

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Georg Ertl

**Die Behandlung internistischer Patienten mit septischem
Schock durch die intravenöse Gabe von aktiviertem
Protein C (Drotrecogin alpha)**
—
eine retrospektive Fallstudie

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Luise Klett
aus Sonneberg

Würzburg, im April 2010

Referent: Prof. Dr. med. Jens Wagner

Koreferent: Prof. Dr. med. Norbert Roewer

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.08.2010

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Grundlagen	1
1.2	Begriffsklärung und geschichtliche Hintergründe	1
1.3	Aktuelle Situation	4
1.4	Aktiviertes Protein C	5
2	Patienten und Methoden	9
2.1	Patienten und Behandlungsbestimmungen	9
2.2	Datenerfassung	10
2.3	Datenauswertung	10
2.3.1	Indikatoren für die Schwere des Krankheitsbildes	10
2.3.2	Mikrobiologischer Keimnachweis	17
2.3.3	Mortalität	18
2.3.4	Therapie mit DrotAA	19
2.3.5	Weitere medikamentöse Sepsistherapie	19
2.3.6	Auswertung des Noradrenalinbedarfs sowie klinischer und laborchemischer Parameter	20
2.3.7	Statistik	21
3	Ergebnisse	23
3.1	Demographische Daten	23
3.1.1	Geschlechtsverteilung	23
3.1.2	Altersverteilung	23

3.2	Daten bezüglich des Krankenhausaufenthaltes	25
3.2.1	Zuweisungsmodus	25
3.2.2	Dauer der Vorbehandlung	25
3.2.3	Dauer des intensivstationären Aufenthaltes	26
3.2.4	Entlassung der Patienten	27
3.3	Indikatoren für die Schwere des Krankheitsbildes	28
3.3.1	Grunderkrankungen	28
3.3.2	APACHE II-Score	29
3.3.3	Organversagen	31
3.3.4	Immunsuppression	32
3.4	Mikrobiologischer Keimnachweis	33
3.4.1	Untersuchungsmaterial	33
3.4.2	Krankheitserreger	34
3.4.3	Ergebnisse der Gram-Färbung bakterieller Erreger	36
3.4.4	Vermuteter Infektionsursprung	37
3.5	Mortalität	37
3.5.1	Tod auf Intensivstation und Tod innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Applikation von DrotAA	37
3.5.2	Sekundäre Todesursache	38
3.5.3	Zeitraum zwischen Beginn der DrotAA-Applikation und Tod	38
3.6	Therapie mit DrotAA	39
3.6.1	Zeitintervall zwischen ITS-Aufnahme und DrotAA -Applikationsbeginn	39
3.6.2	Dauer der Applikation von DrotAA	41
3.6.3	Aufreten unerwünschter Nebenwirkungen	41
3.7	Weitere medikamentöse Sepsistherapie	42
3.7.1	Therapie mit Katecholaminen	42
3.7.2	Therapie mit Kortikosteroiden	45
3.7.3	Therapie mit Antiinfektiva	46
3.7.4	Gerinnungshemmende Medikation	51
3.8	Klinische und laborchemische Parameter	52
3.8.1	Laborwerte zu Beginn der DrotAA-Therapie	53
3.8.2	Entwicklung der Laborwerte während der DrotAA-Therapie	53
3.8.3	Auswertungen klinischer Parameter	59

4	Diskussion	65
5	Zusammenfassung	71
	Abbildungsverzeichnis	i
	Tabellenverzeichnis	iii
	Literaturverzeichnis	vii
	Danksagung	
	Lebenslauf	

1.1 Grundlagen

Weltweit stellen an Sepsis erkrankte Menschen einen Großteil des intensivpflichtigen Patientengutes dar. Als ein schon Jahrhunderte lang bekanntes Problem der Medizin und v.a. der Chirurgie stellte die Sepsis Ärzte immer wieder vor die diffizile Aufgabe, dieses schwere Krankheitsbild zu behandeln und fortwährend neue, suffizientere Methoden zu entwickeln, um die hohe Morbidität und v.a. Mortalität zu senken. Vermeintliche Fortschritte der letzten Jahre, wie die intensivierete Insulintherapie oder die Therapie mit Kortikosteroiden, scheinen nicht allen Sepsispatienten zu nutzen ^[37,74].

1.2 Begriffsklärung und geschichtliche Hintergründe

Beschäftigt man sich mit dem Thema Sepsis, so ist es wichtig, die Definition dieses Begriffs sowie die des SIRS, der schweren Sepsis und des septischen Schocks genau voneinander abzugrenzen (siehe Tabelle 1.1).

Bis zu der aktuell gültigen Beschreibung des Terminus Sepsis hat das Verständnis über dieses Krankheitsbild im Laufe der Geschichte einen starken Wandel erfahren. Schon der Gelehrte Hippokrates (ca. 460 – 370 v. Chr.) verwendete für die damals gefürchtete Komplikation der „Wundfäule“ den Begriff „Sepsis“, welcher vom griechischen Wort *σηπω* („faul machen“) abstammt. Circa 1400 Jahre später erkannte der berühmte persische Arzt und Wissenschaftler Ibn Sina (979 – 1037) den Zusammenhang zwischen dem Ansteigen der Körpertemperatur und der Septikämie.

Durch die desinfizierende Maßnahme der Händewaschung mit Chlorkalklösung konnte der Wiener Gynäkologe Ignaz Semmelweis (1818 – 1865) die Kindbettfieberinzidenz seiner geburtshilflichen Station um mehr als 80 % senken. Grundlage dieser, zunächst wenig beachteten Hygienemaßnahme war Semmelweis' Beobachtung, dass besonders gehäuft

Tabelle 1.1: Diagnosekriterien für SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien ^[9]

I Nachweis der Infektion	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
II Severe inflammatory host response (SIRS) (mind. 2 Kriterien)	<ul style="list-style-type: none"> • Fieber ($\geq 38\text{ °C}$) oder Hypothermie ($\leq 36\text{ °C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung • Tachykardie (Herzfrequenz $\geq 90\text{ /min}$) • Tachypnoe (Frequenz $\geq 20\text{ /min}$) oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{ kPa} = 33\text{ mmHg}$) • Leukozytose ($\geq 12000\text{ /mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000\text{ /mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild
III Akute Organ dysfunktion (mind. 1 Kriterium)	<ul style="list-style-type: none"> • akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium • relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % innerhalb von 24 h oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000\text{ /mm}^3$ (eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein) • arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10\text{ kPa} = 75\text{ mmHg}$ unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$-Verhältnis von $\leq 33\text{ kPa} = 250\text{ mmHg}$ unter Sauerstoffapplikation (eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein) • renale Dysfunktion: eine Diurese von $\leq 0,5\text{ ml/kg KG/h}$ für wenigstens 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches • metabolische Azidose: Base Excess $\leq -5\text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches
Sepsis:	Kriterien I und II
Schwere Sepsis:	Kriterien I, II und III
Septischer Schock:	Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 h ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90\text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65\text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90\text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65\text{ mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Wöchnerinnen jener Krankheit erlagen, die im Anschluss an pathologische Sektionsstunden von Medizinstudenten untersucht wurden. Er vermutete, dass „die Leichenteilchen, die in das Blutgefäßsystem gelangen“, für die Erkrankung der Frauen verantwortlich waren.

Dem Franzosen Louis Pasteur (1822 – 1895) gelang erstmals im 19. Jahrhundert der Nachweis von Bakterien in Fäulnis und Verwesung. In diesem Kontext äußerte der Wissenschaftler die Vermutung, dass solche Kleinstlebewesen auch im engen Zusammenhang mit Krankheiten stehen könnten. Eine seiner größten Leistungen war und ist jedoch das nach ihm benannte Pasteurisieren — das Abtöten von Keimen in Lebensmitteln durch Erhitzen.

Vor allem das 20. Jahrhundert brachte viele neue pathophysiologische Überlegungen. Eine bedeutende Rolle spielte in dieser Beziehung Hugo Schottmüller (1867 – 1936), der im Jahr 1914 mit seinen Ansichten über die Sepsis das Fundament unserer heutigen, modernen Definition gelegt hat:

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“

Als nach dem Zweiten Weltkrieg nunmehr Antibiotika auf den Markt kamen, hatten die Ärzte endlich eine potente Waffe gegen die Sepsis in der Hand, die die Sterblichkeit unter den Patienten wesentlich verringerte. Die Tatsache, dass trotz antiseptischer Medikamente immer noch eine bestimmte Anzahl von Erkrankten dem septischen Schock erlagen und die Erkenntnis, dass die Entzündungsreaktion nicht nur auf eine bestimmte Körperregion begrenzt ist, sondern sämtliche Organsysteme befällt, trugen im Wesentlichen zu unserer heutigen, modernen Auffassung über die Sepsis bei. Dies formulierte der US-amerikanische Intensivmediziner Roger C. Bone 1989 folgendermaßen:

„Sepsis ist definiert als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion.“

Zusammenfassend kann man also feststellen, dass sich im Laufe der Geschichte schrittweise das Verständnis dieser Krankheit veränderte. Zunächst als Fäulnis angesehen, wurde die Sepsis später als Infektionskrankheit verstanden, um heute schließlich die Stellung einer Inflammationserkrankung mit wesentlicher Beteiligung des Immunsystems zu haben ^[3].

1.3 Aktuelle Situation

Trotz der vielen technischen und pharmakologischen Errungenschaften, die die heutige, moderne Intensivmedizin vorweisen kann, gehören die schwere Sepsis und der septische Schock, deren Inzidenzen weiterhin zunehmen, zu den Haupttodesursachen auf Intensivstationen weltweit ^[12,13]. Eine US-Studie von 2003 belegt, dass die Inzidenz der Sepsis amerikanischer Krankenhäuser in den letzten 22 Jahren um 8,7 % zunahm und sich die Mortalität der stationären Patienten sogar verdreifacht hat ^[53]. In Deutschland treten schätzungsweise jährlich 44.000 – 95.000 Fälle mit schwerer Sepsis auf ^[61]. Ursächlich beteiligt an dieser Entwicklung sind neben dem „Altern“ unserer Gesellschaft auch die zunehmende Anwendung von invasiven Maßnahmen, immunsuppressiven Medikamenten, Chemotherapien und Transplantationen sowie auch der Anstieg an HIV-infizierten Menschen und Antibiotikaresistenzen. Abgesehen vom damit verbundenen menschlichen Leid bedeuten diese Zahlen auch eine schwere wirtschaftliche Belastung. Jeder an Sepsis erkrankte Patient kostet dem amerikanischen Gesundheitssystem \$22.100 — was allein für die USA jährliche Beträge von rund \$17 Mrd. bedeutet ^[12]. In Deutschland verschlingt die Sepsistherapie jährlich 21 – 46 % der Gesamtausgaben für Intensivtherapie ^[61].

Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass neben einer Zunahme des Alters der Patienten auch eine Veränderung im Spektrum der Sepsis zu verzeichnen ist. Waren früher v.a. junge, gesunde und immunkompetente Menschen von einer Sepsis betroffen, die primär durch gramnegative Bakterien ausgelöst wurde, erleiden heute immer mehr alte, kranke und immuninkompetente Patienten eine Blutvergiftung, die vornehmlich durch grampositive Bakterien und im Besonderen durch Pilze bedingt ist ^[53].

Trotz antiseptischer Verfahren, Antibiotikatherapie und technischem Fortschritt in der Intensivmedizin ist die Sepsis die zweithäufigste Todesursache nicht-koronarerkrankter Patienten. Neue Bewegung in die Therapie der Sepsis brachte eine im Jahr 2000 veröffentlichte Studie, die sich mit der Beatmung von Patienten mit ARDS und/oder akuten Lungenverletzungen befasste. Wichtigstes Ergebnis dieser Arbeit ist die Erkenntnis, dass im Gegensatz zur konventionellen (10 – 15 ml/kg), eine schonendere Beatmung des oben genannten Patientengutes mit 6 – 8 ml/kg („low tidal“) zu einer Senkung der Mortalität sowie einer verkürzten Beatmungszeit führt ^[78]. Andere Studiengruppen fanden ähnliche Ergebnisse ^[8].

Der Stellenwert der „Early Goal-Directed Therapy“, die im Wesentlichen auf das frühe Erkennen und Behandeln von hämodynamischen Dysregulationen abzielt, wurde eindrucksvoll von Rivers et al. ^[70] belegt. In dieser Studie konnte ein deutlicher Überlebensvorteil für Patienten gezeigt werden, bei denen in den ersten 6 h nach Beginn der schweren

Sepsis/septischen Schocks eine zentralvenöse O₂-Sättigung > 70 % angestrebt wurde.

2001 und 2006 erschienen zwei weitere hoffnungsvolle Studien, in denen durch eine intensivierete Insulintherapie (Zielzuckerwerte 80 – 110 mg/dl) die Morbidität und Mortalität schwerkranker Patienten verbessert werden konnte [16,17]. Kürzlich publizierte Untersuchungen lassen allerdings an der Wirksamkeit dieser Therapie zweifeln [21,37,67]. In keiner dieser Arbeiten konnte ein günstiger Effekt der intensivierten Insulintherapie auf die Mortalität schwerkranker Patienten gezeigt werden. Dagegen war die Rate an schweren Hypoglykämien deutlich erhöht. Daher wird im Rahmen der Sepsisbehandlung die intensivierete intravenöse Insulintherapie zur Senkung erhöhter Glukosespiegel (Schwellenwert von > 110 mg/dl) aktuell nicht mehr empfohlen [22,31].

Auch die Behandlung mit Glukokortikoiden im Rahmen septischer Erkrankungen befindet sich derzeit im Wandel. Die bisherige Empfehlung zur Substitution von niedrig dosiertem Hydrokortison (200 – 300 mg/d) bei Patienten im septischen Schock basierte auf den Ergebnissen einer Veröffentlichung von Annane et al. [14], in der von einer Reduktion der 28 d-Mortalität bei Patienten mit relativer NNR-Insuffizienz berichtet wird. In der 2008 publizierten CORTICUS-Studie [74] konnte jedoch kein Effekt von Hydrokortison auf die 28 d-Mortalität gezeigt werden. Stattdessen wurde eine erhöhte Rate an Medikamentennebenwirkungen beobachtet, so dass gegenwärtig von einer Therapie mit niedrigdosiertem Hydrokortison in der Routinetherapie des septischen Schocks abgeraten wird [19,22,30].

Auch auf dem Feld der Sepsisdiagnostik hat sich in den letzten Jahren viel bewegt. Neben CRP, Interleukin-6 und dem Lipopolysaccharid-bindenden Protein spielt heutzutage v.a. Procalcitonin als Sepsismarker eine wichtige Rolle.

1.4 Aktiviertes Protein C

Einer der wichtigsten Fortschritte der letzten Jahre in der Behandlung der schweren Sepsis war die Einführung von aktiviertem Protein C 2001, welches Thema dieser Arbeit darstellen soll. Bereits in den 1990er Jahren haben Mediziner erkannt, dass ein reduzierter Spiegel an endogenem Protein C — einem wichtigen physiologischen Inhibitor des Gerinnungssystems — bei septischen Patienten mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert ist. Nach langjähriger Forschungsarbeit entwickelte das Team der Biochemikerin Betty Yan dieses erste, speziell gegen Blutvergiftung wirksame Medikament [1].

Gentechnisch hergestelltes aktiviertes Protein C (Drotrecogin alpha (aktiviert), DrotAA), welches in einer Dosis von 24 µg/kg KG/h über 96 h verabreicht wird, greift in die Gerin-

nungs- und Entzündungskaskaden des Körpers ein und wirkt auf diesem Wege antiinflammatorisch, antikoagulatorisch und profibrinolytisch. Der antikoagulative Effekt entsteht durch das Zusammenspiel von DrotAA mit Protein S, wodurch eine Hemmung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa erzielt wird. Dies wiederum resultiert in einer indirekten Inhibition der Bildung von Thrombin, dem wichtigsten Enzym der Blutgerinnung, welches zusätzlich über proinflammatorische Effekte verfügt. Außerdem soll DrotAA eine direkte antiinflammatorische Wirkung besitzen, indem es die Genexpression in Endothelzellen, Monozyten und Makrophagen moduliert. Durch die Inaktivierung von Hemmern der Fibrinolyse (z.B. plasminogen activator inhibitor) kann die profibrinolytische Aktivität erklärt werden [20]:

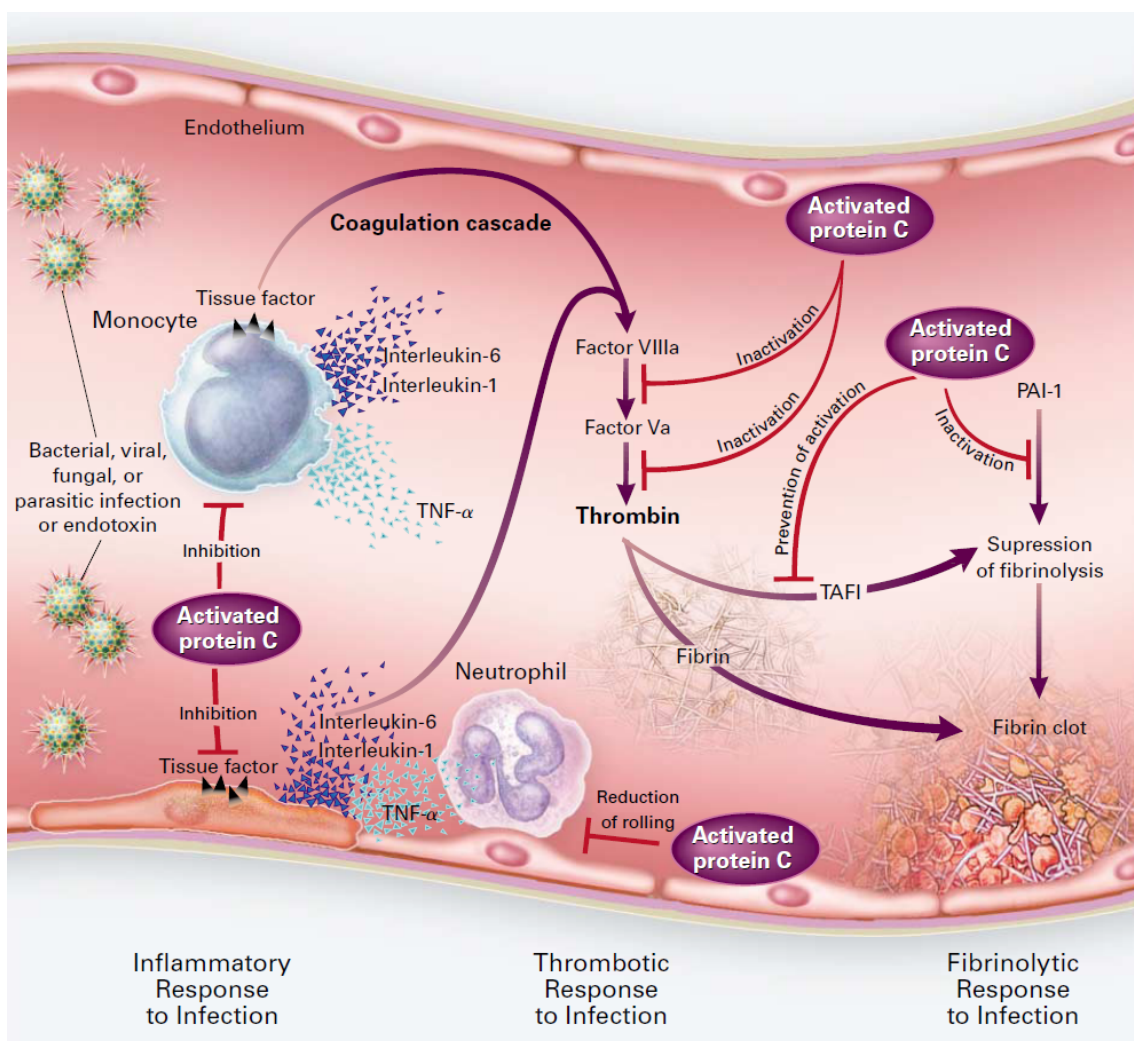


Abbildung 1.1: Angenommene Wirkung von DrotAA auf das systemische Entzündungs- und Gerinnungssystem [18] (mit freundlicher Genehmigung von Gordon R. Bernard, M.D. und dem New England Journal of Medicine)

Die 2001 veröffentlichte PROWESS-Studie bewies, dass Patienten, die mit DrotAA behandelt wurden ($n = 850$) eine signifikant niedrigere 28 d-Mortalitätsrate hatten, als solche,

denen ein Placebo ($n = 840$) verabreicht wurde (24,7 % vs. 30,8 %, $p=0,005$)^[18]. Auswertungen zufolge konnte diese Mortalitätsreduktion v.a. bei schwerstkranken Patienten mit hohem Risiko zu versterben, verzeichnet werden^[32,35]. Von der Behandlung profitierten im besonderen Maße auch Patienten mit DIC^[33]. Als Nebenwirkung wurde eine erhöhte Rate an Blutungen festgestellt, welche jedoch vorwiegend bei prädisponierten Patienten auftraten (3,5 % vs. 2,0 % in der Placebo-Gruppe, $p=0,06$)^[18]. Eine retrospektive Untersuchung der PROWESS-Studie zeigte, dass der beobachtete Überlebensvorteil, der mit DrotAA behandelten Patienten nach der Klinikentlassung seine statistische Signifikanz verlor. Für Patienten, die jedoch einen APACHE II-Score ≥ 25 hatten, konnte ein signifikant besseres Langzeitüberleben nachgewiesen werden^[10].

Das primäre Ziel der ENHANCE-Studie, die unmittelbar nach der PROWESS-Studie initiiert wurde, war es, weitere Sicherheits- und Effektivitätsdaten zur Behandlung mit DrotAA in der schweren Sepsis zu generieren. Im Rahmen der ENHANCE-Studie wurden 2.378 Patienten (Patienten mit schwerer Sepsis und hohem Risiko zu versterben) mit DrotAA behandelt. Die 28 d-Mortalitätsrate entsprach mit 25,3 % der der PROWESS-Studie (24,7 %). Ferner war ein früher Therapiebeginn (≤ 24 h nach dem ersten Organversagen) mit einer signifikant besseren Überlebensprognose verbunden^[81], wie auch aktuelle Analysen der kanadischen ENHANCE-Kohorte bestätigen^[41].

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte ADDRESS-Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit von DrotAA an Patienten mit schwerer Sepsis und einem niedrigen Mortalitätsrisiko (ein Organversagen und APACHE II-Score < 25) zu prüfen, da für diese Patientengruppe in der PROWESS-Studie kein eindeutiger Vorteil gezeigt werden konnte. Die Studie wurde jedoch vorzeitig abgebrochen, da nach der ersten Interimanalyse keine signifikante Senkung der 28 d-Mortalitätsrate nachgewiesen werden konnte. Jedoch lag in dieser Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine erhöhte Inzidenz an schweren Blutungen vor^[6].

Weiterhin erfolgten Untersuchungen zur Behandlung von Kindern mit schwerer Sepsis, die jedoch keinen Vorteil für die mit DrotAA behandelten Patienten erbrachten^[15,63].

Infolge dieser Studien empfahl das Komitee der International Surviving Sepsis Campaign 2008 die Anwendung von DrotAA auf Patienten mit schwerer Sepsis und hohem Mortalitätsrisiko (APACHE II-Score ≥ 25 oder Multiorganversagen) zu beschränken (Evidenzgrad 2B, außer 2C für postoperative Patienten; d.h. niedriger Empfehlungsgrad mit mäßiger Beweislage)^[30].

Als im September 2002 die Europäische Zulassungskommission (EMA) DrotAA zur Therapie der schweren Sepsis bei erwachsenen Patienten mit multiplem Organversagen

frei gab, war die Würzburger Universitätsklinik eine der ersten Kliniken Deutschlands, die das neue Medikament zusätzlich zur Standardtherapie anwendete. Zwischen Oktober 2002 und September 2006 wurden auf der hiesigen internistischen Intensivstation 67 Patienten mit DrotAA behandelt und dabei wichtige Daten und Parameter festgehalten. Während in den o.g. großen klinischen Studien die Patientenauswahl z.T. langen Listen an Ausschlußkriterien unterworfen war, soll diese Fallstudie durch ihr realitätsnahes Patientengut dazu beitragen, unser Verständnis über das Medikament zu vervollständigen. Neben der Prüfung des Therapieeinflusses von DrotAA in punkto Mortalität, sollen Kriterien, die auf eventuellen Erfolg bzw. Misserfolg hinweisen, herausgestellt werden. Genau diese Zielstellung hat sich meine, hier vorgelegte Arbeit gegeben.

2.1 Patienten und Behandlungsbestimmungen

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde der Krankheitsverlauf von Patienten mit schwerer Sepsis untersucht, die zwischen Oktober 2002 und September 2006 auf der internistischen Intensivstation der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg betreut wurden.

In diesem Zeitraum wurden 67 Patienten mit DrotAA behandelt, welches unter dem Handelsnamen Xigris® bekannt ist. Die Daten von vier dieser Fälle konnten nicht in die Untersuchung aufgenommen werden, da die zugehörigen Akten nicht zugänglich waren. Somit sind die Akten von 63 Patienten die Grundlage für die Aus- und Bewertungen in dieser Arbeit. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie waren zwei wesentliche Kriterien:

- das Vorliegen einer schweren Sepsis (Definition siehe Tabelle 1.1) und
- das Versagen von mindestens zwei Organen.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen ernsthafte Blutungen (z.B. gastrointestinal, intrakraniell) vor der Applikation von DrotAA nachzuweisen waren.

Bei Erfüllung der o.g. Punkte wurde der jeweilige Patient zusätzlich zur Standardsepsistherapie (d.h. bei Bedarf Einsatz von Breitspektrumantibiotika oder Antimykotika, Beatmung mit 6 – 8 ml/kg („low tidal“), kontinuierliche Hämofiltration bzw. -dialyse, Insulintherapie, Substitution niedrig dosierter Kortikosteroide, „early goal-directed therapy“) mit DrotAA in einer Dosierung von 24 µg/kg KG/h behandelt. Für eine Gesamtzeit von 96 h wurde das Medikament kontinuierlich intravenös verabreicht. Im Rahmen des Studienprotokolls gab es keine Festlegung bezüglich einer standardisierten Intensiv- bzw. Sepsistherapie. Primärer Bewertungsmaßstab der Studie war das beobachtete vs. das zu erwartende 30 d-Mortalitätsrisiko entsprechend des APACHE II-Scores.

2.2 Datenerfassung

Als Datengrundlage für diese Erhebung dienten in erster Linie Krankenakten der Intensivstation der Medizinischen Klinik und Poliklinik I sowie auf Mikrofilmen archivierte Patientenakten. Des Weiteren konnten elektronisch gespeicherte Patientendaten mit Hilfe der SAP-Datenbank eingesehen werden.

Die gefundenen Informationen wurden retrospektiv nach folgenden Kriterien ausgewertet:

- demographische Informationen
- Angaben zu Anamnese, Diagnose und Vorbehandlung
- Informationen über die Art und Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- Art und Anzahl des Organversagens
- laborchemische und klinische Parameter im Rahmen der DrotAA-Applikation
- Infektionen
- Medikation
- Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen während der DrotAA-Applikation

Die so gewonnenen Daten wurden zunächst mit einer eigens dafür konzipierten Java-Anwendung in XML-Datensätzen gesammelt und anschließend zur weiteren statistischen Bearbeitung automatisch in das Datenverarbeitungsprogramm Microsoft Excel exportiert. Die im Rahmen des APACHE II-Scores erhobenen Informationen wurden ebenfalls mit Hilfe von Microsoft Excel erfasst. Das Schema der Datenerfassung sowie die Interpretation der Daten waren über den gesamten Zeitraum der Studie konstant.

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Indikatoren für die Schwere des Krankheitsbildes

2.3.1.1 APACHE II-Score

Der APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) Score ist ein seit 1985 auf Intensivstationen verwendetes Verfahren, um Aussagen über die Überlebenschance von intensivpflichtigen Patienten treffen zu können ^[44,45,50,51]. Im Wesent-

lichen setzt sich dieses Bewertungssystem aus dem Acute Physiology Score, den Age Points und den Chronic Health Points zusammen.

Innerhalb dieser Unterbereiche müssen während der ersten 24 intensivpflichtigen Stunden verschiedene Parameter bzw. Informationen erhoben werden. Diesen Werten sind entsprechende Punktwerte zugeordnet. Der APACHE II-Score lässt sich sodann aus der Summe der Ergebnisse der drei Teilgebiete bestimmen.

