deren Sicht der Studienlage.(79) Dabei stellen diese heraus, dass die frühe Verwendung von Vasopressin für die Patient*innen einen Vorteil bringen könnte.(79) Der Effekt von Vasopressin könnte durch den Ausgleich des niedrigen Vasopressin-Spiegels, welcher kurz nach Einsetzen der Hypotension gemessen wurde, oder durch den Noradrenalin sparenden Effekt begründet sein.(79) Dadurch

wird der in Kapitel 3.2.7 beschriebene immunmodulatorische Effekt limitiert.(79) Ammar et al. stellten die Noradrenalin-Äquivalenzdosis als besseren Marker für das Ansetzen von Vasopressin heraus als den Laktatwert, da dieser immer verfügbar ist.(79) Zudem empfehlen die Autoren, mit der Vasopressingabe eher früher als später anzufangen, und zwar konkret, bevor die Noradrenalin-Äquivalenzdosis 15 µg/min übersteigt.(79)

Auch Guerci et al. beschäftigten sich mit der Frage, wann eine Gabe von Vasopressin bei Patient*innen im septischen Schock sinnvoll ist.(74) Diese beschrieben zwei unterschiedliche Therapieprofile, welche unterschiedliche Medikation und Dosierungen bedürfen.(74) Das eine stellt ein refraktäres Profil dar, bei welchem die Patient*innen eine exponentiell wachsende Menge an Noradrenalin benötigen.(74) Das andere ein kontrolliertes Profil, bei welchem die Noradrenalinosis bis zu einem Plateau ansteigt, aber nicht den toxischen Bereich erreicht.(74) Die Autoren beschreiben, dass es bei beiden Profilen zu einem Überschreiten der Noradrenalinosis von 0,5 µg/kg/min kommt, welche nach den SSC-Leitlinien eine Gabe von Vasopressin indiziert.(74) Die Notwendigkeit der Vasopressingabe wird aber von Guerci et al. in den beiden Profilen unterschieden.(74) Im refraktären Profil wird beschrieben, dass je früher Vasopressin den Patient*innen verabreicht wird, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Noradrenalinbedarf in die Höhe schießt.(74) Bei einem kontrollierten Profil könnte die Gabe von Vasopressin aber überflüssig sein.(74) Die Autoren stellen hier den Bedarf an weiteren Studien fest, in welchen insbesondere auf den Katecholaminbedarf geachtet werden sollte.(74)

5.4.1.3 Aktuelle Studien zur Reaktivität auf Vasopressin

In diesem Abschnitt werden aktuelle Studien vorgestellt, welche die Reaktivität von Patient*innen mit septischem Schock auf Vasopressin untersucht haben.

In einer multizentrischen retrospektiven Studie untersuchten Jakowenko et al. die Rolle des Katecholaminbedarfs und des Zeitpunktes der Vasopressinadministration auf die Reaktivität der Patient*innen gegenüber Vasopressin.(144) Die Reaktivität wurde als eine Verringerung des Katecholaminbedarfs um über 50 % bei gleichbleibendem MAD vier Stunden nach Beginn der Vasopressininfusion definiert.(144) Von 300 in die Studie eingeschlossenen Patient*innen haben 74 auf die Vasopressininfusion reagiert.(144) Es wurde kein Unterschied in der Anzahl reagierender Proband*innen gefunden, wenn die Infusion innerhalb oder nach vier Stunden nach Beginn der Katecholamintherapie angesetzt wurde.(144) Ab einem Bedarf von über 40 µg/min Noradrenalin-Äquivalentdosis zeigt sich eine signifikan-

te Häufung von Patient*innen, welche nicht auf Vasopressin reagieren.(144) Die Mortalität auf der Intensivstation und im Krankenhaus zeigte sich in der Studie bei den reaktiven Patient*innen signifikant niedriger als bei den nicht reaktiven Proband*innen.(144) Zusätzlich zeigt sich, dass bei zusätzlichem Gebrauch von Kortikosteroiden die Wahrscheinlichkeit der Vasopressinreaktivität abnimmt.(144)

5.4.1.4 Aktuelle Studie zum Einfluss von Vasopressin auf die Mikrozirkulation

In diesem Abschnitt wird eine aktuelle Studie vorgestellt, welche sich auf den Einfluss von Vasopressin auf die Mikrozirkulation bei Ratten mit septischem Schock bezieht.

In einer Tierstudie von Schulz et al. wurde der Effekt von therapeutischen sowie subtherapeutischen Dosierungen von Vasopressin auf die gastrointestinale Mikrozirkulation von Ratten untersucht.(84) Dabei wurden die Ratten in vier Gruppen aufgeteilt, in denen entweder eine milde oder eine schwerere Sepsis ausgelöst wurde, beziehungsweise welche entweder Placebo oder steigende Dosierungen von Vasopressin erhielten.(84) Nur Vasopressin in subtherapeutischen Dosierungen konnte einen die Mikrozirkulation verbessernden Effekt aufweisen.(84) Dieser Effekt konnte bei therapeutischen Dosierungen nicht nachgewiesen werden.(84)

5.4.2 Aktuelle Forschungsergebnisse zur Angiotensin II-Therapie

In diesem Kapitel werden Studien vorgestellt, welche sich mit der Anwendung von Angiotensin II bei Patient*innen mit septischem Schock beschäftigen. In Tabelle 6 wird ein kurzer Überblick über die Ergebnisse der in diesem Absatz ausgewerteten Studie gegeben. Aufgrund fehlender Vergleichbarkeit werden Artikel und Kommentare, welche ebenfalls in diesem Abschnitt analysiert werden, in Tabelle 6 nicht aufgeführt.

Tabelle 6: Auswertung der Studienergebnisse zur Angiotensin II-Therapie hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität

Kurzfassung der analysierten Studie	Reduktion der 28-Tage-Mortalität	Andere Ergebnisse
Bellomo et al. Post-hoc-Analyse der ATHOS-3 Daten hinsichtlich der Angiotensin II Therapie bezogen auf den vorliegenden Serumrenin-Spiegel(48)	Reduzierte 28-Tage-Mortalität bei Therapie mit Angiotensin II bei Serumreninwerten über 172,7 pg/ml	<ul style="list-style-type: none"> Keine weiteren Ergebnisse

In einer Post-hoc-Analyse der Studiendaten und Blutproben der ATHOS-3 Studie untersuchten Bellomo et al. die Serumkonzentrationen von Renin, Angiotensin I und Angiotensin II vor und drei Stunden nach Gabe von Angiotensin II.(48) Von den 321 zuvor eingeschlossenen Patient*innen konnten von 255 die Serumproben noch verwendet werden.(48) Bei 194 der 255 Proband*innen zeigten sich die Reninkonzentrationen über dem normalen Limit.(48) Sowohl in der Angiotensin II als auch in der Kontrollgruppe zeigten sich vergleichbare Serumreninspiegel.(48) Im Median lag das Serumrenin mit 172,7 pg/ml ungefähr dreimal höher als der Normalwert von 58,78 pg/ml in der gesamten Studienpopulation.(48) Im Gegensatz zu Patient*innen mit einem Serumreninspiegel unterhalb des Medians konnte bei den Proband*innen mit Werten über dem Median eine reduzierte 28-Tage-Mortalität bei Therapie mit Angiotensin II festgestellt werden.(48) Die Autoren schließen daraus, dass Renin ein guter Marker für eine Angiotensin II-Therapie bei Patient*innen mit katecholaminresistentem, vasodilatatorischem Schock sein könnte.(48)

Der bereits in den vorherigen Kapiteln erwähnte Artikel von Ammar et al. befasst sich ebenfalls mit der Anwendung von Angiotensin II bei Patient*innen im septischen Schock.(79) Diese berichten, dass durch Angiotensin II-Therapie in ein paar zugrunde liegenden Studien ein vasopressoreneinsparender Effekt gefunden wurde.(79) Wodurch dieser Effekt zustande kommt, ist jedoch noch unklar.(79) Zudem besteht der Hinweis auf eine Gruppe von Patient*innen, welche eine Störung des RAAS aufweisen und bei welchen Angiotensin II eine sehr gute Wirkung zeigt.(79) Dies wird mit einer Insuffizienz im ACE erklärt, was in Kapitel 3.2.4 näher beschrieben ist.(79) Die Autoren sehen hier in der Angiotensin II-Gabe bei diesen Patient*innen eine Möglichkeit die Mortalität des septischen Schocks zu verbessern.(79)

Auch der Artikel von Jozwiak beschäftigt sich mit der Anwendung von Angiotensin II bei Patient*innen mit septischem Schock.(98) Dieser berichtet, dass Studien generell gezeigt haben, dass Angiotensin II den Blutdruck steigert.(98) Besonders hoch erweist sich dieser Effekt bei Patient*innen mit refraktärem Schock.(98) Zusätzlich zeigen Dosierungen von zwei bis zehn ng/kg/min Angiotensin II einen katecholaminsparenden Effekt.(98) Der Autor fasst zusammen, dass post-hoc-Analysen der ATHOS-3 Studie verschiedene Punkte ergeben haben, in welchen Patient*innen am meisten von einer Angiotensin II-Therapie profitieren.(98) Dies trifft vor allem auf Patient*innen zu, welche schwer betroffen sind und einen relativen Angiotensin II-Mangel aufweisen sowie deutlich erhöhten Reninwerte haben oder einem dialysebedürftigem, akutem Nierenversagen unterliegen.(98) Bei der als letztes genannten Gruppe konnte sogar eine reduzierte Mortalität festgestellt werden.(98) Jozwiak stellt heraus, dass es noch dringenden Bedarf an Studien gibt, welche sich mit der Dosierung und dem am besten geeigneten Patient*innen-Kollektiv für Angiotensin II im septischen Schock beschäftigen.(98)

In einem Bericht über das Management der Sepsis für Nephrologen von Patel et al. stellen diese heraus, dass sie Angiotensin II nicht empfehlen, wenn ein potentiell verringertes Herzschlagvolumen vorliegt.(92) Dies wird damit begründet, dass Angiotensin II nur einen vasokonstriktiven, aber keinen inotropen Effekt aufweist.(92) Eine Einsatzmöglichkeit als zusätzlicher Vasopressor wird von den Autoren beim refraktären septischen Schock gesehen.(92) Diese Empfehlung ähnelt den Aussagen der bisher vorgestellten Studien zum Thema Anwendung von Angiotensin II in diesem Kapitel.

5.4.3 Einfluss der adäquaten Antibiose auf die Hämodynamik

In diesem Abschnitt wird eine Studie, welche den Effekt einer adäquaten antibiotischen Therapie auf die Hämodynamik bei Patient*innen mit septischem Schock untersucht hat, vorgestellt. In Tabelle 7 werden die Ergebnisse der in diesem Abschnitt ausgewerteten Studie kurz dargestellt und hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität sowie anderer relevanter Ergebnisse ausgewertet.

