

## Intensivmedizin

# Eine Liaison auf dem Prüfstand

Katja Auinger, Marco Maggiorini

Medizinische Intensivstation, UniversitätsSpital, Zürich

## Sepsis, septischer Schock und «early goal-directed therapy» – eine Frage spaltet die Community

Die Ära der «goal-directed therapy» wurde 1988 durch Shoemaker et al. [1] eingeläutet, als er das Konzept einer an definierten hämodynamischen Zielwerten orientierten Therapie in einem bunt gemischten Kollektiv von chirurgischen Hochrisikopatienten untersuchte. Durch Anheben der wichtigsten Variablen des Sauerstofftransports auf supranormale Werte konnte ein verbessertes Outcome erzielt werden. Inspiriert durch dieses Konzept und die darauffolgende Debatte über dessen effektive Wirksamkeit gelangen Rivers et al. 2001 [2] der Nachweis, dass das Anwenden einer «early goal-directed therapy» (EGDT) bei Patienten mit schwerer Sepsis / septischem Schock die Mortalität um 16% gegenüber einer Standardtherapie senkt. Der Algorithmus der EGDT sieht vor, innerhalb der ersten 6 Stunden nach Aufnahme die einzelnen für das Sauerstoffangebot ans Gewebe relevanten Komponenten derart zu optimieren, dass dem erhöhten Sauerstoffverbrauch Rechnung getragen werden kann. Ergänzt durch weitere wichtige Therapieaspekte wurde 2004 die EGDT in einem Set von Behandlungsempfehlungen zusammengefasst (dem Surviving Sepsis Campaign [SSC] Bundle) und besteht bis heute [3]. Allerdings bleiben diverse Punkte rund um das SSC Bundle kontrovers; die Empfehlungen beruhen auf einer einzigen Studie [2], deren Patientenkollektiv bis heute nicht mehr reproduziert werden konnte, ja gar unklar bleibt. Dies bezieht sich insbesondere auf die ausserordentlich tiefen zentralvenösen Sättigungswerte ( $ScvO_2$ ) bei Baseline (Tab. 1). Ebenso bleibt bis dato unklar, ob die Verbesserung des Outcomes abhängig ist von der Anwendung des gesamten Bundles oder ob die Effektivität mehr von einzelnen Aspekten (frühes Erkennen, frühe Flüssigkeitsgabe, frühe Antibiotikagabe u.a.) abhängt, während die Anwendung anderer Aspekte nicht mehr gerechtfertigt ist.

In diesem Zusammenhang wird die Community der Sepsis-behandelnden Ärzte seit einer Dekade durch die Frage gespalten, ob für die erfolgreiche Behandlung der Sepsis das Monitoring von zentralvenösem Druck (ZVD) und  $ScvO_2$  und die Steuerung der Therapie nach diesen Werten vonnöten ist oder nicht.



## ProCESS und ARISE auf den ersten Blick

Mit der ProCESS-Studie [4] im Mai sowie der ARISE-Studie [5] im Oktober 2014 widmen sich zwei randomisierte, kontrollierte Multizenterstudien dieser Frage, und, die Antwort sei vorweggenommen, es braucht den zentralvenösen Katheter nicht mehr. Zumindest auf den ersten Blick.

Im ProCESS-Trial wurden die insgesamt 1341 Patienten mit septischem Schock, rekrutiert in 31 Notfallstationen in Amerika, folgenden drei Studien-Armen für die initiale hämodynamische Stabilisierung innerhalb der ersten 6 Stunden zugeordnet: «protocol-based (pb) EGDT», «pb standard therapy» und «usual care». Der Algorithmus der «pb EGDT»-Gruppe entsprach demjenigen der Rivers-Studie und enthielt ZVD- und  $ScvO_2$ -Messungen bzw. die Steuerung der Therapie nach diesen Werten. In der «pb standard therapy»-Gruppe richtete sich die Behandlung nach systolischem Blutdruck und Schock-Index; primär wurde Flüssigkeit verabreicht bis zum Auftreten klinischer Zeichen der Hypervolämie, sekundär wurden dann Vasopressoren verabreicht. ZVD- und  $ScvO_2$ -Messungen waren nicht erlaubt. Der Trigger für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten lag in diesem Studien-Arm mit einem Hb-Wert von 7,5 g/dl deutlich unter dem Grenzwert der Rivers-Studie und der «pb EGDT»-Gruppe (beide Hämatokrit



Katja Auinger

Tabelle 1: Die drei EGDT-Trials [2, 4, 5] im Vergleich.

