

**Retrospektive Studie über den Einfluss indikationsfremder
Wirkstoffe auf das Outcome von Patienten mit schwerer Sepsis und
septischem Schock**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae
(Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Anja Winderlich geboren am 17.08.1984 in Dresden

Gutachter

1. PD Dr. Ralf A. Claus, Jena
2. PD Dr. Marion Hippus, Jena
3. Prof. Dr. Hans-Peter Daigner, Villingen-Schwenningen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 30. Juni 2015

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	9
Einleitung	11
Sepsis: Pathophysiologie und therapeutische Ansätze	11
Der septische Patient: Inzidenz, Risiken und Komorbiditäten	13
Depression: Ursachen und Entstehung	14
Wirkung von Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepinen	15
Sphingolipidstoffwechsel und SMASE-Hemmung	19
Zielstellung	22
Material und Methode	24
Studiendesign	24
Studiendaten	24
Methoden allgemein - Datenverarbeitung	26
Methoden speziell	27
Sepsis	27
Medikamente	27
SCORES	29
Inzidenz	29
LOS	29
Überleben	29
Überlebensrate in Quartilen	30
Nierenersatzverfahren	30
Statistische Methoden	30
Ergebnisse	34
Charakterisierung der Patientengruppe	34
SOFA	34
APACHE II	37
Inzidenz Sepsis	39
Berechnung Inzidenz Sepsis (Variante 1)	39
Berechnung Inzidenz Sepsis nach Medikamentengabe (Variante 2)	41

Outcome Gesamt	44
Liegedauer (LOS)	44
Überleben.....	45
Überleben nach Quartilen.....	46
Nierenersatzverfahren	47
Outcome Sepsis.....	51
Liegedauer (LOS)	51
Überleben.....	52
Überleben nach Quartilen.....	53
Nierenersatzverfahren	54
Ergebniskorrelationen.....	57
Medikamentenwirkungsvergleich.....	58
Medikamentenwirkungen.....	59
Wirkungen und Ergebnisse	59
SMASE	59
Medikamentengruppen und Wirkungen	59
Zusammenfassung der Ergebnisse.....	60
Vergleich LOS bei Sepsis und in der Gesamtpopulation	61
Vergleich Überleben bei Sepsis und in der Gesamtpopulation	61
Diskussion	63
Stoffwechselveränderungen in der Sepsis.....	64
Wirkung von Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepinen im septischen Organismus	66
Nachweis direkte Medikamentenwirkung oder Einfluss Diagnose.....	67
Einfluss der SMASE-Hemmung.....	70
Anticholinerge und antihistaminerge Wirkung (Korrelationen)	72
Zusammenfassende Darstellung	73
Diskussion der Methode	75
Schlussfolgerungen	78
Literaturverzeichnis	80
Anhang	84
Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock.....	84
Kriterien APACHE II Score.....	85
Kriterien SOFA Score	87
Ergebnistabellen.....	88

Inzidenz: Variante 1.....	88
Inzidenz: Variante 2.....	88
LOS	89
LOS Sepsis.....	90
Survival	90
Survival Sepsis	91
Häufigkeit Nierenersatzverfahren.....	92
Häufigkeit Nierenersatzverfahren Sepsis.....	92
Relative Dauer Nierenersatzverfahren	93
Relative Dauer Nierenersatzverfahren Sepsis.....	94
Lebenslauf	95
Danksagung	96
Ehrenwörtliche Erklärung	97

Abkürzungsverzeichnis

APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
AS	Anzahl der verabreichten Arzneistoffe mit statistisch signifikanter Wirkung
ASM	<i>Acid Sphingomyelinase</i>
Bias	Verzerrung und systematische Fehler in der Statistik
CD-95 Ligand/Fas Ligand	Apoptose induzierendes Transmembranprotein
COPRA	Klinische Datenbank
CRH	Corticotropes Releasing Hormon
DIC	disseminierte intravasale Koagulation
Dikaliumcl.	Dikaliumchloracepat
FIASMA	<i>Functional Inhibitors of Acid Sphingomyelinase</i>
GABA	γ -Amino-Buttersäure
HPA axis	<i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis</i>
ICUAW	<i>Intensive Care Unit-Acquired Weakness</i>
IFN- γ	Interferon γ
IL1- β	Interleukin 1- β
IL-4	Interleukin 4
IL-6	Interleukin 6
IL-9	Interleukin 9
IL-10	Interleukin 10
IL-18	Interleukin 18
IMSID	Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation des Uniklinikums Jena
IQR	<i>Interquartil Range</i>
ITS	Intensivstation

KAI	Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
KRZ	Klinisches Rechenzentrum
KS-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test
logP-Wert	dekadischer Logarithmus des <i>n</i> -Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten P
LOS	<i>Length of Stay</i> - Liegedauer
LPS	Lipopolysaccharid-induzierte Sepsis
Max	Maximum
Mean	arithmetischer Mittelwert
Median	Zentralwert, Mittelwert für Verteilungen
Min	Minimum
MODS	<i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
MOF	<i>Multiple Organ Failure</i>
NO	Stickstoffmonoxid
N, n	Anzahl
NFκB	<i>Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i> - Transkriptionsfaktor
NYHA IV	Stadium 4 der Herzinsuffizienzeinteilung der New York Heart Association
N. Vagus	Nervus Vagus
OR	Odds Ratio
PAF	<i>Platelet Activating Factor</i>
PCI	<i>Peritoneal Contamination and Infection</i>
PDGF	<i>Platelet Derived Growth Factor</i>
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen-Aktivität
pkA	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstanten

pSMPD1	<i>Plasma-Secreted Sphingomyelinase</i>
PTSD	<i>Posttraumatic Stress Disorder</i>
p<0.05	zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit p
SD	<i>Standard Deviation</i> - Standardabweichung
Sig	statistische Signifikanz
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SMASE	saure Sphingomyelinase
SOFA Score	<i>Sequential Organ Failure Assessment Score</i>
SPSS18.0 PASW	Statistikauswertungsprogramm
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
TNF- α	Tumor-Nekrose Faktor α
UKJ	Universitätsklinikum Jena

Zusammenfassung

Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepine sind in Deutschland weit verbreitete Medikamente aus psychopharmakologischen Anwendungsbereichen. Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock wiederum stellen häufig auftretende Krankheitsbilder dar. Beides sind sehr interessante und viel untersuchte Gegenstände der aktuellen medizinischen Forschung. Die Wirkungen von Psychopharmaka auf den sepsiskranken menschlichen Organismus sind jedoch noch wenig untersucht. Medikamente, welche nicht zur direkten Symptombekämpfung in der Sepsistherapie zum Einsatz kommen, können in klinischer Anwendung nicht vertretbar eingesetzt werden und wurden daher am Patienten bisher zurückhaltend erforscht. Neuere Untersuchungen bezüglich der Wirkung verschiedener antidepressiver oder neuroleptischer Wirkstoffe auf einen septischen Organismus bestätigen deren Einfluss auf den Zellstoffwechsel. Konservierte Stoffwechselwege der Stressantwort wie die Infektort-ferne Bildung des Lipidmediators Ceramid durch die Wirkung von Sphingomyelin-spaltenden Enzymen stellen dabei eine interessante Zielstruktur dar. Die unter anderem aus Tierexperimenten resultierenden Vermutungen über positive Effekte der medikamentösen Behandlung mit Antidepressiva, Neuroleptika oder Benzodiazepinen auf den septischen Organismus werden in der vorliegenden Arbeit näher betrachtet. Da nur wenige Patienten während einer Sepsis diese Medikation weiterhin oder zusätzlich erhalten und es bisher keine klinischen Studien oder pathophysiologische Erklärungen gibt, welche eine effektive Wirkung dieser Stoffe auf den humanen septischen Organismus bestätigen, erfolgt zunächst eine retrospektive Betrachtung, um grundlegende Daten für eine gegebenenfalls prospektive Untersuchung bereitzustellen. Im Sinne einer klinischen Studie wird gezeigt, inwiefern bei Medikamentengabe in therapeutischer Dosierung ein protektiver Effekt auf den Organismus in schwerer Sepsis oder septischem Schock vorhanden ist.