Tabelle 2.1: Acute Physiology Score

Punkte	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
	← nach oben abweichend				nach unten abweichend →				
Temperatur rektal [°C]	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
Art. Mitteldruck [mmHg]	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Herzfrequenz [/min]	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Atemfrequenz¹⁾ [/min]	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxygenierung²⁾	≥ 500	350-499	200-349		< 200 > 70	61-70		55-60	< 55
pH	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	≤ 7,15
Na⁺ [mmol/l]	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
K⁺ [mmol/l]	≥ 7	6,6-6,69		5,5-5,59	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		≤ 2,5
Kreatinin³⁾ [mg/dl]	≥ 3,5	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hämatokrit [%]	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leukozyten [1.000/µl]	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Glasgow Co-ma Scale	Punkte = 15 - aktueller GCS								

¹⁾ Beatmung oder Spontanatmung

²⁾ Wenn der $FiO_2 \geq 0,5$ ist, dann wird die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz $AaDO_2$ berücksichtigt. Sie berechnet sich aus $AaDO_2$ [mmHg] = $pAO_2 - paO_2$ (alveolärer Sauerstoffpartialdruck - arterieller Sauerstoffpartialdruck) oder wird vom BGA-Gerät zur Verfügung gestellt. Bei einem $FiO_2 < 0,5$ wird der arterielle Sauerstoffdruck paO_2 [mmHg] berücksichtigt. Die obere Zeile entspricht dem $AaDO_2$, die untere Zeile dem $paCO_2$.

³⁾ Bei akutem Nierenversagen (ANV) die Punkte verdoppeln!

Acute Physiology Score

Der Acute Physiology Score dient dazu, den aktuellen physischen Zustand des Patienten anhand der in Tabelle 2.1 aufgelisteten Laborwerte bzw. kardialen und pulmonalen Parameter abzuschätzen. Dabei werden die relevanten Daten innerhalb der ersten 24 h auf der Intensivstation gesammelt und der jeweils schlechteste Wert für die Bewertung herangezogen.

Eine maßgebliche Rolle bei der Erhebung des Acute Physiology Scores spielt die Bestimmung der Glasgow Coma Scale ^[75,77]. 1974 von Graham Teasdale und Bryan J. Jennett, zwei Neurochirurgen an der Universität Glasgow, entwickelt, dient die GCS der Einschätzung einer Bewusstseinsstörung. In der Notfallmedizin wird dieser Maßstab besonders nach Schädelhirntraumen angewandt, kann jedoch auch jede allgemeine Bewusstseinsstörung quantifizieren. Bewertungsgrundlage sind das Augenöffnen, die beste verbale Antwort und die beste motorische Antwort des Patienten:

Tabelle 2.2: Glasgow Coma Scale ^[54]

	Funktion	GCS-Wert
Augen öffnen	spontan	4
	auf Ansprechen	3
	auf Schmerzreiz	2
	keine Reaktion	1
verbale Reaktion	orientiert	5
	nicht richtig orientiert	4
	inadäquate Antwort	3
	unverständliche Laute	2
	keine Reaktion	1
motorische Reaktion	befolgt Aufforderung	6
	gezielte Abwehrreaktion auf Schmerzreiz	5
	ungezielte Abwehrreaktion auf Schmerzreiz	4
	Beugesynergismen auf Schmerzreiz	3
	Strecksynergismen auf Schmerzreiz	2
	keine Reaktion	1

Die Punkte dieser drei Kategorien werden addiert. Die sich daraus ergebende Summe reicht von minimal 3 (tiefes Koma oder Tod) bis maximal 15 (volles Bewusstsein). Dies bedeutet also: je niedriger der ermittelte Wert, umso höher der Grad der Bewusstseinsstörung. Ab einem Resultat kleiner gleich acht ist der Patient nicht mehr in der Lage, seine Atemwege zu schützen und muss intubiert werden. Bei der Anwendung der Glasgow Coma Scale sollte man jedoch beachten, dass es Faktoren gibt, die die Aussagekraft negativ

beeinflussen können. Beispielsweise können Hypoxämie, Drogenabusus, Alkoholintoxikationen oder Verletzungen am Rückenmark die verbale und motorische Reaktion des Patienten verändern und auf diesem Wege das Ergebnis der GCS verfälschen.

Age Points

Die Age Points werden mit Hilfe des Patientenalters ermittelt:

Tabelle 2.3: *Age Points*

Punkte	0	2	3	5	6
Alter	≤ 44	45 – 54	55 – 64	65 – 74	≥ 75

Chronic Health Points

Mit Hilfe der Chronic Health Points (siehe Tabelle 2.4 und 2.5) lässt sich der Anteil chronischer Erkrankungen am APACHE II-Score bestimmen.

Tabelle 2.4: *Chronic Health Points*

Operativer Status	Gesundheitsstatus	Punkte
Nicht operiert	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche ¹⁾	+5
	Immunkompetent <i>und</i> ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0
Postoperativer Patient nach Notfall-OP	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche ¹⁾	+5
	Immunkompetent <i>und</i> ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0
Postoperativer Patient nach Wahleingriff	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche ¹⁾	+2
	Immunkompetent <i>und</i> ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0

¹⁾ Die Organinsuffizienz oder der immunsupprimierte Status muss vor dieser Krankenhausbehandlung bekannt sein und mit den in Tabelle 2.5 beschriebenen Kriterien übereinstimmen.

Tabelle 2.5: Kriterien für Organinsuffizienz oder Immunschwäche

Leber	<ul style="list-style-type: none"> • durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck oder • obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck oder • vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/ hepatischer Enzephalopathie/ hepatischem Koma
Kardiovaskulär	<ul style="list-style-type: none"> • New York Heart Association Class IV
Atmung	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit, Treppen zu steigen oder Haushalt zu führen) oder • bekannte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzytämie, schwere pulmonale Hypertension (> 40mmHg) oder • Abhängigkeit von Beatmung
Niere	<ul style="list-style-type: none"> • chronische Dialyse
Immunschwäche	<ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hatte eine Therapie, welche die Abwehrkraft gegen Infektionen schwächt (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide) oder • Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)

Auswertung

Nachdem der Zustand des Patienten anhand der oben genannten Punkte erhoben wurde, resultiert der APACHE II-Score aus der Addition der Ergebnisse der drei Unterbereiche.

$$\begin{aligned}
 & \text{Acute Physiology Score} \\
 + & \text{Age Points} \\
 + & \text{Chronic Health Points} \\
 = & \text{APACHE II-Score}
 \end{aligned}$$

Das Ergebnis kann einen Wert zwischen 0 und 71 annehmen, wobei ein erhöhter Score mit einer erhöhten Todeswahrscheinlichkeit assoziiert ist:

Tabelle 2.6: Zusammenhang zwischen APACHE II-Score und der Mortalitätsrate ^[2,45,50,51]

APACHE II-Score	vorhergesagte Mortalitätsrate [%]
0 – 4	~ 4
5 – 9	~ 8
10 – 14	~ 15
15 – 19	~ 26
20 – 24	~ 43
25 – 29	~ 60
30 – 34	~ 76
35 – 39	~ 87
40 – 44	~ 93
≥ 45	> 95

2.3.1.2 Bewertung der Organversagen

Hinsichtlich der Fragestellung dieser Doktorarbeit war es notwendig, Aussagen über die Funktion der verschiedenen Organe bzw. Organsysteme zu treffen. Ferner war die Kontrolle der Organfunktion und somit die Feststellung von mindestens zwei Organversagen Grundvoraussetzung für die Aufnahme in diese Studie.

Insgesamt wurden die folgenden Organe bzw. Systeme in diese Betrachtung einbezogen:

- das Herz-Kreislauf-System
- die Nieren
- die Lunge
- die Leber
- das Gerinnungssystem
- der Säure-Basen-Haushalt.

Ein Herz-Kreislauf-Versagen lag vor, wenn zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdrucks (arterieller Mitteldruck > 70 mmHg) die Gabe des Adrenozeptoragonisten Noradrenalin (Arterenol®) unerlässlich war. Bei der Notwendigkeit einer Dialyse, egal ob diskontinuierlich oder durch kontinuierliche venovenöser Hämodiafiltration (CVVHDF)

wurde von einem Funktionsverlust der Nieren ausgegangen. Auf ein Versagen der Lunge wurde geschlossen, sobald der Patient intubiert und beatmet werden musste. Lagen die leberspezifischen Enzyme Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) über einem Wert von 1000 U/l, wurde von einem Leberversagen ausgegangen. Die Diagnose disseminierte intravasale Koagulation (DIC) wurde gestellt, sobald eine Halbierung der Thrombozytenanzahl oder ein Abfall kleiner 100.000 / μ l und eine Reduktion des Quickwertes unter 50 % vorlagen. Lag im arteriellen Blut ein pH $\leq 7,3$ vor und stieg das Laktat über den Normwert von 5 mg/dl, konnte auf eine metabolische Azidose geschlossen werden. Die Funktion dieser sowie zusätzliche sepsisbedingte Schädigungen anderer Organe wurden über den gesamten intensivstationären Aufenthalt hinweg kontrolliert und bei Versagen vermerkt.

2.3.1.3 Bewertung der Immunsuppression

Speziell bei wissenschaftlichen Erhebungen im Bereich der Intensivmedizin und v.a. der Sepsisbehandlung ist es von großer Bedeutung, den Immunstatus des betroffenen Patienten zu kennen, da dieses Patientengut im besonderen Maße empfänglich für Infektionen mit unterschiedlichsten Erregern ist. Daher wurden Informationen über den Zustand des Immunsystems der Sepsispatienten als Datenbasis in diese Studie aufgenommen.

Von einer Immunsuppression wurde ausgegangen, wenn ein oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt wurden:

- Vorliegen einer Neoplasie (Leukämie, Lymphom, fortgeschrittene Stadien anderer Tumorerkrankungen)
- Verabreichung von zytostatischen Chemotherapeutika im Rahmen einer Tumorerkrankung
- Verabreichung von hochdosierten zytostatischen Chemotherapeutika mit nachfolgender Aplasie (Leukozytenwert < 1.000 / μ l während der Applikationsphase von DrotAA)
- Therapie mit Organ-, Stammzell- bzw. Knochenmarktransplantation
- Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden
- Gabe von Immunsuppressiva im Rahmen von Autoimmunerkrankungen, Organtransplantationen bzw. allergischen Reaktionen
- Vorliegen von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Systemischer Lupus Erythematoses, Vaskulitis).

2.3.2 Mikrobiologischer Keimnachweis

2.3.2.1 Untersuchungsmaterial

Um eine Infektion bzw. den Infektionsherd zu eruieren oder pathologische Keime nachzuweisen, wurde während des intensivstationären Aufenthaltes Untersuchungsmaterial unterschiedlichster Art gewonnen und im Labor diagnostisch aufgearbeitet.

In dieser Studie wurden alle Ergebnisse mikrobiologischer Proben berücksichtigt, die einen Keimnachweis erbrachten. Um die Vielfalt der Untersuchungsmaterialien übersichtlicher zu gestalten, wurden sie entsprechend den in Tabelle 2.7 aufgelisteten Gruppen zusammengefasst und anschließend ausgewertet.

Tabelle 2.7: Gruppierung der Untersuchungsmaterialien

Gruppe	Untersuchungsmaterial
Atemtrakt	Abstrich Lunge links
	Abstrich Lunge rechts
	Abstrich Tracheostoma
	Bronchiallavage
	Bronchialsekret
	Bürste Oberlappen Bronchus
	Pleuraabstrich
	Sekret aus Bülow-Drainage
	Sputum
	Trachealsekret
	Abstrich Nase
	Abstrich Nasenrachenraum
Bauchraum	Bauchraumpunktat
Blut	Blutkultur
	Citratblut
	EDTA-Blut
	Serum
	Vollblut
Katheter	Port
	Venenkatheter
	ZVK-Spitze

Tabelle 2.7: Gruppierung der Untersuchungsmaterialien – Fortsetzung

Gruppe	Untersuchungsmaterial
Harntrakt	Abstrich Harnröhre
	Blasenpunktionsurin
	Urin
	Dauerkatheterurin
Stuhl	Stuhlprobe
Haut / Wunde	Abstrich Axilla
	Hautabstrich
	Wundabstrich
	Wundabstrich Mundhöhle
andere	Drainagespitze
	Läsion buccal Abstrich
	Vaginalabstrich
	Zungenabstrich
	Abstrich Unterlippe
	unbekannt

2.3.2.2 Vermuteter Infektionsursprung

Zeigt sich bei einem Patienten ein septisches Krankheitsbild, wird immer versucht, den Ursprung der Sepsis ausfindig zu machen. In vielen Fällen stellen sich diese Nachforschungen als sehr schwierig dar und verlaufen nicht selten auch ergebnislos.

Das Resultat der Fokussuche wurde im Rahmen der Studie erfasst. Als Datengrundlage dienten in diesem Fall die Angaben zur aktuellen Diagnose in den Arztbriefen. Wurde in den radiologischen Befunden ein Lungeninfiltrat beschrieben, wurde dies als Hinweis auf eine Pneumonie als eventueller Sepsisursprung gewertet.

2.3.3 Mortalität

Ein wichtiger Eckpunkt in der Bewertung der Studiendaten war die Frage, ob die Applikation von DrotAA zusätzlich zur Standardtherapie die Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis senken kann. Hierzu wurden folgende Daten erhoben:

- Tod auf Intensivstation: ja / nein
- Tod innerhalb von 30 d nach Beginn der Applikation von DrotAA: ja / nein
- sekundäre Todesursache (d.h. der Patient ist innerhalb von oder nach 30 d Tagen nach dem Beginn der Applikation von DrotAA verstorben. Die Todesursache war jedoch nicht die primäre Sepsis, sondern erneut aufgetretene Infektionen, Vorerkrankungen, Alter, etc.): ja / nein bzw. Ursache
- Zeitraum zwischen Beginn der Applikation von DrotAA und Tod: h

2.3.4 Therapie mit DrotAA

Die Patienten wurden während der Applikation von DrotAA hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen, im Sinne von intrakraniellen Blutungen oder Blutungen, die die Gabe von mehr als drei Blutkonserven notwendig machten, überwacht. Außerdem wurden das Zeitintervall zwischen der Aufnahme auf die Intensivstation und dem DrotAA-Applikationsbeginn sowie die Behandlungsdauer erfasst.

2.3.5 Weitere medikamentöse Sepsistherapie

Neben der Applikation von DrotAA wurde die Gabe weiterer medikamentöser Sepsistherapeutika, wie etwa Kortikoide bzw. Antiinfektiva über den gesamten intensivstationären Zeitraum vermerkt. Hierbei wurden die hauptsächlich intravenös verabreichten Präparate sowie all diejenigen Substanzen beachtet, die über andere Applikationswege (oral, rektal, vaginal, ...) ihre Wirkung entfalten konnten. Tabelle 2.8 listet diese Wirkstoffe auf.

Tabelle 2.8: Erfasste Sepsistherapeutika

Katecholamine	Noradrenalin Dobutamin Adrenalin
Kortikosteroide	Hydrokortison Fludrokortison
Antiinfektiva	Antibiotika Antimykotika Virustatika
gerinnungshemmende Medikation	Heparine Cumarine weitere

2.3.6 Auswertung des Noradrenalinbedarfs sowie klinischer und laborchemischer Parameter

Während der Applikationsphase von DrotAA wurde bei jedem Patienten der Verlauf spezifischer Laborwerte sowie der Bedarf an Noradrenalin verfolgt.

Während die zeitliche Entwicklung spezieller Entzündungsparameter zum Zeitpunkt 0 h, 24 h, 48 h, 72 h und 96 h (bei Säure-Base-Werten sowie beim Noradrenalinverbrauch zusätzlich zum Zeitpunkt 12 h) der Gabe von DrotAA dokumentiert wurden, erfasste man bestimmte Nieren-, Leber- und Gerinnungsparameter (siehe Tabelle 2.9) zu Beginn bzw. am Ende der Applikation. Im Todesfall wurde der jeweils letzte verfügbare Wert verzeichnet.

Tabelle 2.9: *Erhobene Laborwerte*

Nierenparameter	Kreatinin GFR
Gerinnungsparameter	Quick INR Thrombozytenanzahl
Entzündungsparameter	Leukozytenanzahl CRP PCT
Säure-Basen-Haushalt	arterieller pH BE
Leberparameter	GOT GPT

Mit Hilfe der so erhobenen Daten konnte der Verlauf der einzelnen Labor- bzw. Noradrenalinwerte für jeden Patienten nachvollzogen werden. Um die Tendenzen dieser Kurven besser miteinander vergleichen zu können, wurden die jeweiligen linearen Regressionsgeraden berechnet. Der Anstieg m dieser Geraden stellte die Grundlage der Auswertungen und Vergleiche in diesem Bereich dar. Bei einem Teil der Patienten konnte aufgrund ihres frühzeitigen Versterbens keine Regressionsgerade ermittelt werden, wodurch sich das diesbezüglich auswertbare Patientengut reduzierte. Um zusätzlich einen Überblick über die Laborwerte der Patienten zu Beginn der DrotAA-Therapie zu bekommen, wurden diese in einer gesonderten Tabelle aufgeführt.

Die im Rahmen dieser Doktorarbeit angegebenen Körpertemperaturen wurden am Anfang der DrotAA-Therapie erhoben und beziehen sich bei beatmeten Patienten auf die

rektal, ansonsten auf die axillär gemessenen Werte. Neben der Berechnung der Mittelwerte und Mediane wurde die Körpertemperatur auch entsprechend der Einteilung in den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien ^[9] ausgewertet:

Tabelle 2.10: *Bewertung der Körpertemperatur [°C]*

Hypothermie	≤ 36
Normothermie	$> 36 - < 38$
Hyperthermie	≥ 38

Auch wurde zu Beginn der Applikation von DrotAA der ZVD vermerkt. Um den zentralvenösen Druck korrekt anzugeben, wurde von dem, in den Patientenakten notierten Wert, ein Drittel des positiven end-expiratorischen Drucks abgezogen. Dieser sogenannte PEEP (positive endexpiratory pressure) bezeichnet einen bei der Beatmung künstlich in der Lunge erzeugten positiven Druck, der nach Abschluss der Expiration vorliegt. Da der PEEP aber nicht nur Einfluß auf den intrapulmonalen Druck, sondern auch auf den intrathorakalen und zentralvenösen Druck hat, muss man zur exakten Wiedergabe des ZVD einen Teil des PEEP abziehen.

Neben der Berechnung des mittleren und medianen ZVDs wurde auch eine Auswertung entsprechend der folgenden Tabelle vorgenommen ^[49].

Tabelle 2.11: *Bewertung des ZVD [mmHg]*

Hypotension	< 1
Normotension	$1 - 10$
Hypertension	> 10

2.3.7 Statistik

Für Gruppenvergleiche wurden nichtparametrische Tests angewendet (Chi-Quadrat-Test, Exakter Fisher-Test, Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Gruppen). Die Cox-Regression wurde eingesetzt, um nach Prädiktoren für ein negatives Outcome zu suchen (p-Wert für Einschluß 0,05; p-Wert für Ausschluß 0,1; Likelihood ratio backstep Methode). Alle Tests waren zweiseitig. Ein α -Level von 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Für alle statistischen Analysen wurde SPSS (Version 16.0) eingesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

3.1.1 Geschlechtsverteilung

Zwischen Oktober 2002 und September 2006 wurden auf der internistischen Intensivstation der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg 67 Patienten mit DrotAA behandelt. Das auswertbare Gesamtkollektiv von 63 Patienten unterteilt sich in 44 Männer und 19 Frauen:

Tabelle 3.1: *Geschlechtsverteilung*

Geschlecht	Anzahl	Anteil [%]
Männer	44	69,8
Frauen	19	30,2

3.1.2 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter im Gesamtkollektiv lag bei 53 Jahren. Die männlichen Patienten waren bei Aufnahme auf die Würzburger Intensivstation im Durchschnitt 55 Jahre alt, die Frauen 50 Jahre (vgl. Tabelle 3.2).

Der jüngste behandelte Patient war 21, der älteste 80 Jahre alt. Somit ergibt sich eine Spannweite von 59 Jahren. Abbildung 3.1 und 3.2 stellen die Häufigkeiten der Patientenzahlen in Abhängigkeit vom Alter bzw. die Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht graphisch dar.

Tabelle 3.2: Mittelwerte und Mediane des Alters [Jahre] bezogen auf Geschlecht und Mortalität

	Mittelwert	SD	Median	IQR
gesamt	53,4	13,7	52,0	45,4 – 64,7
Männer	54,9	14,0	55,4	48,1 – 66,9
Frauen	50,0	12,6	48,3	41,9 – 63,0
verstorben	54,9	13,0	56,4	47,2 – 64,4
nicht verstorben	52,1	14,3	51,3	44,0 – 65,8

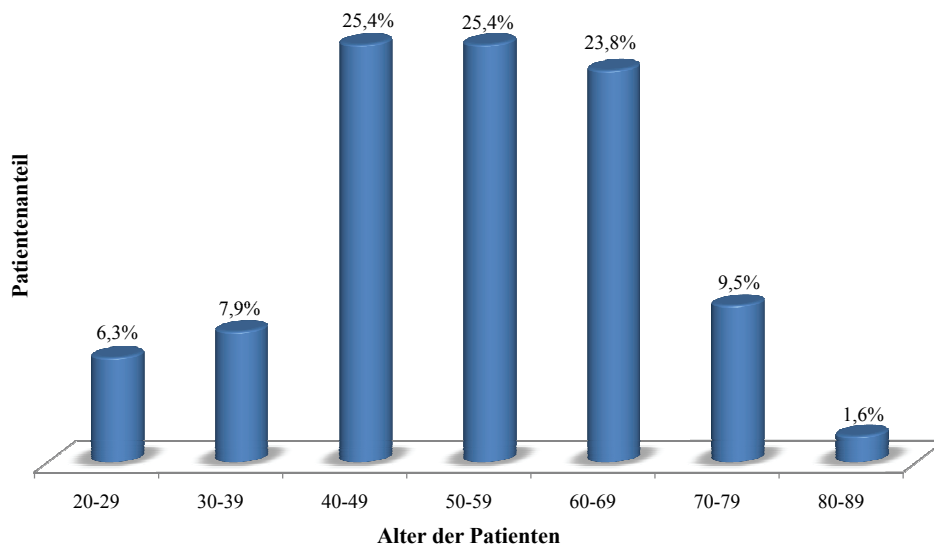


Abbildung 3.1: Altersverteilung aller Patienten

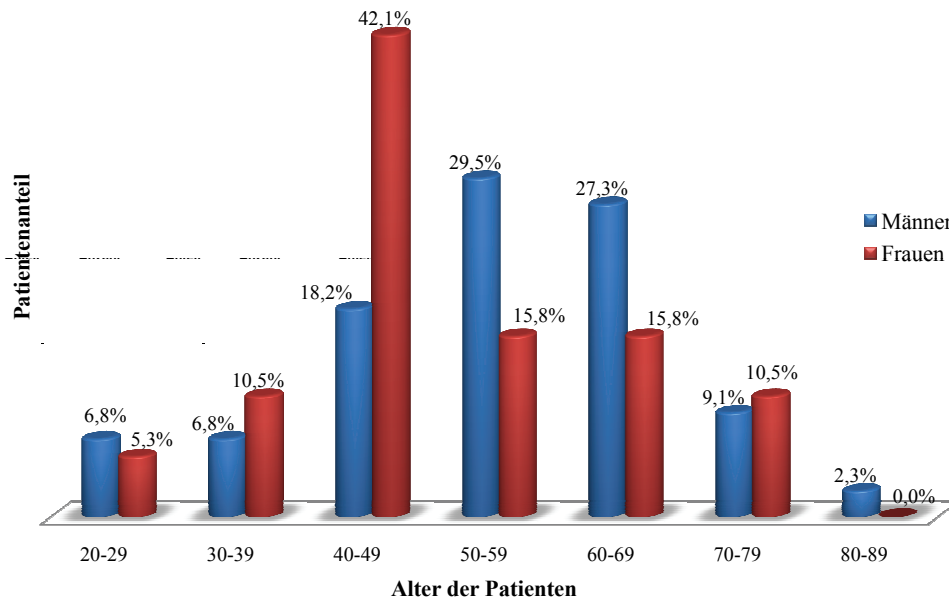


Abbildung 3.2: Altersverteilung der männlichen und weiblichen Patienten*

3.2 Daten bezüglich des Krankenhausaufenthaltes

3.2.1 Zuweisungsmodus

Bei Aufnahme auf die Intensivstation wurde im Anamnesebogen festgehalten, von welcher Station bzw. welchem Krankenhaus der Patient überwiesen oder ob er als Notfall eingeliefert wurde.

Knapp die Hälfte (49 %) aller Patienten wurden von verschiedenen Stationen des Universitätsklinikums Würzburg auf die internistische Intensivstation der Medizinischen Klinik überwiesen. Zur weiteren intensivmedizinischen Betreuung wurden 18 Fälle (29 %) von peripheren Krankenhäusern nach Würzburg überführt. Bei 22 % der Patienten handelte es sich um Notfalleinweisungen.

Wertet man nun die überweisenden Stationen hinsichtlich ihrer Fachrichtung und Häufigkeitsverteilung aus, ergibt sich das in Abbildung 3.3 dargestellte Diagramm, aus dem ersichtlich ist, dass die meisten Patienten von der Hämatologie, der Notaufnahme bzw. der allgemein internistischen Station zugewiesen wurden.

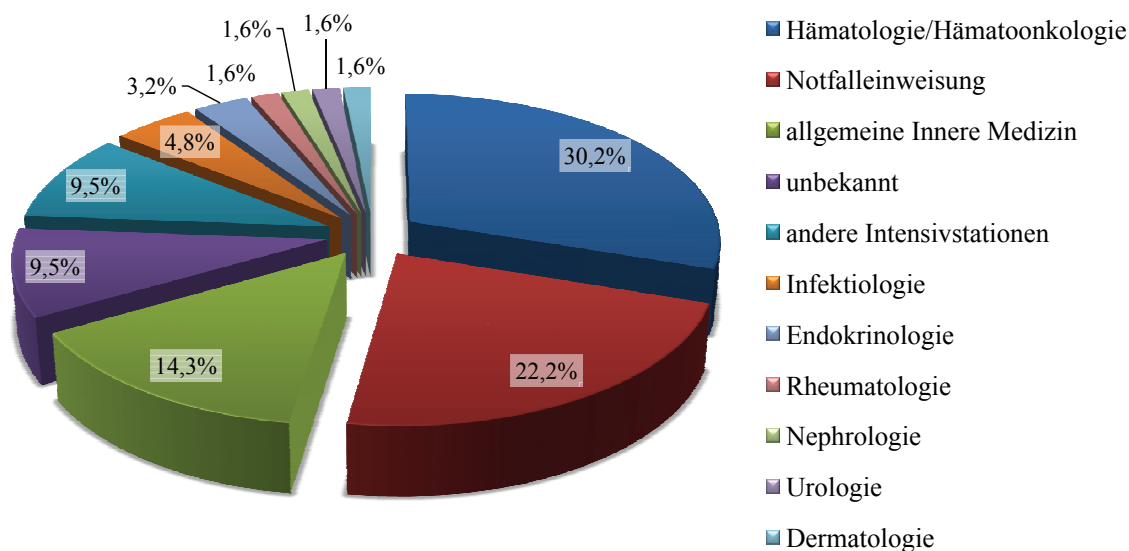


Abbildung 3.3: Fachrichtungen der überweisenden Stationen

3.2.2 Dauer der Vorbehandlung

40 der 63 Sepsispatienten (64 %) wurden vor Aufnahme auf die Intensivstation länger als einen Tag auf anderen Stationen bzw. in anderen Krankenhäusern medizinisch betreut.

Im Durchschnitt dauerte diese Vorbehandlung 8 d. Die restlichen 23 Fälle (37 %) wurden entweder direkt als Notfall auf die ITS eingewiesen oder sind weniger als 24 h vorbehandelt worden.

Die folgende Tabelle stellt die durchschnittliche bzw. mediane Vorbehandlungsdauer getrennt nach Geschlecht und Mortalität dar.

Tabelle 3.3: Mittelwerte und Mediane der Vorbehandlungsdauer [d] bezogen auf Geschlecht und Mortalität

	Mittelwert	SD	Median	IQR
gesamt	8,4	14,9	1,0	0,0 – 8,0
Männer	8,2	15,4	1,0	0,0 – 7,0
Frauen	9,0	14,0	4,0	0,0 – 11,0
verstorben	8,5	15,6	1,0	0,0 – 8,0
nicht verstorben	8,3	14,4	2,0	0,0 – 10,0

3.2.3 Dauer des intensivstationären Aufenthaltes

Tabelle 3.4 stellt die mediane bzw. durchschnittliche Dauer des intensivstationären Aufenthaltes dar:

Tabelle 3.4: Mittelwerte und Mediane der Dauer [h] des Intensivaufenthaltes bezogen auf Geschlecht und Mortalität

	Mittelwert	SD	Median	IQR
gesamt	356,4	320,9	313,0	80,5 – 485,8
Männer	356,5	323,8	312,7	80,9 – 496,8
Frauen	356,2	323,1	366,3	67,2 – 479,3
verstorben	152,9	149,8	81,3	41,8 – 298,3
nicht verstorben	541,4	324,2	476,7	347,5 – 659,7

Die kürzeste Liegedauer bei allen Fällen betrug 9 h = 0,4 d, die längste 1387 h = 57,8 d. Die Häufigkeitsverteilungen der Patienten in Abhängigkeit von der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes sind in Abbildung 3.4 abgebildet.