Baseline-Charakteristika							
Trial	Studien-Arm	APACHE II	Flüssigkeit i.v. (ml/kg)	SBP (mm Hg)	Laktat (mmol/l)	ZVD (mm Hg)	ScvO <sub>2</sub> (%)
Rivers	EGDT	21,4 ± 6,9	(20–30)*	106 ± 36	7,7 ± 4,7	5,3 ± 9,3	48,6 ± 11,2
	Standard	20,4 ± 7,4	(20–30)*	109 ± 34	6,9 ± 4,5	6,1 ± 7,7	49,2 ± 13,3
ProCESS	pb EGDT	20,8 ± 8,1	30,5 ± 22,3	100,2 ± 28,1	4,8 ± 3,1	ne	71 ± 13
	pb standard	20,6 ± 7,4	29,2 ± 19,1	102,1 ± 28,7	5 ± 3,6		
	Usual care	20,7 ± 7,5	18 ± 21	99,9 ± 28,5	4,9 ± 3,1		
ARISE	EGDT	15,4 ± 6,5	34,6 ± 19,4	78,8 ± 9,3**	6,7 ± 3,3	ne	72,7 ± 10,5
	Usual care	15,8 ± 6,5	34,7 ± 20,1	79,6 ± 8,4**	6,6 ± 2,8		

Aspekte der EGDT 0–6 Stunden nach Therapiebeginn						Outcome
Trial	Studien-Arm	Flüssigkeit i.v. (ml)	Vasopressoren (%)	Dobutamin (%)	Bluttransfusion (%)	In-Hospital-Mortalität
Rivers	EGDT	4981 ± 2984	27,4	13,7	64,1	30,5
	Standard	3499 ± 2438***	30,3	0,8***	18,5***	46,5***
ProCESS	pb EGDT	2805 ± 1957	54,9	8,0	14,4	21
	pb standard	3285 ± 1743	52,2	1,1	8,3	18,2
	Usual care	2279 ± 1881****	44,1****	0,9****	7,5****	18,9
ARISE	EGDT	1964 ± 14 15	66,6	15,4	13,6	14,5
	Usual care	1713 ± 1401***	57,8***	2,6***	7,0***	15,7

\* 20–30 ml/kg gemäss Studienprotokoll, genau verabreichte Menge nicht erwähnt. \*\* SBP at the time criterion met, MAP bei Randomisierung jedoch 69,4 ± 14,9 mm Hg (EGDT) und 70,5 ± 16,0 mm Hg (usual care) (gemäss Supplementum). \*\*\* Signifikanter Unterschied vs. EGDT. \*\*\*\* Signifikanter Unterschied über alle drei Studien-Arme. SBP: systolischer Blutdruck; ZVD: zentralvenöser Druck; ScvO<sub>2</sub>: zentralvenöse Sättigung; EGDT: early goal-directed therapy; pb: protocol-based; ne: nicht erwähnt.

30%). Die Therapie in der «usual care»-Gruppe wurde ohne Protokoll geführt.

Der ARISE-Trial rekrutierte 1600 Patienten aus 51 Zentren (Australien, Neuseeland, Finnland, Hongkong, Irland) und beschränkte sich auf zwei Studien-Arme; eine «EGDT»-Gruppe und eine «usual care»-Gruppe. Die Konklusionen beider Studien sind deren zwei: Erstens bringt das Monitoring von ZVD und ScvO<sub>2</sub> keinen Überlebensvorteil (zeitnahe Verabreichung der antibiotischen Therapie und adäquate Flüssigkeitstherapie vorausgesetzt). Zweitens ist die Behandlung gemäss «usual care» einer Behandlung gemäss (EGDT-)Protokoll nicht unterlegen. Somit droht nach über einer Dekade nicht nur dem ZVD / der ScvO<sub>2</sub>, sondern gleich der gesamten EGDT das Aus. Ist dem tatsächlich so?