Aus den Daten der Sepsisdatenbank des Universitätsklinikums Jena wurden diejenigen Patienten ermittelt, welche während ihrer stationären Behandlung antidepressive oder neuroleptische Medikamente beziehungsweise Benzodiazepine bekommen hatten. Diese Patienten wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, welche das Medikament nicht erhielt. Um Effekte auf das ‚Outcome‘ festzustellen, konzentrierte sich die Auswertung auf die Inzidenz, mit der bei den Patienten eine Sepsis auftrat, die Überlebensrate der betroffenen Patienten sowie die Liegedauer auf der Intensivstation (ITS). Es erfolgte eine Betrachtung des Einsatzes von Nierenersatzverfahren zur Assoziationsanalyse mit einem häufig auftretenden und Prognose-limitierenden Organversagen. Zusätzlich wurden zwei Scorewerte zur Feststellung der Erkrankungsschwere (APACHE II und SOFA Score) untersucht und die Trends der Medikamentenwirkungen innerhalb der verschiedenen Wirkstoffgruppen verglichen. Die untersuchte Gesamtpopulation besteht aus 22922 ITS-Patienten, von denen 1484 Patienten (6,5%) eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock erlitten. Aus den Gruppen der Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepine konnten 13 Medikamente in die

Untersuchung einbezogen und die statistische Signifikanz ihres Einflusses auf die betrachteten Faktoren überprüft werden.

Mit der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, in einer Patientenpopulation statistisch signifikante Auswirkungen ausgewählter Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepine auf sepsiskranke Patienten nachzuweisen. Zum einen konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Dikaliumclorazepat, Haloperidol, Lorazepam, Promethazin oder Risperidon in der Sepsis zu einer signifikant höheren Überlebensrate als in der Gesamtpopulation führt. Weiterhin konnten statistisch relevante Veränderungen in der Liegedauer und beim Neuauftreten der Sepsis sowie bei der in Scores angegebenen Erkrankungsschwere und bei der Häufigkeit des Einsatzes von Nierenersatzverfahren nachgewiesen werden. Hierbei zeigten sich verstärkt auch beim septischen Patienten zumeist ungünstige Assoziationen mit der Zusatzmedikation. Die Vergleiche innerhalb der Medikamentengruppen führten vermutlich auch aufgrund der Heterogenität der Einzelpräparate nur bedingt zu eindeutigen Trends, sodass hier Bedarf zu weiteren Untersuchungen mit größeren verfügbaren Datenmengen besteht.

Interessant ist die Fragestellung, wie die festgestellten Effekte pathophysiologisch zu begründen sind. Es gibt mehrere Ansätze, um diese Wirkungen auf molekularbiologischer Ebene zu erklären. Intensiver beziehen sich die Betrachtungen dieser Arbeit auf Erklärungsansätze über die funktionelle Hemmung der SMASE (saure Sphingomyelinase), eines Schlüsselenzyms im Sphingolipidstoffwechsel der Zelle. Zwei der hier betrachteten Medikamente, Amitriptylin und Promethazin, sind etablierte Hemmstoffe dieses Enzyms. Vereinfacht dargestellt wird durch diese Enzymhemmung ein antiinflammatorischer Effekt erzielt, welcher für den an Entzündungsmechanismen überschäumenden septischen Organismus von Vorteil sein könnte. Dieser Ansatz stellt nur eine Erklärungsvariante der ermittelten Effekte dar. Hierzu besteht weiterhin Forschungsbedarf, da auch die Wirkmechanismen der betrachteten Medikamente zum Teil nicht abschließend geklärt sind. Wichtig für die aktuellen Betrachtungen und die weitere Forschung ist, einen möglichen protektiven Effekt auf die Überlebensrate in mehreren Studien zu objektivieren und die Sinnhaftigkeit eines beispielsweise therapeutischen ‚off-label-use‘ Einsatzes dieser Medikamente bei Sepsis zu prüfen und abzuwägen. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die bisherigen Forschungsansätze und sollten zu weiteren Untersuchungen motivieren, vor allem für die Betrachtung und Erarbeitung fortführender klinischer Studien.

Einleitung

Wirkungen und Nebenwirkungen pharmakologischer Wirkstoffe gehen fließend ineinander über und zeigen in Abhängigkeit von der Indikationsstellung erwünschte oder unerwünschte Auswirkungen auf den menschlichen Organismus. Dabei können die heterogenen Voraussetzungen jedes Individuums zu unterschiedlichen Reaktionen auf verabreichte Medikamente führen. In der medizinischen Forschung spielen neue Angriffspunkte in der Sepsistherapie und deren Chancen zur Verbesserung der Versorgung kritisch kranker Patienten eine große Rolle. Da viele pharmakologische Wirkungsmechanismen von Arzneiwirkstoffen bisher nur teilweise aufgeklärt sind, kommen unter Umständen Wirkungen von indikationsfremden Medikamenten beim septischen Patienten zum Tragen, welche in der gesunden Bevölkerung ohne Sepsis nicht von Bedeutung sind. Sie eröffnen somit weitere, vielleicht wesentliche Möglichkeiten zur Therapieoptimierung in der Sepsis und führen im Umkehrschluss durch die Beeinflussung der Krankheitssymptome bzw. des -verlaufes oder des Outcomes der Patienten zu einer Erweiterung des Verständnisses über die Entstehung und die Pathomechanismen der Sepsis.

Sepsis: Pathophysiologie und therapeutische Ansätze

Der Begriff Sepsis beschreibt die systemische Antwort des Körpers auf eine Infektion. Hierbei erfolgt eine Aktivierung des angeborenen und erworbenen Immunsystems. Nachdem ein Erreger in den Blutkreislauf übergetreten ist, entsteht eine Interaktion zwischen dem Wirt und dem eingedrungenen Mikroorganismus. Der Wirtsorganismus reagiert mit einem generalisierten Entzündungsprozess, bei dem es unter anderem zur Ausschüttung von proinflammatorischen (TNF- α , IFN- γ , IL1- β , IL6, IL9, NO, PAF u.a.) und antiinflammatorischen (IL4, IL10) Mediatoren kommt. Hierbei sind eine Vielzahl immunkompetenter Zellen wie Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten, Thrombozyten und Endothelzellen beteiligt (Weigand et al. 2004). Durch die Zellaktivierung und Mediatorenfreisetzung werden wiederum weitere Entzündungszellen rekrutiert. Es kommt zu einer überschießenden systemischen Immunantwort des Wirtsorganismus auf den Erreger. Die Verschiebung des Gleichgewichtes von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren zugunsten des proinflammatorischen Status und die Verteilung dieser Mediatoren im Blut löst im gesamten Organismus eine Hyperinflammation aus, es kommt zur Gewebsdestruktion und zum Organversagen (Russell 2006, Hotchkiss und Karl 2003). Die schädigende Wirkung der Entzündungsmediatoren und aktivierten Immunzellen greift somit auf infektortferne Organe über. Die überschießende Reaktion hat zudem Auswirkungen auf das Gerinnungssystem. Es entsteht eine Verbrauchskoagulopathie durch die Aktivierung und den unkontrollierten Verbrauch plasmatischer Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten. Dabei kommt es zu Mikrothromben mit Gewebhypoxie einerseits sowie zu Reperfusionsschäden und Organeinblutungen andererseits (disseminierte intravasale Koagulation = DIC). Durch die

Gewebedestruktionen werden erneut Zytokine ausgeschüttet, welche weitere Entzündungszellen aktivieren. Schlussendlich kann diese überschießende Immunreaktion zu einem Multiorganversagen (MOF/MODS = Multiple Organ Failure / Multiple Organ Dysfunction Syndrome) führen. Das Outcome des Sepsiskranken wird einerseits von der Wirtsantwort selbst bestimmt sowie andererseits durch die Eigenschaften des auslösenden Faktors (Erregers) beeinflusst (Russell 2006). Der Verlauf einer solchen generalisierten Entzündungsreaktion im menschlichen Organismus ist von verschiedensten Faktoren abhängig und nach wie vor nicht vorhersehbar. Eine Einteilung oder Definition der Krankheitsbilder erfolgt über eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organfunktionen (Reinhart et al. 2010). Die überschießende systemische humorale und zelluläre Entzündungsreaktion ohne ersichtlichen Infektionsherd heißt SIRS. Mögliche nichtinfektiöse Ursachen einer SIRS sind Pankreatitiden, Traumata oder Verbrennungen. Geht die SIRS jedoch aus einer Infektion hervor, wird sie als Sepsis bezeichnet (Bone et al. 2009). Von schwerer Sepsis wird gesprochen, wenn bei einem septischen Patienten neben den Sepsiskriterien mindestens eine akute Organdysfunktion vorliegt. Beim septischen Schock zählt zusätzlich die anhaltende volumentherapierefraktäre Hypotonie zu den Diagnosekriterien (Engel et al. 2007a). Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock beschreiben ein Krankheitskontinuum, deren Formen fließend ineinander übergehen.