Tabelle 7: Auswertung der Studienergebnisse zur adäquaten antibiotischen Therapie hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität

Kurzfassung der analysierten Studie	Reduktion der 28-Tage-Mortalität	Andere Ergebnisse
Lee et al. Effekt des Timings einer adäquaten antibiotischen Therapie auf die Länge der hypotensiven Periode sowie deren Einflüsse auf die Mortalität(145)	Mit jeder Stunde bis zur Antibiose steigt die 30-Tage-Mortalitätsrate um 0,8 %	<ul style="list-style-type: none"> Mit jeder Stunde bis zur Antibiose steigt die Länge der hypotensions Periode um 1,1 %

Auch die antimikrobielle Therapie hat Einfluss auf die hämodynamische Stabilität von Patient*innen im septischen Schock.(145) Lee et al. untersuchten in einer im August 2020 erschienen Studie den Effekt des Timings einer adäquaten antibiotischen Therapie auf die Länge der hypotensiven Periode sowie deren Einflüsse auf die Mortalität.(145) Die Studie umfasst 888 Proband*innen in drei Kliniken in Taiwan, welche über eine vierjährige Zeitspanne retrospektiv evaluiert wurden.(145) Patient*innen mit Bakteriämie und initialer schwerer Sepsis oder septischem Schock wurden in die Studie eingeschlossen.(145) Die Auswertung der Studiendaten zeigte eine positive Korrelation zwischen der Zeit, bis eine adäquate Antibiose gegeben wurde und der Länge der hypotensiven Phase nach Gabe der adäquaten Antibiose.(145) Mit einer multivariaten Regression identifizierten Lee et al. unter anderem die Zeit bis zur adäquaten Antibiose und die Zeit der hypotensiven Periode jeweils als unabhängige Faktoren für die 30-Tage-Mortalität.(145) Mit jeder Stunde bis zur Antibiose steigt die 30-Tage-Mortalitätsrate um 0,8 % sowie um 1,1 % bei der hypotensions Periode nach adäquater Antibiose.(145) Durch diese Ergebnisse empfehlen die Autoren der Studie eine möglichst frühe adäquate antibiotische Therapie bei Patient*innen mit Bakteriämie und schwerer Sepsis oder septischem Schock.(145) Zusätzlich stellen sie eine Verbindung zwischen schneller Antibiose und kürzerer Zeitspanne in Hypotension her.(145)

5.4.4 Der Effekt von Kortikosteroiden auf die Hämodynamik

In diesem Kapitel werden Studien vorgestellt, welche sich mit der Anwendung von Kortikosteroiden im septischen Schock beschäftigen. In Tabelle 8 wird ein kurzer Überblick über die in diesem Abschnitt analysierten Studien gegeben und eine Auswertung hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität sowie anderer Studienergebnisse dargestellt. Da die Autoren der analysierten Studien die 28-Tage-Mortalität nicht berücksichtigt haben, konnten nur andere Ergebnisse erzielt werden, welche in den nachfolgenden Kapiteln mit den Empfehlungen der SSC-Leitlinie 2021 verglichen und diskutiert werden. Artikel und Kommentare, welche sich diskutierend mit der Kortikosteroidtherapie auseinandersetzen, wurden aufgrund fehlender Vergleichbarkeit nicht in dieser Tabelle aufgeführt.

Tabelle 8: Auswertung der Studienergebnisse zur Kortikosteroidtherapie hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität

Kurzfassung der analysierten Studie	Reduktion der 28-Tage-Mortalität	Andere Ergebnisse
Park et al. Tierstudie zu unterschiedlichen Dexamethason Dosierungen bei einer Stunde nach Sepsis Induktion hinsichtlich der Mortalität(146)	Nicht untersucht	<ul style="list-style-type: none"> • Ratten mit schwerer Sepsis zeigten einen Überlebensvorteil bei Behandlung mit 0,1 und 0,2 mg/kg Dexamethason gegenüber der 5 mg/kg Gruppe • Überlebensvorteil bei Gabe von Dexamethason eine Stunde nach Sepsisinduktion gegenüber 25 Stunden nach Sepsisinduktion
Zhang et al. Sicherheit und Wirksamkeit von Kortikosteroiden(147)	Nicht untersucht	<ul style="list-style-type: none"> • 200 bis 400 mg Hydrokortison pro Tag für vier bis sieben Tage sind für Patient*innen mit Sepsis vorteilhaft

<p>Tilouche et al. Vergleich einer kontinuierlichen mit einer intermittierenden Hydrokortisongabe(148)</p>	<p>Nicht untersucht</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Mortalitätsunterschiede zwischen den Gruppen • 50 mg Boli alle sechs Stunden führten schneller zum Absetzen vasopressiver Medikation
<p>Ragoonanan et al. Vergleich der Gabe von Hydrokortison vor und nach zwölf Stunden nach Ansetzen von Vasopressoren(149)</p>	<p>Nicht untersucht</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hydrokortison innerhalb von zwölf Stunden führte zum schnelleren Absetzen vasopressiver Medikation, sowie kürzeren Zeit auf der Intensivstation und im Krankenhaus
<p>Sacha et al. Einfluss des Zeitpunktes der Hydrokortisongabe auf das Überleben und die Zeit, welche die Patient*innen vasopressiven Medikamente benötigten(150)</p>	<p>Nicht untersucht</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hydrokortisongabe zwischen null und sechs Stunden nach Einsetzen des Schocks führte zu weniger Tagen an denen Vasopressoren benötigt wurden sowie einer geringeren Mortalität auf der Intensivstation verglichen mit Hydrokortisongabe nach über 48 Stunden

In einer Studie von Park et al. wurden Ratten untersucht, in welchen moderate oder schwere Sepsis ausgelöst wurde und welche in ihren Gruppen eine Stunde nach Sepsisinduktion mit entweder 0,1, 0,2 oder 5 mg/kg Dexamethason behandelt wurden.(146) Die Ratten mit schwerer Sepsis zeigten einen Überlebensvorteil bei Behandlung mit 0,1 und 0,2 mg/kg Dexamethason gegenüber der 5 mg/kg-Gruppe, während in der Gruppe mit moderater Sepsis kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte.(146) Zudem wurde gezeigt, dass die Initiation bei einer Stunde nach Sepsisinduktion einen Überlebensvorteil gegenüber einer Gabe 25 Stunden nach Sepsisinduktion mit sich bringt.(146) Die Autoren empfehlen, die frühe Gabe von 0,2 mg/kg Dexamethason in klinischen Studien zu testen.(146)

Eine Meta-Analyse von Zhang et al. beschäftigte sich ebenfalls mit der Sicherheit und Wirksamkeit von Kortikosteroiden.(147) Diese schließt 35 randomisiert kontrollierte Studien ein, in welchen Kortikosteroide an Patient*innen mit Sepsis untersucht wurden.(147) Die Autoren fassen als Ergebnis zusammen, dass eine Verwendung von 200 bis 400 mg Hydrokortison pro Tag für vier bis sieben Tage für Patient*innen mit Sepsis vorteilhaft sei.(147)

Tilouche et al. verglichen eine kontinuierliche mit einer intermittierenden Hydrokortisongabe.(148) Dafür teilten die Autoren 70 Patient*innen mit septischem Schock in zwei Gruppen auf.(148) Die einen erhielten 200 mg Hydrokortison am Tag als kontinuierliche Infusion, die anderen erhielten dies als 50 mg Boli alle sechs Stunden.(148) Die Hydrokortisongabe wurde beendet, wenn keine vasoaktiven Substanzen mehr verabreicht wurden, oder nach sieben Tagen.(148) In der Bolusgruppe zeigt sich ein signifikant höherer Anteil an Patient*innen, mit 66 % gegenüber 35 %, welche an Tag sieben keine Vasopressoren mehr benötigten.(148) Unterschiede in der Mortalität zwischen den beiden Studiengruppen konnten aber nicht festgestellt werden.(148)

Ragoonanan et al. untersuchten nicht die Art der Gabe wie Tilouche et al., sondern den zeitlichen Aspekt und dessen Einfluss auf Patient*innen mit septischem Schock.(149) Dafür legten diese eine retrospektive multizentrische Studie an, in welcher sie 198 Patient*innen mit septischem Schock, die Vasopressoren und niedrig dosiertes Hydrokortison erhielten, in zwei Gruppen aufteilten.(149) Bei den Proband*innen der einen Gruppe wurde Hydrokortison innerhalb von zwölf Stunden nach Gabe von Vasopressoren zusätzlich verabreicht.(149) In der anderen Gruppe vergingen mindestens zwölf Stunden bis zur Administration von Hydrokortison.(149) Als primären Endpunkt wurde die Zeit bis zum Absetzen der vasopressiven Medikation gewählt.(149) Zusätzlich wurde die Mortalität im Krankenhaus und die Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation sowie im Krankenhaus ausgewertet.(149) In den Ergebnissen zeigt sich, dass die Gruppe, welche Hydrokortison innerhalb von zwölf Stunden erhielt, sowohl schneller keine vasopressive Medikation mehr benötigte als auch eine kürzere Zeit auf der Intensivstation und im Krankenhaus verbrachte.(149) In der Mortalitätsrate zeigt sich zwischen den beiden Studiengruppen kein Unterschied.(149)

Sacha et al. untersuchten ebenfalls in einer retrospektiven Studie mit 1470 Patient*innen mit septischem Schock den Einfluss des Zeitpunktes der Hydrokortisongabe auf das Überleben und die Zeit, welche diese vasopressiven Medikamente erhielten.(150) Dafür teilten diese die Patient*innen in fünf Gruppen auf.(150) Dies erfolgte nach einer Zeitspanne von

null bis sechs, sechs bis zwölf, zwölf bis 24, 24 bis 48 und über 48 Stunden nach Einsetzen des septischen Schocks.(150) Verabreicht wurde Hydrokortison als intravenöse Bolustherapie mit Gesamtdosierungen von 50 oder 100 mg.(150) Patient*innen, welche Hydrokortison früher erhielten, waren von Beginn an schwerer erkrankt als Patient*innen, welche erst später Hydrokortison erhielten.(150) Die Gruppe, welche Hydrokortison zwischen null und sechs Stunden nach Einsetzen des Schocks erhielt, zeigte weniger Tage an denen sie Vasopressoren benötigte sowie eine geringere Mortalität auf der Intensivstation im Vergleich mit der Gruppe, welche erst nach über 48 Stunden Hydrokortison erhielt.(150) Zusammenfassend empfehlen die Autoren bei septischem Schock mit Bedarf an Vasopressoren innerhalb von zwölf Stunden Hydrokortison einzusetzen.(150)

Vandewalle und Libert diskutieren in ihrem Artikel ebenfalls die Rolle von Glukokortikoiden bei Patient*innen mit septischem Schock.(56) Diese beschreiben, dass Glukokortikoiden vor allem auf die am schwersten erkrankten Patient*innen einen positiven Effekt haben.(56) Durch die niedrigen Kosten und geringen Nebenwirkungen bei einer Therapielänge von sieben Tagen sehen die Autoren es als wahrscheinlich an, dass eine niedrig dosierte Glukokortikoidtherapie in der zukünftigen Therapie des septischen Schocks eine Rolle spielen wird.(56)

6 Vergleich der Studien mit den Leitlinien

In diesem Kapitel werden die aktuellen Empfehlungen der SSC-Leitlinien 2021, die in Kapitel 5.1 vorgestellt wurden, mit den Ergebnissen aktueller Studien, welche in den Kapiteln 5.2 bis 5.4 vorgestellt wurden, verglichen.