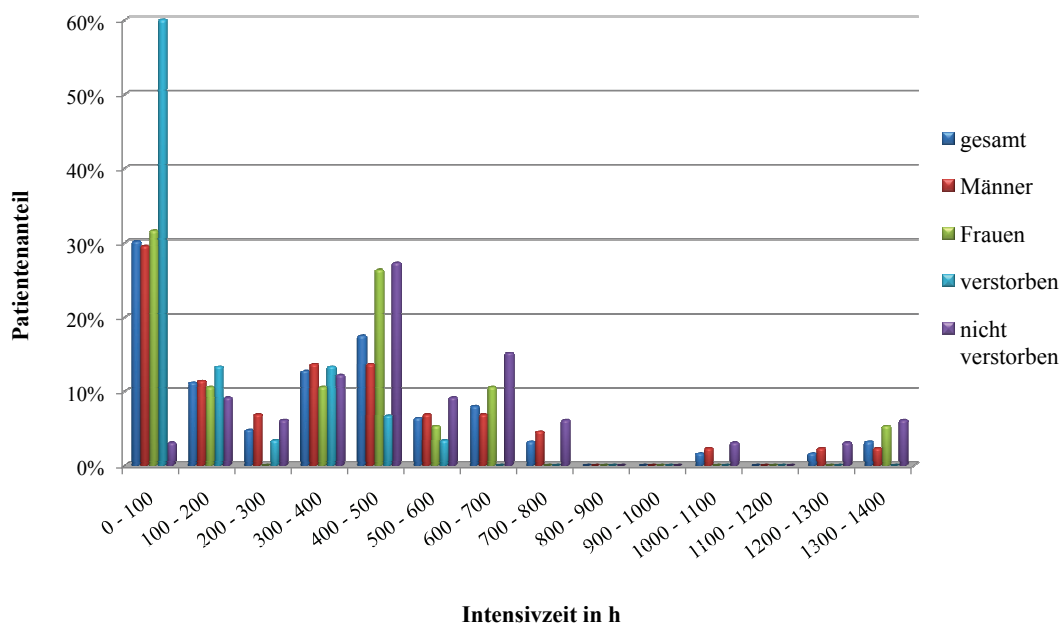


Abbildung 3.4: Dauer des ITS-Aufenthaltes*

3.2.4 Entlassung der Patienten

Die 33 nicht auf Intensivstation verstorbenen Patienten sind nach erfolgreicher Sepsistherapie zur weiteren medizinischen Betreuung von der internistischen ITS entlassen worden.

Während 85 % dieser 33 Patienten am Universitätsklinikum Würzburg verblieben, wurden 15 % an periphere Krankenhäuser überwiesen. Abbildung 3.5 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Fachrichtungen der weiterbehandelnden Stationen.

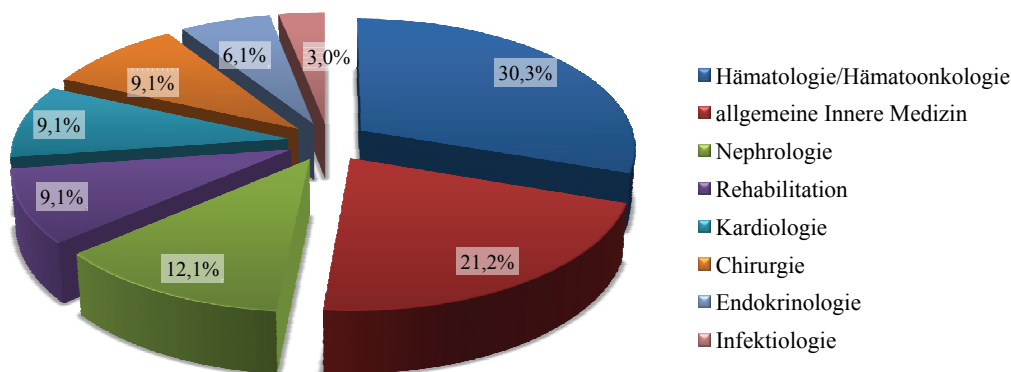


Abbildung 3.5: Fachrichtungen der weiterbehandelnden Stationen

Dem Verhältnis der einweisenden Stationen entsprechend, stellt auch hier die Hämatologie bzw. Hämatonkologie mit 30 % neben der allgemein internistischen Station den größten Anteil dar.

3.3 Indikatoren für die Schwere des Krankheitsbildes

3.3.1 Grunderkrankungen

Die vorbestehenden Erkrankungen der Würzburger Intensivpatienten, die letztendlich ursächlich an der Entstehung der Sepsis beteiligt waren, sind vielfältig:

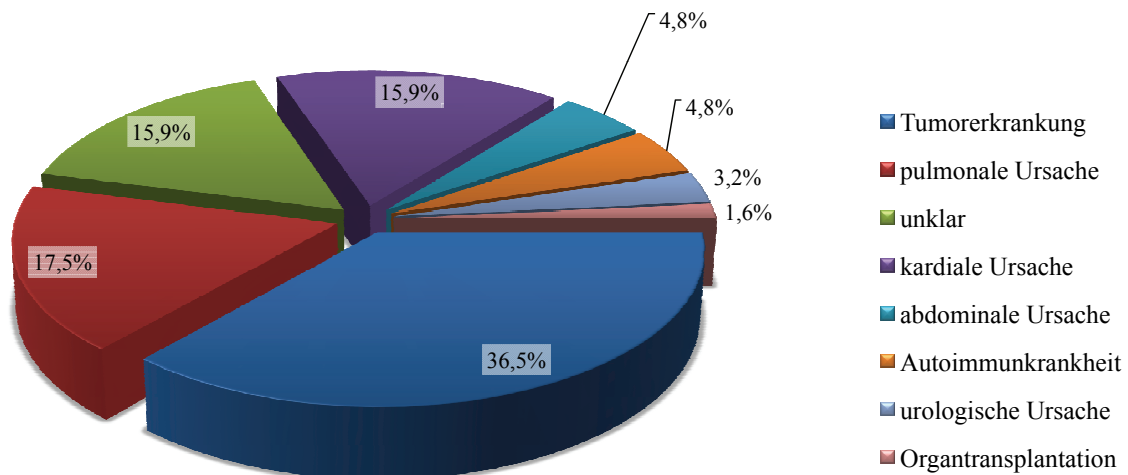


Abbildung 3.6: Grunderkrankungen der Patienten

Mit 37 % der gesamten Fälle stellen die Tumorerkrankungen die größte aller Gruppen dar. Wie in Abbildung 3.7 dargestellt, litt der Hauptteil dieser Patienten (96 %) an einem Tumor des blutbildenden Systems.

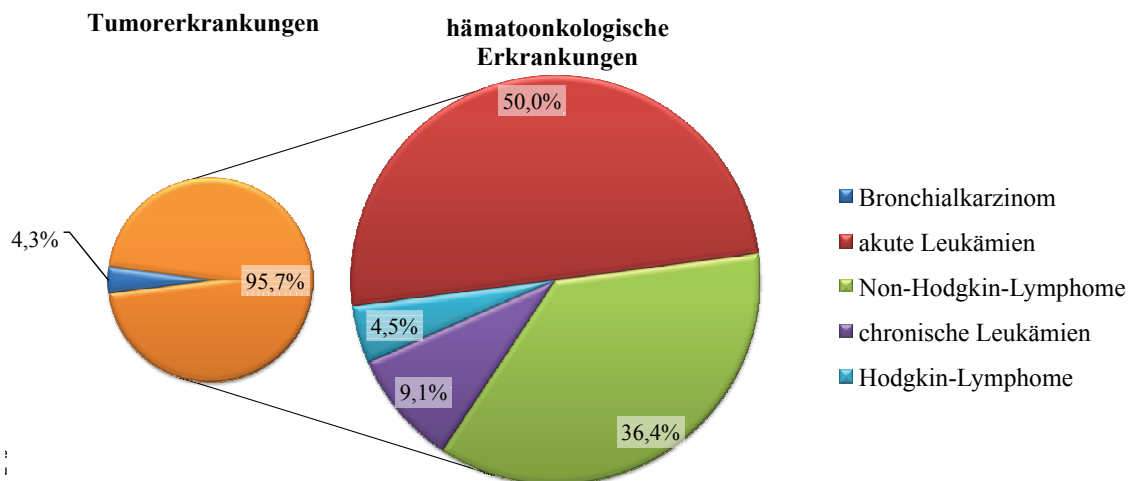


Abbildung 3.7: Gruppe der Patienten mit Tumorerkrankungen

Die hämatoonkologischen Patienten sind insofern von besonderem Interesse, da sie im Rahmen der Therapie meist eine Stammzell- bzw. Knochenmarktransplantation durch-

laufen. Um möglichst alle Blutzellen inklusive der Tumorzellen vernichten zu können, muss die Konditionierung, also die Hochdosisschemo- oder die Strahlentherapie vor der Transplantation hochgradig aggressiv sein. Auf der einen Seite eine starke Waffe gegen die Tumorzellen, birgt diese Therapie auf der anderen Seite aber auch große Risiken für den Patienten. Speziell in der Aplasie-Phase kommt es zu einer vorübergehenden Anfälligkeit für Infektionen mit Bakterien, Viren und Pilzen, was letztendlich auch zu einer Sepsis führen kann. 45 % der mit DrotAA behandelten hämatoonkologischen Fälle (10 Patienten) wurden mit einem septischen Krankheitsbild im Rahmen einer Aplasie auf die Würzburger Intensivstation verlegt.

Weiterhin zeigt Abbildung 3.6, dass innerhalb dieser Studie pulmonale Erkrankungen mit 18 % die zweithäufigste Grunderkrankung bildeten. Pneumonien spielten hierbei die wesentlichste Rolle. Kardiale Krankheiten als Auslöser einer Sepsis lagen in 16 % aller Fälle vor. Als Komplikation im Rahmen eines abdominalen Krankheitsprozesses (Abszesse, Peritonitis, Pankreatitis) trat bei 3 der 63 Patienten (5 %) eine Sepsis auf. Autoimmunerkrankungen wie Morbus Wegener und systemischer Lupus Erythematodes stellten ebenfalls 5 % aller vorbestehenden Krankheiten dar. Bei zwei Patienten (3 %) trat im Rahmen einer urologischen Grundkrankheit eine Sepsis auf. In Folge einer Organtransplantation erkrankte ein Patient (2 %) an einer Sepsis. In 16 % der Fälle konnte die Ursache der Sepsis nicht eruiert werden.

3.3.2 APACHE II-Score

Der bereits im Abschnitt 2.3.1.1 beschriebene APACHE II-Score dient der Einschätzung der Überlebenschancen intensivpflichtiger Patienten und kann in zehn Gruppen unterteilt werden (siehe Tabelle 2.6).

Aufgrund fehlender Parameter konnte bei einem der 63 Patienten kein Score erhoben werden. Die verbleibenden 62 Sepsispatienten hatten einen durchschnittlichen APACHE II-

Tabelle 3.5: Mittelwerte und Mediane des APACHE II-Scores bezogen auf Geschlecht und Mortalität

	Mittelwert	SD	Median	IQR
gesamt	36,3	8,4	38,0	31,0 – 42,0
Männer	35,7	7,7	38,0	30,0 – 42,0
Frauen	37,8	9,9	34,0	32,0 – 45,0
verstorben	37,2	10,0	37,5	31,5 – 44,0
nicht verstorben	35,5	6,7	38,0	31,0 – 40,0

Score von 36. Während bei den männlichen Erkrankten im Mittel ein Wert von 36 vorlag, konnte bei den weiblichen im Durchschnitt ein Score von 38 erhoben werden. Die innerhalb von 30 d nach Beginn der Applikation von DrotAA verstorbenen Fälle erreichten ein durchschnittliches Ergebnis von 37, die nicht verstorbenen einen Wert von 36. Tabelle 3.5 fasst die Ergebnisse zusammen.

Unterteilt man die 62 Patienten entsprechend ihres APACHE II-Scores in die in Tabelle 3.6 angegebenen Gruppen, so resultiert Abbildung 3.8. Verglichen mit dem zu erwartenden 30 d-Mortalitätsrisiko ^[2,45], war eine Behandlung mit DrotAA bei Patienten mit einem APACHE II-Score ≥ 25 mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko assoziiert. Signifikant war diese Differenz bei Patienten mit einem APACHE II-Score von 35 – 44:

Tabelle 3.6: Einteilung der Patienten entsprechend des APACHE II-Scores ($n = 62$) und Signifikanz des Unterschieds zwischen beobachteter und erwarteter 30 d-Mortalität

APACHE II-Score	Anzahl	vorhergesagte ^[2] 30 d-Mortalitätsrate [%]	beobachtete 30 d-Mortalitätsrate [%]	p-Wert
≤ 25	5	< 50	60,0	1,000
25 – 29	6	~ 60	50,0	1,000
30 – 34	13	~ 76	38,5	0,111
35 – 39	16	~ 87	37,5	0,009
40 – 44	14	~ 93	50,0	0,033
≥ 45	8	> 95	75	0,467

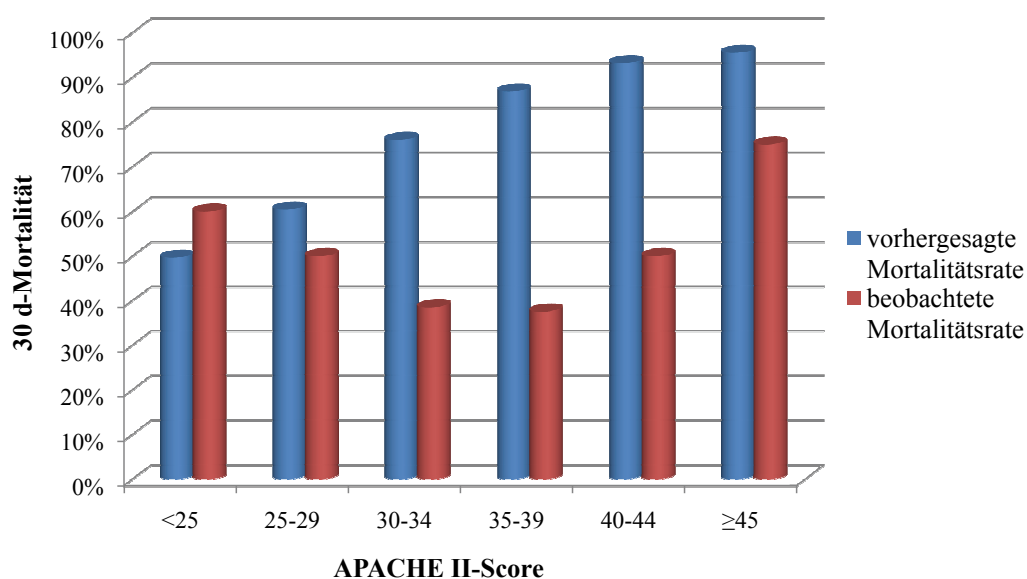


Abbildung 3.8: Vergleich der vorhergesagten mit der tatsächlich beobachteten 30 d-Mortalitätsrate entsprechend der APACHE II-Score Kategorien

3.3.3 Organversagen

Entsprechend der unter Abschnitt 2.3.1.2 beschriebenen Kriterien wurde über den gesamten intensivstationären Aufenthalt hinweg die Funktion der Organe eines jeden Patienten kontrolliert und bei Versagen vermerkt.

Stellt man die Häufigkeiten der jeweiligen Formen des Organversagens graphisch dar, ergibt sich folgendes Diagramm:

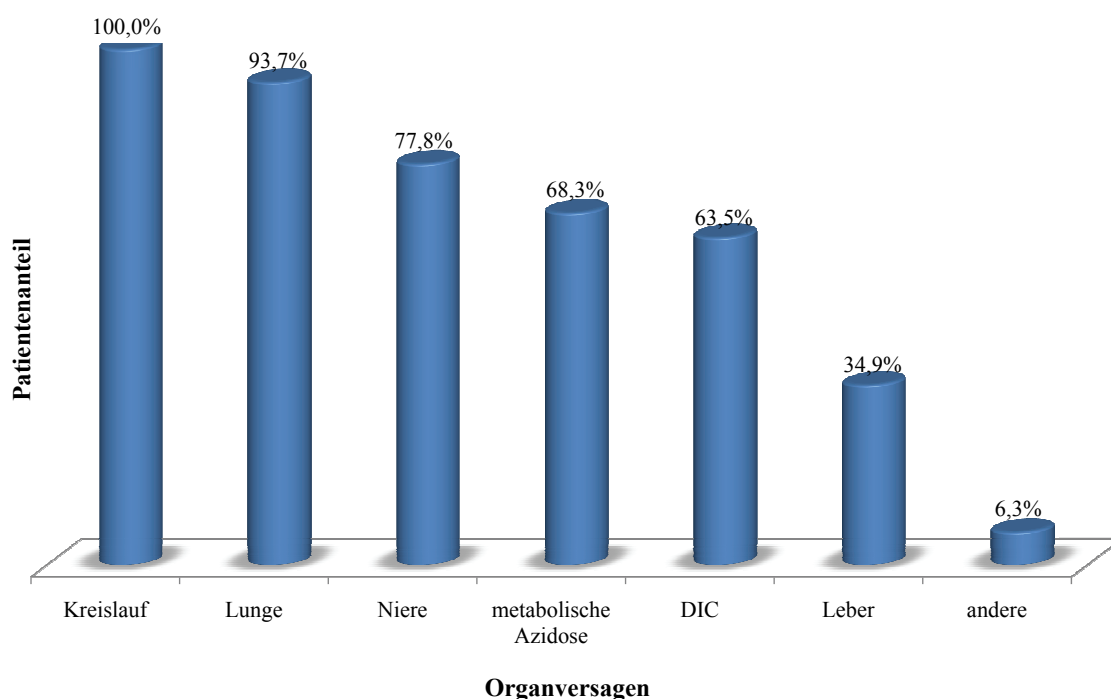


Abbildung 3.9: Häufigkeitsverteilung der Organversagen

Tabelle 3.7: Mittelwerte und Mediane der Anzahl an Organversagen bezogen auf Geschlecht und Mortalität

	Mittelwert	SD	Median	IQR
gesamt	4,4	1,2	4,0	4,0 – 5,0
Männer	4,4	1,2	4,0	4,0 – 5,0
Frauen	4,6	1,3	5,0	4,0 – 6,0
verstorben	5,0	1,1	5,0	4,0 – 6,0
nicht verstorben	4,0	1,2	4,0	3,0 – 5,0

Neben einem sepsisbedingten Versagen von Lunge (94 %), Niere (78 %) und Säure-Basen-Haushalt (68 %) konnte bei allen Patienten ein Herz-Kreislauf-Versagen im Sinne

eines septischen Schocks beobachtet werden. Bei insgesamt vier Patienten (6 %) konnten neben diesen, zusätzliche Schädigungen anderer Organe festgestellt werden (cerebrale Infarkte, Nierentransplantatversagen, Milzinfarkt, septische Enzephalopathie).

Im Durchschnitt versagten bei jedem Patienten, der auf der internistischen Intensivstation der Universitätsklinik Würzburg mit DrotAA behandelt wurde, 4,4 Organe. Tabelle 3.7 stellt die mittlere und mediane Anzahl der Organversagen der Patienten bezüglich Geschlecht und Mortalität dar.

Die Patientenzahl ist in Abhängigkeit von der Anzahl der Organversagen in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 3.8: Verteilung der Anzahl der Organversagen

Anzahl der Organversagen	Patientenzahl	Anteil [%]
2	5	7,9
3	7	11,1
4	22	34,9
5	14	22,2
6	14	22,2
7	1	1,6

Mit Hilfe der statistischen Analysen konnte gezeigt werden, dass die Anzahl an versagten Organen ein unabhängiger Prädiktor des 30 d-Mortalitätsrisikos war (HR je Organ: 1,51; 95 % CI: 1,14 – 1,99; $p = 0,004$).

3.3.4 Immunsuppression

Bei 46 % der Studienteilnehmer konnte eine Immunsuppression, gleich welcher Art festgestellt werden. Als Ursache für die Abwehrschwäche wurden beim Großteil dieser 29 Patienten mehrere Gründe gleichzeitig gefunden. Abbildung 3.10 stellt die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Immunsuppressionsursachen graphisch dar.

Die größte Rolle bei den Ursachen einer Abwehrschwäche spielte die Gruppe der Neoplasien. Rund drei Viertel der immunsupprimierten Patienten litten an einer Leukämie, einem Lymphom oder dem Endstadium einer anderen Tumorerkrankung. Da diese Tumorerkrankungen v.a. mit zytostatischen Chemo- bzw. Hochdosis-Chemotherapien behandelt werden, konnte bei 19 der 29 (66 %) abwehrgeschwächten Patienten diese Therapie als

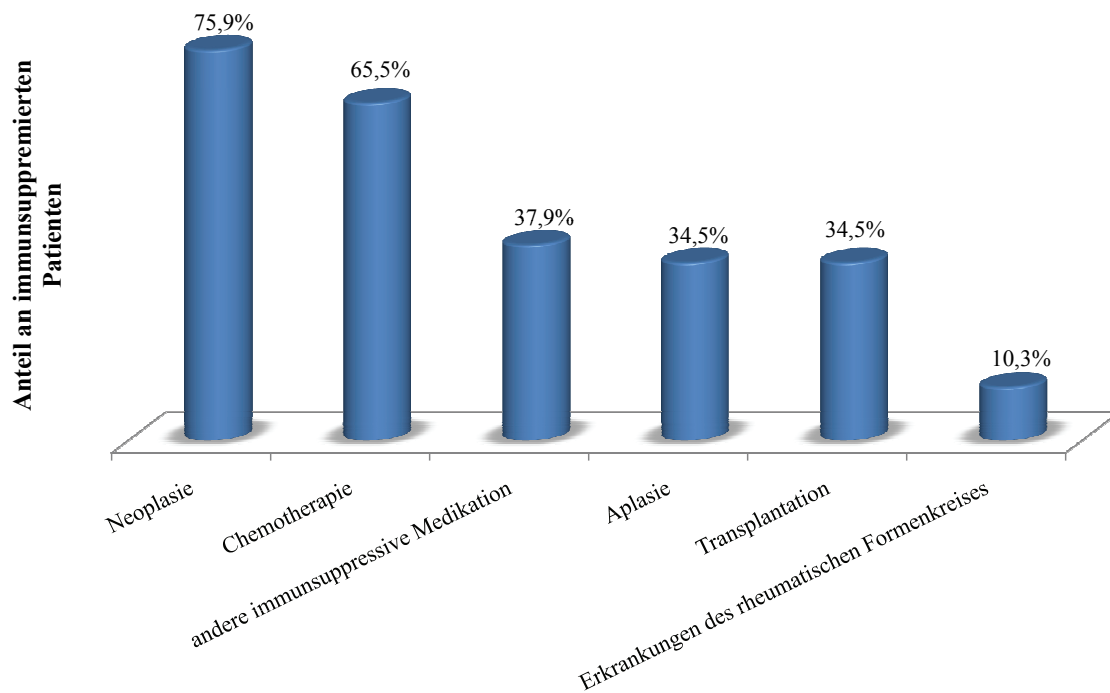


Abbildung 3.10: Ursachen der Immunsuppression (ein Patient konnte ggf. mehrere Ursachen für eine Immunsuppression haben)

Ursache der Immunsuppression gefunden werden. Der Zustand der Aplasie, der speziell durch die hochdosierten zytostatischen Chemotherapien hervorgerufen wird, findet sich bei 35 % der abwehrgeschwächten Patienten. Andere immunsuppressive Medikamente, wie beispielsweise Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin), Proliferationshemmer (Azathioprin) oder Steroide, verursachten ebenfalls bei 11 Fällen eine Schwächung des Immunsystems. Bei 35 % der immundefizienten Patienten lagen Transplantationen, d.h. Organ-, Knochenmark- oder Stammzelltransplantationen ursächlich zugrunde. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wie SLE und Morbus Wegener riefen bei 10 % der abwehrgeschwächten Patienten eine Reduktion der Abwehrlage hervor.

3.4 Mikrobiologischer Keimnachweis

Bei 76 % aller Patienten konnte im Rahmen des Aktenstudiums ein positiver mikrobiologischer Befund erhoben werden.

3.4.1 Untersuchungsmaterial

Das Untersuchungsmaterial bzw. der Körperbereich, von welchem am häufigsten mikrobiologische Proben entnommen wurden, war der Atemtrakt. Insgesamt 32 % aller,

innerhalb dieser Studie an das hygienische Institut eingesandten Materialien stammten aus diesem Bereich. Am zweithäufigsten (27 %) wurden Blutprodukte auf eventuelle Krankheitserreger untersucht. Intravasal gelegene Katheter, wie Venenkatheter oder Ports machten ebenso wie Abstriche aus dem Bereich Haut bzw. Wunde einen Anteil von 8 % aus. Jeweils acht Stuhlproben wurden zur diagnostischen Aufarbeitung versandt. Untersuchungsmaterialien, die keiner Gruppe zugeordnet werden konnten, wie beispielsweise Vaginalabstriche oder Drainagespitzen machten einen Anteil von 6 % aus. Während 5 % aller Untersuchungsmaterialien Proben aus dem Harntrakt darstellten, blieb bei weiteren 5 % der Materialien der Ursprung unbekannt, da lediglich der Keim in der Akte vermerkt war. Am seltensten wurden Proben aus dem Bauchraum (1 %) mikrobiologisch untersucht. Abbildung 3.11 stellt die Häufigkeitsverteilung der Untersuchungsmaterialien graphisch dar:

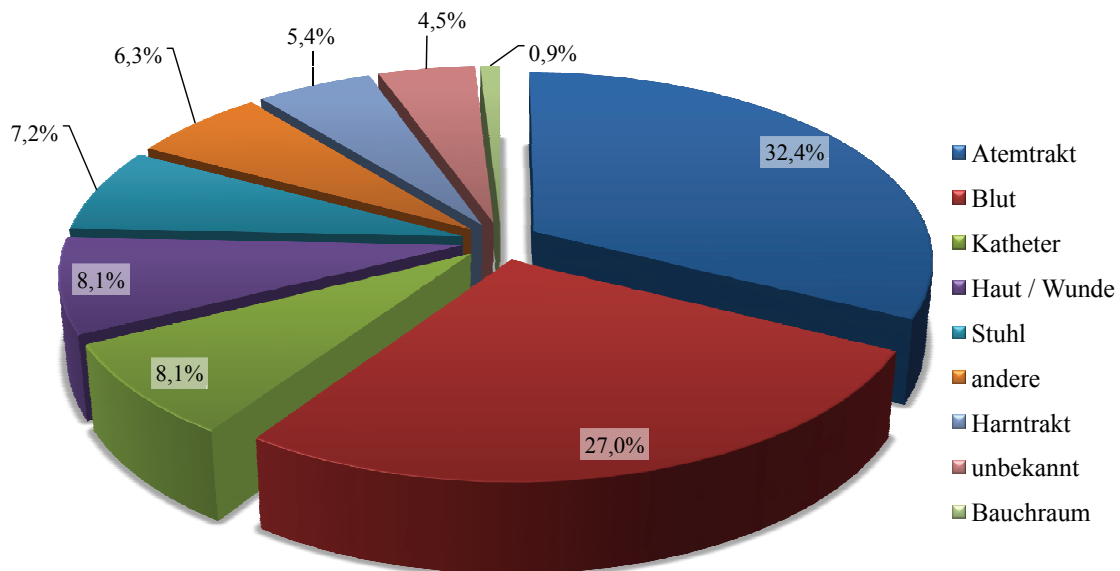


Abbildung 3.11: Häufigkeitsverteilung der an das Labor gesandten Untersuchungsmaterialien

3.4.2 Krankheitserreger

Die während der gesamten Studie nachgewiesenen Krankheitserreger wurden in vier Gruppen (Bakterien, Pilze, Viren, Protozoen) unterteilt. Wie aus Tabelle 3.9 hervorgeht, stellten die Bakterien die größte Erregergruppe dar. Im Untersuchungsmaterial von über zwei Drittel aller Patienten wurden sie als Keim identifiziert. Bei 35 % der Patienten konnte von einer Infektion mit Pilzen ausgegangen werden. Viren wurden in 16 Fällen nachgewiesen. Ein Patient litt an einer Infektion mit Protozoen. Eine detailliertere Betrachtung der nachgewiesenen Keime liefert Tabelle 3.10.