Eine adäquate Versorgung durch intensivmedizinische Betreuung und angepasste medikamentöse Therapie stellt das Fundament für die Behandlung des septischen Patienten dar. Die Beseitigung des krankheitsverursachenden Auslösers in Form einer frühen, zielorientierten antibiotischen Behandlung mit Fokussanierung steht bei der Therapie und der Prognose der Sepsis im Vordergrund (Dellinger et al. 2008). Durch die Heterogenität der Infektionsherde, des Erregerspektrums und der Wirtsantworten durch eine zum Beispiel abgeschwächte Immunantwort, existieren große Unterschiede und somit Schwierigkeiten in der Vereinheitlichung der Therapiestrategien. Eine prospektive Studienplanung zur Festlegung einheitlicher Therapieansätze gestaltet sich durch die Vielseitigkeit des Patientenguts und die unbedingt individuell auf den Patienten abgestimmte Vorgehensweise bei der Behandlung schwierig.

Grundlegend für die Behandlung des Sepsiskranken sind neben der gezielten Antibiose außerdem die hämodynamische Stabilisierung und Volumentherapie, da es aufgrund der DIC und generalisierten Entzündungsreaktion zu einer gravierenden Flüssigkeitsumverteilung im Organismus kommt und diese durch die Dekompensation der körpereigenen Regulationsmechanismen meist nicht ausgeglichen werden kann. Zusätzliche Behandlungsstrategien können eine Glucocorticoidgabe, Gabe von Vasopressoren und Inotropika sowie eine intensivierete Insulintherapie und die mechanische Beatmung beinhalten. Diese therapeutischen Mittel werden viel diskutiert und untersucht. Die frühe angepasste antibiotische Therapie und die Beatmungsstrategie haben das Outcome bisher nachweislich verbessert. Umstritten sind nach wie vor die intensivierete Insulintherapie sowie die Gabe von Glucocorticoiden (Sandrock und Albertson 2010, Dellinger et al. 2008). Die

medikamentöse Hemmung körpereigener entzündlicher Prozesse mit zum Beispiel Glucocorticoiden und auch mit indikationsfremden Wirkstoffen wie Antidepressiva oder Neuroleptika stellen neue Forschungsansätze zur Optimierung der Behandlung septischer Patienten dar (Roumestan et al. 2007, Freeman und Natanson 2000).

Der septische Patient: Inzidenz, Risiken und Komorbiditäten

Der septische Patient ist ein schwerstkranker und intensivpflichtiger Patient. Er hat neben einer hohen Mortalitätswahrscheinlichkeit auch eine erhöhte Rate an Neben- und Folgeerkrankungen, welche sowohl den Patienten selbst sowie auch sein Umfeld stark beeinflussen und häufig unterschätzt werden.

Hierzulande liegt die Inzidenz für eine schwere Sepsis und einen septischen Schock bei 75.000 Fällen pro Jahr (110 von 100.000 Einwohnern) und für eine Sepsis bei 79.000 Fällen pro Jahr (116 von 100.000 Einwohnern) auf Intensivstationen. Die Inzidenz der Sepsis ist über die letzten Jahre und Jahrzehnte weiter gestiegen. Die Mortalität eines Patienten mit schwerer Sepsis liegt in Deutschland zwischen 38% und 59% (Engel et al. 2007b). Sepsis ist demnach in Deutschland die dritthäufigste Todesursache nach dem akuten Myokardinfarkt und bösartigen Tumorerkrankungen (Statistisches Bundesamt 2010). Trotz intensiver Forschung und Therapieoptimierung konnte die Mortalität der Sepsis in den letzten Jahren jedoch nicht wesentlich gesenkt werden (Martin et al. 2003, Patel et al. 2003). Nach Engel et al. ist der hauptsächliche Einflussfaktor auf die Mortalität des Patienten der Zeitpunkt der Diagnosestellung, da die bestmögliche therapeutische Versorgung der Patienten stark von der optimierten antibiotischen Therapie abhängt, also auch vom Zeitpunkt der ersten Antibiotikagabe (Engel et al. 2007a). Es konnte bisher eine Vielzahl an Risiken nachgewiesen werden, die die Wahrscheinlichkeit, an einer Sepsis zu erkranken, signifikant erhöhen. Kang et al. fanden bei Patienten mit einer gramnegativen Bakteriämie mehrere unabhängige Risikofaktoren, die mit schwerer Sepsis und septischem Schock assoziiert sind. Dazu gehören Nierenerkrankungen, einliegende Dauerkatheter, maligne hämatologische Erkrankungen, Neutropenie, Leber- und Lungenkrankheiten, Lungenentzündung, Glucokorticoidegabe, Intubation, solide Tumorerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen mit pathogenen Keimen außer *Escherichia coli* (Kang et al. 2011). Somit gehen viele schwerwiegende Erkrankungen des Organismus oder Erkrankungen, die beispielsweise mit einer Schwächung des Immunsystems verbunden sind, mit einem erhöhten Risiko für einen septischen Krankheitsverlauf einher. Nach Engel et al. wiesen in einer Studie 19% der Patienten mit schwerer Sepsis und 24% der Verstorbenen eine schwerwiegende Komorbidität zusätzlich zur Sepsis auf. Dazu zählen eine Herzinsuffizienz Stadium NYHA IV, ein dialysepflichtiges Nierenversagen, eine metastasierende Tumorerkrankung, eine Leberzirrhose und eine schwere restriktive oder obstruktive Lungenerkrankung oder Aids (Engel et al. 2007a).

Einerseits erhöhen bestimmte Bedingungen die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, an einer Sepsis zu erkranken, zum anderen geht die Diagnose Sepsis gehäuft mit anderen Krankheitsbildern einher. Hierzu gehören unter anderem eine Herzmuskelschwäche und eine Fehlfunktion des Herzens (Zanotti-Cavazzoni und Hollenberg 2009), zudem eine Schädigung des Gehirns mit kognitiver Beeinträchtigung und septischer Enzephalopathie als häufige Komplikation bei schwerer Sepsis (Pytel und Alexander 2009) und Muskelschwäche bei kritisch kranken Patienten sowie „Intensive care unit-acquired weakness“ (ICUAW) als Komplikation bei septischen ITS-Patienten (Scheffold et al. 2010). Oftmals geht die überlebte Sepsis mit schwerwiegenden Folgeerscheinungen und dauerhaften Beeinträchtigungen wie einer Kachexie, Depressionen und Müdigkeit einher. Die Patienten kommen nicht mehr allein zurecht und müssen jahrelang mit den Folgeschäden leben (Streck et al. 2008).

Der Einfluss der Begleit- oder Folgeerkrankungen der Sepsis besteht nicht nur auf die Inzidenz der Erkrankung sondern auch auf die Mortalitätsrate, denn die ohnehin hohe Mortalität der Sepsispatienten wird durch Komorbiditäten und Risikofaktoren weiter gesteigert. So nehmen die myokardiale Dysfunktion, die ICUAW und auch die septische Enzephalopathie einen ungünstigen Einfluss auf die Sterblichkeit der septischen Patienten (Zanotti-Cavazzoni und Hollenberg 2009). Als positiv prädiktiver Wert für die Mortalität bei einer Sepsis können zudem das akute Nierenversagen und APACHE II Score Werte angesehen werden (Engel et al. 2007b).

Depression: Ursachen und Entstehung

Ursachen einer Depression sind vielfältig. Außer nach einer Sepsis kann sie unter anderem medikamenteninduziert entstehen, Infektionen und Traumata können sie auslösen, psychische Faktoren spielen eine Rolle und genetische Vorbelastungen haben einen erheblichen Einfluss auf den Ausbruch dieser Krankheit.

Die Krankheit ist in der Diagnosestellung nicht immer eindeutig abgrenzbar, vererbt wird sie multifaktoriell. Erklärungsansätze über die Entstehung der Depression sind weitgefächert, die genauen Pathomechanismen sind bisher nicht zufriedenstellend geklärt. Eine Variante für die Depressionsentstehung beschreibt die Aktivierung der Stressachse (HPA axis: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis) mit entsprechender Transmittererhöhung von CRH (Corticotropes Releasing Hormon) und Corticotropin und einer somit erhöhten Cortisonfreisetzung aus der Nebennierenrinde. Die Monoamin-Hypothese stellt eine andere pathophysiologische Grundlage der Depressionsentstehung dar. Hierbei wird die Entstehung depressiver Symptome auf Veränderungen bei der Serotonin- und Noradrenalin-Transmitterübertragung im Gehirn zurückgeführt. Die Neurogenese-Hypothese wiederum erklärt die Depression über Veränderungen von Neuronenstrukturen im Hippocampus, zum Beispiel durch Veränderungen des Glucocorticoidspiegels. Weitere Erklärungsansätze beruhen nicht auf einer ganzheitlichen Erklärungstheorie, sondern versuchen einzelne Effekte in der

Pathogenese der Depression zu erklären. Hierzu zählt auch die Vermutung eines Einflusses des Sphingolipid- und Ceramidstoffwechsels auf die Depression (Ceramid- Hypothese von Kornhuber et al.). Diese Hypothese ist begründet in der Erhöhung eines Enzyms des Ceramidstoffwechsels, der sauren Sphingomyelinase (SMASE) in peripheren mononukleären Blutplasmazellen bei depressiven Patienten und deren Beeinflussung durch Antidepressiva (Kornhuber et al. 2005).