6.1 Vergleich, die Flüssigkeitstherapie betreffend

In diesem Kapitel werden die im vorherigen Kapitel aufgeführten Studien zur Flüssigkeitstherapie mit den aktuellen Empfehlungen der SSC-Leitlinie verglichen.

Die Studie von Wang et al. unterstützt die Aussage der SSC-Leitlinie dahingehend, dass die dynamische Steuerung der Flüssigkeitstherapie mittels PiCCO eine Mortalitätsreduktion gegenüber der Steuerung über den zentralvenösen Druck zeigt. Auch bei den Tagen auf der Intensivstation sowie der Länge der maschinellen Beatmung zeigte sich die PiCCO-Gruppe überlegen. Nur in der Menge des gegebenen Volumens konnte kein Unterschied zwischen den Studiengruppen gezeigt werden. Insgesamt unterstützt die Studie die Empfehlung der Leitlinie.

In der Studie von Luo et al. zeigte sich eine weitere Verbesserung bei den Tagen auf der Intensivstation sowie an der maschinellen Beatmung durch Nutzung der transthorakalen Echokardiographie. Auch diese unterstützt die Empfehlung der dynamischen Steuerung der Flüssigkeitstherapie. Den Ergebnissen zur Folge ist die transthorakale Echokardiographie der PiCCO in den zuvor genannten Punkten sogar überlegen. In der Mortalität sowie der Menge an gegebenen Vasopressoren lässt sich kein Unterschied zwischen den beiden Methoden feststellen.

Die SSC-Leitlinie führt als eine der empfohlenen dynamischen Messmethoden die Echokardiographie auf. Diese wird durch die Studie von Dai et al. als gleichwertig zur PiCCO in der Detektion von Flüssigkeitsreaktiven Patient*innen gewertet und unterstützt daher ebenfalls die Empfehlung der SSC.

Auch die Vena Cava Inferior Variabilität, welche durch He et al. untersucht wurde, zeigte sich der statischen Vergleichsgröße durch weniger Tage an der maschinellen Beatmung überlegen sowie durch weniger Volumenbedarf und weniger Lungenödemen. Neben der die Leitlinie unterstützenden Aussage, dass dynamische Messmethoden zu bevorzugen sind, stellt diese Studie mit der sonographischen Messung der Vena Cava Inferior Variabilität auch eine weitere Methode vor, welche nicht in den SSC-Leitlinien erwähnt wird.

6.2 Vergleich, die Albumintherapie betreffend

In diesem Abschnitt werden die in Kapitel 5 vorgestellten Studien zur Therapie von Patient*innen mit septischem Schock mit den SSC-Leitlinien verglichen.

Bezüglich der Albumintherapie nutzten Flannery et al. eine 25 %-Albumininfusion, welche gegenüber der Vergleichsgruppe weniger Tage ohne maschinelle Beatmung und weniger Tage außerhalb der Intensivstation zeigte. Ein Minderbedarf an Vasopressoren sowie eine Verbesserung der Mortalität konnte nicht nachgewiesen werden. Dies deckt sich nicht mit der Aussage der SSC-Leitlinien, welche Albumin aufgrund des blutdruckerhöhenden Effekts bei großer Volumengabe empfehlen. In dieser Studie zeigt die Albumin-Gabe ein schlechteres Ergebnis als die Behandlung ohne Albumin, was der Empfehlung widerspricht. Die Vergleichbarkeit zwischen der Studie und den SSC-Leitlinien ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da die Leitlinien keine Albuminkonzentration in deren Empfehlung angeben und die Nebenwirkungen in anderen Konzentrationen anders ausfallen könnten.

Maiwall et al. nutzten hingegen eine 20 %-Albumininfusion und konnten den blutdrucksteigernden Effekt, welcher durch die Leitlinien angegeben wurde, bestätigen. Im Gegen-

satz zu Plasmalyte, welcher als Vergleichspartner in dieser Studie dient, zeigte Albumin deutlich mehr Nebenwirkungen. Plasmalyte wird durch die SSC-Leitlinien nicht erfasst, zeigt in der in dieser Arbeit beschriebenen Studie aber auch ein signifikant geringeres Ausmaß an Blutdrucksteigerungen. In der Mortalität konnte kein Unterschied festgestellt werden.

6.3 Vergleich zur Art der Flüssigkeit

In diesem Abschnitt werden die in Kapitel 5 vorgestellten Studien, welche sich mit der Art der Flüssigkeit, welche zur Therapie von Patient*innen mit septischem Schock verwendet wird, mit den SSC-Leitlinien verglichen.

Zum Thema Art der Flüssigkeit sind sich die Autoren Best und Jabaley sowie Patel et al. einig, was die Empfehlung der balanciert kristalloiden Lösungen angeht. Zudem raten ebenfalls beide von einer Verwendung von 0,9 % Kochsalzlösung ab. Beide Aussagen decken sich mit den Leitlinien und stützen daher die Empfehlungen der SSC.

6.4 Vergleich der Vasopressorenstudien mit Schwerpunkt Noradrenalin mit der SSC-Leitlinie

In diesem Abschnitt werden die in Kapitel 5 vorgestellten Studien, welche sich mit der Noradrenalintherapie bei Patient*innen mit septischem Schock beschäftigen, mit den aktuellen SSC-Leitlinien verglichen.

Der Zeitpunkt der Noradrenalingabe wird in den Leitlinien nicht genauer angegeben. Die Studien von Black et al. sowie von Ospina-Tascón et al. zeigen einen signifikanten, positiven Effekt bei einer frühen Gabe von Noradrenalin. Dieser Effekt bezieht sich sowohl auf die Veränderung des SOFA-Scores als auch auf eine Reduktion der 28-Tage-Mortalität beziehungsweise die Reduktion des Flüssigkeitsbedarfs in der Studie von Ospina-Tascón et al. Auch der Artikel von Shi et al. kommt zum selben Ergebnis wie die beiden zuvor genannten Studien.

Auch bei der Dosierung von Noradrenalin sind keine genaueren Angaben in der SSC-Leitlinie zu finden. Die Studien von Wieruszewski und Khanna sowie von Roberts et al. zeigen aber, dass die steigende Katecholaminlast sowie eine hohe Noradrenalin-Äquivalenzdosis mit einer schlechten Prognose beziehungsweise steigender Mortalität korrelieren. Als Gegenmaßnahme gegen die steigende Katecholamindosis wurde von der SSC

die Empfehlung der zusätzlichen Vasopressingabe aufgestellt. Diese wirkt den Nebenwirkungen von Noradrenalin, wie zum Beispiel den Herzrhythmusstörungen entgegen und wird daher von den Studien von Wieruszewski et al. und Wieruszewski und Khanna unterstützt. Die Studie von Roberts et al. empfiehlt zudem ein Therapieschema, in dem früh hohe und spät niedrige Dosierungen von Katecholaminen gegeben werden. Dies führt in dieser Studie zu einer Reduktion der Mortalität. Shi et al. zeigen zudem, dass frühe Gaben von Noradrenalin zu einer insgesamten Reduktion der Katecholaminmenge führen.

Der Einfluss von Noradrenalin auf das Immunsystem ist ein weiterer Punkt, welcher noch keine Beachtung in den SSC-Leitlinien findet. Nach der Studie von Stolk et al. hat Noradrenalin einen signifikanten Effekt auf die Mediatoren des Immunsystems und zeigt Veränderungen, welche mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind. Eventuell wird auch dieses Thema in Zukunft in weiteren Leitlinien Beachtung finden.

6.5 Vergleich der Adrenalinstudien mit den SSC-Leitlinien

In diesem Abschnitt werden die in Kapitel 5 vorgestellten Studien, welche sich mit der Adrenalintherapie im septischen Schock beschäftigt haben, mit den SSC-Leitlinien verglichen.

Die Studie von Ammar et al. definiert einen Bereich der Noradrenalin-Äquivalenzdosis in welchem die größte Rate an hämodynamisch stabilen Patient*innen mit einer zusätzlichen Gabe von Adrenalin erreicht wurde. Im Vergleich mit den SSC-Leitlinien wird hier der explizite Dosisbereich von 37 bis 133 $\mu\text{g}/\text{min}$ definiert. Die Leitlinien empfehlen hingegen ein Verabreichen bei bestehender Vasopressin- und Noradrenalintherapie ohne Erreichen einer hämodynamischen Stabilität. Die Relevanz dieses Befundes muss in weiteren Studien im Vergleich mit der empfohlenen Therapiestrategie aus den SSC-Leitlinien 2021 noch untersucht werden.

Von den SSC-Leitlinien wird Vasopressin als erste Wahl des zweiten Vasopressors zu Noradrenalin empfohlen. Die Studie von Menich et al. vergleicht Adrenalin mit Vasopressin als Kombination mit laufender Noradrenalintherapie, welche keinen Unterschied hinsichtlich der Mortalität aufweist. Nach dieser Studie ist Adrenalin dem Vasopressin gleichwertig. Dies zeigt eine weitere Möglichkeit neben Vasopressin die Noradrenalintherapie zu erweitern.

6.6 Vergleich der Studien zur Vasopressintherapie mit den SSC-Leitlinien

In diesem Abschnitt werden die in Kapitel 5 vorgestellten Studien, welche sich mit der Vasopressintherapie bei Patient*innen mit septischem Schock beschäftigt haben, mit den SSC-Leitlinien verglichen.

Die Leitlinien empfehlen aktuell eine Verwendung von Vasopressin als zusätzliche Therapie bei einer Noradrenalin-Dosis von 0,25 bis 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Die Therapie mit Vasopressin ist also rein abhängig von der Dosis der Noradrenalintherapie. Sacha et al. untersuchten in einer Studie den Einfluss der Katecholamindosis, des Laktatwertes und des Zeitpunktes des Ansetzens von Vasopressin auf die Mortalität im Krankenhaus. Die Ergebnisse zeigen, dass die Mortalität mit steigender Noradrenalin-Äquivalenzdosis steigt. Dies bezieht sich im Vergleich mit den SSC-Leitlinien, also nicht nur auf das Noradrenalin, sondern auch auf alle anderen blutdrucksteigernden Medikamente. Zusätzlich steigt die Mortalität mit steigendem Laktatwert bei Ansetzten des Vasopressins. Dieser Faktor findet in den Leitlinien keine Beachtung. Sowohl die Noradrenalin-Äquivalenzdosis als auch der Laktatwert als Marker für das Ansetzten von Vasopressin wurden von Ammar et al. ebenfalls beschrieben. Diese stellten heraus, dass die Noradrenalin-Äquivalenzdosis der bessere Wert zur Steuerung der Vasopressintherapie ist, da er immer verfügbar ist. Zudem empfehlen Ammar et al., Vasopressin bereits bei einer Noradrenalin-Äquivalenzdosis von 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ anzusetzen.

Guerci et al. unterscheiden die Notwendigkeit der Vasopressingabe nicht anhand der Noradrenalin-Dosis, sondern anhand des refraktären oder kontrollierten Verlaufspröfils. Dies macht die Therapie zwar unabhängig von der Noradrenalin-Dosis, aber es fehlen Kriterien zur Unterscheidung der beiden Profile vor dem Eintreten des Anstiegs des Katecholaminbedarfs. Daher kann diese Herangehensweise erst für die Leitlinien verwendet werden, wenn weitere Ergebnisse hinsichtlich der Unterscheidung dieser Profile vorliegen.