Tabelle 3.9: Häufigkeitsverteilung der Krankheitserreger (bei einem Patienten konnten gegebenenfalls mehrere Keime gleichzeitig nachgewiesen werden)

	Anzahl	Anteil [%]
Bakterien	43	68,3
Pilze	22	34,9
Viren	16	25,4
Protozoen	1	1,6

Tabelle 3.10: Detaillierte Häufigkeitsverteilung der Krankheitserreger (bei einem Patienten konnten gegebenenfalls mehrere Keime gleichzeitig nachgewiesen werden)

Keimart	Anteil [%]
<i>grampositiv</i>	
Staphylokokkus aureus	3,2
andere Staphylokokkus Spezies	23,8
Streptokokkus pneumoniae	3,2
andere Streptokokkus Spezies	4,8
Enterokokkus Spezies	20,6
andere grampositive Bakterien	15,9
<i>gramnegativ</i>	
Escherichia coli	6,3
Klebsiella Spezies	3,2
Pseudomonas Spezies	9,5
Haemophilus influenzae	1,6
andere gramnegative Bakterien	11,1
<i>andere Bakterien</i>	
Chlamydia Spezies	1,6
Ureaplasma urealytikum	3,2
<i>Pilze</i>	
Candida albicans	22,2
andere Candida Spezies	9,5
andere Hefen	12,7
Aspergillus Spezies	7,9
Zygomyceten	1,6

Tabelle 3.10: Detaillierte Häufigkeitsverteilung der Krankheitserreger (bei einem Patienten konnten gegebenenfalls mehrere Keime gleichzeitig nachgewiesen werden) – Fortsetzung

Keimart	Anteil [%]
<i>Viren</i>	
CMV	9,5
HSV	12,7
andere Viren	4,8
<i>Protozoen</i>	
Kryptosporien	1,6

3.4.3 Ergebnisse der Gram-Färbung bakterieller Erreger

Die Gram-Färbung erlaubt durch Verwendung mehrerer Farbstoffe und Differenzierungsschritte eine Trennung der Bakterien in zwei große Gruppen, nämlich die grampositiven (Blaufärbung) und gramnegativen (Rotfärbung) Bakterien. Während bei 22 Patienten (35 %) eine rein grampositive Infektion vorlag, konnten in 14 Fällen (22 %) nur gramnegative Keime nachgewiesen werden. Eine gemischt grampositive bzw. gramnegative Infektion konnte bei drei Patienten (5 %) festgestellt werden. In einem Fall wurde in der Diagnose auf eine Bakterienart hingewiesen, jedoch konnte in der Krankenakte kein mikrobiologischer Nachweis gefunden werden. Bei 23 Patienten (37 %) traten weder gramnegative noch grampositive Bakterien auf oder es wurden gar keine Nachweise erhoben. Die Ergebnisse der Gram-Färbung sind in Abbildung 3.12 dargestellt.

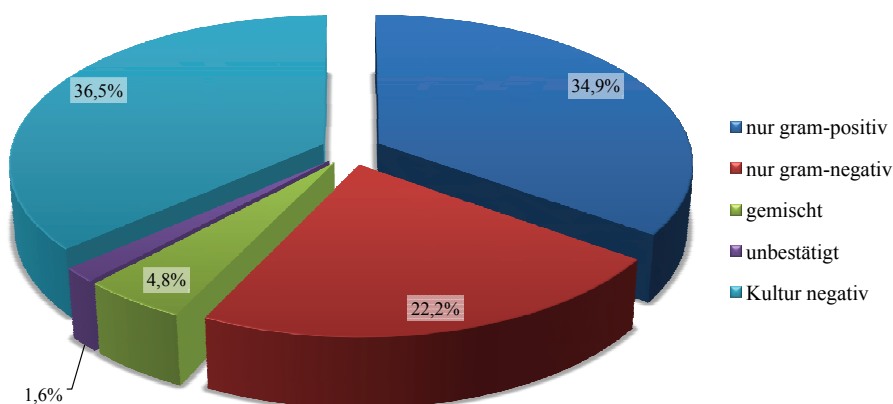


Abbildung 3.12: Ergebnisse der Gram-Färbung bakterieller Erreger (bezogen auf die Gesamtpatientenzahl)

3.4.4 Vermuteter Infektionsursprung

Bei ca. zwei Drittel der Patienten wurde die Lunge als Ursprung der Sepsis gesehen. Abdomen und Urogenitaltrakt konnten bei sechs bzw. fünf Prozent als wahrscheinlicher Ausgangspunkt der Infektion identifiziert werden. In 22 % der Fälle blieb die Sepsisquelle unbekannt.

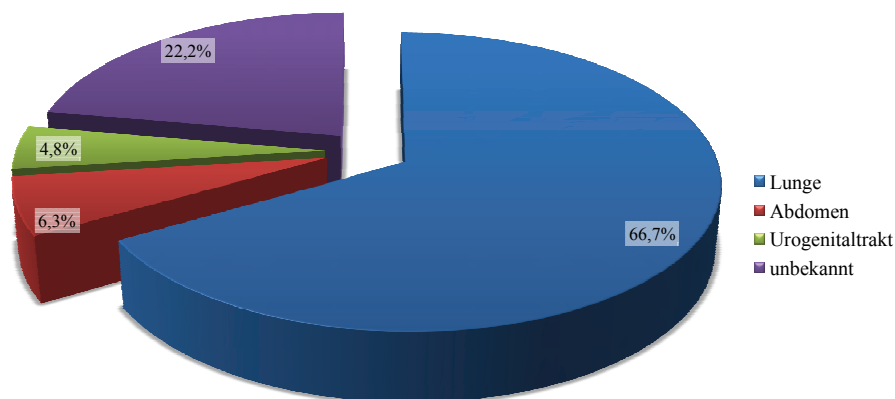


Abbildung 3.13: Vermuteter Infektionsursprung

3.5 Mortalität

3.5.1 Tod auf Intensivstation und Tod innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Applikation von DrotAA

Die Anzahl der Patienten, die während des intensivstationären Aufenthaltes verstorben sind, entspricht der Anzahl an Erkrankten, die innerhalb der ersten 30 d nach Beginn der Gabe von DrotAA der Sepsis erlegen sind. Tabelle 3.11 fasst hierzu die Daten zusammen.

Tabelle 3.11: *Tod auf Intensivstation und Tod innerhalb von 30 d nach Beginn der Applikation von DrotAA*

	Anzahl	Anteil* [%]
gesamt	30	47,6
Männer	19	43,2
Frauen	11	57,9

Insgesamt sind 30 (19 Männer, 11 Frauen) der 63 Patienten im Rahmen dieser Studie auf der internistischen Intensivstation der Universitätsklinik Würzburg verstorben. Dies entspricht einem Anteil von 48 % an der Gesamtpatientenzahl.

Nach der multivariaten Prüfung waren die Anzahl an versagten Organen (HR je Organ: 1,51; 95 % CI: 1,14 – 1,99; $p = 0,004$), die Anzahl an verabreichten Antibiotika (HR je Medikament: 0,57; 95 % CI: 0,42 – 0,79; $p = 0,001$), der Anstieg des Noradrenalinbedarfs (HR: 2,884; 95 % CI: 1,156 – 7,195; $p = 0,023$), das Ansteigen des Entzündungsparameters CRP (HR: 1,453; 95 % CI: 0,970 – 2,177; $p = 0,070$), sowie der Abfall des Quick- (HR: 0,520; 95 % CI: 0,283 – 0,953; $p = 0,034$) bzw. des pH-Wertes (HR: 0,428; 95 % CI: 0,188 – 0,973; $p = 0,043$) unabhängigen Prädiktoren für das 30 d-Mortalitätsrisiko. Weitere Prädiktoren, die ihre Signifikanz in der multivariaten Analyse verloren, waren jede Art der Nierenersatztherapie (HR: 2,48; 95 % CI: 1,01 – 6,07; $p = 0,048$) sowie der Anstieg des GOT-Wertes (vgl. Tabelle 3.26).

3.5.2 Sekundäre Todesursache

Sechs Patienten (3 Frauen, 3 Männer), die positiv auf die Sepsistherapie ansprachen und infolgedessen die Sepsis überlebt haben, sind nach Entlassung von der Intensivstation aufgrund sekundärer Ursachen verstorben.

Als Grunderkrankung der primären Sepsis lag in zwei Fällen eine Pneumonie vor. Jeweils ein Patient litt primär an einem Myokardinfarkt bzw. einer Urosepsis. Eine Tumorerkrankung bzw. eine Vaskulitis führten bei zwei Patienten zur Sepsis.

Als Ursache für den Tod konnte bei zwei Studienteilnehmern eine erneut aufgetretene Sepsis festgestellt werden. Während ein Patient infolge einer Aspirationspneumonie mit Multiorganversagen verstarb, wurde in drei Fällen die Therapie aufgrund schwerwiegender pathologischer Zeichen im CCT bzw. wegen der primär schlechten Ausgangslage (Vorerkrankungen, fortgeschrittenes Lebensalter) eingestellt.

3.5.3 Zeitraum zwischen Beginn der DrotAA-Applikation und Tod

Im Durchschnitt verstarben die Patienten 92 h nach Beginn der Applikation von DrotAA. Während die weiblichen Erkrankten im Mittel nach 132 h ihrer Krankheit erlagen, verstarben die männlichen Patienten nach 69 h.

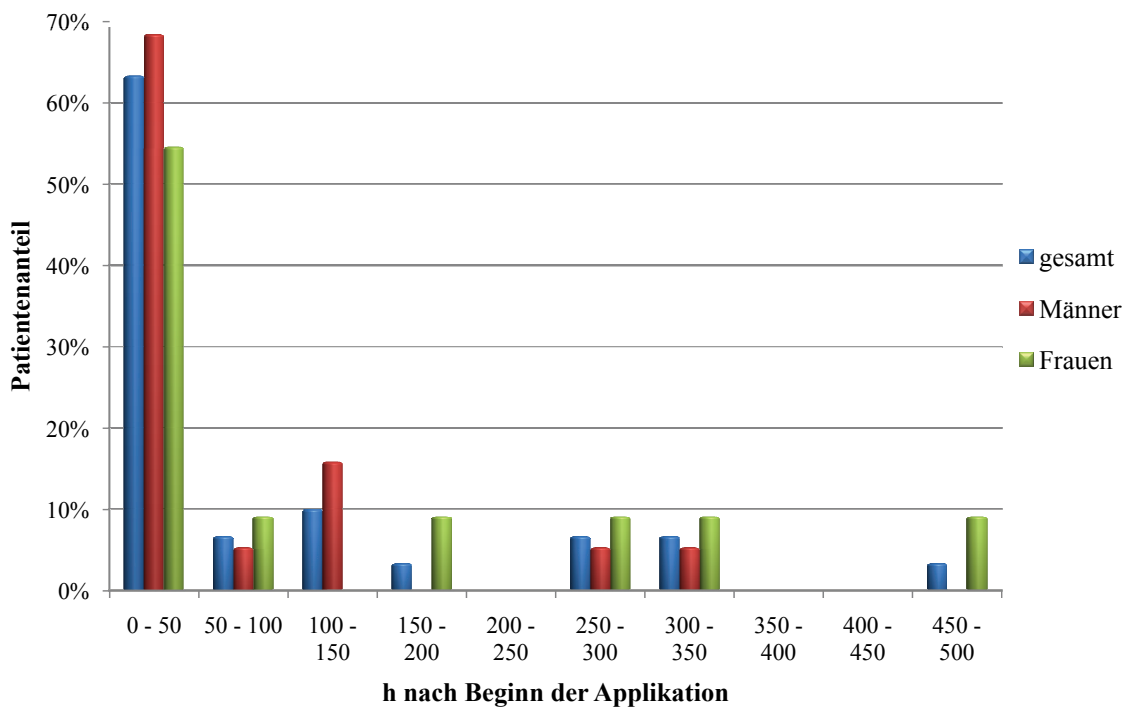


Abbildung 3.14: Zeitraum zwischen Beginn der Applikation von DrotAA und Tod*

Tabelle 3.12: Mittelwerte und Mediane der Zeit [h] zwischen Beginn der Applikation von DrotAA und Tod

	Mittelwert	SD	Median	IQR
gesamt	92,0	125,3	33,9	13,1 – 116,6
Männer	68,7	94,3	38,4	12,9 – 107,9
Frauen	132,4	163,4	29,4	14,9 – 299,6

3.6 Therapie mit DrotAA

3.6.1 Zeitintervall zwischen ITS-Aufnahme und DrotAA - Applikationsbeginn

Das Intervall zwischen dem Beginn der intensivstationären Pflege des Patienten und dem Zeitpunkt der ersten Applikation von DrotAA konnte anhand der Einträge in den Pflegekurven genau bestimmt werden.

Betrachtet man alle Patienten, so vergingen durchschnittlich 54 h von der Aufnahme auf die Intensivstation bis zur Einleitung einer Therapie mit DrotAA. Während bei den männ-

Tabelle 3.13: Mittelwerte und Mediane der Zeit [h] zwischen der ITS-Aufnahme und dem DrotAA-Applikationbeginn bezogen auf Geschlecht und Mortalität

	Mittelwert	SD	Median	IQR
gesamt	54,0	79,5	24,8	11,5 – 60,8
Männer	62,5	90,2	26,3	12,1 – 67,0
Frauen	34,5	41,7	19,0	6,0 – 34,6
verstorben	60,9	92,1	27,6	11,1 – 64,8
nicht verstorben	47,8	66,9	24,2	10,2 – 53,2

lichen Patienten dieser Zeitraum im Mittel 63 h umfasste, dauerte dasselbe Intervall bei den Frauen 35 h. Die nicht verstorbenen Studienteilnehmer wurden durchschnittlich 13 h früher mit DrotAA therapiert als die verstorbenen Patienten. Tabelle 3.13 fasst die statistischen Auswertungen zusammen.

Die kürzeste Zeitspanne bis zum Beginn der Applikation dauerte 0 h, die längste betrug 462 h.

Setzt man nun das Zeitintervall zwischen der ITS-Aufnahme und der Applikation von

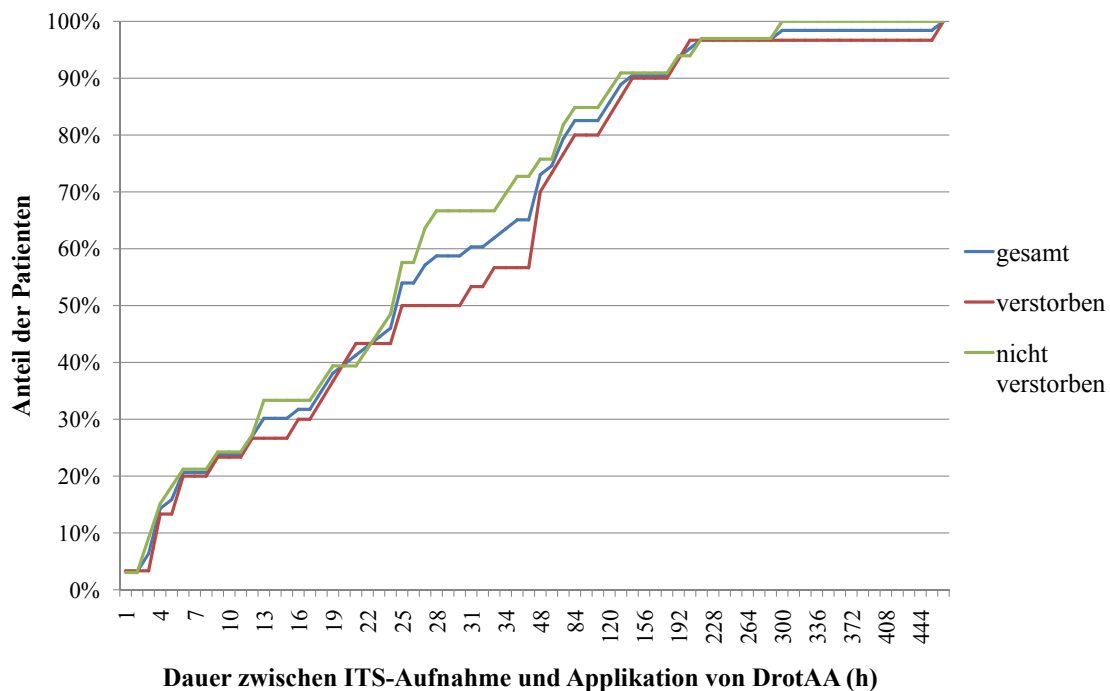


Abbildung 3.15: Anteil aller behandelten Patienten bzw. der verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in Abhängigkeit von der Zeit zwischen ITS-Aufnahme und DrotAA-Applikationbeginn

DrotAA in Beziehung zur Anzahl der Patienten, bei denen eine Therapie während dieses Zeitraumes begonnen wurde, so ist erkennbar, dass knapp die Hälfte aller Studienteilnehmer (46 %) innerhalb der ersten 24 h das neue Medikament erhalten haben. Nach drei Tagen der intensivstationären Pflege wurde es bereits bei 80 % der Patienten eingesetzt. Abbildung 3.15 (blaue Kurve) stellt diesen Sachverhalt graphisch dar.

Bezieht man zusätzlich den Anteil der verstorbenen bzw. nicht verstorbenen Patienten in die Betrachtungen mit ein, ergibt sich die rote bzw. grüne Kurve.

In der statistischen Analyse war der Beginn der Therapie mit DrotAA innerhalb von 24 h jedoch kein Prädiktor für das 30 d-Mortalitätsrisiko (HR: 0,87; 95 % CI: 0,422 – 1,791; $p = 0,705$).

3.6.2 Dauer der Applikation von DrotAA

Laut Anwendungsempfehlung der Herstellerfirma soll DrotAA als kontinuierliche intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 96 h verabreicht werden.

Da im Rahmen dieser Studie Patienten bereits während der Applikationsphase ihrer Krankheit erlagen und daher DrotAA nicht über den vollständigen Zeitraum verabreicht werden konnte, wurde das Medikament, bezogen auf das gesamte Patientengut, durchschnittlich nur 69 h appliziert. Der kürzeste Applikationszeitraum dauerte 4,1 h, der längste 113,0 h. Tabelle 3.14 fasst die statistischen Daten zur Applikationsdauer zusammen.

Tabelle 3.14: Mittelwerte und Mediane der Dauer [h] der DrotAA-Applikation bezogen auf Geschlecht und Mortalität

	Mittelwert	SD	Median	IQR
gesamt	68,7	37,1	92,0	29,4 – 96,0
Männer	68,3	37,5	90,5	34,8 – 96,8
Frauen	69,8	37,2	96,0	28,1 – 96,0
verstorben	42,2	35,7	28,8	11,0 – 87,8
nicht verstorben	92,9	15,7	96,0	92,5 – 99,3

3.6.3 Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen

Bei keinem der 63 Patienten traten während der Gabe von DrotAA intrakranielle Blutungen oder Blutungen auf, welche eine Behandlung mit mehr als drei Blutkonserven notwendig machten.

3.7 Weitere medikamentöse Sepsistherapie

3.7.1 Therapie mit Katecholaminen

Im Verlauf der Sepsis kommt es Mediator-induziert zu charakteristischen Störungen der Makro- und Mikrozirkulation. Das klinische Bild der Kreislaufdysfunktion ist durch eine ausgeprägte Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes gekennzeichnet, auf die der Körper mit einer hyperdynamischen Kreislaufreaktion (erhöhte HF + HZV) antwortet. Der dennoch zu verzeichnende Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks ist dabei Ausdruck einer immer noch unzureichenden Kompensation, beispielsweise bedingt durch eine akute septische Kardiomyopathie. Neben der Auffüllung des intravasalen Volumens mit Kristalloiden bzw. Kolloiden spielt in dieser Situation eine Therapie mit Katecholaminen eine wichtige Rolle. Vorrangig wurde im Rahmen der Studie Noradrenalin zu diesem Zweck eingesetzt, aber auch andere Katecholamine, wie Adrenalin und Dobutamin wurden verwendet.

3.7.1.1 Noradrenalin

Bei allen Patienten musste eine Indikation zur Therapie mit Noradrenalin gestellt werden, jedoch reduziert sich das diesbezüglich auswertbare Patientengut auf 60 Patienten, da in drei Fällen die Daten unzureichend waren bzw. fehlten.

Wie im Abschnitt 2.3.6 beschrieben, wurde die zeitliche Entwicklung des Noradrenalinbedarfs während der Applikationsphase von DrotAA dokumentiert und anhand der Daten die jeweiligen Regressionsgeraden berechnet. Der Anstieg m dieser Ausgleichsgeraden, der letztendlich die Zunahme des Noradrenalinbedarfs pro Zeiteinheit darstellt, macht die Patienten somit hinsichtlich ihres Katecholaminverbrauchs vergleichbar.

Tabelle 3.15: Mittelwerte und Mediane des Anstiegs [mg/h^2] der Regressionsgeraden des Noradrenalinbedarfs bezogen auf Geschlecht und Mortalität

	Mittelwert	SD	Median	IQR
gesamt	0,230	0,671	-0,012	-0,037 – 0,125
Männer	0,264	0,769	-0,016	-0,040 – 0,134
Frauen	0,142	0,308	-0,011	-0,027 – 0,196
verstorben	0,494	0,877	0,115	-0,009 – 0,585
nicht verstorben	-0,035	0,027	-0,025	-0,047 – -0,016

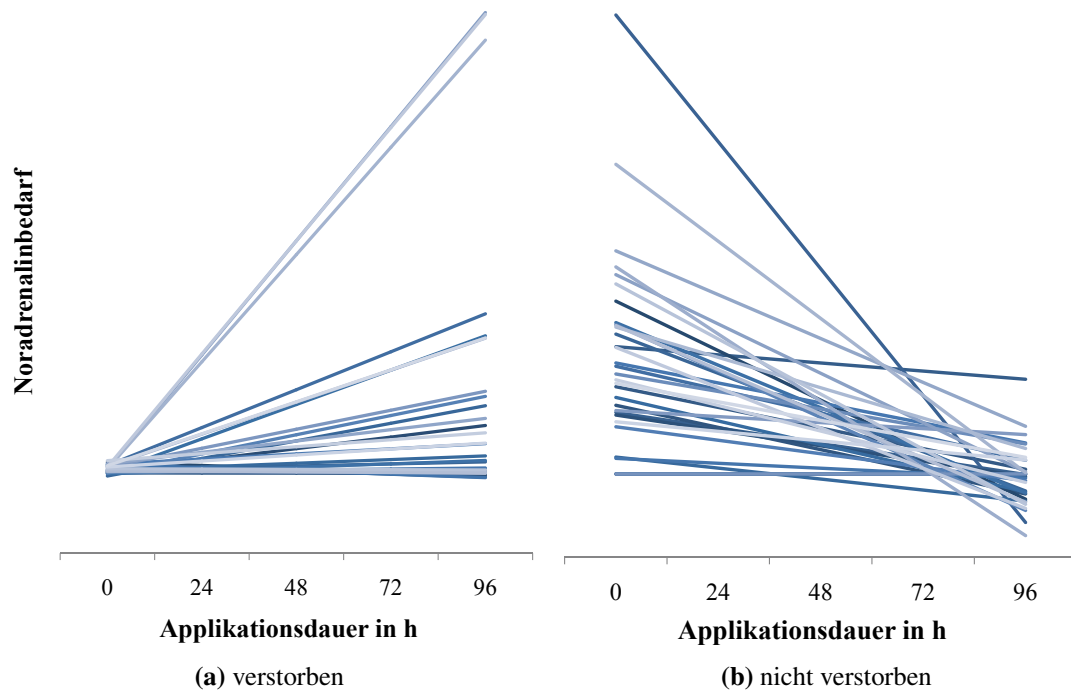


Abbildung 3.16: Qualitative Darstellung der Regressionsgeraden des Noradrenalinverbrauchs der verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten (aus Gründen der Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit wurden die Geraden für alle Patienten, d.h. auch für die vorher verstorbenen auf 96 h extrapoliert)

Abbildung 3.16 stellt die Ausgleichsgeraden des Noradrenalinbedarfs der verstorbenen bzw. nicht verstorbenen Patienten dar. Die Abbildung zeigt, dass bei den verstorbenen Patienten in 67 % der Fälle (20 von 30 Patienten) ein Anstieg ($m > 0$) des Noradrenalinbedarfs zu verzeichnen war. Bei allen nicht verstorbenen Fällen (30 Patienten) konnte hingegen ein negativer Anstieg ($m \leq 0$), d.h. eine kontinuierliche Verminderung des Noradrenalinverbrauchs beobachtet werden. Dass dieser Unterschied signifikant war ($p < 0,001$), konnte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests gezeigt werden.

Tabelle 3.15 fasst die Mittelwerte und Mediane aller Anstiege zusammen.

Tabelle 3.16: Signifikanz, Hazard ratio und Konfidenzintervall der Quartile der Anstiege der Noradrenalinregressionsgeraden (univariate Cox-Regression)

Quartil	HR	95 % CI	p-Wert
1			< 0,001
2	1,462	0,244 – 8,754	0,677
3	6,564	1,432 – 30,095	0,015
4	123,152	19,273 – 786,938	< 0,001

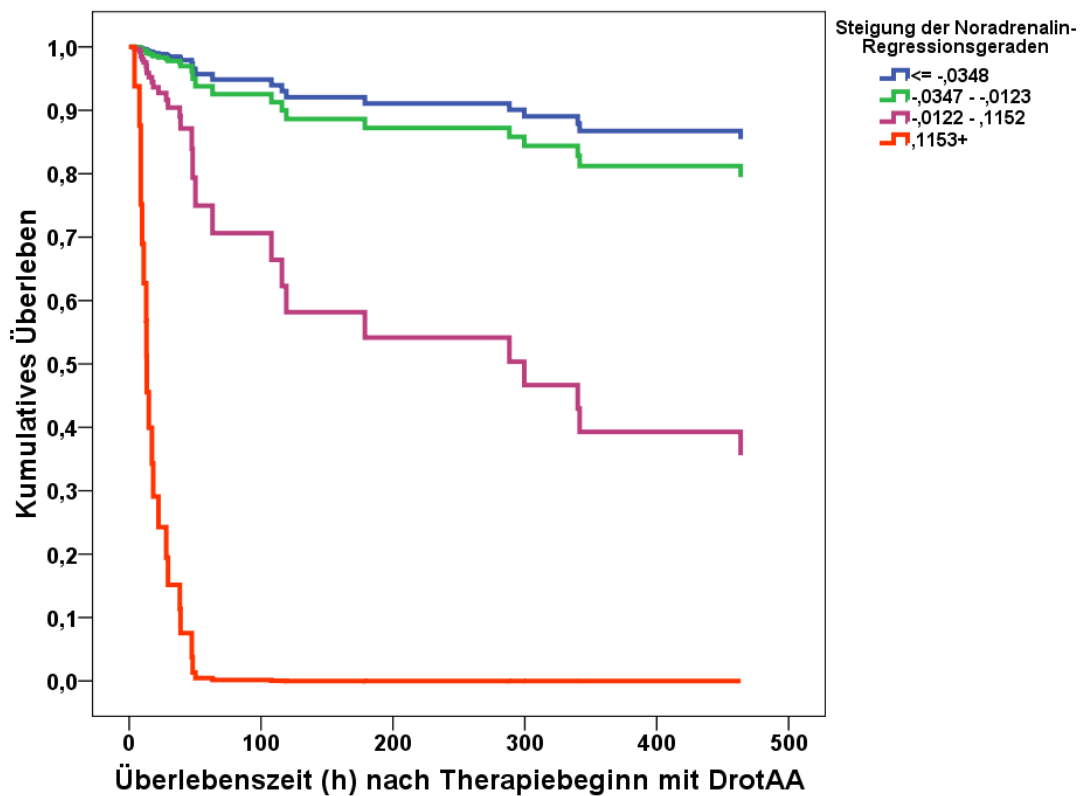


Abbildung 3.17: Einfluss des Noradrenalinbedarfs auf das kumulative Überleben (univariate Cox-Regression)

Verwendet man für die Überlebenszeitanalyse die Quartile der Regressionsgeradenanstiege, so sieht man, dass eine Zunahme des Noradrenalinbedarfs mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war (vgl. Abbildung 3.17 und Tabelle 3.16). Auch in der multivariaten Prüfung zeigte sich der Anstieg der Regressionsgeraden des Noradrenalinbedarfs als unabhängiger Prädiktor für das 30 d-Mortalitätsrisiko (HR je Quartil: 2,884; 95 % CI: 1,156 – 7,195; $p = 0,023$).

3.7.1.2 Dobutamin und Adrenalin

Speziell in der hypodynamischen Phase eines septischen Schocks, die durch einen Abfall des HZV und einen Anstieg des peripheren Widerstandes gekennzeichnet ist, kann eine alleinige Katecholamintherapie mit Noradrenalin nicht mehr ausreichend sein. Zusätzlich müssen in dieser Situation v.a. Substanzen mit positiv-inotropem Effekt zum Einsatz kommen. Therapeutikum der Wahl ist in diesem Fall Dobutamin wegen der vorrangigen β_1 -Stimulation am Herzen.

Wenn es selbst unter einer Therapie mit Dobutamin nicht zu einer ausreichenden Stabi-

Tabelle 3.17: Therapie mit Dobutamin und Adrenalin

	Dobutamin		Adrenalin		Kombination	
	n	[%*]	n	[%*]	n	[%*]
gesamt	21	(33,3)	21	(33,3)	9	(14,3)
Männer	16	(36,4)	17	(38,6)	9	(20,5)
Frauen	5	(26,3)	4	(21,1)	0	(0)
verstorben	7	(23,3)	12	(40,0)	3	(10,0)
nicht verstorben	14	(42,4)	9	(27,3)	6	(18,2)

lisierung der hämodynamischen Situation kommt, muss eine Behandlung mit Adrenalin erwogen werden.