Vermutlich sind alle bisherigen Erklärungsansätze zur Depressionsentstehung ein Teil der pathophysiologischen Grundlage des Gesamtbildes dieser Erkrankung. Viele Erklärungsansätze sind durch Zufall gefunden worden. Die Monoamin-Entstehungshypothese der Depression wurde beispielsweise erst durch die entdeckte Wirkung der Antidepressiva auf die Übertragung der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin im Gehirn entwickelt. Die Wirkung der antidepressiven Pharmaka bei Depression können zum Teil mit der Monoamin-Hypothese erklärt werden, da die meisten antidepressiven Wirkstoffe über eine Erhöhung der Transmission von Noradrenalin und/oder Serotonin im synaptischen Spalt monoaminерger Synapsen wirken.

Die ersten antidepressiven Medikamente wurden zufällig entdeckt. Ursprünglich wurden diese Medikamente für andere Indikationen eingesetzt, die antidepressive Wirkung war ein unerwarteter Nebeneffekt. Man versucht seither über die Wirkung der Arzneistoffe selbst, Rückschlüsse auf die Pathomechanismen der Depression zu ziehen. Ein neuerer Erklärungsansatz beschreibt den Einfluss der Antidepressiva auf den Sphingolipidstoffwechsel. Viele Antidepressiva hemmen die SMASE, ein Schlüsselenzym des Sphingolipidstoffwechsels, indirekt. Im Umkehrschluss werden die Effekte der SMASE-Hemmung für die Erklärung von Pathomechanismen der Depression genutzt (Ceramid-Hypothese) (Kornhuber et al. 2009).

Wirkungen von Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepinen

Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepine gehören zur Medikamentengruppe der Psychopharmaka. Sie werden laut Leitlinien (Dellinger et al. 2013) nicht zur Therapie einer Sepsis eingesetzt oder empfohlen. Es gibt jedoch eine Vielzahl an Patienten auf der Intensivstation, welche ein Medikament aus diesen Medikamentengruppen erhalten, zum Beispiel aufgrund eines psychiatrischen Grundleidens, einer Akutdiagnose, als Sedativum oder zur Vorbereitung auf einen operativen Eingriff (Tabelle 1). Diese Medikation wird bei einem Teil der Patienten auch weiter verabreicht, wenn die Patienten während ihres ITS-Aufenthaltes eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock entwickeln oder mit der bereits gestellten Diagnose auf die ITS kommen.

Außer bei den Antidepressiva wird auch bei einer Reihe von Neuroleptika ein zum Teil antientzündlicher Wirkungsmechanismus vermutet, welcher auf den Sepsisverlauf günstigen Einfluss haben könnte. Hierbei scheint die Hemmung der SMASE, als Schlüsselenzym im

Lipidstoffwechsel der Zelle mit seinem Einfluss unter anderem auf Zellaktivierung und Apoptose, eine entscheidende Rolle zu spielen (Kornhuber et al. 2008).

Tabelle 1 Einteilung und Indikationen der 13 untersuchten Medikamente

Medikamente	Gruppe	Indikation
<i>Amitriptylin</i>	trizyklisches Antidepressivum	Depressive Erkrankungen, langfristige Schmerzbehandlung
<i>Citalopram</i>	SSRI (Antidepressiva)	Episoden einer Major-Depression, Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, depressive Erkrankungen
<i>Clonazepam</i>	langwirkendes Benzodiazepin	Epilepsie bei Säuglingen und Kindern, Petit-mal-Epilepsien, generalisierte tonisch-klonische Krisen, Erwachsenenepilepsien, Status epilepticus
<i>Diazepam</i>	langwirkendes Benzodiazepin	Akute und chronische Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände, vor chirurgischen und diagnostischen Eingriffen, Zustände mit erhöhtem Muskeltonus, Status epilepticus, akute klinische Intervention bei Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen, Prämedikation vor chirurgischen oder diagnostischen Eingriffen und postoperativer Medikation, Zustände mit erhöhtem Muskeltonus, Tetanus, Fieberkrämpfe
<i>Dikaliumclorazepat</i>	langwirkendes Benzodiazepin	symptomatische Behandlung akuter oder chronischer Angst-, Spannungs- und Erregungszustände, Prämedikation vor diagnostischen oder operativen Eingriffen
<i>Haloperidol</i>	stark potentes Neuroleptikum	Akute psychotische Syndrome, katatone Syndrome, delirante und andere exogen-psychotische Syndrome, chronisch verlaufende endogene und exogene Psychosen, psychomotorische Erregungszustände, akute und chronische schizophrene Syndrome, organisch bedingte Psychosen, akute maniforme Syndrome, akute psychomotorische Erregungszustände, Tic-Erkrankung
<i>Lorazepam</i>	langwirkendes Benzodiazepin	Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen
<i>Melperon</i>	niedrig potentes Neuroleptikum	Symptomatische Behandlung von akuten und chronischen Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen, sofern diese nicht durch andere Maßnahmen oder Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden können, Einsatz als Schlafmittel nur dann, wenn gleichzeitig Benzodiazepin-Wirkung am Tag erwünscht sind
<i>Midazolam</i>	kurzwirkendes Benzodiazepin	Analgosedierung vor und während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhesie, Narkose: Prämedikation vor Narkoseeinleitung, Sedierung auf ITS, Narkoseeinleitung, sedierende Komponente einer Kombinationsnarkose
<i>Mirtazapin</i>	atypisches Antidepressivum	Episoden einer Major Depression, Behandlung depressiver Erkrankungen

<i>Pipamperon</i>	niedrig potentes Neuroleptikum	Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten, psychomotorische Erregungszustände
<i>Promethazin</i>	niedrig potentes Neuroleptikum	Unruhe und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen, Ultima Ratio bei Übelkeit und Erbrechen, Schlafstörungen bei Erwachsenen, akute allergische Reaktion vom Soforttyp, wenn gleichzeitig Sedierung indiziert ist, akute Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen
<i>Risperidon</i>	atypisches Neuroleptikum	Behandlung der Schizophrenie, mäßig bis schwache manische Episoden assoziiert mit bipolaren Störungen, Kurzzeitbehandlungen (bis zu 6 Wo.) von anhaltenden Aggressionen bei Patienten mit mäßig bis schwacher Alzheimer-Demenz, die auf nicht pharmakologische Methoden nicht ansprechen und wenn ein Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung besteht, symptomatische Kurzzeitbehandl. (bis zu 6 Wo.) von anhaltenden Aggressionen bei Verhaltensstörungen bei Kindern ab 5 J.

Antidepressiva

Zu therapeutischen Zwecken werden Antidepressiva bisher bei depressiven Erkrankungen, zur Schmerztherapie oder auch bei Panikstörungen eingesetzt. Die antidepressive und stimmungsaufhellende Komponente kommt erst bei Dauergabe mit der Langzeitwirkung der Medikamente zum Tragen. Kurzfristig steht bei den Antidepressiva die sedierende Komponente im Vordergrund. Antidepressiva sind in mehrere Gruppen eingeteilt. Diese Einteilung beruht auf den unterschiedlichen strukturellen und pharmakologischen Eigenschaften. Es gibt trizyklische Antidepressiva, tetrazyklische Wirkstoffe, SSRI (Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren) und atypische Antidepressiva. Die biophysikalischen und chemischen Eigenschaften der Antidepressiva sind häufig ähnlich. Sie sind meist schwach basisch und stark lipophil (Kornhuber et al. 2009).

Allgemein hemmen antidepressive Wirkstoffe die infolge der Depression hervorgerufenen Reaktionen des Körpers. Sie senken unter anderem erhöhte Werte oxidativen Stresses, welche ihrerseits im Rahmen einer Depression erhöht sind (Kornhuber et al. 2009). Weiterhin verfügen Antidepressiva über einen antientzündlichen Effekt, welcher unter anderem bei Sepsis nachweisbar war und in der vorliegenden Arbeit besonders hervorgehoben werden soll (Roumestan et al. 2007, Claus et al. 2005, Jbeily et al. 2013).

Die Unterschiede der verschiedenen Gruppen antidepressiver Wirkstoffe liegen in der Wirkweise und der Struktur. Sie zeigen unter anderem einen unterschiedlich starken sedierenden Einfluss.

Die Wirkung der trizyklischen Antidepressiva beruht bei kurzfristiger Gabe auf einer Wiederaufnahmehemmung der Monoamine (Noradrenalin, Serotonin und Dopamin) im synaptischen Spalt. Die Gruppe der Selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI) wirkt ausschließlich über eine Hemmung der Serotoninwiederaufnahme.