Ein weiterer Faktor, welcher bislang nicht in den Leitlinien zu finden ist, wird durch die Studie von Jakowenko et al. besprochen. Diese untersuchten die Reaktivität von Patient*innen mit septischen Schock auf Vasopressin und dessen Einfluss auf die Mortalität. Die Reaktivität betreffend zeigte sich, dass Patient*innen bei einer Noradrenalin-Äquivalenzdosis von über 40 $\mu\text{g}/\text{min}$ sowie bei einer Kortikosteroidtherapie ein verringertes Ansprechen auf Vasopressin aufweisen. Bei der Reaktivität zeigte sich aber eine Verringerung der Intensivstations- und Krankenhausmortalität. Besonders reaktiv zeigten sich

Patient*innen, wenn die Therapie mit Vasopressin bei niedriger Noradrenalin-Äquivalenzdosis und ohne Kortikosteroidtherapie begonnen wurde.

Der Effekt der vasopressiven Medikation auf die Mikrozirkulation findet in den Leitlinien kaum Beachtung, da die Auswirkungen und die Möglichkeiten die Mikrozirkulation zu beeinflussen noch nicht ausreichend erforscht sind. Schulz et al. konnten aber im Tierversuch einen positiven Effekt von subtherapeutischen Dosierungen von Vasopressin auf die Mikrozirkulation bei Ratten mit septischem Schock zeigen. Die Auswirkungen dieser Therapie auf den Menschen müssen erst noch im Rahmen von weiteren Studien untersucht werden. Dies gilt ebenso für die Relevanz in Bezug auf die Leitlinien.

6.7 Vergleich der Studien zur Angiotensin II-Therapie mit den SSC- Leitlinien

In diesem Abschnitt werden die in Kapitel 5 vorgestellten Studien, welche sich mit dem Thema der Angiotensin II-Therapie bei Patient*innen mit septischem Schock beschäftigt haben, mit den aktuellen SSC-Leitlinien verglichen.

Angiotensin II wird von der SSC in ihren Leitlinien als Zweitlinientherapeutikum nach Noradrenalin eingestuft und findet weiter keine Erwähnung für die Therapie von Patient*innen mit septischem Schock. Ammar et al. befassten sich mit der Anwendung von Angiotensin II bei diesen Patient*innen und stellten die Hypothese auf, dass Angiotensin II bei ACE insuffizienten Patient*innen einen möglichen positiven Effekt auf die Mortalität haben könnte. Bellomo et al. fand heraus, dass Patient*innen mit einem Serum-Reninwert über 172,7 pg/ml, welche mit Angiotensin II therapiert wurden, eine geringere 28-Tage-Mortalität aufweisen als ohne diese Therapie. Hinsichtlich dieser Überlegung schreibt Jozwiak in seinem Artikel, dass Patient*innen vor allem von einer Angiotensin II Therapie profitieren, wenn sie einen relativen Angiotensin II Mangel aufweisen, ein erhöhtes Serum Renin vorliegt und bei einem dialysepflichtigen akutem Nierenversagen. Bei Letzteren zeigte sich sogar eine Verringerung der Mortalität, wenn diese mit Angiotensin II therapiert wurden. In Bezug auf zukünftige Leitlinien geben die Studien damit eine Richtung vor, bei welchen Patienten eine Angiotensin II-Therapie sinnvoll sein könnte. Zudem zeigt eine Dosierung von zwei bis zehn ng/kg/min Angiotensin II einen katecholaminsparenden Effekt.

Gegen die Verwendung von Angiotensin II spricht ein verringertes Herzschlagvolumen, wie Patel et al. berichten. Auch dadurch wird die Therapie mit Angiotensin II weiter eingeschränkt.

Mit den in diesem Abschnitt genannten Punkten, das Angiotensin II betreffend, beschäftigt sich die Forschung aktuell und geht damit über den Inhalt der Leitlinie hinaus.

6.8 Vergleich der Studien zur Kortikosteroidgabe mit den aktuellen SSC-Leitlinien

In diesem Abschnitt werden die in Kapitel 5 vorgestellten Studien, welche sich mit der Kortikosteroidtherapie bei Patient*innen im septischen Schock beschäftigt haben, mit den aktuellen Leitlinien der SSC gegenübergestellt.

Verglichen mit der Leitlinie untersucht die Studie von Park et al. eine Kortikosteroidtherapie, welche abhängig vom Körpergewicht und nicht als feste Einmaldosis verabreicht wird. Dadurch, dass diese Studie an Tieren durchgeführt wurde, empfehlen die Autoren aufgrund ihrer Ergebnisse eine Dosis von 0,2 mg/kg am Menschen zu testen. Zudem wird in der Studie kein Hydrokortison, wie in den aktuellen Leitlinien, sondern Dexamethason verwendet. Bei den Ratten mit schwerer Sepsis in der Studie konnte bei einer Dosis von 0,1 und 0,2 mg/kg Körpergewicht Dexamethason ein Überlebensvorteil festgestellt werden. Zudem konnte ein Überlebensvorteil gezeigt werden, wenn die Gabe bereits eine Stunde nach Beginn der Sepsis stattgefunden hat.

Die Meta-Analyse von Zhang et al. unterstützt die Empfehlung der SSC, indem diese zusammenfassend eine Hydrokortisontherapie mit 200 bis 400 mg pro Tag für vier bis sieben Tage als vorteilhaft für Patient*innen mit Sepsis beschreiben. Diese Zeitspanne wird auch von Vandewalle und Libert empfohlen. Eine Begrenzung der Zeitspanne ist derzeit in den SSC-Leitlinien nicht zu finden und könnte in Zukunft eine zusätzliche Vorgabe werden.

Tilouche et al. untersuchte das Therapieschema von Hydrokortison und konnte einen höheren Anteil an Patient*innen, welche an Tag sieben keine Vasopressoren mehr benötigten, bei dem nicht kontinuierlichen Ansatz feststellen. Im Vergleich mit den Leitlinien der SSC zeigt sich hier der diskontinuierliche Ansatz gegenüber dem kontinuierlichen überlegen.

Den zeitlichen Aspekt betreffend fand Ragoonanan et al. heraus, dass eine Hydrokortisongabe innerhalb von zwölf Stunden einer späteren Verabreichung hinsichtlich der Länge des Vasopressorenbedarfs überlegen ist. Im Unterschied zur Leitlinie ist diese Gabe nicht an eine Dosis der Vasopressoren gekoppelt und hat auch keine Beschränkung zur Initiation

der vasopressiven Medikation hin. Dieser Sachverhalt wird so ebenfalls von der Studie von Sacha et al. dargestellt und schließt ebenfalls daraus, dass eine Gabe innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Beginn der Vasopressorengabe vorteilhaft ist.

6.9 Vergleich der Studienlage zur Antibiose mit den aktuellen SSC-Leitlinien

In diesem Abschnitt wird auf die in Kapitel 5 vorgestellte Studie zur adäquaten Antibiose mit Einfluss auf die Hämodynamik bei Patient*innen mit septischen Schock eingegangen und dies in Bezug zu den Leitlinien der SSC gesetzt.

Die frühe adäquate Antibiose wird in den Leitlinien bis jetzt wegen ihrer antimikrobiellen Wirkung empfohlen. Diese Aussage unterstützt die Studie von Lee et al., fügt dem aber noch einen weiteren Grund hinzu. Diese Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen schneller Antibiose und kürzerer Zeitspanne der Hypotension sowie geringerer 30-Tage-Mortalität.

7 Diskussion

Abschließend werden verschiedene Schlüsse aus den in Kapitel 6 vorgestellten Ergebnissen in Bezug auf die SSC-Leitlinien 2021 gezogen und diskutiert, welche Ergebnisse in die Leitlinien aufgenommen werden könnten und wo noch Forschungsbedarf besteht. Dies erfolgt wieder in derselben Reihenfolge wie in Kapitel 5 und 6.

Flüssigkeitstherapie

Die Flüssigkeitstherapie betreffend unterstützen die neueren Studien die Empfehlungen der Leitlinie. Die Studie zur Anwendung der PiCCO als dynamische Messmethode zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie zeigt eine Überlegenheit gegenüber dem zentralvenösen Blutdruck seitens der 28-Tage-Mortalität der Patient*innen. Dies bestärkt die Aussage der Leitlinien, dass eine dynamische Steuerung der Flüssigkeitstherapie der Statischen zu bevorzugen ist. Der Vergleich der PiCCO mit der transthorakalen Echokardiographie, welche ebenfalls eine Möglichkeit zur dynamischen Steuerung der Flüssigkeitstherapie darstellt, zeigt ähnliche Ergebnisse in der 28-Tage-Mortalität und der Menge an gegebenen Vasopressoren, wodurch nach den in dieser Arbeit ausgewerteten Studien keine Bevorzugung einer der Methoden objektiv zu empfehlen ist. Die Studie zur Steuerung der Flüssigkeitsgabe über die Vena Cava Inferior Variabilität zeigt, dass die Patient*innen weniger Volumen benötigten, weniger Zeit an der mechanischen Beatmung verbrachten und weniger Lungenödeme aufwiesen als die Vergleichsgruppe. Die Vena Cava Inferior Variabilität stellt ebenfalls eine dynamische Messmethode da. Um eine konkrete Empfehlung dieser Methode auszusprechen, bedarf es weiteren Studien, welche sich mit dem Vergleich dieser Methode zu den aktuell Empfohlenen beschäftigen.

Auch die Empfehlung der Leitlinie zu balanciert kristalloiden Lösungen zur Volumensubstitution deckt sich mit den neueren, in dieser Arbeit diskutierten, Studien. Die Art der Infusionslösung betreffend ergeben sich somit keine Ansätze für eine potenzielle Anpassung der Leitlinie.

In den analysierten Studien zur Albumintherapie zeigt sich, dass eine niedrigere Albuminkonzentration von 20 % weniger Nebenwirkungen aufweist als eine höhere Konzentration von 25 %. Die Leitlinie gibt derzeit keine Empfehlung hinsichtlich der Konzentration der Albuminlösung an. Eine Konkretisierung dieses Aspekts sollte in weiteren Forschungsarbeiten geschehen, um eine nebenwirkungsarme Versorgung der Patient*innen zu gewährleisten. Die genaue Albuminkonzentration kann bei Bestätigung des in dieser Arbeit be-

schriebenen Ergebnisses Inhalt zukünftiger Leitlinien werden. Plasmalyte zeigt in der analysierten Studie zwar noch weniger Nebenwirkungen als eine 20 %ige Albuminlösung aber auch weniger Wirkung in Form von steigendem Blutdruck. Bezogen auf die 28-Tage-Mortalität konnte kein Unterschied zwischen den beiden Medikamenten festgestellt werden. Die Gabe von Plasmalyte benötigt ebenfalls weitere Forschung, um die Wirkung für die Patient*innen bei weiterhin geringen Nebenwirkungen zu optimieren. Eine Aufnahme von Plasmalyte als Alternative bei geringer Verfügbarkeit von Albumin kann nach dem Ergebnis dieser Arbeit erwogen werden.