Wie Tabelle 3.17 zeigt, wurde bei jeweils einem Drittel aller Patienten eine Therapie mit Dobutamin oder Adrenalin eingeleitet. Bei 14 % war sogar eine Kombination beider Katecholamine notwendig.

3.7.2 Therapie mit Kortikosteroiden

3.7.2.1 Hydro- und Fludrokortison

Sowohl bei schweren Infektionen als auch beim septischen Schock kann es durch Hemmung der Kortisolsekretion oder durch Down-Regulation der Glukokortikoidrezeptoren zu einer reversiblen NNR-Insuffizienz kommen. Bei einer nachgewiesenen Insuffizienz der adrenalen Funktion (mittels eines ACTH-Tests) konnte anhand klinischer Erfahrungen und entsprechender Studien ^[14] gezeigt werden, dass eine supportive Hydrokortisontherapie im physiologischen Dosisbereich („Stress-Dosis“) zu einer Senkung des Ka-

Tabelle 3.18: Therapie mit Hydrokortison und Fludrokortison

	Hydrokortison		Fludrokortison		Kombination	
	n	[%*]	n	[%*]	n	[%*]
gesamt	46	(73)	45	(71,4)	43	(68,3)
Männer	34	(77,3)	32	(72,7)	31	(70,5)
Frauen	12	(63,2)	13	(68,4)	12	(63,2)
verstorben	20	(66,7)	20	(66,7)	18	(60,0)
nicht verstorben	26	(78,8)	25	(75,8)	25	(75,8)

techolaminbedarfs und einer signifikanten Prognoseverbesserung (bei Kombination von Hydrokortison mit dem synthetischen Mineralokortikoid Fludrokortison) beitragen kann. Jüngere Studien ^[19,22,74] lassen diese These jedoch bezweifeln.

Die Applikation von Kortikosteroiden im Rahmen dieser Studie zeigt Tabelle 3.18.

3.7.2.2 Weitere Kortikosteroide

Neben der Behandlung mit Hydro- und Fludrokortison wurden auch Dexamethason, Kortison (bei jeweils einem Patienten) und v.a. Prednisolon zur Therapie verwendet. Tabelle 3.19 stellt die Verteilung der Prednisolontherapie dar.

Tabelle 3.19: *Therapie mit Prednisolon*

	Anzahl	Anteil* [%]
gesamt	32	50,8
Männer	20	45,5
Frauen	12	63,2
verstorben	15	50,0
nicht verstorben	17	51,5

3.7.3 Therapie mit Antiinfektiva

Die Indikation zu einer antiinfektiven Therapie sollte immer kritisch gestellt werden. Erst die gemeinsame Betrachtung von Anamnese, Klinik, Labor, Bildgebung und idealerweise Mikrobiologie kann eine solche Behandlung rechtfertigen. Voraussetzung für eine gezielte, optimale Therapie ist die exakte Erregerdiagnostik. Da aber v.a. im intensivstationären Alltag Krankheitsbilder (z.B. Sepsis) dominieren, die keinen Zeitaufschub dulden, greift man nach Entnahme entsprechender Keimnachweise häufig zunächst auf die kalkulierte antiinfektive Therapie zurück, welche, auf Erfahrungswerten basierend, gegen das wahrscheinlichste Erregerspektrum gerichtet ist. Nach Eintreffen der mikrobiologischen Befunde kann die kalkulierte Therapie hin zu einer gezielten Schmalspektrum-Therapie modifiziert werden. Die antiinfektive Behandlung sollte sich immer am individuellen Risikoprofil des Patienten sowie der ITS-spezifischen mikrobiologischen Resistenzlage orientieren ^[42,46,49].

Folgende Tabelle gibt Auskunft über die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Wirkstoffe bezogen auf die Gesamtpatientenanzahl.

Tabelle 3.20: Häufigkeitsverteilung der applizierten antiinfektiven Wirkstoffe bezogen auf die Gesamtpatientenanzahl (einem Patienten konnten gegebenenfalls mehrere Wirkstoffe verabreicht worden sein)

	Anzahl	Anteil [%]
Antibiotika	63	100
<i>Cephalosporine</i>	49	77,8
Ceftazidim	45	71,4
Ceftriaxon	9	14,3
Cefotiam	6	9,5
<i>Chinolone</i>	48	76,2
Moxifloxacin	41	65,1
Ciprofloxacin	15	23,8
Levofloxacin	1	1,6
<i>Carbapeneme</i>	47	74,6
Imipenem	39	61,9
Meropenem	11	17,5
<i>Glykopeptide</i>	46	73,0
Vancomycin	46	73,0
Teicoplanin	1	1,6
<i>Makrolide</i>	41	65,1
Clarythromycin	6	9,5
Erythromycin	39	61,9
<i>Nitroimidazole</i>	13	20,6
Metronidazol	13	20,6
<i>Acylaminopenicilline</i>	11	17,5
Piperacillin	11	17,5
<i>Betalactamaseinhibitoren</i>	11	17,5
Sulbactam	11	17,5
<i>Aminoglykoside</i>	5	7,9
Gentamicin	2	3,2
Tobramycin	3	4,8
<i>Folsäureantagonisten</i>	4	6,3
Cotrimoxazol	4	6,3

Tabelle 3.20: Häufigkeitsverteilung der applizierten antiinfektiven Wirkstoffe bezogen auf die Gesamtpatientenanzahl (einem Patienten konnten gegebenenfalls mehrere Wirkstoffe verabreicht worden sein) – Fortsetzung

	Anzahl	Anteil [%]
<i>Oxazolidindione</i>	4	6,3
Linezolid	4	6,3
<i>Lincosamide</i>	2	3,2
Clindamycin	2	3,2
<i>Weitere Antibiotika</i>	7	11,1
Neomycin	3	4,8
Fosfomycin	2	3,2
Colistin	1	1,6
Chlortetracyclin	1	1,6
Antimykotika	25	40
<i>Azole</i>	21	33,3
Voriconazol	16	25,4
Fluconazol	5	7,9
Posaconazol	1	1,6
Econazol	1	1,6
<i>Polyene</i>	11	17,5
Amphotericin	8	12,7
Nystatin	4	6,3
<i>Weitere Antimykotika</i>	5	7,9
Caspofungin	5	7,9
Virustatika	12	19
Aciclovir	10	15,9
Ganciclovir	3	4,8
Weitere Antiinfektiva	1	1,6
Atovaquon	1	1,6

Tabelle 3.21 zeigt die Mittelwerte und die Mediane der applizierten Antiinfektiva.

Tabelle 3.21: Mittelwert \pm Standardabweichung, Median (25 – 75 Perzentil) der Anzahl der Antiinfektiva bezogen auf Geschlecht und Mortalität

	gesamt	Männer	Frauen	verstorben	nicht verstorben
Antibiotika	5,0 \pm 1,84 5 (4 – 6)	5,2 \pm 1,96 5 (4 – 7)	4,7 \pm 1,53 5 (4 – 5)	4,4 \pm 1,71 4 (3 – 5)	5,6 \pm 1,78 5 (4 – 7)
Antimykotika	1,6 \pm 0,64 2 (1 – 2)	1,8 \pm 0,58 2 (1 – 2)	1,5 \pm 0,69 1 (1 – 2)	1,6 \pm 0,63 2 (1 – 2)	1,7 \pm 0,67 2 (1 – 2)
Virustatika	1,1 \pm 0,29 1 (1 – 1)	1 \pm 0 1 (1 – 1)	1,3 \pm 0,58 1 (1 – 2)	1 \pm 0 1 (1 – 1)	1,1 \pm 0,35 1 (1 – 1)

Die Anzahl an verabreichten Antibiotika (vgl. Abbildung 3.18) konnte als ein unabhängiger Prädiktor des 30 d-Mortalitätsrisikos (HR je Medikament: 0,57; 95 % CI: 0,42 – 0,79; $p = 0,001$) identifiziert werden.

Folgende Diagramme stellen die Anzahl der Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl der eingesetzten Wirkstoffe graphisch dar:

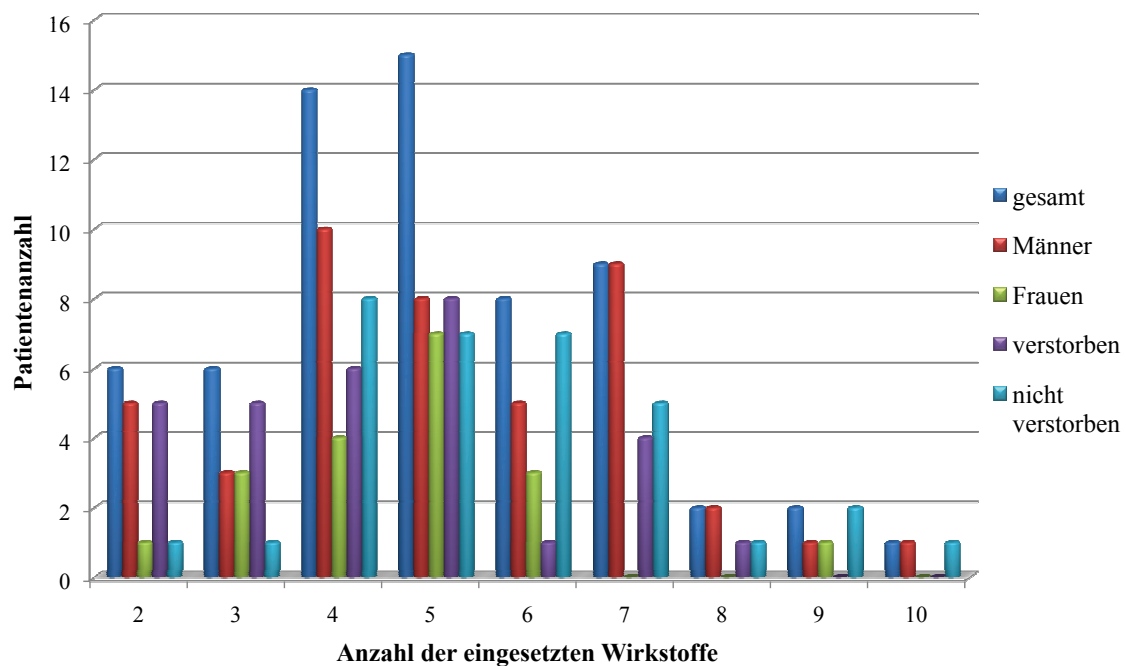


Abbildung 3.18: Patientenzahl in Abhängigkeit von der Anzahl der eingesetzten Antibiotika

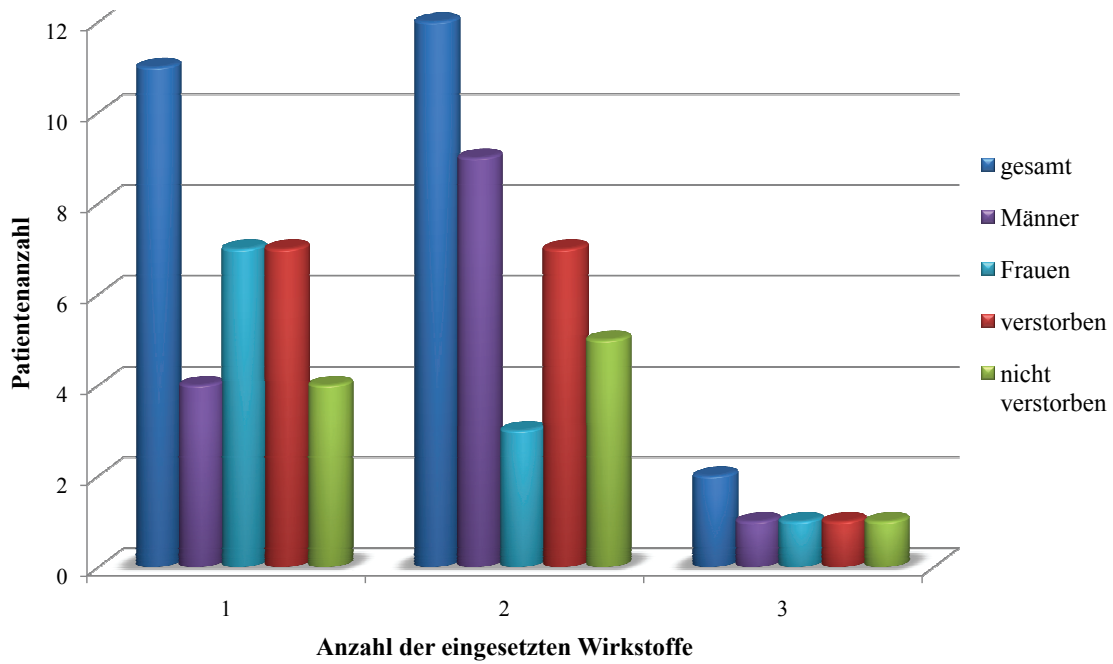


Abbildung 3.19: Patientenanzahl in Abhängigkeit von der Anzahl der eingesetzten Antimykotika

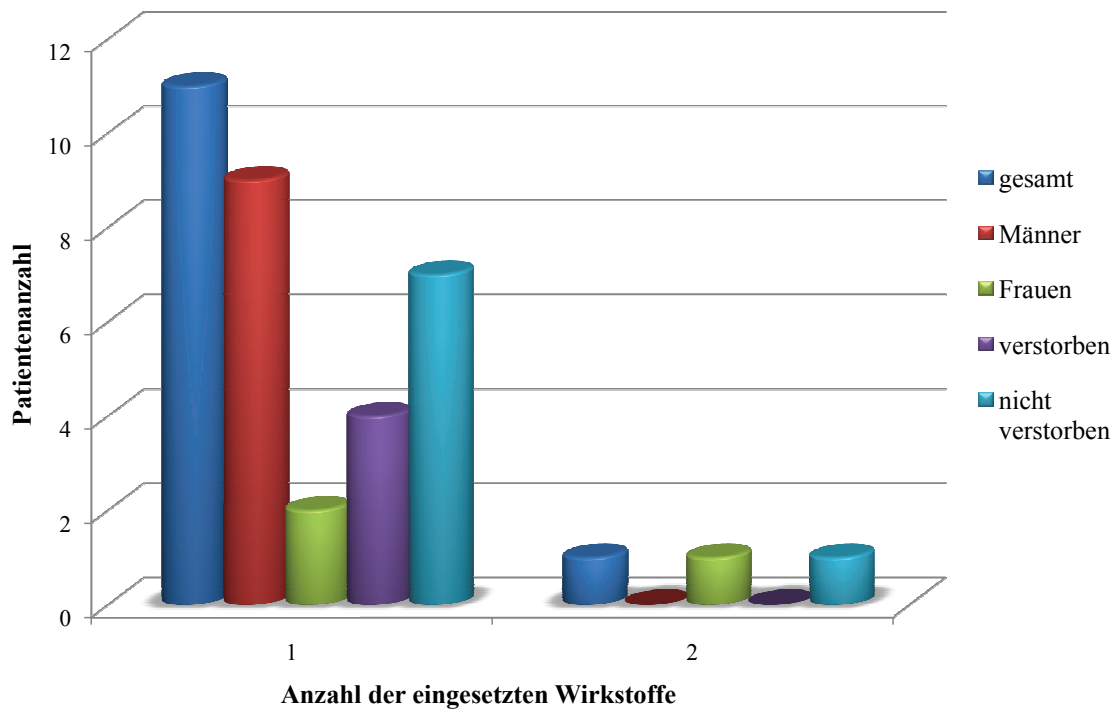


Abbildung 3.20: Patientenanzahl in Abhängigkeit von der Anzahl der eingesetzten Virustatika

3.7.4 Gerinnungshemmende Medikation

Bereits in der frühesten Phase der Sepsis kommt es infolge der Einschwemmung von Krankheitserregern bzw. deren Toxinen und der daraus folgenden Aktivierung körpereigener Mediatoren zu einer Verschiebung der Hämostase in Richtung einer erhöhten Koagulation. Diese gesteigerte Gerinnungsreaktion, die überall im Körper stattfindet, führt zu einer Störung der Mikrozirkulation und infolgedessen zu einer Minderversorgung der Gewebe, was letztendlich in einem Organversagen resultieren kann.

Im Verlauf dieser Studie wurden neben der Substitution von Antithrombin III, weitere gerinnungshemmende Medikamente aufgrund von Embolie- und Thromboseprophylaxe bzw. resultierend aus der Therapie anderer Grunderkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) eingesetzt.

Bei 54 der 63 Patienten (86 %) wurde eine gerinnungshemmende Therapie durchgeführt. In Tabelle 3.22 sind die eingesetzten Wirkstoffe und ihre Häufigkeitsverteilung bezogen auf die Gesamtpatientenanzahl dargestellt.

Tabelle 3.22: Häufigkeitsverteilung der applizierten antikoagulatorischen Wirkstoffe bezogen auf die Gesamtpatientenanzahl (einem Patienten konnten gegebenenfalls mehrere Wirkstoffe verabreicht worden sein)

	Anzahl	Anteil [%]
Heparin	48	76,2
Antithrombin III	23	36,5
ASS	14	22,2
Clopidogrel	7	11,1
Tirofiban	5	7,9
Tenecteplase	4	6,3
Phenprocoumon	3	4,8
Danaparoid	3	4,8
Alteplase	1	1,6

Statistisch gesehen wurde jeder der 54 Patienten durchschnittlich mit 2 gerinnungshemmenden Wirkstoffen behandelt. Maximal wurden bei einem Fall sieben Substanzen eingesetzt. Die durchschnittliche bzw. mediane Therapie, bezogen auf Geschlecht und Mortalität, fasst Tabelle 3.23 zusammen.

Abbildung 3.21 stellt die Anzahl der Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl der eingesetzten Wirkstoffe graphisch dar.

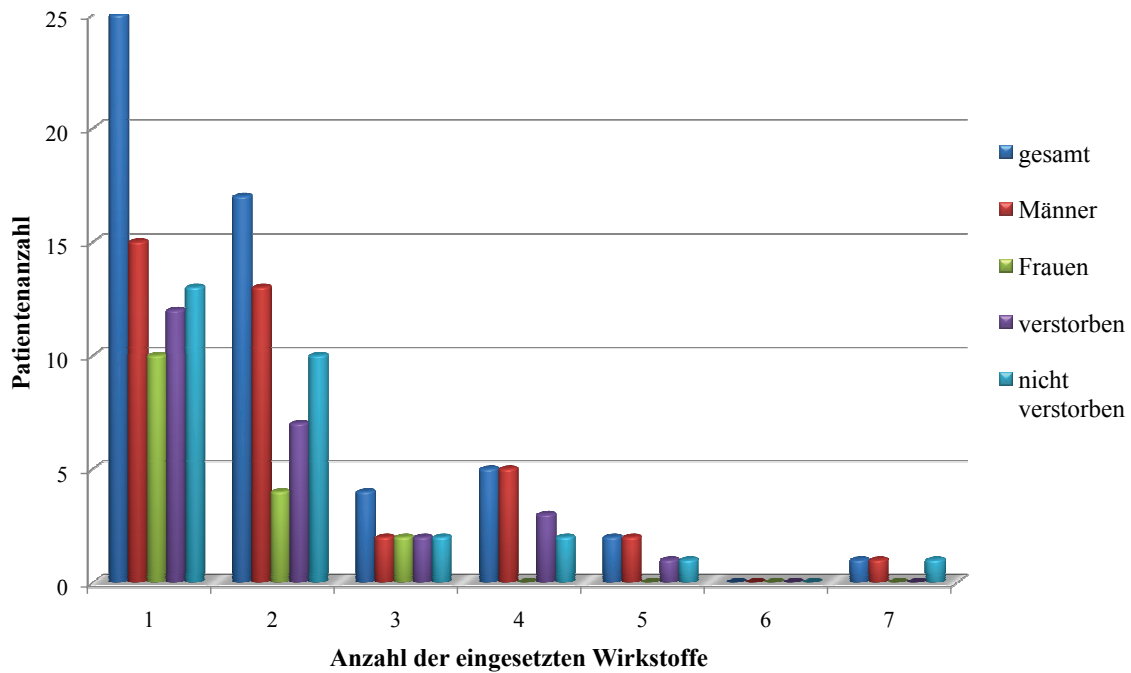


Abbildung 3.21: *Patientenanzahl in Abhängigkeit von der Anzahl der eingesetzten Antikoagulanzen (bezogen auf die Anzahl der behandelten Patienten)*

Tabelle 3.23: *Mittelwerte und Mediane der Anzahl der Antikoagulanzen bezogen auf Geschlecht und Mortalität*

	Mittelwert	SD	Median	IQR
gesamt	2	1,3	2	1 – 2
Männer	2,2	1,5	2	1 – 3
Frauen	1,5	0,7	1	1 – 2
verstorben	2	1,2	2	1 – 2,5
nicht verstorben	2	1,4	2	1 – 2

3.8 Klinische und laborchemische Parameter

Wie im Abschnitt 2.3.6 beschrieben, wurde die Funktion von Niere, Leber, des Gerinnungssystems sowie des Säure-Base-Haushaltes mit Hilfe spezieller Laborparameter kontrolliert. Auch die Entzündungsreaktion des Körpers auf Krankheitserreger und im Rahmen der Sepsis konnte anhand spezifischer Blutwerte verfolgt werden. Neben den Laborwerten wurde auch der ZVD sowie die Körpertemperatur zu Beginn der DrotAA-Therapie erhoben.

3.8.1 Laborwerte zu Beginn der DrotAA-Therapie

Um einen Überblick über den Zustand der Patienten zu Beginn der DrotAA-Therapie zu bekommen, listet Tabelle 3.24 die statistische Auswertung der Laborwerte auf, die zu diesem Zeitpunkt erhoben wurden.

Tabelle 3.24: Mittelwerte und Mediane laborchemischer Parameter zu Beginn der Therapie mit DrotAA

	Mittelwert	SD	Median	IQR	
Krea [mg/dl]	2,7	1,4	2,4	1,6	– 3,4
GFR [ml/h]	33,4	19,9	28,5	20,0	– 40,3
Quick [%]	54,8	24,3	54,0	37,0	– 71,0
INR	1,8	0,9	1,5	1,2	– 1,9
Thro [1.000/μl]	147,5	119,1	135	40	– 212
Leu [1.000/μl]	13,7	12,4	12,1	2,9	– 19,1
CRP [mg/dl]	20,5	13,4	18,9	9,2	– 30,2
PCT [ng/ml]	45,1	70,5	17,4	4,0	– 59,3
pH	7,32	0,09	7,33	7,26	– 7,38
BE [mval/l]	-4,2	5,3	-4,5	-8,4	– 0,5
GOT [U/l]	840	1653	88	49	– 607
GPT [U/l]	464	874	59	29	– 301

3.8.2 Entwicklung der Laborwerte während der DrotAA-Therapie

Jedoch waren nicht nur die Werte der Laborparameter zu Beginn der Therapie von Bedeutung, sondern ebenfalls deren zeitliche Entwicklung. Daher wurden die Daten nach der im Abschnitt 2.3.6 beschriebenen Methode ausgewertet. Die Abbildungen 3.22 und 3.23 zeigen die Mediane der Anstiege der ermittelten Regressionsgeraden.

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde überprüft, ob es signifikante Differenzen in der Entwicklung der Laborparameter bzgl. des Geschlechts bzw. zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten gab (siehe Tabelle 3.25). Während zwischen den Geschlechtern kein Unterschied festgestellt werden konnte, waren hinsichtlich des Verlaufs von Quick, INR, Leukozytenanzahl, PCT, pH, BE und GOT signifikante Differenzen zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten erkennbar.

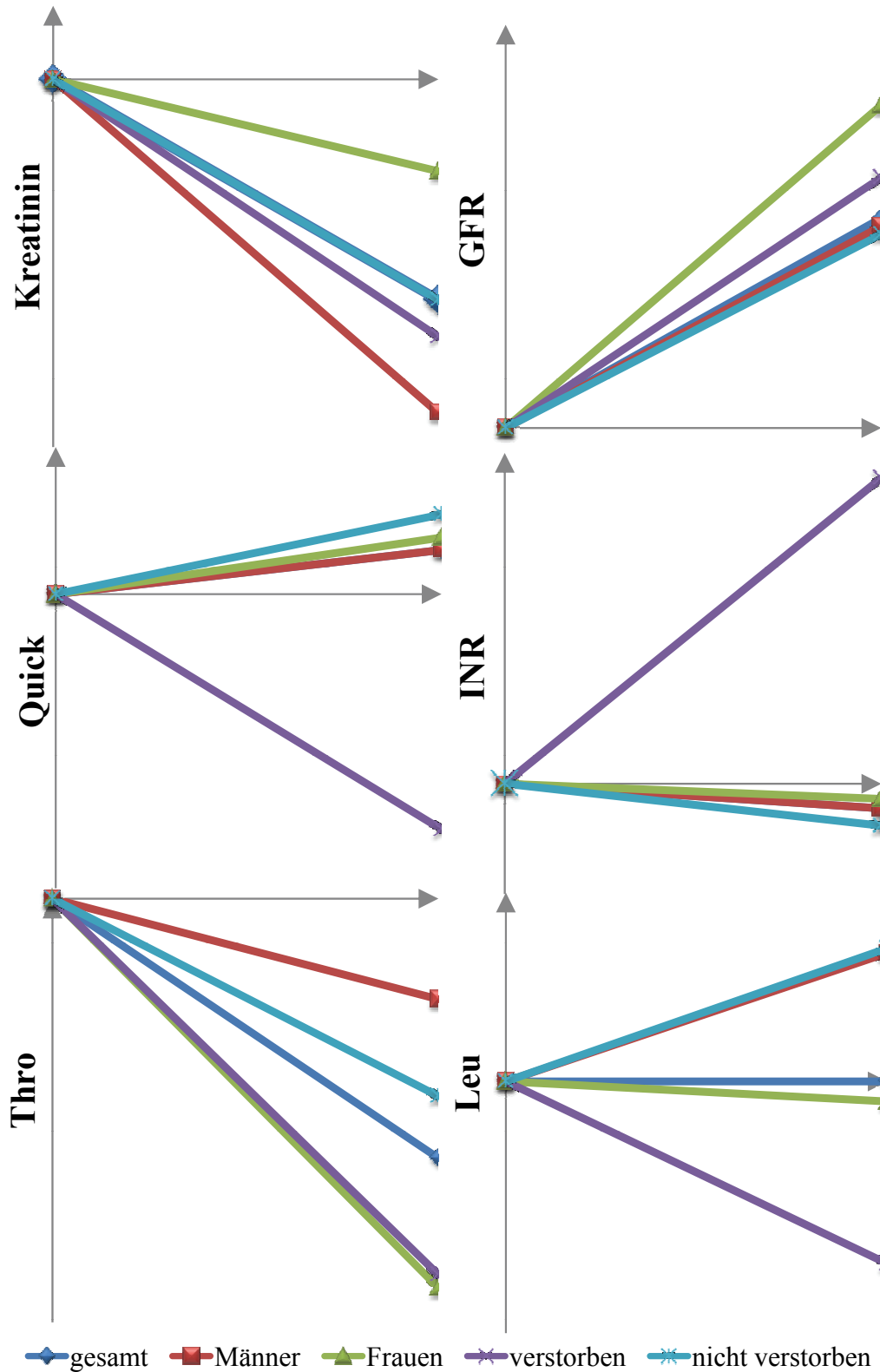


Abbildung 3.22: Qualitative Darstellung der Mediane der Anstiege m der Regressionsgeraden von Kreatinin ($n = 54$), GFR ($n = 43$), Quick ($n = 55$), INR ($n = 54$), Thrombozytenanzahl ($n = 55$) und Leukozytenanzahl ($n = 56$)

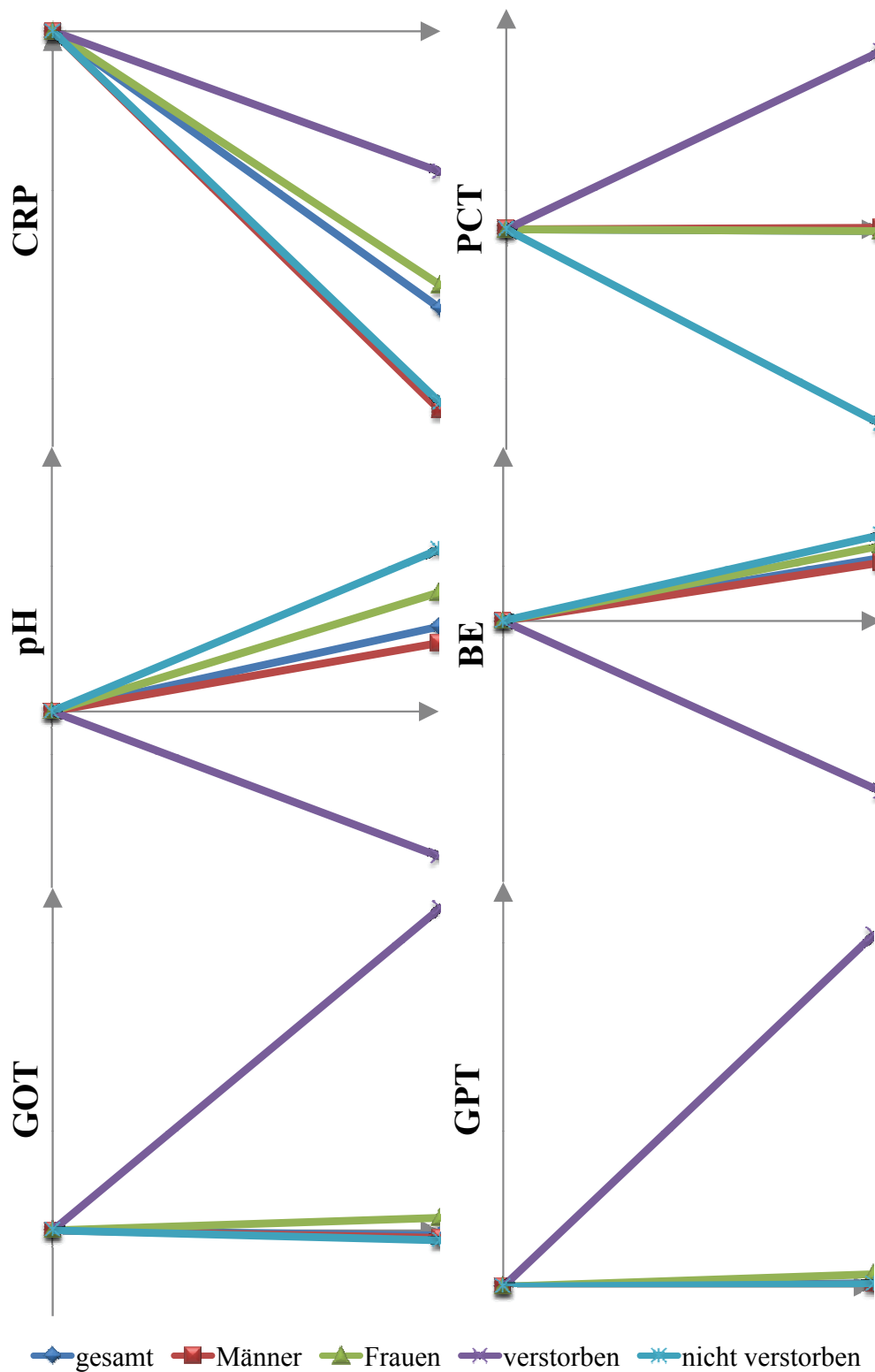


Abbildung 3.23: Qualitative Darstellung der Mediane der Anstiege m der Regressionsgeraden von CRP ($n = 63$), PCT ($n = 26$), pH ($n = 59$), BE ($n = 59$), GOT ($n = 54$) und GPT ($n = 54$)

Tabelle 3.25: Ergebnisse (*p*-Werte) des Mann-Whitney-U-Tests bezüglich Geschlecht und Mortalität

	Geschlecht	Mortalität
Krea	0,107	0,874
GFR	0,848	0,913
Quick	0,650	< 0,001
INR	0,970	< 0,001
Thro	0,141	0,116
Leu	0,340	0,039
CRP	0,407	0,201
PCT	0,635	0,005
pH	0,552	0,001
BE	0,422	< 0,001
GOT	0,910	0,035
GPT	0,649	0,231

Zur Verbesserung der Auswertbarkeit wurden für die uni- bzw. multivariate Überlebenszeitanalyse die Quartile der Regressionsgeradenanstiege der Quick-, CRP-, pH- und GOT-Werte untersucht. Für diese Variablen konnte in der univariaten Analyse nachgewiesen werden, dass das Ansteigen der Regressionsgeraden positiv (GOT, CRP) bzw. negativ (pH, Quick) mit dem 30 d-Mortalitätsrisiko assoziiert war (vgl. Tabelle 3.26).