Die Langzeitwirkungen der trizyklischen Antidepressiva führen zu Veränderungen zentralnervöser Rezeptoren, unter anderem bedingen sie eine Down-Regulation zentraler β -Rezeptoren, die Aktivierung postsynaptischer α -Rezeptoren und die Verstärkung GABAerger Aktivität im Frontalhirn. Die antidepressive Wirkung der Medikamente tritt erst nach einer gewissen Latenz auf, die Medikamente müssen dafür einen gewissen Wirkspiegel erreichen. Wie genau diese Latenz der Pharmakaeinwirkung auf die depressiven Symptome zustande kommt, ist bisher noch nicht zufriedenstellend geklärt. Eine mögliche Erklärung der Wirkweise beruht sich auf den nur schrittweise erfolgenden Anpassungsprozess an die veränderte Neurotransmission von Noradrenalin und Serotonin und die damit erst langsam zustande kommende Rezeptoranpassung im Hippocampus (Nestler et al. 2002). Kornhuber et al. sehen die Begründung der Latenzzeit der stimmungsaufhellenden Wirkung der Medikation möglicherweise im ‚lysosomalen Trapping‘ der Wirkstoffe. Diese kumulieren erst im lysosomalen Kompartiment bevor sie über eine langsame Anreicherung beziehungsweise Plateauphase ihre volle Wirkung erreichen (Kornhuber et al. 2009).

Neuroleptika

Neuroleptika (Antipsychotika) werden eingeteilt in klassische beziehungsweise konventionelle Neuroleptika und atypische Neuroleptika. Indikationen für die Gabe eines Neuroleptikums sind unter anderem Psychosen, Angst-, Spannungs- und Erregungszustände. Die atypischen Neuroleptika unterscheiden sich hierbei von der klassischen Wirkstoffgruppe durch gute antipsychotische Effekte bei geringeren extrapyramidalen Nebenwirkungen. Es wird auch bei diesen Wirkstoffen zwischen einer akuten Wirkung und einem Langzeiteffekt unterschieden. Akut stehen die Sedierung und psychomotorische Dämpfung im Vordergrund. Der Langzeiteffekt zielt auf die antipsychotische Komponente ab.

Der Hauptwirkungsmechanismus der klassischen Neuroleptika führt über eine Blockade der Dopamin (D₂)-Rezeptoren. Es gibt klassische Neuroleptika, welche eine hohe antipsychotische Wirkungskomponente aufweisen (hochpotente Neuroleptika) und eine Gruppe mit niedrigerer antipsychotischer, dafür stärker sedierender Komponente (niedrig potente Neuroleptika). Ein Teil der Neuroleptika zählt auch zu den funktionellen Hemmstoffen der SMASE, unter anderem das niedrigpotente Neuroleptikum Promethazin.

Benzodiazepine

Benzodiazepine zählen zu den Hypnotika und Sedativa. Allen Substanzen dieser Stoffgruppe liegt dieselbe chemische Struktur zugrunde.

Benzodiazepine haben ein breites Anwendungsspektrum. Sie wirken als Tranquilizer anxiolytisch, als Hypnotikum sedativ und amnestisch, als Kurzhypnotikum in der Anästhesie, als Antikonvulsivum bei Epilepsie und als zentrales Muskelrelaxans.

Der Wirkmechanismus beruht auf der Bindung an zentrale Benzodiazepinrezeptoren und der damit verlängerten Öffnung der Chloridkanäle, was wiederum die Wirkung des dämpfenden Transmitters GABA verstärkt.

Benzodiazepine werden aufgrund unterschiedlicher Wirkdauer in kurzwirksame, mittellangwirksame und langwirksame Benzodiazepine eingeteilt.

Es gibt erst wenige Untersuchungen über den Einfluss von Benzodiazepinen auf den Verlauf einer Sepsis oder allgemein entzündlicher Reaktionen. Verbindungen zur SMASE oder ein hemmender Einfluss auf dieses Enzym konnten bisher nicht aufgezeigt werden.

(Quelle Medikamentenwirkungen: RoteListeOnline 2010, Karow und Lang-Roth 2006)

Sphingolipidstoffwechsel und SMASE Hemmung

Eine Vielzahl an Medikamenten aus der Gruppe der Antidepressiva und Neuroleptika sind funktionelle Inhibitoren der sauren Sphingomyelinase (SMASE). Dieses Enzym beeinflusst Entzündungsreaktionen in der Zelle und im Gesamtorganismus, welche unter anderem in der Sepsis eine entscheidende Rolle spielen.

Die SMASE ist ein lysosomales Glykoprotein und stellt ein Schlüsselenzym im Sphingolipidstoffwechsel dar. Sie ist für die hydrolytische Spaltung von Sphingomyelin in Ceramid und Phosphatidylcholin in der Zellmembran unterschiedlichster Zellen des Organismus verantwortlich. Sphingomyelin ist ein wesentlicher Bestandteil der Zellmembran. Die schnelle Rekrutierung von Ceramid aus dem Abbau von Sphingomyelin lässt die SMASE zu einem wichtigen Regulator im Zellstoffwechsel werden. Ceramid und der in der Kette weiterhin gebildete Metabolit Sphingosin-1-Phosphat (S1P) (Abbildung 1) stellen sich u.a. laut Melendez in den letzten Jahren als eine neue Klasse bioaktiver Moleküle heraus, die Einfluss nehmen auf eine Vielzahl zellulärer Prozesse, unter anderem Differenzierung, Apoptose, Seneszenz und Proliferation (Melendez 2008). Ceramid fungiert als intrazellulärer Lipidmediator und möglicherweise als systemischer Entzündungsmediator. Weniger Ceramid in der Zelle wirkt sich bei systemischem Stress protektiv aus (Lightle et al. 2003). Ceramid

steigt im Rahmen einer intrazellulären Stressantwort an, diesbezüglich konnten bisher unterschiedlichste Auslöser identifiziert werden u.a. Agonisten von Entzündungsprozessen und Apoptose oder Ischämie, oxidativer Stress, CD-95 Liganden, Cytokine, TNF- α , ionisierende Strahlung und andere Stress auslösende Faktoren wie zum Beispiel bei Verletzungen (Kornhuber et al. 2010, Claus et al. 2009). S1P als ebenfalls bioaktiver Metabolit fungiert u.a. als intrazellulärer Second messenger bei Entzündungsprozessen (Spiegel und Milstien 2011) und extrazellulärer Ligand für bestimmte Rezeptoren (Melendez 2008). Es spielt somit ebenfalls eine wesentliche Rolle im Zellstoffwechsel. Ceramid und Sphingosin-1-Phosphat sagt etwas aus über das Gleichgewicht zwischen Apoptose und Überleben bzw. Proliferation und Wachstumsstopp in der Zelle und wird in der Literatur als sogenannter ‚Rheostat‘ beschrieben (Spiegel 1999).