Katecholamine

Für die Therapie mit Noradrenalin zeigen die analysierten Studien einen deutlichen Vorteil für die Patient*innen, wenn früh mit der Verabreichung begonnen wurde. Dieser Nutzen besteht in einem geringeren Bedarf an Flüssigkeit, als auch weniger Zeit in Hypotension und insgesamt einem geringeren Bedarf an Katecholaminen. Die SSC-Leitlinien 2021 treffen keine Aussage zum Zeitpunkt der Noradrenalingabe. Einige der analysierten Studien, konnten eine Reduktion der 28-Tage Mortalität bei früher Gabe von Noradrenalin feststellen. Um den genauen Zeitpunkt für das Ansetzen von Noradrenalin zu konkretisieren, werden weitere Studien benötigt, da die analysierten Studien mit unterschiedlichen Zeitansätzen durchgeführt wurden. Bei einem deutlichen Ergebnis und damit der Bestätigung der analysierten Studien kann die Leitlinie um einen genauen Zeitpunkt der Noradrenalingabe erweitert werden.

Der Einfluss und die Relevanz der Effekte von Noradrenalin auf das Immunsystem müssen ebenfalls durch zusätzliche Studien nachgewiesen werden. Hier ist die Forschung von der klinischen Relevanz noch zu weit entfernt, um Aussagen über den Einfluss auf zukünftige Leitlinien zu treffen.

Adrenalin kann ebenfalls als zusätzlicher Vasopressor verwendet werden. Derzeit wird Adrenalin additiv zu Noradrenalin und Vasopressin bei weiterhin ungenügendem MAD empfohlen. Alternativ könnte nach den Ergebnissen der ausgewerteten Studien die Angiotensin II-Gabe in Abhängigkeit des bei Patient*innen vorliegenden Reninspiegels anstelle des Adrenalins erwogen werden. Studien, welche die additive Therapie von Adrenalin mit Angiotensin II vergleichen, liegen in diesem Recherchezeitraum nicht vor. Sie könnten jedoch darüber Aufschluss geben, ob diese Maßnahme vorteilhaft für die Patient*innen im septischen Schock ist und ob die Leitlinien daraufhin angepasst werden sollten.

Vasopressin

Die analysierten Studien schlagen eine Vasopressintherapie in Abhängigkeit der Noradrenalinäquivalenzdosis und des Laktatwertes im Blut vor. Im Gegensatz zu den aktuellen Leitlinien, welche eine Therapie mit Vasopressin bei einer Noradrenalinindosis von 0,25 bis 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ empfehlen, geben die analysierten Studien somit zwei andere Werte für die Steuerung der Vasopressintherapie vor. Ammar et al. benennen hier, wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben, einen genauen Zeitpunkt für die Vasopressintherapie, nämlich eine Noradrenalinäquivalenzdosis von 15 $\mu\text{g}/\text{min}$. Um zu zeigen, ob eine Therapie mit Vasopressin ab diesem Zeitpunkt einen klinischen Effekt auf das Outcome der Patient*innen hat, werden weitere Studien benötigt. Sollten diese einen das Outcome verbessernden Effekt zeigen, wird dieser Ansatz für spätere Leitlinien relevant sein. Zudem werden weitere Studien benötigt, um zu evaluieren, ob die Noradrenalinäquivalenzdosis und der Laktatwert besser zur Steuerung der Vasopressintherapie geeignet sind als die reine Noradrenalinindosis. Um eine Aussage bezüglich der 28-Tage-Mortalität zu treffen, werden zudem Studien benötigt, welche dieses Kriterium analysieren.

Den analysierten Studien zur Folge steigt die Mortalität der Patient*innen mit septischem Schock bei steigendem Laktatwert beim Ansetzen des Vasopressins. Der Laktatwert stellt neben der Noradrenalinäquivalenzdosis den zweiten von den analysierten Studien beschriebenen Wert zur Steuerung der Vasopressintherapie dar. Zudem besteht der septische Schock, wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben, gemäß seiner Definition erst ab einem Laktatwert über 2,0 mmol/l. Nach eigener Überlegung stellt sich die Frage, ob ein Ansetzen des Vasopressins vor dem Überschreiten der 2,0 mmol/l Grenze das Outcome der Patient*innen mit septischem Schock verbessert. Diese Überlegung muss hinsichtlich ihrer Relevanz in Studien überprüft werden.

Zudem kann der Zeitpunkt der Vasopressingabe diskutiert werden, da der Bereich der Noradrenalinindosis von 0,25 bis 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, welchen die Leitlinien zum Ansetzen von Vasopressin vorgeben, relativ breit ist. Die Studien gehen hier in ihren Aussagen auseinander. Manche empfehlen bereits bei 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ einen Start der Vasopressintherapie, während andere die Aussage treffen, dass bei manchen Patient*innen dies auch bei 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Noradrenalin, also bei einem Körpergewicht von 80 kg einer Laufrate von 40 $\mu\text{g}/\text{min}$, nicht notwendig sei. Andererseits wird diskutiert, dass bei einer Noradrenalinlaufrate von über 40 $\mu\text{g}/\text{min}$ sowie einer Kortikosteroidtherapie die Rate der Patient*innen, welche auf Vasopressin ansprechen, sinkt. Zusammenfassend scheint demnach eine frühe Gabe des Vasopressins ein besseres Ansprechen darauf mit sich zu bringen. Es muss damit eine Mög-

lichkeit gefunden werden, zu differenzieren, welche Patient*innen von Vasopressin profitieren und welche nicht. Dafür könnten Studien, welche sich speziell mit dem Laktatwert oder den Reaktivitätsprofilen beschäftigen von Nutzen sein.

Angiotensin II

Angiotensin II hat bisher wenig Evidenz in den SSC-Leitlinien. In den analysierten Studien wird vor allem die Steuerung dessen mittels Renin diskutiert. Dabei konnte eine Reduktion der 28-Tage-Mortalität bei Patient*innen mit einem Serumreninspiegel über 172,7 pg/ml nachgewiesen werden. Bei diesen kann eine Verwendung von Angiotensin II als zweiter Vasopressor angedacht werden, wenn sich die Ergebnisse durch weitere Studien, welche sich damit auseinandersetzen, validieren lassen.

In den analysierten Studien wurde Angiotensin II aber nicht nur bei erhöhten Serumreninwerten untersucht, sondern auch bei einem relativen Angiotensin II-Mangel und bei akutem Nierenversagen. Bei Patient*innen im septischen Schock mit akutem Nierenversagen konnte ebenfalls eine Reduktion der 28-Tage-Mortalität gezeigt werden. Diese Ergebnisse bedürfen ebenfalls weiterer Studien, um deren Relevanz für zukünftige Leitlinien zu zeigen. Bei Bestätigung der Ergebnisse wird sich Angiotensin II in zukünftigen Leitlinien bei Patient*innen mit den zuvor genannten Indikationen wiederfinden.

Kortikosteroidtherapie

Bei der Kortikosteroidtherapie gibt es sowohl zu Dosierung als auch zu Zeitspanne und Zeitpunkt Studien.

Die intermittierende Gabe von Hydrokortison ist in der analysierten Studie der kontinuierlichen überlegen. Dies zeigt sich dadurch, dass die Patient*innen, welche eine intermittierende Gabe erhielten, weniger Tage vasoaktive Substanzen benötigten. Die Dosierung von 200 mg Hydrokortison pro Tag, welche für die Studie verwendet wurde, gleicht der der Leitlinie. Für eine konkrete Aussage in den Leitlinien, ob eine intermittierende oder kontinuierliche Gabe von Hydrokortison zu bevorzugen ist, müssen weitere Studien, welche diese beiden Methoden vergleichen, angefertigt werden, da sich unter den analysierten Studien nur eine mit diesem Sachverhalt auseinandergesetzt hat.

Die Leitlinien empfehlen eine Hydrokortisongabe frühestens vier Stunden nach Beginn der vasopressiven Therapie sowie ab einer Noradrenalinosis von über 0,25 µg/kg/min. Die analysierte Studie kommt zu dem Ergebnis, dass eine Gabe von Hydrokortison innerhalb von zwölf Stunden nach Ansetzen der vasopressiven Therapie die Gesamtzeit der Therapie

mit Vasopressoren sowie die Zeit auf der Intensivstation verkürzt. Eine Limitation zur frühestmöglichen Gabe wurde in der analysierten Studie nicht festgelegt. Weitere vergleichende Studien zwischen dem derzeit empfohlenen Ansatz und einer Therapie mit Hydrokortison innerhalb von zwölf Stunden ohne Berücksichtigung der Dosierung von Vasopressoren müssen angefertigt werden, um eine klare Aussage hinsichtlich späterer Leitlinien zu treffen, da die Ergebnisse nur aus einer Studie entstammen.

Die Dexamethasontherapie in einer körperrgewichtabhängigen Dosierung von 0,2 mg/kg erzielte bei Ratten mit schwerer Sepsis einen Überlebensvorteil. Von den Autoren der analysierten Studie wurde empfohlen, mit dieser Dosierung auch Studien am Menschen anzufertigen. Der Einfluss auf zukünftige Leitlinien kann erst abgeschätzt werden, wenn die Ergebnisse dieser Studien vorliegen.

Ein Therapielimitation von Hydrokortison bei vier bis sieben Tagen wird von zwei der analysierten Studien beschrieben. In den SSC-Leitlinien findet sich derzeit keine Limitation der Therapie. Ob die Therapie mit Hydrokortison bei Patient*innen mit septischem Schock nach vier bis sieben Tagen weiterhin sinnvoll ist, muss durch vergleichende Studien evaluiert werden, bevor eine Aussage bezüglich zukünftiger Leitlinien getroffen werden kann.

Um eine Aussage über die 28-Tage-Mortalität zu treffen, werden Studien, welche sich mit diesem Parameter beschäftigen, benötigt. In den analysierten Studien wurde kein Bezug auf die 28-Tage-Mortalität genommen, jedoch konnte in einer Studie eine verringerte Mortalität auf der Intensivstation gezeigt werden. Außerdem konnten Resultate beschrieben werden, bei denen Patient*innen schneller ohne vasopressive Medikation oder Beatmung auskommen konnten. Da auch dies einen relevanten Schritt in der Genesung des septischen Schocks darstellt, sind auch diese Ergebnisse für zukünftige Leitlinien relevant.

Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation ist ein eigenes Forschungsgebiet des septischen Schocks. Diese unterliegt sehr vielen Veränderungen durch dieses Krankheitsbild. Wie und in welchem Ausmaß die derzeitigen Therapien Einfluss auf die Mikrozirkulation nehmen, ist derzeit noch unklar. Weitere Studien zum Effekt sämtlicher vasopressiver Medikamente und der Flüssigkeitstherapie, bei denen zum aktuellen Zeitpunkt ein maßgeblicher Effekt auf die Mikrozirkulation vermutet wird, sind notwendig, um den Effekt auf die Mikrozirkulation zu beurteilen und die Relevanz einer auf die Mikrozirkulation abgestimmten Therapie zu evaluieren.