### Hochrisikopatienten gemäss ScvO<sub>2</sub>

Die drei Hauptziele der EGDT sind die Optimierung der Vorlast, der Perfusion sowie des Sauerstoffangebots mit ihren jeweiligen Surrogat-Parametern (ZVD, Blutdruck und ScvO<sub>2</sub>). In einer simplifizierten Form widerspiegelt die ScvO<sub>2</sub> die Balance zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch (Abb. 1). Genauer betrachtet müssen die Mechanismen des Sauerstoffangebots (Makrozirkulation), die Verteilung (Mikrozirkulation) sowie die Sauerstoffverarbeitung (Mitochondrien-

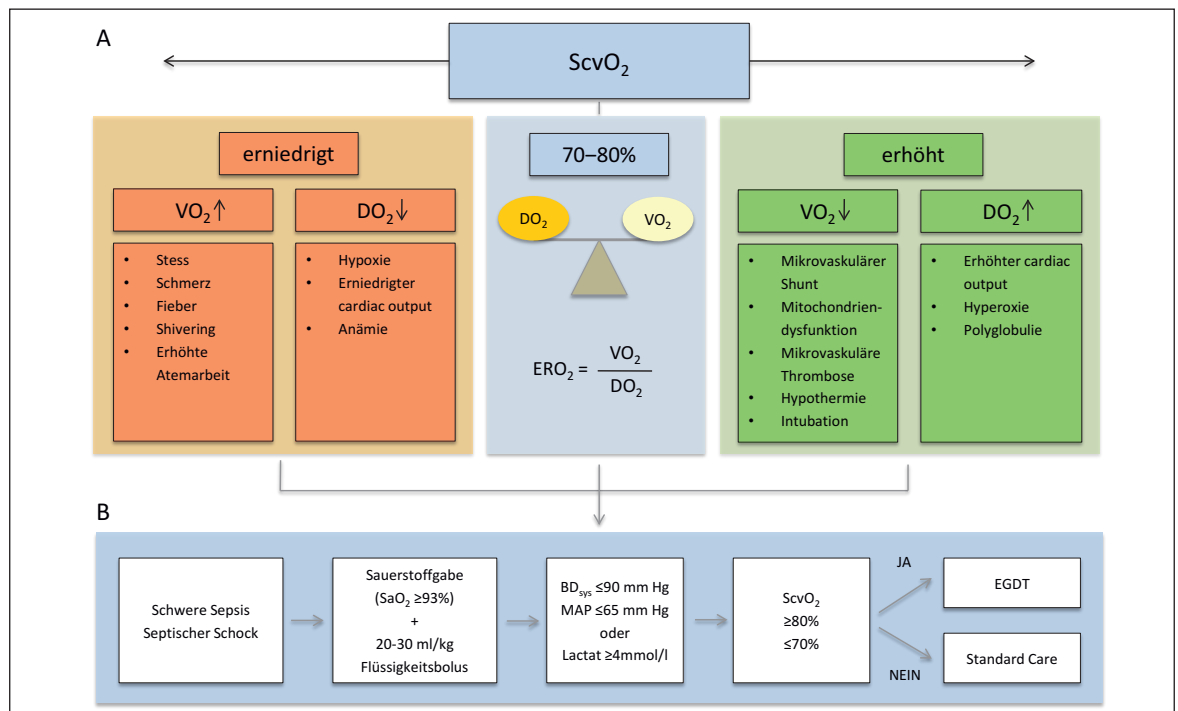
funktion) adäquat funktionieren, um einen aeroben Stoffwechsel aufrechtzuerhalten.

Ein Abfall des Sauerstoffangebots (Makrozirkulationsversagen) und/oder eine erhöhte Sauerstoffextraktion führen zu einem Abfall der ScvO<sub>2</sub>. Auf das Phänomen des Makrozirkulationsversagens zielt der Algorithmus der EGDT ab (durch Anheben der arteriellen Sauerstoffsättigung, Optimierung des Herzzeitvolumens und Verbesserung der Sauerstoffgehalts).