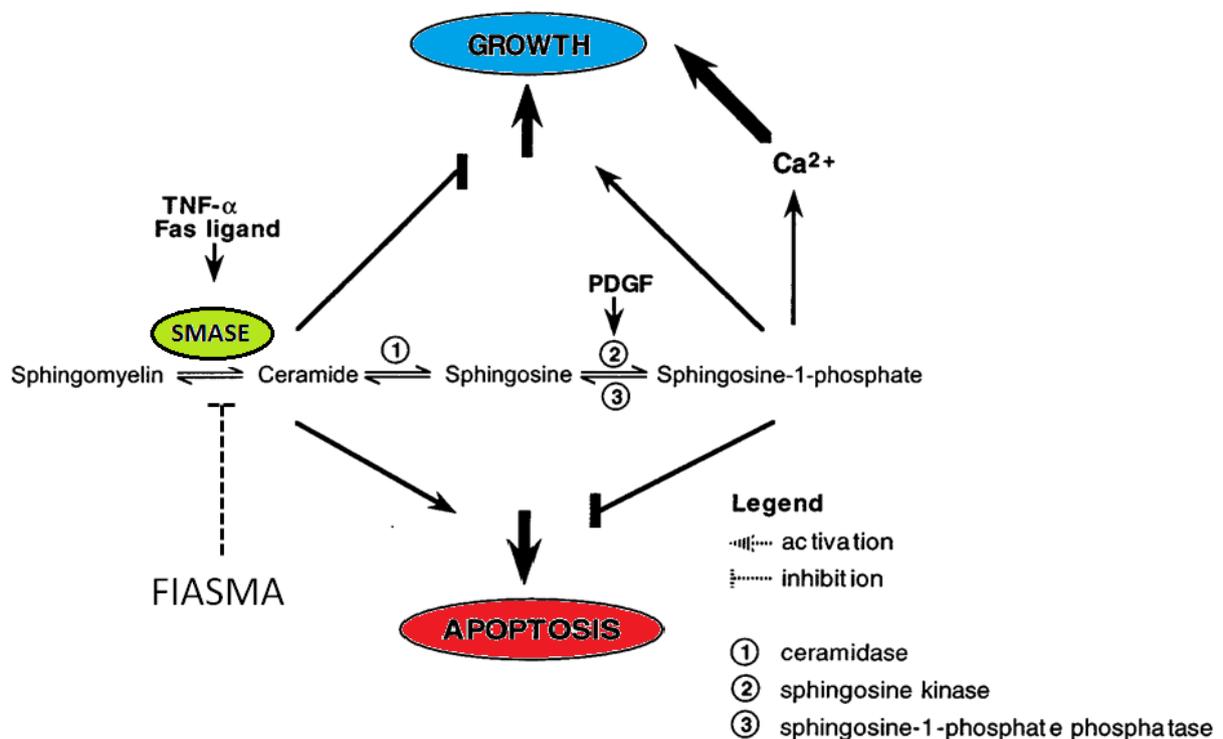


Abbildung 1 Sphingomyelinabbau und Ceramid - S1P ‚Rheostat‘ nach Spiegel 1999

Die SMASE hat durch den schnellen Abbau von Sphingomyelin einen wesentlichen Einfluss auf den Ceramidstoffwechsel. Durch die Hemmung dieses Schlüsselenzyms wird nun versucht, Einfluss auf verschiedene Prozesse und Krankheiten zu nehmen, die mit dem Ceramidstoffwechsel in enge Verbindung gebracht werden. Nachgewiesen werden konnte ein Einfluss der SMASE bereits an unterschiedlichen Punkten im Organismus. Zellen ohne SMASE oder ASM knock out Mäuse sind resistent gegenüber Stress induzierter Apoptose (Zhang et al. 2001, Smith und Schuchman 2008). Der septische Patient zeigt eine erhöhte SMASE Aktivität auf (Claus et al. 2005) und bei Depression ist die SMASE Aktivität peripherer Blutzellen in vivo erhöht (Kornhuber et al. 2005).

Medikamente, welche die SMASE funktionell hemmen, sogenannte FIASMA (funktionelle Inhibitoren der SMASE), haben physikochemische Gemeinsamkeiten, jedoch nicht zwangsweise strukturelle Ähnlichkeit und daher auch kein gemeinsames Wirkprofil. Kornhuber et al. entwickelten ein Struktur-Eigenschafts-Aktivitäts-Relations-Modell, welches die Wahrscheinlichkeit der SMASE Inhibition eines Stoffes vorhersagt. Hierbei spielen der logP-Wert, der pKa-Wert und die sterische Hinderung k des kationischen (basischsten) Stickstoffatoms des Wirkstoffes eine bedeutende Rolle. Die chemischen und strukturchemischen Eigenschaften sind wesentlich für den Angriffspunkt der funktionellen Inhibitoren. Sie lösen die SMASE von der inneren Lysosomenmembran und setzen sie damit enzymatischem Abbau aus. Die SMASE ist somit inaktiviert und funktionell inhibiert. In das saure Lysosom (pH=4,8) gelangen die hemmenden Stoffe durch die stark lipophilen und schwach basischen Eigenschaften, diese führen gleichzeitig zu einem Einfangen (lysosomal Trapping) des Stoffes im Lysosom und somit zu einer Anreicherung in diesem Kompartiment. Der schwach basische Stoff gelangt in seiner neutralen Form ins Lysosom, wird in der sauren Umgebung protoniert, kann dann nicht mehr entweichen und kumuliert intralysosomal (Abbildung 2 nach Kornhuber et al. 2008). Über dieses sogenannte ‚Lysosomale Trapping‘ kann möglicherweise die lange Latenz der antidepressiven Wirkung der Antidepressiva erklärt werden.

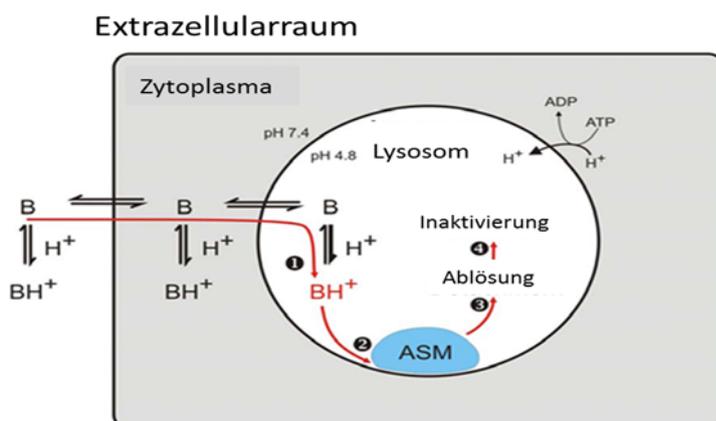


Abbildung 2 ‚Lysosomales Trapping‘ stark lipophiler und schwach basischer Stoffe im Lysosom der Zelle nach Kornhuber et al. 2008

Inwiefern durch die Verabreichung SMASE inhibierender Wirkstoffe eine Auswirkung auf den septischen Organismus feststellbar ist und ob man diese Erkenntnisse für die weitere Therapie der Sepsis nutzen kann, soll in folgenden Betrachtungen untersucht werden.

Zielstellung

Experimentell konnte bereits mehrfach bestätigt werden, dass unter anderem antidepressive Medikamentenwirkstoffe nicht nur bei psychiatrischen Indikationen einen positiven Effekt erzielen, sie haben im Tierversuch auch einen protektiven Einfluss auf den septischen Organismus aufgezeigt. Unter Desipramingabe haben sich die Mortalität und die TNF- α Konzentration septischer Tiere verringert (Roumestan et al. 2007, Claus et al. unveröffentlicht). Die Begründungen dieser positiven Effekte über den Sphingolipidstoffwechsel und die Hemmung der SMASE als Schlüsselenzym stellen einen möglichen Erklärungsansatz für diese Wirkungen dar. Interessant für weitere Untersuchungen bleibt, ob sich diese protektiven Effekte auch in klinischen Studien beim Patienten nachweisen lassen und sich tatsächlich nur auf SMASE hemmende Stoffe beschränken.

Die Zielstellung dieser Arbeit ist, zu untersuchen, ob die Therapie des sepsiskranken intensivpflichtigen Patienten mit primär indikationsfremden Wirkstoffen wie Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepinen eine Bedeutung für das Outcome und die Erkrankungsschwere beziehungsweise den Erkrankungsverlauf der schweren Sepsis oder des septischen Schocks hat. Genauer werden die Wirkungen einiger antidepressiver und neuroleptischer Wirkstoffe auf den Sphingolipidstoffwechsel des Organismus betrachtet und der daraus möglicherweise resultierende Einfluss auf den septischen Patienten erörtert.

Für die Arbeit wird folgende Arbeitshypothese genutzt:

Medikamente aus der Gruppe der Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepine können den Verlauf einer generalisierten Entzündungsreaktion im menschlichen Körper beeinflussen.

Es werden nachfolgende Teilfragestellungen erörtert:

A Welche Auswirkungen können bei Antidepressiva-, Neuroleptika- oder Benzodiazepingabe festgestellt werden, mit welchen Konsequenzen für die Sepsis?

Die Gabe eines Medikamentes aus der Gruppe der Antidepressiva, Neuroleptika oder Benzodiazepine

- hat Auswirkung auf die **Inzidenz** der Diagnose schwere Sepsis/septischer Schock bei Intensivpatienten?
- hat Auswirkung auf die **Liegedauer** (LOS) eines Patienten auf der ITS, abhängig von der Diagnose Sepsis?
- hat Auswirkung auf das **Überleben** eines Patienten auf der ITS, abhängig von der Diagnose Sepsis?

- hat unterschiedliche Auswirkung auf das Überleben der Patienten, abhängig vom Erstgabezeitpunkt des Medikamentes (zum Beispiel vor oder nach der Sepsisdiagnosestellung oder zu Beginn der Therapie)?
- hat in der Sepsis Auswirkungen auf das Outcome und die Erkrankungsschwere der ITS-Patienten, gemessen am APACHE II und SOFA Score?
- hat eine Auswirkung auf die Häufigkeit des Auftretens eines Organversagens, beispielhaft am Nierenversagen gezeigt sowie die Häufigkeit und Dauer der jeweiligen Behandlung bei den ITS-Patienten?

Zusätzlich werden die Medikamente in ihrer Wirkung als Einzelpräparat und in ihren Auswirkungen als Medikamentengruppe betrachtet.

In den Untersuchungen werden außerdem abhängig von bestimmten Medikamentenwirkungen und den pharmakologischen Eigenschaften, wie beispielsweise der funktionellen SMASE-Inhibition einiger Wirkstoffe, vergleichende Betrachtungen vorgenommen.