Antibiose

Ähnlich wie die Mikrozirkulation ist auch die antibiotische Therapie ein eigenes Kapitel der Sepsistherapie. Wie sich in den analysierten Studien zeigt, hat auch diese einen relevanten Effekt auf die Hämodynamik der Patient*innen mit septischem Schock. Lee et al. konnten zeigen, dass durch eine kürzere Zeit bis zur adäquaten Antibiose sowohl die Zeit in Hypotension als auch die 30-Tage-Mortalität sinkt. Da eine adäquate Antibiose von vielerlei Faktoren abhängt wie zum Beispiel der Art der Bakterien oder auch der Resistenzlage, kann sich die Zeit bis dorthin verzögern. Nach den Ergebnissen der analysierten Studie bringt jede eingesparte Stunde einen Überlebensvorteil für die Patient*innen mit septischem Schock. Diese Aussage deckt sich bis auf den Einfluss auf die Hämodynamik mit dem Kapitel zur antibiotischen Therapie in den Leitlinien. Ein Einfluss auf die zukünftigen Leitlinien erschließt sich aus den vorliegenden Daten deshalb nicht, da eine möglichst frühe adäquate Antibiose bereits empfohlen wird.

Zukünftige Therapien

Zusammenfassend zeigen die analysierten Studien, dass Patient*innen im septischen Schock von frühem adäquatem Management profitieren. Neben der dynamisch gesteuerten Flüssigkeitstherapie kann eine direkte Gabe von Noradrenalin zu einer schnellen Stabilisierung der Patient*innen führen. Bei ausbleibender Stabilität kann situativ und nach Renin oder Laktatwert die Therapie um Vasopressin oder Angiotensin II erweitert werden. Eine schnelle, adäquate Antibiose sollte nach Möglichkeit ebenfalls möglichst früh angesetzt werden. Als Unterstützung kann auch innerhalb der ersten zwölf Stunden niedrig dosiertes Hydrokortison für sieben Tage gegeben werden. Nach den Ergebnissen der in dieser Arbeit ausgewerteten Studien kann bei Bestätigung durch weitere Forschungsergebnisse eine zukünftige Behandlungsstrategie entwickelt werden. Ein Entwurf dieser zukünftigen Strategie könnte wie in Abbildung 8 dargestellt aussehen.

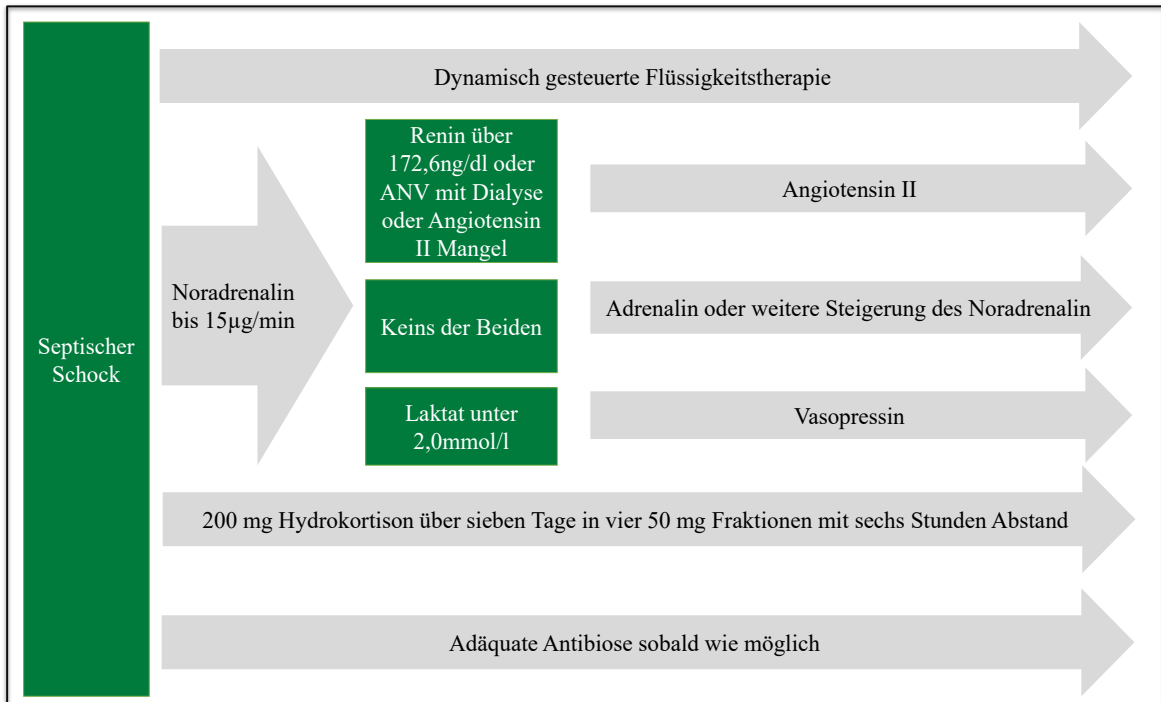


Abbildung 8: Zukünftige Strategie

Unter Einbezug der analysierten Studien ist hier eine mögliche zukünftige Strategie der Therapie des septischen Schocks dargestellt.

Die Ergebnisse der Studien stimmen in vielerlei Hinsicht mit den Empfehlungen der SSC-Leitlinien 2021 überein. In den analysierten Studien finden sich wenige Widersprüche, sondern vielfach Konkretisierungs- und Erweiterungsvorschläge bezüglich der Leitlinien. Diese betreffen vor allem Dosierungen oder konkrete Zeitpunkte, zu denen bestimmte Medikamente gegeben werden sollten. Zudem beziehen die verschiedenen analysierten Studien oftmals Patient*innen mit unterschiedlichen konkreten Nebenerkrankungen ein, wodurch die Vergleichbarkeit zwischen den Studien eingeschränkt ist. Weitere Forschung wird zeigen, ob die Ergebnisse dieser Arbeit sich bestätigen und somit Einzug in zukünftige Leitlinien finden werden.

Literaturverzeichnis

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, u. a. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Februar 2016;193(3):259–72.
2. Riedl A. DIE SEPSIS – EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSE UND THERAPIE. :12.
3. Septic Shock - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [zitiert 8. Oktober 2022]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430939/>
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, u. a. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181–247.
5. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, u. a. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 28. Februar 2008;358(9):877–87.
6. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current Epidemiology of Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Juli 2003;168(2):165–72.
7. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis - PMC [Internet]. [zitiert 8. Oktober 2022]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7023737/>
8. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, u. a. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med*. 3. August 2017;377(5):419–30.
9. Society of Critical Care Medicine (SCCM) [Internet]. [zitiert 1. März 2023]. SCCM | History. Verfügbar unter: <https://sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/About-SSC/History>
10. Society of Critical Care Medicine (SCCM) [Internet]. [zitiert 9. März 2023]. SCCM | About SSC. Verfügbar unter: <https://sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/About-SSC>
11. Best MW, Jabaley CS. Fluid Management in Septic Shock: a Review of Physiology, Goal-Directed Therapy, Fluid Dose, and Selection. *Curr Anesthesiol Rep*. 1. Juni 2019;9(2):151–7.
12. Wieruszewski PM, Khanna AK. Vasopressor Choice and Timing in Vasodilatory Shock. *Crit Care*. 22. März 2022;26:76.
13. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet Lond Engl*. 2. März 2013;381(9868):774–5.
14. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM Consensus Conference on Sepsis and Organ Failure. *CHEST*. 1. Juni 1992;101(6):1481–3.

15. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, u. a. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23. Februar 2016;315(8):801–10.
16. Weil MH, Henning RJ. New Concepts in the Diagnosis and Fluid Treatment of Circulatory Shock: Thirteenth Annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture. *Anesth Analg*. April 1979;58(2):124–32.
17. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, u. a. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA*. 23. Februar 2016;315(8):775–87.
18. Vincent JL, De Backer D. Circulatory Shock. *N Engl J Med*. 31. Oktober 2013;369(18):1726–34.
19. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Seo S, D’Alessandro D, u. a. Vasopressin Deficiency Contributes to the Vasodilation of Septic Shock. *Circulation*. 4. März 1997;95(5):1122–5.
20. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015;19(Suppl 3):S8.
21. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 1. März 2012;108(3):384–94.
22. Clough G. Relationship between microvascular permeability and ultrastructure. *Prog Biophys Mol Biol*. 1. Januar 1991;55(1):47–69.
23. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The Structure and Function of the Endothelial Glycocalyx Layer. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9(1):121–67.
24. Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth*. 1. März 2016;116(3):339–49.
25. Rubio-Gayosso I, Platts SH, Duling BR. Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. Juni 2006;290(6):H2247–56.
26. Johansson P, Stensballe J, Ostrowski S. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care*. 9. Februar 2017;21(1):25.
27. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, u. a. THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. *Shock* Augusta Ga. März 2016;45(3):259–70.
28. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: Current Dogma and New Perspectives. *Immunity*. 17. April 2014;40(4):463–75.
29. Fleck A, Hawker F, Wallace PI, Raines G, Trotter J, Ledingham IM, u. a. INCREASED VASCULAR PERMEABILITY: A MAJOR CAUSE OF HYPOALBUMINEMIA IN DISEASE AND INJURY. *The Lancet*. 6. April 1985;325(8432):781–4.

30. Trzeciak S, McCoy JV, Dellinger RP, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, u. a. Early Increases in Microcirculatory Perfusion During Protocol-Directed Resuscitation are Associated with Reduced Multi-Organ Failure at 24 hours in Patients with Sepsis. *Intensive Care Med.* Dezember 2008;34(12):2210–7.
31. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005;9(Suppl 4):S13–9.
32. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: Microvascular dysfunction in sepsis – hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care.* 2003;7(5):359–73.
33. Schumacker PT, Samsel RW. Oxygen delivery and uptake by peripheral tissues: physiology and pathophysiology. *Crit Care Clin.* April 1989;5(2):255–69.
34. Kirschenbaum LA, Astiz ME, Rackow EC. Interpretation of blood lactate concentrations in patients with sepsis. *The Lancet.* 19. September 1998;352(9132):921–2.
35. Elbers PW, Ince C. Bench-to-bedside review: Mechanisms of critical illness – classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care.* 2006;10(4):221.
36. Goldman D, Bateman RM, Ellis CG. Effect of sepsis on skeletal muscle oxygen consumption and tissue oxygenation: interpreting capillary oxygen transport data using a mathematical model. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* Dezember 2004;287(6):H2535–44.
37. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, u. a. Microcirculatory Alterations in Patients With Severe Sepsis: Impact of Time of Assessment and Relationship With Outcome*. *Crit Care Med.* März 2013;41(3):791–9.
38. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med.* März 2009;37(3):934–8.
39. Hall A, Busse LW, Ostermann M. Angiotensin in Critical Care. *Crit Care.* 20. März 2018;22:69.
40. Deschepper CF. Angiotensinogen: Hormonal regulation and relative importance in the generation of angiotensin II. *Kidney Int.* Dezember 1994;46(6):1561–3.
41. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems. *Physiol Rev.* Juli 2006;86(3):747–803.
42. Wei L, Alhenc-Gelas F, Soubrier F, Michaud A, Corvol P, Clauser E. Expression and characterization of recombinant human angiotensin I-converting enzyme. Evidence for a C-terminal transmembrane anchor and for a proteolytic processing of the secreted recombinant and plasma enzymes. *J Biol Chem.* 25. März 1991;266(9):5540–6.
43. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol.* Juni 2006;6(3):271–6.