Die Abbildungen 3.24 bis 3.27 zeigen das kumulative Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Anstieg der entsprechenden Regressionsgeraden. Man erkennt deutlich, dass das höchste 30 d-Mortalitätsrisiko mit den am stärksten ansteigenden GOT- und CRP-Werten bzw. mit den am stärksten abfallenden Quick- und pH-Werten assoziiert war.

In der multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass die Anstiege der Regressionsgeraden von Quick, CRP und pH unabhängige Prädiktoren für die 30 d-Mortalität waren (vgl. Tabelle 3.27). Der Anstieg der GOT-Regressionsgeraden verlor seine Signifikanz in der multivariaten Analyse.

Tabelle 3.26: Signifikanz, Hazard ratio und Konfidenzintervall der Quartile der Anstiege der Regressionsgeraden von Quick, CRP, pH und GOT (univariate Cox-Regression)

	Quartil	HR	95 % CI	p-Wert
Quick	1			< 0,001
	2	0,151	0,054 – 0,422	< 0,001
	3	0,021	0,003 – 0,164	< 0,001
	4	0,078	0,021 – 0,287	< 0,001
CRP	1			0,041
	2	1,211	0,341 – 4,295	0,767
	3	0,724	0,162 – 3,234	0,672
	4	3,422	1,047 – 11,183	0,042
pH	1			< 0,001
	2	0,192	0,076 – 0,487	0,001
	3	0,063	0,017 – 0,232	< 0,001
	4	0,160	0,054 – 0,473	0,001
GOT	1			< 0,001
	2	0,304	0,061 – 1,505	0,144
	3	0,288	0,058 – 1,427	0,127
	4	5,942	2,103 – 16,787	0,001

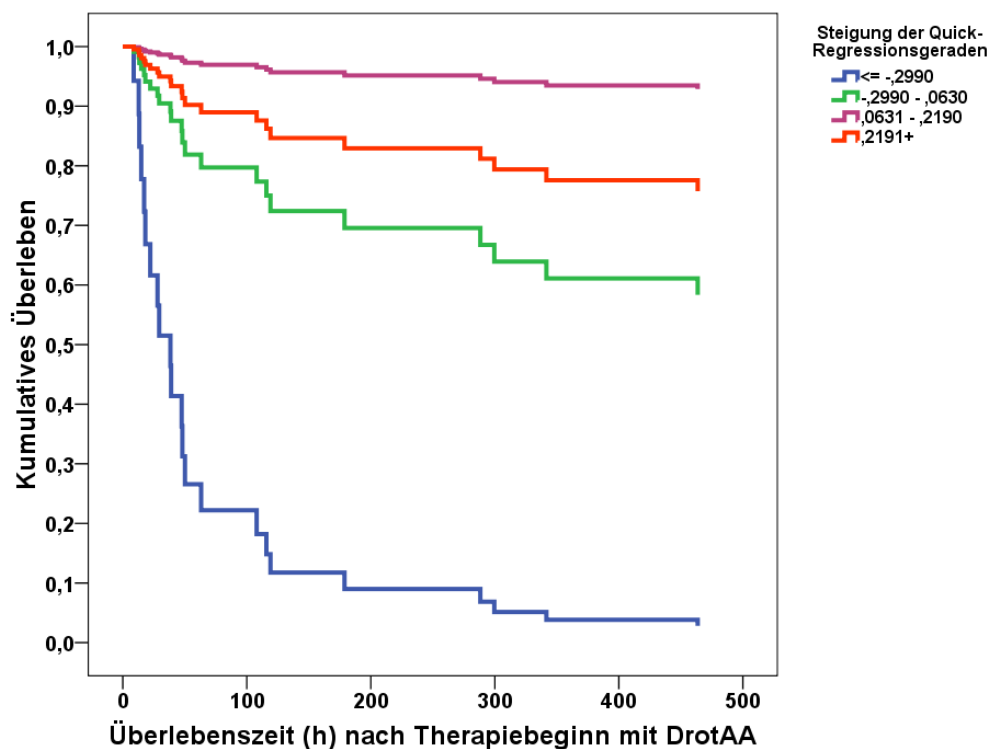


Abbildung 3.24: Einfluss des Quick-Wertes auf das kumulative Überleben (univariate Analyse)

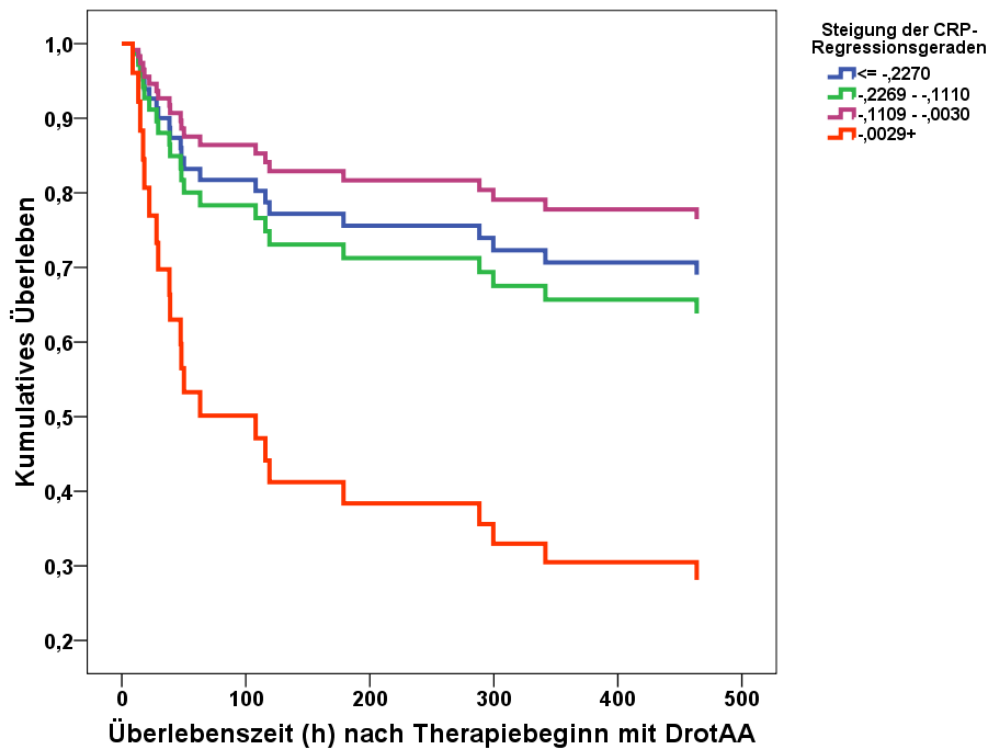


Abbildung 3.25: Einfluss des CRP-Wertes auf das kumulative Überleben (univariate Analyse)

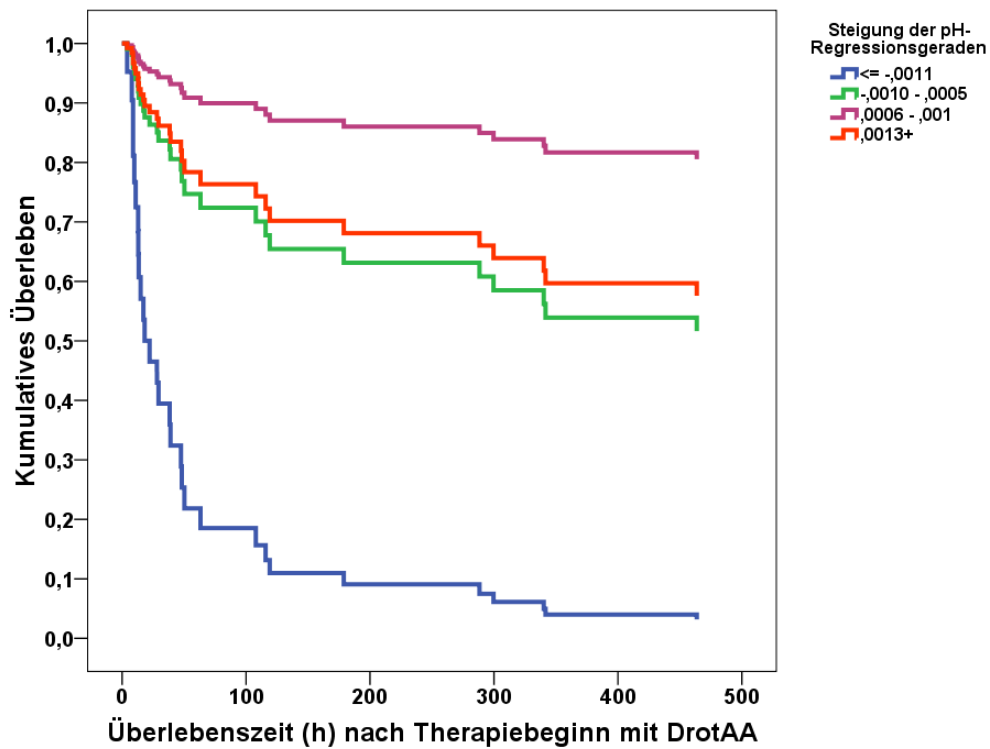


Abbildung 3.26: Einfluss des pH-Wertes auf das kumulative Überleben (univariate Analyse)

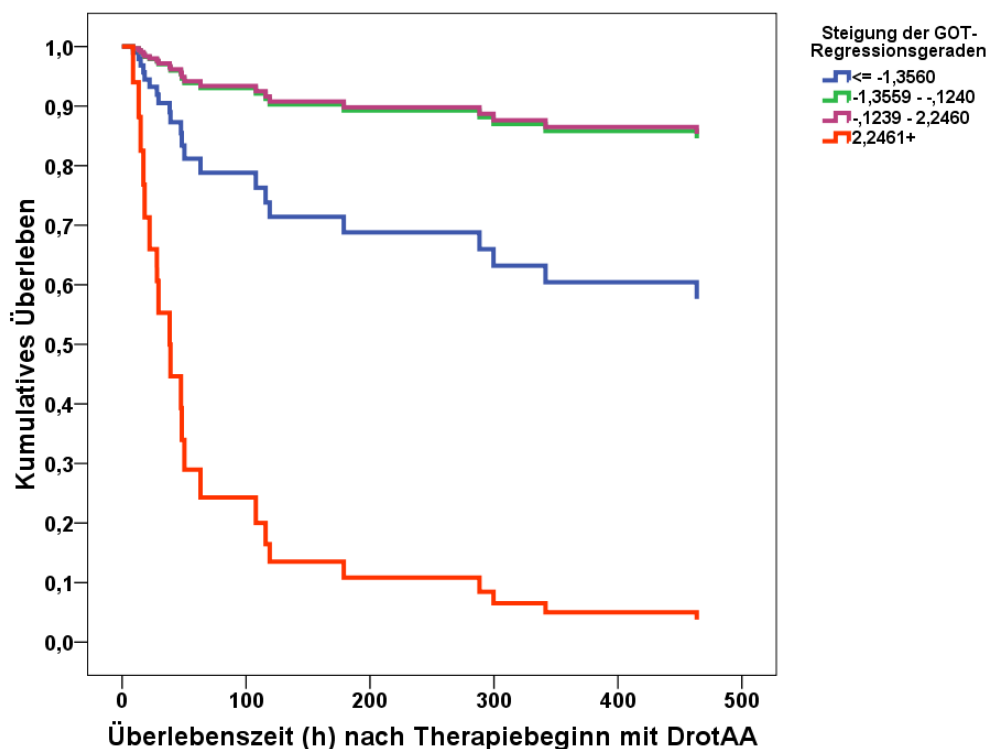


Abbildung 3.27: Einfluss des GOT-Wertes auf das kumulative Überleben (univariate Analyse)

Tabelle 3.27: Signifikanz, Hazard ratio und Konfidenzintervall der Quartile der Anstiege der Regressionsgeraden von Quick, CRP und pH (multivariate Analyse)

	HR	95 % CI	p-Wert
Quick	0,520	0,283 – 0,953	0,034
CRP	1,453	0,970 – 2,177	0,070
pH	0,428	0,188 – 0,973	0,043

3.8.3 Auswertungen klinischer Parameter

3.8.3.1 Lungenparameter

Die Beatmungszeiten der Patienten auf der Intensivstation sind in der Tabelle 3.28 festgehalten. Abbildung 3.28 stellt dar, zu welchem Anteil die Patienten vor Aufnahme auf die Intensivstation bzw. während des ITS-Aufenthaltes beatmet wurden.

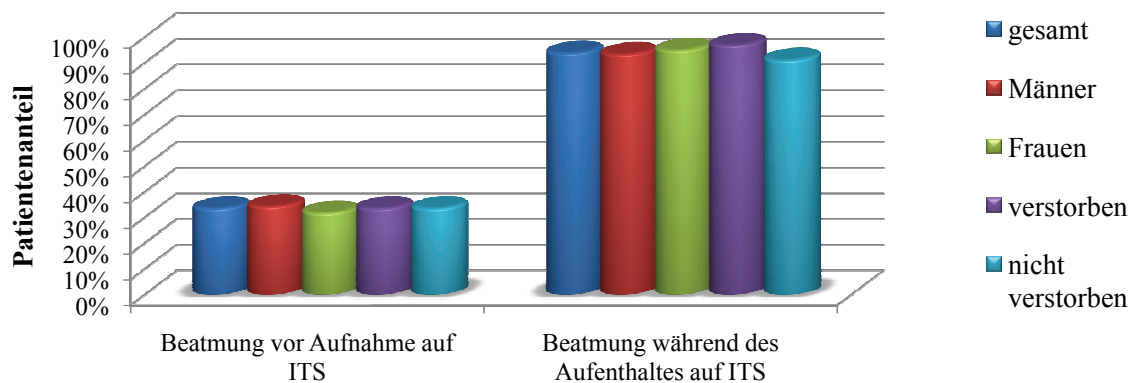


Abbildung 3.28: Anteil der beatmeten Patienten vor bzw. während des intensivstationären Aufenthaltes*

Tabelle 3.28: Mittelwerte und Mediane der Beatmungszeiten [h] der Patienten auf Intensivstation bezogen auf Geschlecht und Mortalität

	Mittelwert	SD	Median	IQR
gesamt	236,9	224,1	167,0	67,2 – 347,8
Männer	232,2	237,2	162,1	62,7 – 354,3
Frauen	247,7	197,1	247,7	60,0 – 350,0
verstorben	140,5	145,6	67,8	26,8 – 274,8
nicht verstorben	330,1	248,4	261,3	155,3 – 470,2

3.8.3.2 Körpertemperatur

Die Körpertemperatur wurde zu Beginn der DrotAA-Therapie erhoben:

Tabelle 3.29: Mittelwerte und Mediane der Körpertemperatur [°C] zu Beginn der DrotAA-Applikation bezogen auf Geschlecht und Mortalität

	Mittelwert	SD	Median	IQR
gesamt	38,4	1,6	38,6	37,2 – 39,5
Männer	38,5	1,4	38,6	37,5 – 39,6
Frauen	38,0	1,8	38,4	36,4 – 39,4
verstorben	38,3	1,7	38,3	37,2 – 39,3
nicht verstorben	38,5	1,4	38,7	37,6 – 39,7

Die folgenden Abbildungen stellen die gemessene Körpertemperatur der Patienten entsprechend der in Tabelle 2.10 angegebenen Kriterien graphisch dar.

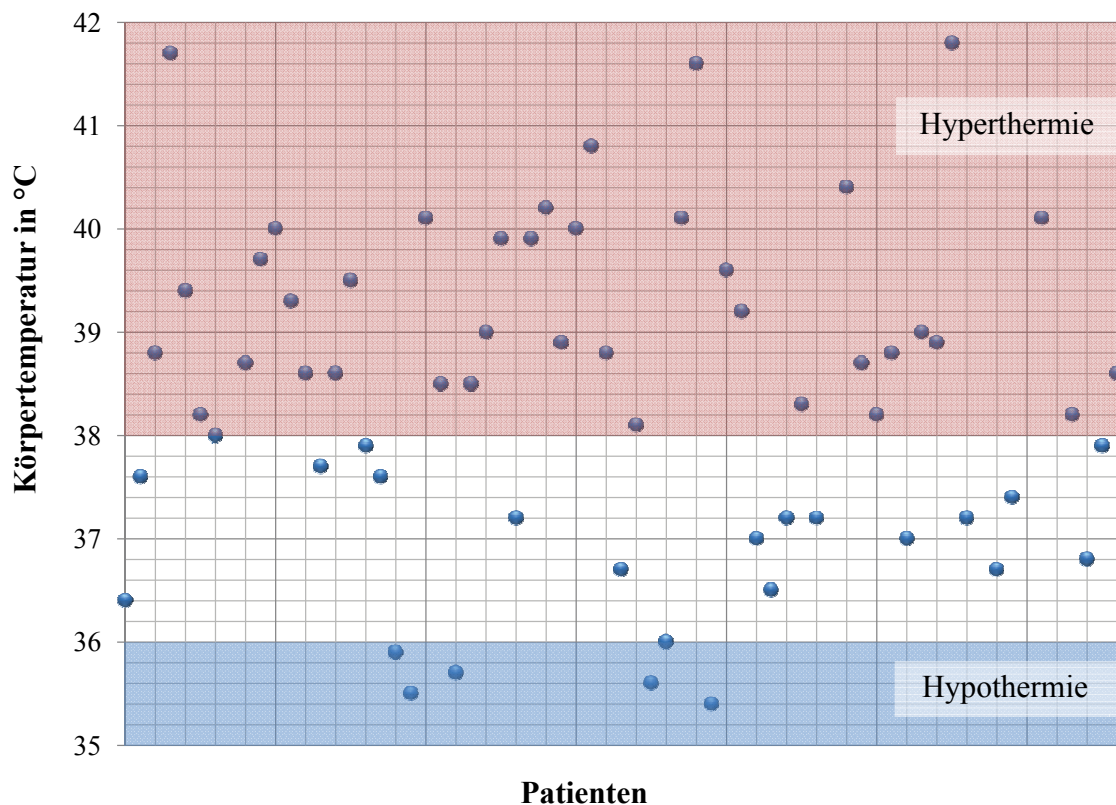


Abbildung 3.29: Körpertemperatur der Patienten zu Beginn der Therapie mit DrotAA (jeder Punkt entspricht der Körpertemperatur eines Patienten)

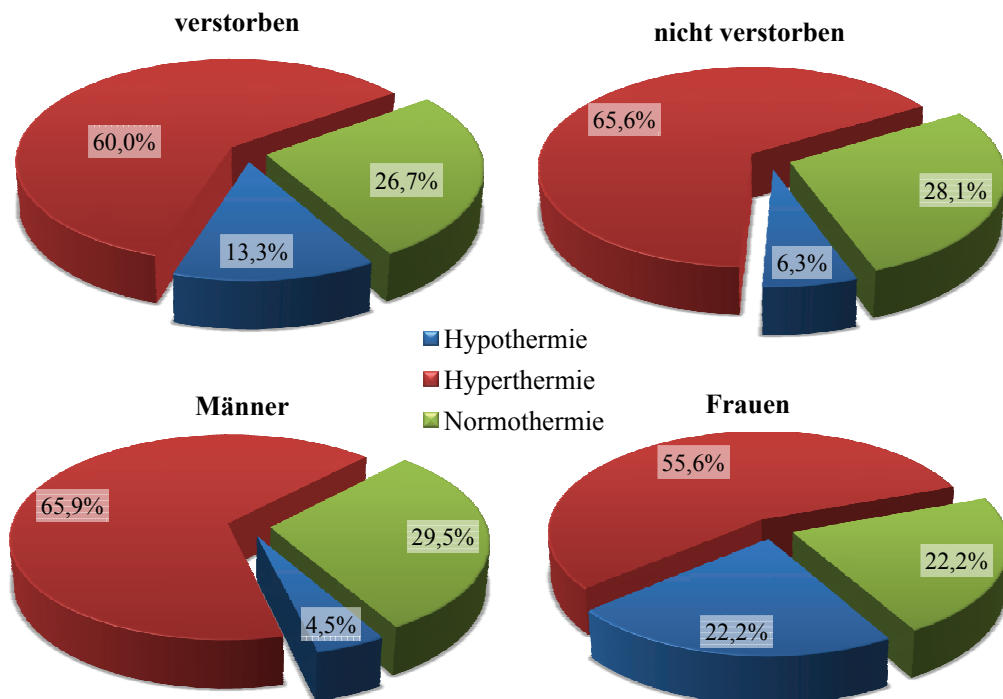


Abbildung 3.30: Körpertemperatur zu Beginn der DrotAA-Applikation

Aus Abbildung 3.29 ist abzuleiten, dass sich lediglich 17 Patienten (27 %) zu Beginn der Applikation von DrotAA im Bereich der Normothermie befanden, während bei ca. drei Viertel der Studienteilnehmer zu diesem Zeitpunkt eine pathologische Körpertemperatur gemessen werden konnte. Davon befanden sich jeweils 6 (10 %) bzw. 39 (63 %) Fälle in der Hypo- bzw. Hyperthermie. In Abbildung 3.30 werden zusätzlich die 30 d-Mortalität und die Geschlechtsverteilung berücksichtigt.

3.8.3.3 Zentralvenöser Druck

Neben der Körpertemperatur wurde auch der ZVD zu Beginn der Therapie mit DrotAA erfasst:

Tabelle 3.30: Mittelwerte und Mediane des ZVD [mmHg] zu Beginn der DrotAA-Applikation bezogen auf Geschlecht und Mortalität

	Mittelwert	SD	Median	IQR
gesamt	10,9	4,9	10,0	7,0 – 14,0
Männer	10,6	4,5	10,0	7,0 – 14,0
Frauen	11,9	5,8	9,5	7,3 – 16,6
verstorben	10,4	4,9	9,5	6,8 – 13,3
nicht verstorben	11,5	4,8	12,0	7,2 – 16,0

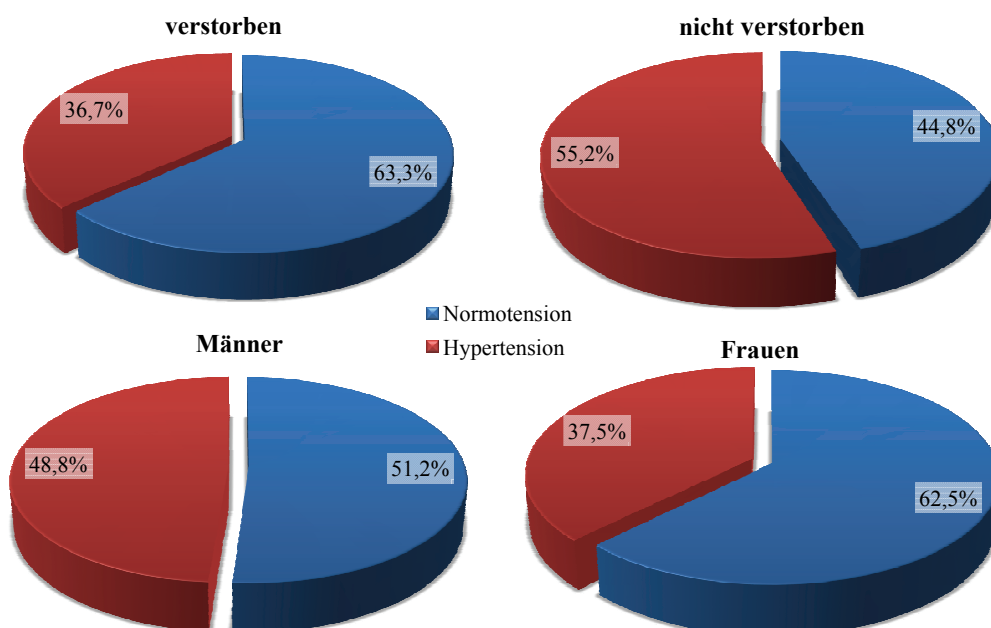


Abbildung 3.31: ZVD zu Beginn der DrotAA-Applikation

Geht man von einem ZVD-Normbereich von 1 – 10 mmHg aus, kann man die Patienten entsprechend der Tabelle 2.11 in drei Gruppen einteilen. Während bei 54 % der Fälle der zentralvenöse Druck im Normbereich lag, konnte bei 46 % der Patienten ein Wert über 10 mmHg gemessen werden.

Mit Hilfe dieser Einteilung stellt Abbildung 3.31 den ZVD nach Geschlechtern getrennt und in Hinblick auf das Überleben der Patienten graphisch dar.

*bezogen auf die Gesamtheit der jeweiligen Gruppe (z.B. Männer, Frauen, verstorbene Patienten, ...)

Die Sepsis ist eine gefürchtete Komplikation meist bakterieller Infektionen mit zunehmender Inzidenz und nahezu unverändert hoher Letalität^[12,13,28,34,48,53]. Legt man eine geschätzte Anzahl an Neuerkrankungen von 76 – 110 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr^[36] in Deutschland zugrunde, kann man feststellen, dass diese in der gleichen Größenordnung oder deutlich höher liegt als die Inzidenzen von AIDS (0,75 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr)^[5], Brustkrebs (70 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr) oder kolorektalen Karzinomen (45 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr)^[4]. Allerdings ist die Wahrnehmung der Sepsis in der Gesellschaft, aber auch in der Fachwelt, vergleichsweise gering.

Besonders in den letzten Jahren wurden beeindruckende Fortschritte, sowohl im Bereich der Therapie^[70,78], als auch in der Diagnostik^[25,40,55–58,62,65,79] erzielt. Jedoch werden einige der damals so hoffnungsvollen Behandlungsansätze, wie etwa die intensivierete Insulintherapie^[16,17] oder die Substitution von niedrig dosiertem (200 – 300 mg/d) Hydrokortison^[14] durch aktuelle Studienergebnisse^[21,37,67,74] in Frage gestellt und bedürfen somit weiterer Abklärung.