Im Falle eines Versagens der Mikrozirkulation (Shunting, interstitielles Ödem, mikrovaskuläre Thrombosierung) und/oder der Mitochondrienfunktion kann die ScvO<sub>2</sub> erhöht sein. Beides Zustände, für welche bis heute keine Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Dennoch gilt es, diese Hochrisikopatienten als solche zu erfassen: Verschiedene Studien [6, 7] weisen darauf hin, dass septische Patienten mit initial pathologisch erniedrigten oder pathologisch erhöhten Werten eine erhöhte Mortalität aufweisen gegenüber Patienten mit initialen Normwerten (ScvO<sub>2</sub> 70–80%). Allerdings stammen diese Daten aus retrospektiven Analysen, prospektiv randomisiert wurde diese Fragestellung nie untersucht.

### ProCESS und ARISE auf den zweiten Blick

Die ScvO<sub>2</sub>-Werte der beiden EGDT-Studien-Arme bei Baseline liegen mit 71 ± 13% (ProCESS) und 72,7 ± 10,5%



**Abbildung 1A:** Veränderung der ScvO<sub>2</sub> (zentralvenöse Sättigung) im Bezug auf pathophysiologische Mechanismen, welche zur Veränderung von Sauerstoffverbrauch (VO<sub>2</sub>) und Sauerstoffangebot (DO<sub>2</sub>) führen.

**Abbildung 1B:** Behandlungsalgorithmus. ERO<sub>2</sub> = Sauerstoffextraktionsrate; SaO<sub>2</sub> = arterielle Sauerstoffsättigung; BDsys = systolischer Blutdruck; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck.

(ARISE) über dem Grenzwert, welcher gemäss EGDT-Guidelines überhaupt eine therapeutische Intervention verlangt, und widerspiegeln somit nicht das Kollektiv der genannten Hochrisikopatienten (ScvO<sub>2</sub> <70% oder ScvO<sub>2</sub> >80%). Gleiches gilt im Übrigen für die anderen Interventionstrigger (Hämatokrit und mittlerer arterieller Blutdruck [MAP]) bei Baseline (ZVD-Werte sind bei beiden nicht gegeben).

Die Mortalitätsraten von ProCESS und ARISE liegen deutlich unter derjenigen der Rivers-Studie wie auch unter der gemäss Kaukonen et al. [8] erwarteten Mortalität. Trotz ähnlichen APACHE-II-Scores bei Baseline sind dennoch die Patienten in Rivers-Landmark-Studie kränker gewesen, was sich in den deutlich höheren Raten an Komorbiditäten (Herz-, Nieren- und Leberinsuffizienz) widerspiegelt. Mit anderen Worten: Die Patienten in den ProCESS- und ARISE-Trials waren zu wenig krank, um die gestellten Fragen konklusiv zu beantworten oder etwas treffender ausgedrückt: «... it seems somehow that they came in with some sort of sepsis, got their antibiotics, drank a coffee and went back home» [9].

## Die Konklusion nach dem zweiten Blick

Der geforderte Verzicht auf die ScvO<sub>2</sub>-Messung bzw. auf die generelle Anwendung eines (EGDT-)Protokolls

sollte aufgrund der aktuellen Studienlage etwas diversifiziert werden: Patienten mit initial tiefer (<70%) oder hoher ScvO<sub>2</sub> (>80%) zählen als Hochrisikopatienten, welche als solches erfasst werden sollten. Solange unklar bleibt, ob der Verzicht auf die ScvO<sub>2</sub>-Messung / auf ein (EGDT-)Protokoll auch in diesen Hochrisikogruppen ohne Einfluss auf die Mortalität bleibt, sollten diese Patienten weiter gemäss (EGDT-)Protokoll behandelt werden (Abb. 1).

Für Patienten, welche nach initialer Risikostratifizierung nicht in die Gruppe der Hochrisikopatienten zählen, kann tatsächlich auf das (EGDT-)Protokoll verzichtet werden. Die Behandlung gemäss «Standard Care» ist in diesem Falle mit keinem Nachteil verbunden, vorausgesetzt es handelt sich wie in den «usual care»-Gruppen von ProCESS und ARISE um ein in der Sepsisbehandlung geschultes Team, welches eine Dekade nach Rivers die Grundpfeiler der Sepsisbehandlung anzuwenden weiss.

### Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

Korrespondenz:  
Dr. Katja Auinger  
Medizinische Intensivstation  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[katja.auinger\[at\]usz.ch](mailto:katja.auinger[at]usz.ch)