44. Basso N, Terragno NA. History About the Discovery of the Renin-Angiotensin System. *Hypertension*. Dezember 2001;38(6):1246–9.
45. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, Davison D, Honiq J, Alotaibi Z, u. a. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care*. 2014;18(5):534.
46. Schulman IH, Zhou MS, Raj L. Nitric oxide, angiotensin II, and reactive oxygen species in hypertension and atherogenesis. *Curr Hypertens Rep*. Februar 2005;7(1):61–7.
47. Bellomo R, Wunderink RG, Szerlip H, English SW, Busse LW, Deane AM, u. a. Angiotensin I and angiotensin II concentrations and their ratio in catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Crit Care*. Dezember 2020;24(1):43.
48. Bellomo R, Forni LG, Busse LW, McCurdy MT, Ham KR, Boldt DW, u. a. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. November 2020;202(9):1253–61.
49. Palmiere C, Augsburger M. Copeptin as a diagnostic biomarker for sepsis-related deaths. *Peptides*. 1. September 2014;59:75–8.
50. Gomes DA, de Almeida Beltrão RL, de Oliveira Junior FM, da Silva Junior JC, de Arruda EPC, Lira EC, u. a. Vasopressin and copeptin release during sepsis and septic shock. *Peptides*. 1. Februar 2021;136:170437.
51. Garrard CS, Kontoyannis DA, Piepoli M. Spectral analysis of heart rate variability in the sepsis syndrome. *Clin Auton Res*. Februar 1993;3(1):5–13.
52. Zerbe RL, Henry DP, Robertson GL. Vasopressin response to orthostatic hypotension. *Am J Med*. Februar 1983;74(2):265–71.
53. Brackett DJ, Schaefer CF, Tompkins P, Fagraeus L, Peters LJ, Wilson MF. Evaluation of cardiac output, total peripheral vascular resistance, and plasma concentrations of vasopressin in the conscious, unrestrained rat during endotoxemia. *Circ Shock*. 1985;17(4):273–84.
54. Jones CW, Pickering BT. Comparison of the effects of water deprivation and sodium chloride imbibition on the hormone content of the neurohypophysis of the rat. *J Physiol*. 1. August 1969;203(2):449–58.
55. Ltaief Z, Ben-Hamouda N, Rancati V, Gunga Z, Marcucci C, Kirsch M, u. a. Vasoplegic Syndrome after Cardiopulmonary Bypass in Cardiovascular Surgery: Pathophysiology and Management in Critical Care. *J Clin Med*. 29. Oktober 2022;11(21):6407.
56. Vandewalle J, Libert C. Glucocorticoids in Sepsis: To Be or Not to Be. *Front Immunol*. 21. Juli 2020;11:1318.
57. Spiga F, Walker JJ, Terry JR, Lightman SL. HPA Axis-Rhythms. In: Terjung R, Herausgeber. *Comprehensive Physiology* [Internet]. 1. Aufl. Wiley; 2014 [zitiert 16. März 2023]. S. 1273–98. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c140003>

58. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. Juni 2009;10(6):397–409.
59. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev*. 1. Januar 2018;98(1):477–504.
60. Sawchenko PE, Swanson LW, Vale WW. Co-expression of corticotropin-releasing factor and vasopressin immunoreactivity in parvocellular neurosecretory neurons of the adrenalectomized rat. *Proc Natl Acad Sci*. März 1984;81(6):1883–7.
61. Shi WL, Zhang T, Zhou JR, Huang YH, Jiang CL. Rapid permissive action of dexamethasone on the regulation of blood pressure in a rat model of septic shock. *Biomed Pharmacother*. 1. Dezember 2016;84:1119–25.
62. Park YS, Ha Choi Y, Park CH, Kim KT. Nongenomic Glucocorticoid Effects on Activity-Dependent Potentiation of Catecholamine Release in Chromaffin Cells. *Endocrinology*. Oktober 2008;149(10):4921–7.
63. Reichardt HM, Umland T, Bauer A, Kretz O, Schütz G. Mice with an Increased Glucocorticoid Receptor Gene Dosage Show Enhanced Resistance to Stress and Endotoxic Shock. *Mol Cell Biol*. Dezember 2000;20(23):9009–17.
64. Dejager L, Pinheiro I, Puimège L, Fan YD, Gremeaux L, Vankelecom H, u. a. Increased Glucocorticoid Receptor Expression and Activity Mediate the LPS Resistance of SPRET/EI Mice. *J Biol Chem*. Oktober 2010;285(40):31073–86.
65. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. Oktober 2008;8(10):776–87.
66. Macarthur H, Westfall TC, Riley DP, Misko TP, Salvemini D. Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15. August 2000;97(17):9753–8.
67. Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P. Immunotherapy for the Adjunctive Treatment of Sepsis: From Immunosuppression to Immunostimulation. Time for a Paradigm Change? *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Juni 2013;187(12):1287–93.
68. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, Rödel J, Menge K, Reinhart K, u. a. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care*. 2011;15(4):R183.
69. Stolk RF, van der Pasch E, Naumann F, Schouwstra J, Bressers S, van Herwaarden AE, u. a. Norepinephrine Dysregulates the Immune Response and Compromises Host Defense during Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. September 2020;202(6):830–42.
70. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, u. a. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. *Jama*. 21. Dezember 2011;306(23):2594–605.

71. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care*. 2011;15(5):R206.
72. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial Dosing in Intensive Care. *Clin Pharmacokinet*. 1. August 2006;45(8):755–73.
73. Liaudet L, Calderari B, Pacher P. Pathophysiological mechanisms of catecholamine and cocaine-mediated cardiotoxicity. *Heart Fail Rev*. November 2014;19(6):815–24.
74. Guerci P, Belveyre T, Mongardon N, Novy E. When to start vasopressin in septic shock: the strategy we propose. *Crit Care*. 6. Mai 2022;26:125.
75. Beloeil H, Mazoit JX, Benhamou D, Duranteau J. Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. *Br J Anaesth*. 1. Dezember 2005;95(6):782–8.
76. Smith MD, Maani CV. Norepinephrine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 25. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537259/>
77. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best?*: *Crit Care Med*. Juni 2003;31(6):1659–67.
78. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J, u. a. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1. Dezember 2008;34(12):2226–34.
79. Ammar MA, Ammar AA, Wieruszewski PM, Bissell BD, T. Long M, Albert L, u. a. Timing of vasoactive agents and corticosteroid initiation in septic shock. *Ann Intensive Care*. 30. Mai 2022;12(1):47.
80. Bucher M, Ittner KP, Hobbhahn J, Taeger K, Kurtz A. Downregulation of Angiotensin II Type 1 Receptors During Sepsis. *Hypertension*. August 2001;38(2):177–82.
81. Bucher M, Hobbhahn J, Kurtz A. Nitric oxide-dependent down-regulation of angiotensin II type 2 receptors during experimental sepsis. *Crit Care Med*. September 2001;29(9):1750.
82. Prankunas A, Koopmans M, Koetsier PM, Pilvinis V, Boerma EC. Microcirculatory blood flow as a tool to select ICU patients eligible for fluid therapy. *Intensive Care Med*. 2013;39(4):612–9.
83. Fiorese Coimbra KT, de Freitas FGR, Bafi AT, Pinheiro TT, Nunes NF, de Azevedo LCP, u. a. Effect of Increasing Blood Pressure With Noradrenaline on the Microcirculation of Patients With Septic Shock and Previous Arterial Hypertension. *Crit Care Med*. August 2019;47(8):1033.
84. Schulz J, Bauer I, Herminghaus A, Picker O, Truse R, Vollmer C. Sub-therapeutic vasopressin but not therapeutic vasopressin improves gastrointestinal microcirculation in septic rats: A randomized, placebo-controlled, blinded trial. *PLoS ONE*. 23. September 2021;16(9):e0257034.

85. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, u. a. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model†. *Br J Anaesth.* 1. November 2014;113(5):740–7.
86. Physioklin: Beurteilung derzeitiger Infusionslösungen [Internet]. [zitiert 27. November 2022]. Verfügbar unter: <https://www.physioklin.de/physiofundin/beurteilung-derzeitiger-infusionsloesungen.html>
87. Xue M, Zhang X, Liu F, Chang W, Xie J, Xu J, u. a. Effects of chloride content of intravenous crystalloid solutions in critically ill adult patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized trials. *Ann Intensive Care.* 13. Februar 2019;9:30.
88. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 21. März 2011;1(1):1.
89. Pinsky MR. Functional Hemodynamic Monitoring. *Crit Care Clin.* Januar 2015;31(1):89–111.
90. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature*. *Crit Care Med.* September 2009;37(9):2642–7.
91. Nunes TSO, Ladeira RT, Bafi AT, de Azevedo LCP, Machado FR, Freitas FGR. Duration of hemodynamic effects of crystalloids in patients with circulatory shock after initial resuscitation. *Ann Intensive Care.* 1. August 2014;4:25.
92. Patel S, Puri N, Dellinger RP. Sepsis Management for the Nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol.* Juni 2022;17(6):880.
93. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Büchele G, Simion D, u. a. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* Juni 2010;36(6):949–55.
94. Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* Januar 2002;282(1):H156–64.
95. Tsai AG, Friesenecker B, McCarthy M, Sakai H, Intaglietta M. Plasma viscosity regulates capillary perfusion during extreme hemodilution in hamster skinfold model. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* Dezember 1998;275(6):H2170–80.
96. Demiselle J, Fage N, Radermacher P, Asfar P. Vasopressin and its analogues in shock states: a review. *Ann Intensive Care.* 22. Januar 2020;10:9.
97. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, u. a. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2. August 2016;316(5):509–18.
98. Jozwiak M. Alternatives to norepinephrine in septic shock: Which agents and when? *J Intensive Med.* 12. Juni 2022;2(4):223–32.

99. Wilson MF, Brackett DJ, Hinshaw LB, Tompkins P, Archer LT, Benjamin BA. Vasopressin release during sepsis and septic shock in baboons and dogs. *Surg Gynecol Obstet.* Dezember 1981;153(6):869–72.
100. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med.* Juni 2003;31(6):1752.
101. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial Effects of Short-term Vasopressin Infusion during Severe Septic Shock. *Anesthesiology.* 1. März 2002;96(3):576–82.
102. Annane D, Bellissant E, Sebille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael J, u. a. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol.* Dezember 1998;46(6):589–97.
103. Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, Stotz M, Terblanche M, Ashby D, u. a. The Interaction of Vasopressin and Corticosteroids in Septic Shock: A Pilot Randomized Controlled Trial*. *Crit Care Med.* Juni 2014;42(6):1325–33.
104. Ullian ME. The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone. *Cardiovasc Res.* 1. Januar 1999;41(1):55–64.
105. Pirpiris M, Sudhir K, Yeung S, Jennings G, Whitworth JA. Pressor responsiveness in corticosteroid-induced hypertension in humans. *Hypertension.* Juni 1992;19(6_pt_1):567–74.
106. Ben-Ari ET, Lynch KR, Garrison JC. Glucocorticoids Induce the Accumulation of Novel Angiotensinogen Gene Transcripts. *J Biol Chem.* August 1989;264(22):13074–9.
107. Fishel RS, Eisenberg S, Shai SY, Redden RA, Bernstein KE, Berk BC. Glucocorticoids Induce Angiotensin-Converting Enzyme Expression in Vascular Smooth Muscle. *Hypertension.* März 1995;25(3):343–9.
108. HATTORI T, MURASE T, IWASE E, TAKAHASHI K, OHTAKE M, TSUBOI K, u. a. GLUCOCORTICOID-INDUCED HYPERTENSION AND CARDIAC INJURY: EFFECTS OF MINERALOCORTICOID AND GLUCOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISM. *Nagoya J Med Sci.* Februar 2013;75(1–2):81–92.
109. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Dezember 1990;87(24):10043–7.
110. Wallerath T, Witte K, Schäfer SC, Schwarz PM, Prellwitz W, Wohlfart P, u. a. Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoid-mediated hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9. November 1999;96(23):13357–62.
111. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest.* August 2018;154(2):416–26.