B Wie können beobachtete Veränderungen hinsichtlich des Outcomes durch die Medikamentengabe erklärt werden? Diskutiert wird die Beeinflussung des Sphingolipidstoffwechsels durch die funktionelle SMASE-Inhibition einiger Wirkstoffe. Erörtert wird zudem, welche anderen Mechanismen für die Auswirkungen der Medikation eine Rolle spielen könnten.

C Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse und Ausblick über den möglichen Einsatz indikationsfremder Wirkstoffe in der Standardtherapie der Sepsis als therapeutische Option und Möglichkeiten für die weiterführende klinische Forschung in diesem Bereich.

Material und Methode

Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Längsschnittstudie. Es wurden Patienten während ihres stationären Aufenthaltes auf den Intensivstationen 1 und 2 des Universitätsklinikums Jena betrachtet. Die verwendeten Daten stammen ausschließlich von der Intensivmedizinischen Abteilung der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin (KAI). Es sind alle Patienten eingeschlossen, die im vorgegebenen Zeitraum auf die Intensivstationen (ITS) des Universitätsklinikums in Jena aufgenommen und behandelt wurden.

Im Rahmen der Auswertung werden Vergleiche vorgenommen zwischen Patientengruppen, welche ein bestimmtes Medikament erhalten haben und der entsprechenden Kontrollgruppe, welche das Medikament nicht erhielt. Diese beiden Gruppen werden nach verschiedenen Einflussparametern ausgewertet. Zu diesen Parametern zählen unter anderem, ob bei dem Patienten eine Sepsis auftrat.

Studiendaten

Für die Arbeit wurden Patientendaten der ITS1 und ITS2 (interdisziplinäre kardiochirurgische und unfallchirurgische Intensivstation mit hauptsächlich postoperativ behandelten Patienten) des Universitätsklinikums in Jena verwendet. Es sind alle Personen eingeschlossen, die im vorgegebenen Zeitraum Patienten auf den Intensivstationen 1 und 2 waren. Die Erhebung der Daten erfolgte im Zeitraum ab dem 01.01.2004 bis zum 31.12.2009. Die Daten wurden durch das KRZ (klinisches Rechenzentrum) dokumentiert. Erhoben wurden die einzelnen Angaben durch ITS-Studienschwestern des Klinikums im Rahmen der Sepsisforschung und durch Stationspersonal unter der allgemein üblichen stationären Versorgung auf der ITS. Gespeichert liegen sie im KRZ und im COPRA System des Klinikums vor und wurden für retrospektive Auswertungen und klinische Forschung in Datenbanken gesammelt und zusammengefasst.

Insgesamt liegen uns Aussagen von 19843 Patienten vor, welche im Zeitraum von Anfang 2004 bis Ende 2009 auf den beiden Intensivstationen 1 und 2 des Uniklinikums, oftmals auch mehrfach, behandelt wurden. Betrachtet wurde bei der Auswertung eine Grundgesamtheit von 22922 Fällen. 3079 Patienten (15,5%) wurden somit mehrfach auf der ITS behandelt, werden aber in den Betrachtungen als separate Fälle angenommen. Zur Vereinfachung wird im Folgenden von 22922 Patienten berichtet.

Das Durchschnittsalter einer die untersuchte Grundgesamtheit repräsentierenden Patientengruppe von 17093 Patienten (01.01.2005 bis 31.12.2009) beträgt 61,67 Jahre im

Mean und 65 Jahre im Median (SD 16,35; min 1; max 101). Es sind 63,5% männliche und 36,5% weibliche Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Angaben über Alter und Geschlecht der Patienten aus dem Jahr 2004 liegen nicht vor.

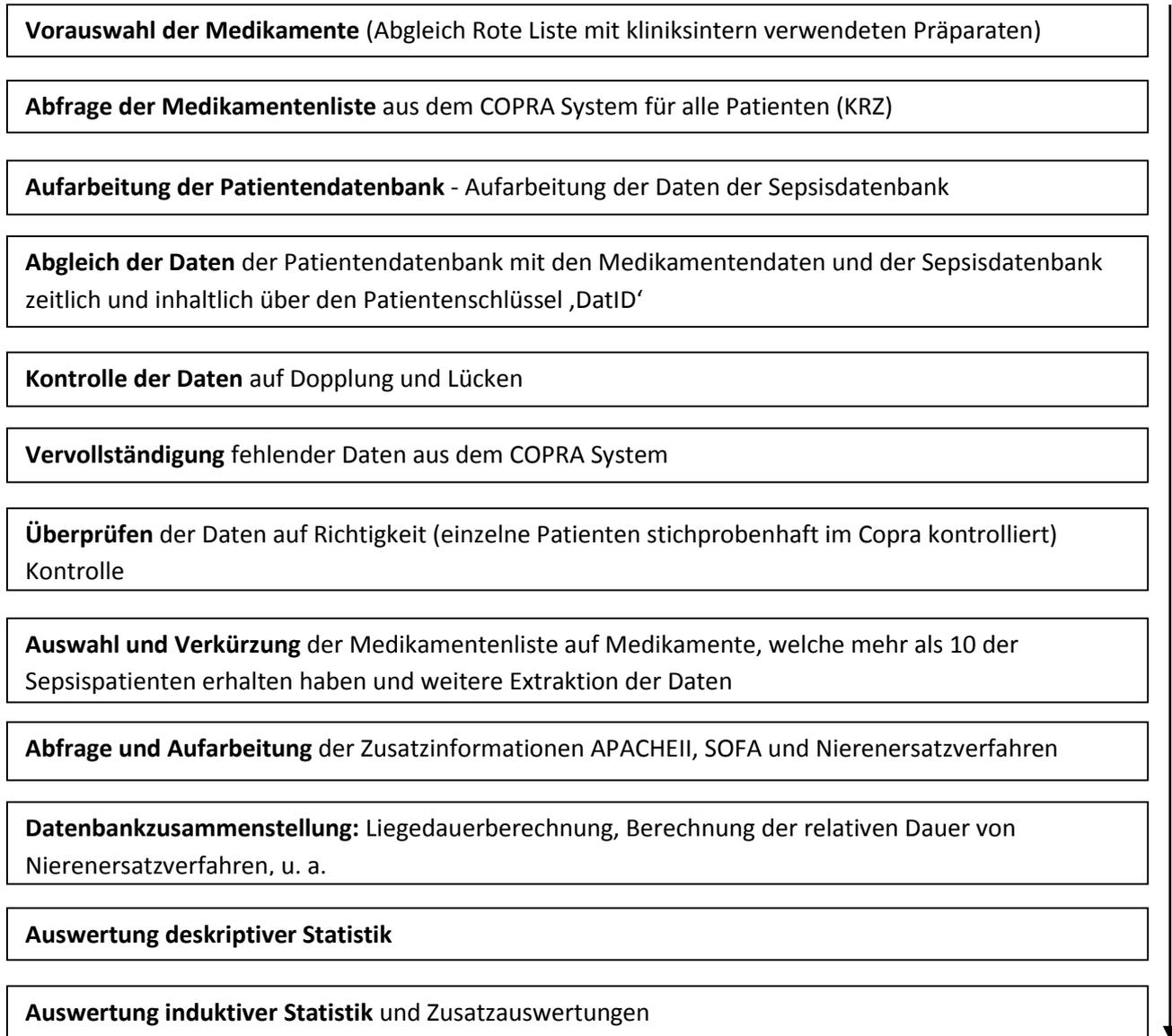
Für die Betrachtungen dieser Arbeit werden Angaben zur Diagnose des septischen Schocks bzw. der schweren Sepsis ausgewertet. Es liegen zusätzlich genaue Aussagen zum Diagnosezeitpunkt (Einschlussdatum) des septischen Geschehens vor. Weiterhin werden Angaben ausgewertet über die Liegedauer (LOS) der Patienten auf der ITS, die Entlassungsart des Patienten (Verlegung auf eine andere Station, Entlassung nach Hause, verstorben) und die zwei klinischen Scorewerte der intensivmedizinischen Behandlung APACHE II und SOFA zur Einstufung der Erkrankungsschwere. Beispielhaft für das Auftreten eines Organversagens während der Sepsis wurde ebenfalls betrachtet, ob die Patienten während ihres Aufenthaltes eines Nierenersatzverfahrens bedurften und wenn ja, wie lange diese Behandlung des niereninsuffizienten Patienten erfolgte.

Für jeden Patienten sind Angaben zur Einnahme von Medikamenten mit einem der folgenden Wirkstoffen vorhanden: Amitriptylin, Citalopram, Clonazepam, Diazepam, Dikaliumchloracepat, Haloperidol, Lorazepam, Melperon, Midazolam, Mirtazapin, Pipamperon, Promethazin und Risperidon. Es gibt hierzu genaue Aussagen, an welchen Tagen seines Aufenthaltes der Patient das Medikament erhalten hat.