Ein wichtiger Fortschritt auf dem Gebiet der adjunktiven Sepsistherapie stellte die Einführung von aktiviertem Protein C (Drotrecogin alpha) dar. 2001 konnte in der randomisierten, placebokontrollierten PROWESS-Studie^[18] durch die Gabe von DrotAA eine signifikante Senkung der 28 d-Mortalitätsrate (24,7 % vs. 30,8 % in der Placebo-Gruppe, $p=0,005$) erzielt werden. Da dieser Überlebensvorteil v.a. bei Patienten mit großem Mortalitätsrisiko gefunden werden konnte^[32], wurde das neue Medikament von der FDA nur für erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis und multiplen Organversagen zugelassen. Außerdem sollte in einer nachfolgenden Studie die Wirkung von DrotAA bei Patienten mit Sepsis und niedrigem Mortalitätsrisiko (APACHE II-Score < 25 oder 1 Organversagen) untersucht werden. Die daraufhin initiierte ADDRESS-Studie wurde frühzeitig abgebrochen, da man keinen signifikanten Mortalitätsunterschied zwischen der Placebo- und der DrotAA-Gruppe (28 d-Mortalität: 17 % vs. 18,5 %) feststellen konnte^[6]. Kurz nach Veröffentlichung der PROWESS-Studie wurde die offene, einarmige ENHANCE-Studie^[81] ver-

anlasst, deren primäres Ziel es war, weitere Daten über Effektivität und Sicherheit der Behandlung mit DrotAA zu sammeln. Neben der Erkenntnis, dass eine Behandlung mit DrotAA innerhalb von 24 h nach Auftreten des ersten sepsisbedingten Organversagens zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose führt, konnte die ENHANCE-Studie die Ergebnisse der PROWESS-Studie bestätigen. Aufgrund des antikoagulatorischen Potentials musste in allen Untersuchungen eine erhöhte Rate an schweren Blutungen in der DrotAA-Gruppe, verglichen mit der Kontrollgruppe, festgestellt werden (PROWESS: 3,5 % vs. 2,0 %, $p=0,06$; ADDRESS: 3,9 % vs. 2,2 %, $p=0,01$; ENHANCE: 6,5 %). Nachdem das neue Medikament zunächst ausschließlich an erwachsenen Patienten untersucht wurde, hat man später auch Kinder für eine Studie rekrutiert. Diese zeigte jedoch keine Mortalitätsreduktion, so dass aktuell keine Empfehlung für DrotAA in der Therapie der kindlichen Sepsis gegeben werden kann ^[63].

Die hier vorgelegte Fallstudie soll zur Diskussion über die Behandlung des septischen Schocks mit DrotAA beitragen. Hierzu wurden die Daten von 63 Patienten mit septischem Schock und mindestens zwei Organversagen retrospektiv untersucht. Die Auswertungen deuten darauf hin, dass nicht nur Patienten mit schwerer Sepsis, sondern sogar Patienten im septischen Schock mit einem Mortalitätsrisiko von ≥ 75 % (entsprechend des APACHE II-Scores), von einer solchen Therapie profitieren würden. Die 30 d-Mortalität unserer Patienten lag bei 47,6 %. Diese war signifikant höher, verglichen mit der 30 d-Mortalität von DrotAA-Patienten anderer Untersuchungen (PROWESS: 24,7 %, ADDRESS: 18,5 %, ENHANCE: 25,3 %). Betrachtet man jedoch Literaturdaten von Patienten mit hohen APACHE II-Scores (35 – 44) und vergleicht diese mit unseren Patienten, so kann man eine absolute Risikoreduktion von ca. 40 % feststellen (siehe Abbildung 3.8). In der PROWESS-Studie konnte lediglich eine Reduktion des absoluten Mortalitätsrisikos von 6,1 % beobachtet werden. Auf diese Weise unterstreichen unsere Ergebnisse die Resultate aus der PROWESS- und ADDRESS-Studie, wonach Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko den größten und Patienten mit niedrigem Risiko den geringsten Nutzen aus der Behandlung mit DrotAA ziehen können. Auch Angus und Mitarbeiter ^[10] konnten diesen Zusammenhang bestätigen. 2004 untersuchten sie retrospektiv das Patientenkollektiv der PROWESS-Studie und fanden Hinweise, dass der Erfolg von DrotAA abhängig vom APACHE II-Score war. Patienten mit Werten ≥ 25 hatten ein verbessertes Langzeitüberleben verglichen mit Patienten mit niedrigeren Werten, bei denen kein Benefit gefunden werden konnte.

2006 veröffentlichten Spriet et al. ^[73] ihre Erfahrungen in der DrotAA-Therapie von 23 septischen Patienten mit mindestens zwei Organversagen. Die 28 d-Mortalität war mit 26 % vergleichbar mit der Mortalitätsrate der PROWESS-Studie. Die Krankenhausmortalität entsprach 47,8 %. Durchschnittlich lagen drei Organversagen und ein APACHE II-Score von 25 vor. Während bei den überlebenden Patienten die Komorbidität ausgeprägter war,

konnten bei den verstorbenen geringfügig höhere Risikobewertungsscores (APACHE II-, SOFA-, DIC-Score) erhoben werden. Jedoch wurde durch die Studie von Spriet et al. kein Parameter gefunden, der sich am besten eignet (Anzahl der Organversagen, DIC- oder APACHE II-Score), diejenigen Patienten zu identifizieren, welche am meisten von einer Therapie mit DrotAA profitieren. Dennoch halten die Autoren die Anzahl an Organversagen für diesen Zweck für geeigneter als den APACHE II-Score. In unserer Fallstudie war die Anzahl an Organversagen einer der unabhängigen Prädiktoren für die 30 d-Mortalität (HR je Organ: 1,51; 95 % CI: 1,14 – 1,99; $p = 0,004$).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass der Anstieg des Noradrenalinbedarfs nach der multivariaten Analyse ein unabhängiger Prädiktor für das 30 d-Mortalitätsrisiko war (HR: 2,884; 95 % CI: 1,156 – 7,195; $p = 0,023$). Ähnliche Ergebnisse liefert auch eine portugiesische Studie ^[66]. Póvoa et al. untersuchten 897 Patienten mit Sepsis hinsichtlich ihres Outcomes und der Applikation von Katecholaminen. In der Gruppe der Patienten mit septischem Schock ($n = 458$) erhielten 73 % Noradrenalin und 50,5 % Dopamin. In der Noradrenalin Gruppe konnte eine höhere Mortalität festgestellt werden (52 % vs. 38,5 %, $p=0,002$). Auch die Cox-Regression zeigte, dass die Applikation von Noradrenalin mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko (HR: 2,501; 95 % CI: 1,413 – 4,425; $p = 0,002$) ^[66] assoziiert war. Die Wissenschaftler um Claude Martin ^[52] konnten hingegen nachweisen, dass die Verwendung von Noradrenalin im Rahmen des septischen Schocks signifikant mit einem günstigen Outcome assoziiert war. Somit widersprechen ihre Daten der Ansicht, dass Noradrenalin die Endorganhypoperfusion potenziert und dadurch zu einer erhöhten Mortalität beiträgt. Zusätzlich zu dem Anstieg des Noradrenalinbedarfs konnte die Anzahl an verabreichten Antibiotika als ein unabhängiger Prädiktor für das 30 d-Mortalitätsrisiko identifiziert werden (HR je Medikament: 0,57; 95 % CI: 0,42 – 0,79; $p = 0,001$).

Weiterhin lässt sich aus unseren Daten erkennen, dass ein Ansteigen des Entzündungsparameters CRP ein unabhängiger Prädiktor für das 30 d-Mortalitätsrisiko war (HR: 1,453; 95 % CI: 0,970 – 2,177; $p = 0,070$). Eine Studie, die sich mit der Vorhersagekraft des CRP-Wertes für die Mortalität bei schwer erkrankten Patienten beschäftigt hat, bestätigt unsere Ergebnisse ^[26]. Bis auf den Anstieg des GOT-Wertes blieben der Abfall des Quick- (HR: 0,520; 95 % CI: 0,283 – 0,953; $p = 0,034$) bzw. des pH-Wertes (HR: 0,428; 95 % CI: 0,188 – 0,973; $p = 0,043$) auch in der multivariaten Analyse positiv prädiktiv für das 30 d-Mortalitätsrisiko. Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich des Verlaufs der Laborparameter sowie des Noradrenalinbedarfs konnten mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests nicht festgestellt werden.

Bei einem der 23 Patienten (4,3 %) der Studie von Spriet et al. ^[73] traten als Nebenwirkung der DrotAA-Therapie schwere Blutungen auf, die eine Gabe von mehr als drei

Blutkonserven erforderlich machten. Obwohl mehr als zweieinhalbmal so viele Patienten mit deutlich höheren APACHE II-Scores in unsere Fallstudie eingeschlossen waren, konnten wir bei keinem entsprechende Nebenwirkungen feststellen. Eventuell spielt hier die Tatsache eine Rolle, dass unser Patientengut nur aus internistischen Patienten ohne aktuelle operative Therapie bestand. Jedoch muss in diesem Zusammenhang auch auf eine retrospektive Untersuchung hingewiesen werden, die sich mit Blutungskomplikationen von 31 operativen und 68 nichtoperativen DrotAA-Patienten beschäftigt hat^[76]. Zwischen diesen Gruppen konnten Taylor und Mitarbeiter keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Rate an Blutungen feststellen. Mit dem Thema Blutungen bei schwer erkrankten Patienten beschäftigten sich auch Holler et al.^[43]. Anhand des Aktenstudiums von 160 stammzelltransplantierten Patienten konnte herausgefunden werden, dass ein erhöhtes Blutungsrisiko erst ab einer Thrombozytenanzahl $< 13.000 /\mu\text{l}$ vorliegt. Da bei über 95 % unserer Patienten zu Therapiebeginn mit DrotAA Thrombozytenwerte $> 13.000 /\mu\text{l}$ bestanden und keine schwerwiegenden Blutungsereignisse auftraten, können wir die von Holler et al. gefundene Grenze bestätigen. Der XPRESS-Studie^[47] zufolge, die sich mit der Wirksamkeit bzw. Sicherheit von Heparin bei Patienten mit schwerer Sepsis und DrotAA-Therapie beschäftigte, erhöht Heparin nicht das Risiko für schwere Blutungen. Stattdessen konnten in der Heparin-Gruppe weniger ischämische Schlaganfälle diagnostiziert und eine nicht-signifikante Senkung der 28 d-Mortalität festgestellt werden. Die Autoren befürworten daher eine prophylaktische Anwendung von Heparin bei DrotAA-Patienten. Auch in der PROWESS-Studie wurde keine erhöhte Blutungsrate bei Patienten gefunden, die während der DrotAA-Gabe Heparin erhalten haben, verglichen mit solchen Patienten, die nicht mit Heparin behandelt wurden^[18,82]. Nach unserem Kenntnisstand gibt es aktuell keine Untersuchung, die sich mit der Sicherheit und Verträglichkeit einer DrotAA-Applikation von Patienten beschäftigt, die gleichzeitig mit Heparin in therapeutischen Dosierungen behandelt wurden.

46 % unserer Patienten sind innerhalb von 24 h nach Aufnahme auf die ITS mit DrotAA therapiert worden. In der statistischen Analyse zeigte sich der Beginn der Therapie mit DrotAA innerhalb von 24 h jedoch nicht als signifikanter Prädiktor für die 30 d-Mortalität (HR: 0,87; 95 % CI: 0,422 – 1,791; $p = 0,705$). Trotzdem unterstreichen unsere Ergebnisse die bereits auf diesem Gebiet gemachten Erfahrungen in der Therapie mit DrotAA, welche eine frühzeitige Applikation favorisieren^[41,81].

Auch wegen der hohen Therapiekosten (ca. 7.400 € pro Patient für eine 4-tägige Behandlung)^[60], die nach Ansicht vieler Ärzte die ohnehin erheblichen finanziellen Belastungen für die Sepsistherapie^[12,61] zusätzlich steigern würden, hat die Behandlung mit aktiviertem Protein C bisher keinen festen Platz in der täglichen Routine gefunden. Aus diesem Grund haben sich in den letzten Jahren viele Studien mit der Frage der Kosteneffektivität

tät von DrotAA auseinandergesetzt ^[11,24,29,64,68,69,71]. Green et al. ^[39] und Riou Franca et al. ^[69] bezeichnen eine DrotAA-Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis und MOF als ökonomisch, wenn sie mit der besten Standardtherapie kombiniert wird. Nach Burchardi et al. ^[23] ist eine Behandlung dann kosteneffektiv, wenn hierfür Patienten gewählt werden, die am meisten von einer DrotAA-Therapie profitieren würden.

Obwohl evidenzbasierte Daten höchster Wertigkeit und der Nachweis für Kosteneffektivität vorliegen, ist der Einsatz von DrotAA in der täglichen Praxis unverhältnismäßig selten. Tatsächlich wird v.a. kostengünstigeren Therapien, wie beispielsweise der Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen ^[78] oder der frühen zielgerichteten Kreislauftherapie ^[70], die zweifelsohne einen wichtigen Bestandteil der modernen Sepsistherapie darstellen, der Vorrang gegeben. Doch soll man aus finanziellen Gründen auf nachweislich effektive, wenn auch kostenintensivere Medikamente verzichten? Wäre es nicht sinnvoller, zum Wohle des Patienten effektive Behandlungsmethoden miteinander zu kombinieren? Auch der Jenaer Intensivmediziner Prof. Dr. med. Reinhart hat sich in einem Artikel kritisch mit diesem Problem auseinandergesetzt ^[68]. Reinhart führt an, dass in anderen Bereichen der Medizin auf innovative Produkte (z.B. Erythropoetin), deren Kosten pro gewonnenem Lebensjahr mit denen von DrotAA vergleichbar sind, nicht verzichtet wird. „Ich vermag nicht einzusehen, warum ein Patient mit Sepsis nicht den gleichen Anspruch auf eine optimale Behandlung haben sollte, wie ein Patient mit AIDS, Herzinfarkt oder einem Karzinom“, so Reinhart. Aus diesem Grund fordert er, dass „Intensivmediziner (ihre) Profession im Sinne eines Anwalts für die (ihnen) anvertrauten Patienten sehen“ und sich „dem medizinischen Fortschritt auch dann nicht verschließen, wenn er relativ viel Geld kostet, ohne (sich) dabei zum unkritischen Handlanger der Pharmaindustrie zu machen.“

Aktuell werden Patienten für eine neue Studie rekrutiert, die sich mit der DrotAA-Behandlung des septischen Schocks befasst. Diese randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Multicenterstudie soll den Nachweis erbringen, dass im Vergleich zu einem Placebo, eine Therapie mit DrotAA zusätzlich zur Standardtherapie zu einer signifikanten Reduktion der 28 d-Mortalität führt (ClinicalTrials.gov NCT 00604214) ^[38]. Weitere Studien befassen sich zur Zeit mit der Frage, wie man Patienten identifiziert, die am meisten von einer DrotAA-Therapie profitieren bzw. wie man die DrotAA-Behandlung an die individuellen Patientenbedürfnisse anpasst (v.a. in Bezug auf DrotAA-Dosis und Infusionsdauer) ^[7,27,80]. Ahishakiye und seine Mitarbeiter fanden ein einfaches Modell, welches, basierend auf SOFA-Score und arteriellem pH, dazu beitragen kann, Patienten zu erkennen, bei welchen aufgrund eines schnellen Genesungsprozesses eine kürzere Infusionsdauer von DrotAA gerechtfertigt sein kann ^[7]. Als ein zusätzliches Mittel zur Patientenauswahl für die DrotAA-Therapie kann die transkutane Bestimmung des Sauerstoffparti-

aldrucks dienen ^[27]. Die aktuell laufende RESPOND-Studie wurde initiiert, um zu prüfen, ob sich der endogene Protein C-Spiegel eignet, um als Steuerparameter für die DrotAA-Infusionsdauer bzw. -menge verwendet zu werden ^[80]. Gemeinsam mit seinen Kollegen entwickelte Schauer ^[72] ein Modell, basierend auf patientenspezifischen Daten, mit dessen Hilfe Ärzten die Entscheidung für oder gegen eine DrotAA-Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis erleichtert werden soll. Ihre Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko und durchschnittlichem Blutungsrisiko von einer Behandlung mit DrotAA profitieren, währenddessen Patienten mit niedrigem oder mittelmäßigem Mortalitätsrisiko keinen Vorteil oder sogar Nachteile aus dieser Therapie ziehen könnten ^[72].

Die Wirksamkeit von DrotAA nachzuweisen, ist komplex und schwierig. Weitere placebokontrollierte Studien sind ethisch zweifelhaft, da v.a. Patienten, die entsprechend der aktuellen Studienlage von der Therapie mit DrotAA profitieren würden (d.h. Patienten mit schwerer Sepsis und multiplen Organversagen), möglicherweise nicht die bestmögliche Therapie erhalten würden. Aus diesem Grund können größere Fallstudien helfen, die Erkenntnisse über die DrotAA-Therapie zu erweitern. Unsere Studie wurde aufgrund der oben genannten Gründe ohne Kontrollgruppe durchgeführt. Stattdessen wurden die Outcome-Daten unserer Patienten in Beziehung zu den aus der Literatur stammenden Überlebensdaten entsprechend des APACHE II-Scores gesetzt ^[45,50,51]. Obwohl der APACHE II-Score vor mehr als 20 Jahren entwickelt wurde, hat er ähnliche, wenn nicht gar bessere prognostische Eigenschaften als „jüngere“ Scores, wie APACHE-III, SAPS und SOFA ^[59]. Außerdem wurde in allen bisherigen großen DrotAA-Studien der APACHE II-Score als Bewertungsmaßstab verwendet. Einschränkend muss man bemerken, dass sich durch unser Studiendesign nicht prüfen lässt, ob das gefundene niedrigere Mortalitätsrisiko ganz oder zumindest teilweise durch die Behandlung mit DrotAA verursacht wurde. Jedoch entsprach die begleitende Basistherapie der Sepsis inklusive Antiinfektiva dem gegenwärtigen Empfehlungsstandard.

Vor dem Hintergrund der steigenden Inzidenz und der nahezu unverändert hohen Letalität der schweren Sepsis wurden in den letzten Jahren beeindruckende Fortschritte auf dem Gebiet der Diagnostik und v.a. der Therapie der Sepsis erlangt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss des neuen Medikaments Drotrecogin alpha (aktiviert) auf Patienten mit septischem Schock bzgl. Mortalität zu prüfen und Kriterien, die auf eventuellen Erfolg bzw. Misserfolg hinweisen, zu identifizieren.

Hierzu wurden die Akten von 63 Patienten mit septischem Schock, die zwischen Oktober 2002 und September 2006 auf der internistischen Intensivstation der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg betreut wurden, ausgewertet. Die ermittelten Daten wurden in Bezug auf neuere Literatur analysiert.

Alle Patienten (44 Männer, 19 Frauen, Durchschnittsalter $53,4 \pm 13,7$ Jahre) wurden zusätzlich zur Standardsepsistherapie mit DrotAA ($24 \mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{h}$) für eine Gesamtzeit von max. 96 h behandelt. Jedem Patienten mussten zur Kreislaufstabilisierung Katecholamine verabreicht werden, folglich befanden sich per definitionem alle Studienteilnehmer im septischen Schock. Der durchschnittliche APACHE II-Score lag bei 36 und die mittlere Anzahl an Organversagen war 4,4 (100 % der Patienten erlitten ein Kreislaufversagen, 94 % hatten ein Lungenversagen, 78 % ein Nierenversagen, 68 % eine metabolische Azidose, 64 % eine DIC, 35 % ein Leberversagen). Insgesamt verstarben 30 der 63 Patienten (47,6 %) innerhalb von 30 d nach Beginn der Applikation von DrotAA. 46 % unserer Patienten sind innerhalb von 24 h nach Aufnahme auf die ITS mit DrotAA behandelt wurden. In der statistischen Analyse zeigte sich der Beginn der Therapie mit DrotAA innerhalb von 24 h jedoch nicht als signifikanter Prädiktor für die 30 d-Mortalität (HR: 0,87; 95 % CI: 0,422 – 1,791; $p = 0,705$).

Die unabhängigen Prädiktoren des 30 d-Mortalitätsrisikos waren die Anzahl an Organversagen (HR je Organ: 1,51; 95 % CI: 1,14 – 1,99; $p = 0,004$), die Anzahl an verabreichten Antibiotika (HR je Medikament: 0,57; 95 % CI: 0,42 – 0,79; $p = 0,001$), das Ansteigen des Noradrenalinbedarfs (HR: 2,884; 95 % CI: 1,156 – 7,195; $p = 0,023$), das Ansteigen

des CRP-Wertes (HR: 1,453; 95 % CI: 0,970 – 2,177; p = 0,070), sowie das Abfallen des Quick- (HR: 0,520; 95 % CI: 0,283 – 0,953; p = 0,034) bzw. des pH-Wertes (HR: 0,428; 95 % CI: 0,188 – 0,973; p = 0,043). Verglichen mit der Literatur ^[45], war eine Behandlung mit DrotAA bei Patienten mit einem APACHE II-Score ≥ 25 mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko assoziiert. Signifikant war diese Differenz bei Patienten mit einem APACHE II-Score von 35 – 44. Bei keinem der 63 Patienten traten während der Gabe von DrotAA intrakranielle Blutungen oder Blutungen, die die Gabe von mehr als drei Blutkonserven notwendig machten, auf.

Die Identifikation von Patienten, die am ehesten von einer Therapie mit DrotAA profitieren würden, ist komplex. Es sollten zusätzlich zu den großen, randomisierten Untersuchungen mit z.T. langen Listen von Ausschlußkriterien weitere beobachtende Studien mit realitätsnahem Patientengut durchgeführt werden. Dies kann auch anhand von Registerdaten geschehen.

Mit den Daten dieser hier vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass eine DrotAA-Behandlung bei Patienten mit septischen Schock und höchsten Mortalitätsrisiken mit einem besseren Outcome assoziiert ist, als es entsprechend des APACHE II-Scores zu erwarten wäre.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Angenommene Wirkung von DrotAA auf das systemische Entzündungs- und Gerinnungssystem ^[18] (mit freundlicher Genehmigung von Gordon R. Bernard, M.D. und dem New England Journal of Medicine)	6
3.1	Altersverteilung aller Patienten	24
3.2	Altersverteilung der männlichen und weiblichen Patienten	24
3.3	Fachrichtungen der überweisenden Stationen	25
3.4	Dauer des ITS-Aufenthaltes	27
3.5	Fachrichtungen der weiterbehandelnden Stationen	27
3.6	Grunderkrankungen der Patienten	28
3.7	Gruppe der Patienten mit Tumorerkrankungen	28
3.8	Vergleich der vorhergesagten mit der tatsächlich beobachteten 30 d-Mortalitätsrate entsprechend der APACHE II-Score Kategorien	30
3.9	Häufigkeitsverteilung der Organversagen	31
3.10	Ursachen der Immunsuppression (ein Patient konnte ggf. mehrere Ursachen für eine Immunsuppression haben)	33
3.11	Häufigkeitsverteilung der an das Labor gesandten Untersuchungsmaterialien	34
3.12	Ergebnisse der Gram-Färbung bakterieller Erreger (bezogen auf die Gesamtpatientenzahl)	36
3.13	Vermuteter Infektionsursprung	37
3.14	Zeitraum zwischen Beginn der Applikation von DrotAA und Tod	39
3.15	Anteil aller behandelten Patienten bzw. der verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in Abhängigkeit von der Zeit zwischen ITS-Aufnahme und DrotAA-Applikationsbeginn	40
3.16	Qualitative Darstellung der Regressionsgeraden des Noradrenalinverbrauchs der verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten (aus Gründen der Übersichtlichkeit- und Vergleichbarkeit wurden die Geraden für alle Patienten, d.h. auch für die vorher verstorbenen auf 96 h extrapoliert)	43

3.17 Einfluss des Noradrenalinbedarfs auf das kumulative Überleben (univariate Cox-Regression)	44
3.18 Patientenanzahl in Abhängigkeit von der Anzahl der eingesetzten Antibiotika	49
3.19 Patientenanzahl in Abhängigkeit von der Anzahl der eingesetzten Antimykotika	50
3.20 Patientenanzahl in Abhängigkeit von der Anzahl der eingesetzten Virustatika	50
3.21 Patientenanzahl in Abhängigkeit von der Anzahl der eingesetzten Antikoagulanzen (bezogen auf die Anzahl der behandelten Patienten)	52
3.22 Qualitative Darstellung der Mediane der Anstiege m der Regressionsgeraden von Kreatinin ($n = 54$), GFR ($n = 43$), Quick ($n = 55$), INR ($n = 54$), Thrombozytenanzahl ($n = 55$) und Leukozytenanzahl ($n = 56$)	54
3.23 Qualitative Darstellung der Mediane der Anstiege m der Regressionsgeraden von CRP ($n = 63$), PCT ($n = 26$), pH ($n = 59$), BE ($n = 59$), GOT ($n = 54$) und GPT ($n = 54$)	55
3.24 Einfluss des Quick-Wertes auf das kumulative Überleben (univariate Analyse)	57
3.25 Einfluss des CRP-Wertes auf das kumulative Überleben (univariate Analyse)	58
3.26 Einfluss des pH-Wertes auf das kumulative Überleben (univariate Analyse)	58
3.27 Einfluss des GOT-Wertes auf das kumulative Überleben (univariate Analyse)	59
3.28 Anteil der beatmeten Patienten vor bzw. während des intensivstationären Aufenthaltes	60
3.29 Körpertemperatur der Patienten zu Beginn der Therapie mit DrotAA (jeder Punkt entspricht der Körpertemperatur eines Patienten)	61
3.30 Körpertemperatur zu Beginn der DrotAA-Applikation	61
3.31 ZVD zu Beginn der DrotAA-Applikation	62

Tabellenverzeichnis

1.1	Diagnosekriterien für SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien ^[9]	2
2.1	Acute Physiology Score	11
2.2	Glasgow Coma Scale ^[54]	12
2.3	Age Points	13
2.4	Chronic Health Points	13
2.5	Kriterien für Organinsuffizienz oder Immunschwäche	14
2.6	Zusammenhang zwischen APACHE II-Score und der Mortalitätsrate ^[2,45,50,51]	15
2.7	Gruppierung der Untersuchungsmaterialien	17
2.8	Erfasste Sepsistherapeutika	19
2.9	Erhobene Laborwerte	20
2.10	Bewertung der Körpertemperatur [°C]	21
2.11	Bewertung des ZVD [mmHg]	21
3.1	Geschlechtsverteilung	23
3.2	Mittelwerte und Mediane des Alters [Jahre] bezogen auf Geschlecht und Mortalität	24
3.3	Mittelwerte und Mediane der Vorbehandlungsdauer [d] bezogen auf Geschlecht und Mortalität	26
3.4	Mittelwerte und Mediane der Dauer [h] des Intensiv Aufenthaltes bezogen auf Geschlecht und Mortalität	26
3.5	Mittelwerte und Mediane des APACHE II-Scores bezogen auf Geschlecht und Mortalität	29
3.6	Einteilung der Patienten entsprechend des APACHE II-Scores ($n = 62$) und Signifikanz des Unterschieds zwischen beobachteter und erwarteter 30 d-Mortalität	30
3.7	Mittelwerte und Mediane der Anzahl an Organversagen bezogen auf Geschlecht und Mortalität	31
3.8	Verteilung der Anzahl der Organversagen	32

3.9	Häufigkeitsverteilung der Krankheitserreger (bei einem Patienten konnten gegebenenfalls mehrere Keime gleichzeitig nachgewiesen werden)	35
3.10	Detaillierte Häufigkeitsverteilung der Krankheitserreger (bei einem Patienten konnten gegebenenfalls mehrere Keime gleichzeitig nachgewiesen werden)	35
3.11	Tod auf Intensivstation und Tod innerhalb von 30 d nach Beginn der Applikation von DrotAA	37
3.12	Mittelwerte und Mediane der Zeit [h] zwischen Beginn der Applikation von DrotAA und Tod	39
3.13	Mittelwerte und Mediane der Zeit [h] zwischen der ITS-Aufnahme und dem DrotAA-Applikationsbeginn bezogen auf Geschlecht und Mortalität .	40
3.14	Mittelwerte und Mediane der Dauer [h] der DrotAA-Applikation bezogen auf Geschlecht und Mortalität	41
3.15	Mittelwerte und Mediane des Anstiegs [mg/h ²] der Regressionsgeraden des Noradrenalinbedarfs bezogen auf Geschlecht und Mortalität	42
3.16	Signifikanz, Hazard ratio und Konfidenzintervall der Quartile der Anstiege der Noradrenalinregressionsgeraden (univariate Cox-Regression) . . .	43
3.17	Therapie mit Dobutamin und Adrenalin	45
3.18	Therapie mit Hydrokortison und Fludrokortison	45
3.19	Therapie mit Prednisolon	46
3.20	Häufigkeitsverteilung der applizierten antiinfektiven Wirkstoffe bezogen auf die Gesamtpatientenanzahl (einem Patienten konnten gegebenenfalls mehrere Wirkstoffe verabreicht worden sein)	47
3.21	Mittelwert ± Standardabweichung, Median (25 – 75 Perzentil) der Anzahl der Antiinfektiva bezogen auf Geschlecht und Mortalität	49
3.22	Häufigkeitsverteilung der applizierten antikoagulatorischen Wirkstoffe bezogen auf die Gesamtpatientenanzahl (einem Patienten konnten gegebenenfalls mehrere Wirkstoffe verabreicht worden sein)	51
3.23	Mittelwerte und Mediane der Anzahl der Antikoagulanzen bezogen auf Geschlecht und Mortalität	52
3.24	Mittelwerte und Mediane laborchemischer Parameter zu Beginn der Therapie mit DrotAA	53
3.25	Ergebnisse (p-Werte) des Mann-Whitney-U-Tests bezüglich Geschlecht und Mortalität	56
3.26	Signifikanz, Hazard ratio und Konfidenzintervall der Quartile der Anstiege der Regressionsgeraden von Quick, CRP, pH und GOT (univariate Cox-Regression)	57