112. Vincent JL, Nielsen ND, Shapiro NI, Gerbasi ME, Grossman A, Doroff R, u. a. Mean arterial pressure and mortality in patients with distributive shock: a retrospective analysis of the MIMIC-III database. *Ann Intensive Care*. 8. November 2018;8:107.
113. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, u. a. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 8. Juni 2017;376(23):2235–44.
114. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, u. a. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Oktober 2017;196(7):856–63.
115. Prescott HC, Iwashyna TJ. Improving Sepsis Treatment by Embracing Diagnostic Uncertainty. *Ann Am Thorac Soc*. April 2019;16(4):426–9.
116. Yokoyama M, Peto L, Budgell EP, Jones N, Sheridan E, Liu J, u. a. Microbial diversity and antimicrobial resistance in faecal samples from acute medical patients assessed through metagenomic sequencing. *PloS One*. 2023;18(3):e0282584.
117. Yetkin F, Yakupogullari Y, Kuzucu C, Ersoy Y, Otlu B, Colak C, u. a. Pathogens of Intensive Care Unit-Acquired Infections and Their Antimicrobial Resistance: A 9-Year Analysis of Data from a University Hospital. *Jundishapur J Microbiol [Internet]*. 2018 [zitiert 26. Dezember 2022];11(10). Verfügbar unter: <https://brieflands.com/articles/jjm-67716.html#abstract>
118. European Centre for Disease Prevention and Control, Herausgeber. *AER_for_2017-HAI.pdf [Internet]*. 2017 [zitiert 26. Dezember 2022]. Verfügbar unter: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-HAI.pdf
119. Bell JM, Gottlieb T, Daley DA, Coombs GW. Australian Group on Antimicrobial Resistance (AGAR) Australian Gram-negative Sepsis Outcome Programme (GNSOP) Annual Report 2016. *Commun Intell*.
120. Bell JM, Gottlieb T, Daley DA, Coombs GW. Australian Group on Antimicrobial Resistance (AGAR) Australian Gram-negative Sepsis Outcome Programme (GNSOP) Annual Report 2016. *Commun Intell*.
121. Bell JM, Gottlieb T, Daley DA, Coombs GW. Australian Group on Antimicrobial Resistance (AGAR) Australian Gram-negative Sepsis Outcome Programme (GNSOP) Annual Report 2017. *Commun Dis Intell [Internet]*. 15. August 2019 [zitiert 27. Dezember 2022];43. Verfügbar unter: [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/75F30C0D2C126CAE-CA2583940015EDE3/\\$File/australian_group_on_antimicrobial_resistance_agar_australian_gram_negative_sepsis_outcome_programme_gnsop_annual_report_2017.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/75F30C0D2C126CAE-CA2583940015EDE3/$File/australian_group_on_antimicrobial_resistance_agar_australian_gram_negative_sepsis_outcome_programme_gnsop_annual_report_2017.pdf)
122. Bell JM, Gottlieb T, Daley DA, Coombs GW. Australian Group on Antimicrobial Resistance (AGAR) Australian Gram-negative Sepsis Outcome Programme (GNSOP) Annual Report 2018. *Commun Dis Intell [Internet]*. 15. Oktober 2020 [zitiert 27. Dezember 2022];44. Verfügbar unter: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/AD2DF748753AFD>

E1CA2584E2008009BA/\$File/australian_group_on_antimicrobial_resistance_agar_australian_gram_negative_sepsis_outcome_programme_gnsop_annual_report_2018.pdf

123. Bell JM, Lubian AF, Partridge SR, Gottlieb T, Iredell J, Daley DA, u. a. Australian Group on Antimicrobial Resistance (AGAR) Australian Gram-negative Sepsis Outcome Programme (GnSOP) Annual Report 2020. *Commun Dis Intell* [Internet]. 2022 [zitiert 27. Dezember 2022];45. Verfügbar unter: [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2A15CD097063EF40CA2587CE008354F1/\\$File/australian_group_on_antimicrobial_resistance_agar_australian_gram_negative_sepsis_outcome_programme_gnsop_annual_report_2020.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2A15CD097063EF40CA2587CE008354F1/$File/australian_group_on_antimicrobial_resistance_agar_australian_gram_negative_sepsis_outcome_programme_gnsop_annual_report_2020.pdf)
124. Wu HN, Yuan EY, Li WB, Peng M, Zhang QY, Xie K liang. Microbiological and Clinical Characteristics of Bloodstream Infections in General Intensive Care Unit: A Retrospective Study. *Front Med*. 28. April 2022;9:876207.
125. Karvouniaris M, Poulakou G, Tsiakos K, Chatzimichail M, Papamichalis P, Katsiaflaka A, u. a. ICU-Associated Gram-Negative Bloodstream Infection: Risk Factors Affecting the Outcome Following the Emergence of Colistin-Resistant Isolates in a Regional Greek Hospital. *Antibiotics*. 17. März 2022;11(3):405.
126. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, u. a. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2. Dezember 2009;302(21):2323–9.
127. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of Illness in Patients with Severe Sepsis Admitted to the Hospital from the Emergency Department. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15. März 2010;50(6):814–20.
128. Klein Klouwenberg PMC, Cremer OL, van Vught LA, Ong DSY, Frencken JF, Schultz MJ, u. a. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care*. 2015;19(1):319.
129. Wang B, Cai L, Lin B, He Q, Ding X. Effect of Pulse Indicator Continuous Cardiac Output Monitoring on Septic Shock Patients: A Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 16. April 2022;2022:8604322.
130. Luo Y, Zhan S, Zhu L, Xiong M, Liu G, Wang C. The role of pulse indicator continuous cardiac output (PiCCO) and critical care ultrasound in volume status assessment during fluid resuscitation for and prognosis of septic shock patients. *Pak J Med Sci*. 2023;39(1):214–8.
131. Dai R, Zhang X, Wang H, Zhang F, Qin B. [Clinical value of point of care ultrasound on cardiac output and volume responsiveness in patients with septic shock]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. Dezember 2021;33(12):1479–83.
132. He Z, Yang X, Yang C, Wang R, He H. [Efficacy analysis of inferior vena cava variability combined with difference of central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide on guiding fluid resuscitation in patients with septic shock]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. Januar 2022;34(1):18–22.

133. Flannery AH, Owen GD, Coz A, Thompson Bastin ML, Patel K. Impact of Hyperoncotic Albumin on Duration of Vasopressor Support in Septic Shock: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Pharmacother.* Mai 2021;55(5):584–91.
134. Maiwall R, Kumar A, Pasupuleti SSR, Hidam AK, Tevethia H, Kumar G, u. a. A randomized-controlled trial comparing 20% albumin to plasmalyte in patients with cirrhosis and sepsis-induced hypotension [ALPS trial]. *J Hepatol.* September 2022;77(3):670–82.
135. Black LP, Puskarich MA, Smotherman C, Miller T, Fernandez R, Guirgis FW. Time to vasopressor initiation and organ failure progression in early septic shock. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2. Mai 2020;1(3):222–30.
136. Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Alvarez I, Calderón-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Sánchez-Ortiz AI, u. a. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Crit Care.* 14. Februar 2020;24:52.
137. Wieruszewski ED, Jones GM, Samarin MJ, Kimmons LA. Predictors of dysrhythmias with norepinephrine use in septic shock. *J Crit Care.* Februar 2021;61:133–7.
138. Roberts RJ, Miano TA, Hammond DA, Patel GP, Chen JT, Phillips KM, u. a. Evaluation of Vasopressor Exposure and Mortality in Patients With Septic Shock*. *Crit Care Med.* 30. Oktober 2020;48(10):1445–53.
139. Ammar MA, Limberg EC, Lam SW, Ammar AA, Sacha GL, Reddy AJ, u. a. Optimal norepinephrine-equivalent dose to initiate epinephrine in patients with septic shock. *J Crit Care.* 1. Oktober 2019;53:69–74.
140. Menich BE, Miano TA, Patel GP, Hammond DA. Norepinephrine and Vasopressin Compared With Norepinephrine and Epinephrine in Adults With Septic Shock. *Ann Pharmacother.* 1. September 2019;53(9):877–85.
141. Shi R, Hamzaoui O, De Vita N, Monnet X, Teboul JL. Vasopressors in septic shock: which, when, and how much? *Ann Transl Med.* Juni 2020;8(12):794.
142. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus Anti-inflammatory Cytokine Profile in Patients with Severe Sepsis: A Marker for Prognosis and Future Therapeutic Options. *J Infect Dis.* 1. Januar 2000;181(1):176–80.
143. Sacha GL, Lam SW, Wang L, Duggal A, Reddy AJ, Bauer SR. Association of Catecholamine Dose, Lactate, and Shock Duration at Vasopressin Initiation With Mortality in Patients With Septic Shock*. *Crit Care Med.* April 2022;50(4):614–23.
144. Jakowenko ND, Murata J, Kopp BJ, Erstad BL. Influence of Timing and Catecholamine Requirements on Vasopressin Responsiveness in Critically ill Patients with Septic Shock. *J Intensive Care Med.* November 2022;37(11):1512–9.
145. Lee CC, Yang CY, Su BA, Hsieh CC, Hong MY, Lee CH, u. a. The Hypotension Period after Initiation of Appropriate Antimicrobial Administration Is Crucial for Survival of Bacteremia Patients Initially Experiencing Severe Sepsis and Septic Shock. *J Clin Med.* 12. August 2020;9(8):2617.

146. Park YJ, Lee MJ, Bae J, Lee JH, Lee HAR, Mun S, u. a. Effects of Glucocorticoid Therapy on Sepsis Depend Both on the Dose of Steroids and on the Severity and Phase of the Animal Sepsis Model. *Life*. 14. März 2022;12(3):421.
147. Zhang S, Chang W, Xie J, Wu Z, Yang Y, Qiu H. The Efficacy, Safety, and Optimal Regimen of Corticosteroids in Sepsis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Crit Care Explor*. 29. April 2020;2(4):e0094.
148. Tilouche N, Jaoued O, Ali HBS, Gharbi R, Fekih Hassen M, Elatrous S. Comparison Between Continuous and Intermittent Administration of Hydrocortisone During Septic Shock: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Shock*. November 2019;52(5):481.
149. Ragoonanan D, Allen B, Cannon C, Rottman-Pietrzak K, Bello A. Comparison of Early Versus Late Initiation of Hydrocortisone in Patients With Septic Shock in the ICU Setting. *Ann Pharmacother*. 1. März 2022;56(3):264–70.
150. Sacha GL, Chen AY, Palm NM, Duggal A. Evaluation of the Initiation Timing of Hydrocortisone in Adult Patients With Septic Shock. *Shock*. April 2021;55(4):488.