3.27	Signifikanz, Hazard ratio und Konfidenzintervall der Quartile der Anstiege der Regressionsgeraden von Quick, CRP und pH (multivariate Analyse)	59
3.28	Mittelwerte und Mediane der Beatmungszeiten [h] der Patienten auf Intensivstation bezogen auf Geschlecht und Mortalität	60
3.29	Mittelwerte und Mediane der Körpertemperatur [°C] zu Beginn der DrotAA-Applikation bezogen auf Geschlecht und Mortalität	60
3.30	Mittelwerte und Mediane des ZVD [mmHg] zu Beginn der DrotAA-Applikation bezogen auf Geschlecht und Mortalität	62

Literaturverzeichnis

- [1] http://www.daserste.de/wwiewissen/beitrag_dyn~uid,0jafhuazg7q3wscm~cm.asp. – [27.05.2007]
- [2] *APACHE II-Score und assoziierte Todeswahrscheinlichkeit*. <http://www.sfar.org/scores2/apache22.html>. – [25.04.2008]
- [3] *Geschichte der Sepsis*. <http://webanae.med.uni-jena.de/WebObjects/DSGPortal.woa/WebServerResources/sepsis/geschichte.html>. – [27.05.2007]
- [4] *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Bd. 6: *Krebs in Deutschland 2003 - 2004 Häufigkeiten und Trends Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.* Robert Koch-Institut, 2008
- [5] *Epidemiologisches Bulletin*. Bd. 21: *HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland Jahresbericht zur Entwicklung im Jahr 2008 aus dem Robert Koch-Institut*. ROBERT KOCH INSTITUT, 2009
- [6] ABRAHAM, E. ; LATERRÉ, P. F. ; GARG, R. ; LEVY, H. ; TALWAR, D. ; TRZASKOMA, B. L. ; FRANCOIS, B. ; GUY, J. S. ; BRUCKMANN, M. ; REA-NETO, A. ; ROSSAINT, R. ; PERROTIN, D. ; SABLITZKI, A. ; ARKINS, N. ; UTTERBACK, B. G. ; MACIAS, W. L.: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. In: *The New England Journal of Medicine* 353 (2005), Nr. 13, S. 1332–41
- [7] AHISHAKIYE, D. ; LORENT, S. ; DE BACKER, D. ; GOTTIGNIES, P. ; VINCENT, J. L.: Drotrecogin alfa (activated) for severe sepsis: Could we consider a shorter treatment period in patients with a favorable course? In: *Journal of Critical Care* (2009). – Journal article
- [8] AMATO, M. B. ; BARBAS, C. S. ; MEDEIROS, D. M. ; MAGALDI, R. B. ; SCETTINO, G. P. ; LORENZI-FILHO, G. ; KAIRALLA, R. A. ; DEHEINZELIN, D. ; MUNOZ, C. ; OLIVEIRA, R. ; TAKAGAKI, T. Y. ; CARVALHO, C. R.: Effect of a protective-ventilation strategy on

- mortality in the acute respiratory distress syndrome. In: *The New England Journal of Medicine* 338 (1998), Nr. 6, S. 347–54
- [9] AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS: Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. In: *Critical Care Medicine* 20 (1992), S. 864–74
- [10] ANGUS, D. C. ; LATERRE, P. F. ; HELTERBRAND, J. ; ELY, E. W. ; BALL, D. E. ; GARG, R. ; WEISSFELD, L. A. ; BERNARD, G. R.: The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. In: *Critical Care Medicine* 32 (2004), Nr. 11, S. 2199–206
- [11] ANGUS, D. C. ; LINDE-ZWIRBLE, W. T. ; CLERMONT, G. ; BALL, D. E. ; BASSON, B. R. ; ELY, E. W. ; LATERRE, P. F. ; VINCENT, J. L. ; BERNARD, G. ; HOUT, B. van: Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. In: *Critical Care Medicine* 31 (2003), Nr. 1, S. 1–11
- [12] ANGUS, D. C. ; LINDE-ZWIRBLE, W. T. ; LIDICKER, J. ; CLERMONT, G. ; CARCILLO, J. ; PINSKY, M. R.: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. In: *Critical Care Medicine* 29 (2001), Nr. 7, S. 1303–10
- [13] ANNANE, D. ; AEGERTER, P. ; JARS-GUINCESTRE, M. C. ; GUIDET, B.: Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168 (2003), Nr. 2, S. 165–72
- [14] ANNANE, D. ; SEBILLE, V. ; CHARPENTIER, C. ; BOLLAERT, P. E. ; FRANCOIS, B. ; KORACH, J. M. ; CAPELLIER, G. ; COHEN, Y. ; AZOULAY, E. ; TROCHE, G. ; CHAUMET-RIFFAUT, P. ; BELLISSANT, E.: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. In: *Journal of the American Medical Association* 288 (2002), Nr. 7, S. 862–71
- [15] BARTON, P. ; KALIL, A. C. ; NADEL, S. ; GOLDSTEIN, B. ; OKHUYSEN-CAWLEY, R. ; BRILLI, R. J. ; TAKANO, J. S. ; MARTIN, L. D. ; QUINT, P. ; YEH, T. S. ; DALTON, H. J. ; GESSOURON, M. R. ; BROWN, K. E. ; BETTS, H. ; LEVIN, M. ; MACIAS, W. L. ; SMALL, D. S. ; WYSS, V. L. ; BATES, B. M. ; UTTERBACK, B. G. ; GIROIR, B. P.: Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. In: *Journal of the American Academy of Pediatrics* 113 (2004), Nr. 1 Pt 1, S. 7–17
- [16] BERGHE, G. van den ; WILMER, A. ; HERMANS, G. ; MEERSSEMAN, W. ; WOUTERS, P. J. ; MILANTS, I. ; VAN WIJNGAERDEN, E. ; BOBBAERS, H. ; BOUILLON, R.: Intensive insulin

- therapy in the medical ICU. In: *The New England Journal of Medicine* 354 (2006), Nr. 5, S. 449–61
- [17] BERGHE, G. van den ; WOUTERS, P. ; WEEKERS, F. ; VERWAEST, C. ; BRUYNINCKX, F. ; SCHETZ, M. ; VLASSELAERS, D. ; FERDINANDE, P. ; LAUWERS, P. ; BOUILLON, R.: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. In: *The New England Journal of Medicine* 345 (2001), Nr. 19, S. 1359–67
- [18] BERNARD, G. R. ; VINCENT, J. L. ; LATERRE, P. F. ; LAROSA, S. P. ; DHAINAUT, J. F. ; LOPEZ-RODRIGUEZ, A. ; STEINGRUB, J. S. ; GARBER, G. E. ; HELTERBRAND, J. D. ; ELY, E. W. ; FISHER, Jr.: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. In: *The New England Journal of Medicine* 344 (2001), Nr. 10, S. 699–709
- [19] BOSSHARD, Andreas ; REGLI, Bruno: Sepsis — von den Glukokortikoiden bis zum intensiven Insulin: enttäuschte Hoffnungen? In: *Schweizerisches Medizin-Forum* 8 (2009)
- [20] BRUECKMANN, M. ; HUHLE, G. ; MAX, M.: Mechanisms of action of recombinant human activated Protein C. In: *Der Anaesthesist* 55 Suppl 1 (2006), S. 5–15
- [21] BRUNKHORST, F. M. ; ENGEL, C. ; BLOOS, F. ; MEIER-HELLMANN, A. ; RAGALLER, M. ; WEILER, N. ; MOERER, O. ; GRUENDLING, M. ; OPPERT, M. ; GROND, S. ; OLTHOFF, D. ; JASCHINSKI, U. ; JOHN, S. ; ROSSAINT, R. ; WELTE, T. ; SCHAEFER, M. ; KERN, P. ; KUHN, E. ; KIEHNTOFF, M. ; HARTOG, C. ; NATANSON, C. ; LOEFFLER, M. ; REINHART, K.: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. In: *The New England Journal of Medicine* 358 (2008), Nr. 2, S. 125–39
- [22] BRUNKHORST, F.M. ; REINHART, K.: Supportive and adjunctive sepsis therapy. In: *Der Internist* 50 (2009), S. 817–827
- [23] BURCHARDI, H. ; SCHNEIDER, H.: Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. In: *Pharmacoeconomics* 22 (2004), Nr. 12, S. 793–813
- [24] CAMPOROTA, L. ; WYNCOLL, D.: Practical aspects of treatment with drotrecogin alfa (activated). In: *Critical Care Medicine* 11 Suppl 5 (2007), S. S7
- [25] CASTELLI, G. P. ; POGNANI, C. ; CITA, M. ; PALADINI, R.: Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. In: *Critical Care Medicine* 37 (2009), Nr. 6, S. 1845–9

- [26] CHALMERS, James D. ; SINGANAYAGAM, Aran ; HILL, Adam T.: C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. In: *American Journal of Medicine* 121 (2008), Mar, Nr. 3, S. 219–225
- [27] CHAPITAL, A. D. ; YU, M. ; HO, H. C. ; WANG, J. ; KOSS, W. ; TAKANISHI, Jr.: Using transcutaneous oxygen pressure measurements as selection criteria for activated protein C use. In: *Journal of Trauma* 65 (2008), Nr. 1, S. 30–3
- [28] CHENG, B. ; XIE, G. ; YAO, S. ; WU, X. ; GUO, Q. ; GU, M. ; FANG, Q. ; XU, Q. ; WANG, D. ; JIN, Y. ; YUAN, S. ; WANG, J. ; DU, Z. ; SUN, Y. ; FANG, X.: Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. In: *Critical Care Medicine* 35 (2007), Nr. 11, S. 2538–46
- [29] COSTA, V. ; BROPHY, J. M.: Drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis: a systematic review and new cost-effectiveness analysis. In: *BMC Anesthesiol* 7 (2007), S. 5
- [30] DELLINGER, R. P. ; LEVY, M. M. ; CARLET, J. M. ; BION, J. ; PARKER, M. M. ; JAESCHKE, R. ; REINHART, K. ; ANGUS, D. C. ; BRUN-BUISSON, C. ; BEALE, R. ; CALANDRA, T. ; DHAINAUT, J. F. ; GERLACH, H. ; HARVEY, M. ; MARINI, J. J. ; MARSHALL, J. ; RANIERI, M. ; RAMSAY, G. ; SEVRANSKY, J. ; THOMPSON, B. T. ; TOWNSEND, S. ; VENDER, J. S. ; ZIMMERMAN, J. L. ; VINCENT, J. L.: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. In: *Critical Care Medicine* 36 (2008), Nr. 1, S. 296–327
- [31] DEUTSCHE SEPSIS-GESELLSCHAFT PRÄVENTION: *Diagnose und Therapie der Sepsis. Arbeitsversion der evidierten Leitlinie*. 2009
- [32] DHAINAUT, J. F. ; LATERRÉ, P. F. ; JANES, J. M. ; BERNARD, G. R. ; ARTIGAS, A. ; BAKKER, J. ; RIESS, H. ; BASSON, B. R. ; CHARPENTIER, J. ; UTTERBACK, B. G. ; VINCENT, J. L.: Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. In: *Intensive Care Medicine* 29 (2003), Nr. 6, S. 894–903
- [33] DHAINAUT, J. F. ; YAN, S. B. ; JOYCE, D. E. ; PETTILA, V. ; BASSON, B. ; BRANDT, J. T. ; SUNDIN, D. P. ; LEVI, M.: Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. In: *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2 (2004), Nr. 11, S. 1924–33
- [34] DOMBROVSKIY, V. Y. ; MARTIN, A. A. ; SUNDERRAM, J. ; PAZ, H. L.: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. In: *Critical Care Medicine* 35 (2007), Nr. 5, S. 1244–50

- [35] ELY, E. W. ; LATERRE, P. F. ; ANGUS, D. C. ; HELTERBRAND, J. D. ; LEVY, H. ; DHAINAUT, J. F. ; VINCENT, J. L. ; MACIAS, W. L. ; BERNARD, G. R.: Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. In: *Critical Care Medicine* 31 (2003), Nr. 1, S. 12–9
- [36] ENGEL, C. ; BRUNKHORST, F. M. ; BONE, H. G. ; BRUNKHORST, R. ; GERLACH, H. ; GROND, S. ; GRUENDLING, M. ; HUHLE, G. ; JASCHINSKI, U. ; JOHN, S. ; MAYER, K. ; OPPERT, M. ; OLTHOFF, D. ; QUINTEL, M. ; RAGALLER, M. ; ROSSAINT, R. ; STUBER, F. ; WEILER, N. ; WELTE, T. ; BOGATSCH, H. ; HARTOG, C. ; LOEFFLER, M. ; REINHART, K.: Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. In: *Intensive Care Medicine* 33 (2007), Nr. 4, S. 606–18
- [37] FINFER, S. ; CHITTOCK, D. R. ; SU, S. Y. ; BLAIR, D. ; FOSTER, D. ; DHINGRA, V. ; BELLOMO, R. ; COOK, D. ; DODEK, P. ; HENDERSON, W. R. ; HEBERT, P. C. ; HERITIER, S. ; HEYLAND, D. K. ; McARTHUR, C. ; McDONALD, E. ; MITCHELL, I. ; MYBURGH, J. A. ; NORTON, R. ; POTTER, J. ; ROBINSON, B. G. ; RONCO, J. J.: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. In: *The New England Journal of Medicine* 360 (2009), Nr. 13, S. 1283–97
- [38] FINFER, S. ; RANIERI, V. M. ; THOMPSON, B. T. ; BARIE, P. S. ; DHAINAUT, J. F. ; DOUGLAS, I. S. ; GARDLUND, B. ; MARSHALL, J. C. ; RHODES, A.: Design, conduct, analysis and reporting of a multi-national placebo-controlled trial of activated protein C for persistent septic shock. In: *Intensive Care Medicine* 34 (2008), Nr. 11, S. 1935–47
- [39] GREEN, C. ; DINNES, J. ; TAKEDA, A. ; SHEPHERD, J. ; HARTWELL, D. ; CAVE, C. ; PAYNE, E. ; CUTHBERTSON, B. H.: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris) for the treatment of severe sepsis in adults: a systematic review and economic evaluation. In: *Health Technology Assessment* 9 (2005), Nr. 11, S. 1–126, iii–iv
- [40] HARBARTH, S. ; HOLECKOVA, K. ; FROIDEVAUX, C. ; PITTET, D. ; RICOU, B. ; GRAU, G. E. ; VADAS, L. ; PUGIN, J.: Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164 (2001), Nr. 3, S. 396–402
- [41] HODDER, R. V. ; HALL, R. ; RUSSELL, J. A. ; FISHER, H. N. ; LEE, B.: Early drotrecogin alpha (activated) administration in severe sepsis is associated with lower mortality: a retrospective analysis of the Canadian ENHANCE cohort. In: *Critical Care Medicine* 37 (2009), Nr. 3, S. R78

- [42] HOF H, Dörries R.: *Medizinische Mikrobiologie*. Bd. 3. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2005
- [43] HOLLER, E. ; KOLB, H. J. ; GREINIX, H. ; PERROTIN, D. ; CAMPILHO, F. ; AVERSA, F. ; GIL, L. ; CORNELISSEN, J. ; VARANESE, L. ; SCHACHT, A. ; FRIESE, A. ; RUSTIGE, J.: Bleeding events and mortality in SCT patients: a retrospective study of hematopoietic SCT patients with organ dysfunctions due to severe sepsis or GVHD. In: *Bone Marrow Transplant* 43 (2009), Nr. 6, S. 491–7
- [44] KNAUS, W. A.: APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections. In: *Archives of Surgery* 137 (2002), Nr. 1, S. 37–41
- [45] KNAUS, W. A. ; DRAPER, E. A. ; WAGNER, D. P. ; ZIMMERMAN, J. E.: APACHE II: a severity of disease classification system. In: *Critical Care Medicine* 13 (1985), Nr. 10, S. 818–29
- [46] LEHNERT H, Werdan K.: *Innere Medizin – essentials Intensivkurs zur Weiterbildung*. Bd. 4. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2006
- [47] LEVY, M. ; LEVI, M. ; WILLIAMS, M. D. ; ANTONELLI, M. ; WANG, D. ; MIGNINI, M. A.: Comprehensive safety analysis of concomitant drotrecogin alfa (activated) and prophylactic heparin use in patients with severe sepsis. In: *Intensive Care Medicine* 35 (2009), Nr. 7, S. 1196–203
- [48] LINDE-ZWIRBLE, W. T. ; ANGUS, D. C.: Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. In: *Critical Care Medicine* 8 (2004), Nr. 4, S. 222–6
- [49] M. LEUWER, H.-J. Trappe O. Z.: *Checkliste Interdisziplinäre Intensivmedizin*. 2. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2004
- [50] MARKGRAF, R. ; DEUTSCHINOFF, G. ; PIENKA, L. ; SCHOLTEN, T.: Comparison of acute physiology and chronic health evaluations II and III and simplified acute physiology score II: a prospective cohort study evaluating these methods to predict outcome in a German interdisciplinary intensive care unit. In: *Critical Care Medicine* 28 (2000), Nr. 1, S. 26–33
- [51] MARKGRAF, R. ; DEUTSCHINOFF, G. ; PIENKA, L. ; SCHOLTEN, T. ; LORENZ, C.: Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization. In: *Critical Care Medicine* 5 (2001), Nr. 1, S. 31–6

- [52] MARTIN, C. ; VIVIAND, X. ; LEONE, M. ; THIRION, X.: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. In: *Critical Care Medicine* 28 (2000), Aug, Nr. 8, S. 2758–2765
- [53] MARTIN, G. S. ; MANNINO, D. M. ; EATON, S. ; MOSS, M.: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. In: *The New England Journal of Medicine* 348 (2003), Nr. 16, S. 1546–54
- [54] MASUHR, K. F. ; NEUMANN, M.: *Duale Reihe. Bd. 4: Neurologie.* Stuttgart : Hippokrates, 1998
- [55] MEISNER, M.: Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. In: *Clinica Chimica Acta* 323 (2002), Nr. 1-2, S. 17–29
- [56] MEISNER, M.: Biomarkers of sepsis: clinically useful? In: *Current Opinion in Critical Care Medicine* 11 (2005), Nr. 5, S. 473–80
- [57] MEISNER, M. ; ADINA, H. ; SCHMIDT, J.: Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. In: *Critical Care Medicine* 10 (2006), Nr. 1, S. R1
- [58] MEISNER, M. ; TSCHAIKOWSKY, K. ; PALMAERS, T. ; SCHMIDT, J.: Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. In: *Critical Care Medicine* 3 (1999), Nr. 1, S. 45–50. – Journal article
- [59] MINNE, L. ; ABU-HANNA, A. ; JONGE, E. de: Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. In: *Critical Care Medicine* 12 (2008), Nr. 6, S. R161
- [60] MOERER, O. ; BURCHARDI, H.: The cost of sepsis. In: *Der Anaesthesist* 55 Suppl 1 (2006), S. 36–42
- [61] MOERER, O. ; SCHMID, A. ; HOFMANN, M. ; HERKLOTZ, A. ; REINHART, K. ; WERDAN, K. ; SCHNEIDER, H. ; BURCHARDI, H.: Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. In: *Intensive Care Medicine* 28 (2002), Nr. 10, S. 1440–6
- [62] MULLER, B. ; BECKER, K. L. ; SCHACHINGER, H. ; RICKENBACHER, P. R. ; HUBER, P. R. ; ZIMMERLI, W. ; RITZ, R.: Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. In: *Critical Care Medicine* 28 (2000), Nr. 4, S. 977–83

- [63] NADEL, S. ; GOLDSTEIN, B. ; WILLIAMS, M. D. ; DALTON, H. ; PETERS, M. ; MACIAS, W. L. ; ABD-ALLAH, S. A. ; LEVY, H. ; ANGLE, R. ; WANG, D. ; SUNDIN, D. P. ; GIROIR, B.: Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. In: *Lancet* 369 (2007), Nr. 9564, S. 836–43
- [64] NEILSON, A. R. ; BURCHARDI, H. ; CHINN, C. ; CLOUTH, J. ; SCHNEIDER, H. ; ANGUS, D.: Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in Germany. In: *Journal of Critical Care* 18 (2003), Nr. 4, S. 217–27
- [65] OPAL, S. M. ; SCANNON, P. J. ; VINCENT, J. L. ; WHITE, M. ; CARROLL, S. F. ; PALARDY, J. E. ; PAREJO, N. A. ; PRIBBLE, J. P. ; LEMKE, J. H.: Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. In: *Journal of Infectious Diseases* 180 (1999), Nr. 5, S. 1584–9
- [66] PÓVOA, Pedro R. ; CARNEIRO, António H ; RIBEIRO, Orquídea S ; PEREIRA, Altamiro C. ; GROUP, Portuguese Community-Acquired Sepsis S.: Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). In: *Critical Care Medicine* 37 (2009), Feb, Nr. 2, S. 410–416. – URL <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181958b1c>
- [67] PREISER, J. C. ; DEVOS, P. ; RUIZ-SANTANA, S. ; MELOT, C. ; ANNANE, D. ; GROENEVELD, J. ; IAPICHINO, G. ; LEVERVE, X. ; NITENBERG, G. ; SINGER, P. ; WERNERMAN, J. ; JOANNIDIS, M. ; STECHER, A. ; CHIOLERO, R.: A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. In: *Intensive Care Medicine* (2009)
- [68] REINHART, K.: Genuine progress in Intensive Care Medicineicine must be payable also in future—a plea for a public debate. In: *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 39 (2004), Nr. 4, S. 187–90
- [69] RIOU FRANCA, L. ; LAUNOIS, R. ; LE LAY, K. ; AEGERTER, P. ; BOUHASSIRA, M. ; MESHAKA, P. ; GUIDET, B.: Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis with multiple organ failure. In: *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 22 (2006), Nr. 1, S. 101–8
- [70] RIVERS, E. ; NGUYEN, B. ; HAVSTAD, S. ; RESSLER, J. ; MUZZIN, A. ; KNOBLICH, B. ; PETERSON, E. ; TOMLANOVICH, M.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. In: *The New England Journal of Medicine* 345 (2001), Nr. 19, S. 1368–77

- [71] SACRISTAN, J. A. ; PRIETO, L. ; HUETE, T. ; ARTIGAS, A. ; BADIA, X. ; CHINN, C. ; HUDSON, P.: Cost-effectiveness of drotrecogin alpha [activated] in the treatment of severe sepsis in Spain. In: *Gaceta Sanitaria* 18 (2004), Nr. 1, S. 50–7
- [72] SCHAUER, D. P. ; LEONARD, A. C. ; HORNING, R. W. ; JOHNSTON, J. A. ; ECKMAN, M. H.: Patient-specific decision modeling to guide the use of drotrecogin alpha (activated) in patients with severe sepsis. In: *Journal of Critical Care* 23 (2008), Nr. 4, S. 484–92
- [73] SPRIET, I. ; MEERSSEMAN, W. ; WILMER, A. ; MEYFROIDT, G. ; CASTEELS, M. ; WILLEMS, L.: Evaluation of drotrecogin alpha use in a Belgian university hospital. In: *Pharmacy World & Science* 28 (2006), Nr. 5, S. 290–5
- [74] SPRUNG, C. L. ; ANNANE, D. ; KEH, D. ; MORENO, R. ; SINGER, M. ; FREIVOGEL, K. ; WEISS, Y. G. ; BENBENISHTY, J. ; KALENKA, A. ; FORST, H. ; LATERRE, P. F. ; REINHART, K. ; CUTHBERTSON, B. H. ; PAYEN, D. ; BRIEGEL, J.: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. In: *The New England Journal of Medicine* 358 (2008), Nr. 2, S. 111–24
- [75] STERNBACH, G. L.: The Glasgow coma scale. In: *Journal of Emergency Medicine* 19 (2000), Nr. 1, S. 67–71
- [76] TAYLOR, B. J. ; LEE, S. J. ; WAXMAN, K.: Bleeding complications with Drotrecogin alfa activated (Xigris): a retrospective review of 31 operative and 68 non-operative patients with severe sepsis. In: *Am Surg* 74 (2008), Nr. 10, S. 898–901
- [77] TEASDALE, G. ; JENNETT, B.: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. In: *Lancet* 2 (1974), Nr. 7872, S. 81–4
- [78] THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. In: *The New England Journal of Medicine* 342 (2000), Nr. 18, S. 1301–8
- [79] UBENAUF, K. M. ; KRUEGER, M. ; HENNEKE, P. ; BERNER, R.: Lipopolysaccharide binding protein is a potential marker for invasive bacterial infections in children. In: *The Pediatric Infectious Disease Journal* 26 (2007), Nr. 2, S. 159–62
- [80] VANGEROW, B. ; SHORR, A. F. ; WYNCOLL, D. ; JANES, J. ; NELSON, D. R. ; REINHART, K.: The protein C pathway: implications for the design of the RESPOND study. In: *Critical Care Medicine* 11 Suppl 5 (2007), S. S4

- [81] VINCENT, J. L. ; BERNARD, G. R. ; BEALE, R. ; DOIG, C. ; PUTENSEN, C. ; DHAINAUT, J. F. ; ARTIGAS, A. ; FUMAGALLI, R. ; MACIAS, W. ; WRIGHT, T. ; WONG, K. ; SUNDIN, D. P. ; TURLO, M. A. ; JANES, J.: Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. In: *Critical Care Medicine* 33 (2005), Nr. 10, S. 2266–77
- [82] WOODWARD, B. ; CARTWRIGHT, M.: Safety of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis: Data from adult clinical trials and observational studies. In: *Journal of Critical Care* (2009). – Journal article

Danksagung

Es gibt viele, die mich bei meiner Doktorarbeit unterstützt haben und ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht in dieser Form zustande gekommen wäre.

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen Doktorvätern Prof. Dr. med. Heiner Langenfeld und Prof. Dr. med. Jens Wagner für die Vergabe des Themas sowie ihre stets freundliche Hilfestellung und Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Arbeit bedanken. Aufgrund einer schweren Erkrankung verstarb Prof. Langenfeld vor der Fertigstellung dieser Dissertation. Er wird mir als ein stets hilfsbereiter und freundlicher Doktorvater in Erinnerung bleiben. Mein besonderes Gedenken gilt ihm.

Herrn Prof. Dr. med. Norbert Roewer danke ich sehr für die freundliche Übernahme des Koreferats und seinem Interesse an dieser Arbeit.

Sehr danken möchte ich zudem Privatdozent Dr. med. Stefan Störk für die Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung und Interpretation der Daten.

Bei meinem Großvater Wilfried Pfeufer sowie meiner Schwiegermutter Dorothea Engel möchte ich mich für die grammatikalische und stilistische Beratung im Rahmen der mehrfachen Korrekturlesungen meiner Arbeit bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Freund Andreas, der mir mit seiner liebevollen Geduld immer zur Seite stand und durch seine fachliche und persönliche Kompetenz nicht unerheblich am Gelingen dieser Arbeit beteiligt war.

Mein abschließender Dank gilt jenen, denen ich am meisten zu verdanken habe, nämlich meinen Eltern sowie meinem Bruder Sebastian.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Luise Klett
Geburtsdatum: 15.10.1983
Geburtsort: Sonneberg (Thüringen)
Familienstand: ledig
Eltern: Dr. med. Barbara Klett, Ärztin
Dr. med. Ulrich Klett, Arzt

Schulbildung

1990 – 1994 Staatliche Grundschule Sonneberg – Köppelsdorf
1994 – 2002 1. Staatliches Gymnasium Sonneberg
Juni 2002 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

Oktober 2002 Immatrikulation für das Fach Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
10/2002 – 09/2004 Vorklinische Semester an der Universität Würzburg
September 2004 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2004 – 06/2009 Klinische Semester an der Universität Würzburg
Juni 2009 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Approbation

Aktuelle Tätigkeit

seit Oktober 2009 Assistenzärztin an der IV. Medizinischen Klinik des Klinikums Coburg

Luise Klett