Zusätzlich sind für die Diskussion der Ergebnisse Informationen über das Verhalten der Wirkstoffe gegenüber der Saurer Sphingomyelinase von Belang. Die hierbei verwendeten Daten über die Inhibition von Saurer Sphingomyelinase (ASM) durch den Wirkstoff, die Restaktivität der ASM, der pK_A und logP-Wert des jeweiligen Wirkstoffes beruhen auf Forschungsergebnissen von Prof. Kornhuber et al. (Kornhuber et al. 2010).

Methoden allgemein - Datenverarbeitung

Übersicht über den Ablauf der Datenerhebung/Datenverarbeitung und Kontrolle/Auswertung:



Die in mehreren Datenbanken vorliegenden Datensätze wurden mit Hilfe der Tabellenkalkulationsprogramme Excel und Access sowie dem Statistikprogramm SPSS18.0 sortiert und nach den auszuwertenden Kriterien abgeglichen. Wesentliche Einschlusskriterien für die Fallauswahl waren hierbei: Aussage über Diagnose schwere Sepsis und septischer Schock, Angaben zur medikamentösen Therapie, Entlassungsart („Survivals“) und Liegedauer. Bei allen anderen Angaben können Lücken in der Fallbeschreibung auftreten. So gibt es zum Beispiel zur Behandlung mit Nierenersatzverfahren nur Aussagen über Patienten im Zeitraum von 01.01.2006 bis 01.09.2009 oder nicht für jeden Patientenaufenthaltstag eine Angabe zum APACHE II Score. Die fehlenden Werte wurden in den Auswertungen als Lücken berücksichtigt. Die einzelnen Fälle wurden über einen Patientenschlüssel („DatID“) sortiert und die Daten hierüber zusammengefügt und geordnet.

Die Datenbanken wurden im Verlauf der Auswertungen mehrmals auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft (Abgleich mit den Rohdaten und dem COPRA System), indem von 50 Datensätzen die einzelnen Patientendaten stichprobenhaft kontrolliert wurden. Hierbei konnten keine Unregelmäßigkeiten oder Verschiebungen der Daten festgestellt werden, sodass die Richtigkeit aller betrachteten Datensätze als gesichert angenommen wurde.

Methoden speziell

Sepsis

Die Diagnose Sepsis, Schwere Sepsis und Septischer Schock wurde nach den Diagnosekriterien anhand der Leitlinien der deutschen Sepsisgesellschaft gestellt (siehe Anhang: Tabelle 12). Die in der Datenbank aufgeführten Patienten haben während ihres Aufenthaltes entweder eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock erlitten. Bei den Auswertungen wird zwischen den beiden Formen nicht unterschieden. Zur Vereinfachung werden im Folgenden unter den Patienten mit der Diagnose „Sepsis“ die hier betrachteten Patientengruppen mit schwerer Sepsis oder septischem Schock verstanden. Es handelt sich bei der statistischen Auswertung um eine binäre Variable (Sepsis ja/nein).

Medikamente

Anhand der Fragestellung interessiert die Gabe von Präparaten aus mehreren Medikamentengruppen. Betrachtet wurden ausschließlich Medikamente aus der Gruppe der Psychopharmaka. Dazu gehörten im Speziellen: Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepine.

Zu Beginn wurden alle Wirkstoffe aus dem Kapitel 71. Psychopharmaka der aktuellen Roten Liste 2010 ausgewählt und anschließend mit entsprechenden wirkungsgleichen Präparaten aus dem Datenbanksystem des KRZ (COPRA) abgeglichen. Die Auswertungen wurden schlussendlich mit häufig verabreichten Präparaten der ITS des UKJ vorgenommen.

Einschlusskriterien für Medikamente

Das Medikament wurde zur Behandlung bei Patienten auf der ITS des UKJ eingesetzt und ist in der Datenbank des KRZ registriert.

Das Präparat wird unabhängig von der Diagnose Sepsis, beziehungsweise unabhängig von der unmittelbaren kausalen Therapie einer Sepsis auf der Intensivstation eingesetzt, beispielsweise aufgrund einer Vorerkrankung.

Mindestens 10 Patienten mit der Diagnose Sepsis haben dieses Medikament zu einem beliebigen Zeitpunkt ihres Aufenthaltes auf der ITS erhalten.

Der Wirkstoff ist in Deutschland zugelassen und in der offiziellen Auflistung der Medikamente (Rote Liste) unter einem der folgenden Kapitel aufgelistet: 71. Psychopharmaka 71.B. Chemisch definierte Psychopharmaka (71.B.1. Antidepressiva, 71.B.2. Neuroleptika, 71.B.4. Tranquillantia / Anxiolytika).

Ausschlusskriterien für Medikamente

Es gibt zu wenige Patienten, die das Medikament im Laufe ihres Aufenthaltes erhalten haben, um daraus statistisch auswertbare Aussagen treffen zu können (siehe Einschlusskriterien).

Die oben genannten Kriterien wurden von 13 Medikamenten erfüllt. Hiervon gehören drei zur Gruppe der Antidepressiva, und je fünf Präparate zur Gruppe der Neuroleptika bzw. Benzodiazepine (Tabelle 2). Alle weiteren Ausführungen beziehen sich auf diese 13 Medikamente.

Tabelle 2 Übersicht der 13 untersuchten Medikamente und Anzahl der Patienten (N) bzw. Sepsispatienten (N Sepsis) mit Medikament

Medikamente	N	N Sepsis	Medikamentengruppe
Antidepressiva			
Amitriptylin	165	38	trizyklisches Antidepressivum
Citalopram	256	46	SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
Mirtazapin	192	36	atypisches Antidepressivum
Neuroleptika			
Haloperidol	1435	274	klassisches Neuroleptikum (stark antipsychotisch)
Melperon	55	12	klassisches Neuroleptikum (schwach antipsychotisch)
Pipamperon	114	27	klassisches Neuroleptikum (schwach antipsychotisch)
Promethazin	741	190	klassisches Neuroleptikum (schwach antipsychotisch)
Risperidon	138	26	atypisches Neuroleptikum
Benzodiazepine			
Clonazepam	135	33	langwirkendes Benzodiazepin
Diazepam	402	85	langwirkendes Benzodiazepin
Dikaliumchloracepat	397	74	langwirkendes Benzodiazepin
Lorazepam	3272	735	langwirkendes Benzodiazepin
Midazolam	4131	1058	kurzwirkendes Benzodiazepin

Die Gabe eines der Medikamente wird in der statistischen Auswertung als binäre Variable festgelegt (Gabe des Medikamentes=1, Alle Anderen=0).

SCORES

Die intensivmedizinischen Scores zur Beurteilung der Erkrankungsschwere, APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) und SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score), wurden nach offiziell festgelegten Kriterien (siehe Anhang: Tabelle 13, Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16) erhoben und digitalisiert. Angaben über die Scores liegen nicht für jeden Aufenthaltstag vor. Wichtig sind hierfür die Verlaufsbeurteilungen der Scorewerte über den jeweiligen Aufenthaltszeitraum hinweg und ein Vergleich mit den Werten am Aufnahmetag. Für jeden Aufenthaltstag wurde jeweils genau ein Wert festgelegt, dieser entspricht beim APACHE II Score dem maximalen Wert pro Tag. Die SOFA und APACHE II Scorewerte folgen einer Ordinalskala und stellen qualitative Merkmale dar.

Inzidenz

Die Inzidenz der Sepsis wurde für zwei verschiedene Varianten bestimmt. Zum einen ermittelten wir die Anzahl aller an Sepsis Neuerkrankten in der betrachteten Population.

Zum anderen wurde die Anzahl an Sepsis-Neuerkrankungen separat für die Fälle bestimmt, bei denen eines der in die Studie eingeschlossenen Medikamente vor der Diagnosestellung Sepsis verabreicht wurde (Einschlussdatum als genauer Zeitpunkt durch die Studienschwestern registriert). Als Vergleichswert für die jeweilige Kontrollgruppe wurde der Tag, an welchem durchschnittlich die Diagnosestellung Sepsis erfolgte, verwendet.

LOS

Die Liegedauer der Patienten auf der ITS (LOS) wurde durch die Differenz von Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt bestimmt, der Aufenthalt beginnt mit der Aufnahme am Tag 1. Die Liegedauer wurde über eine Datumsdifferenz in SPSS und in Excel ermittelt. Die Häufigkeit der Liegedauer für die betrachtete Patientengruppe ist nicht normalverteilt, daher wird bei der Auswertung der Zentralwert Median genutzt. Dadurch ist die Auswertung stabiler gegen Ausreißer und die zentrale Tendenz der Werte wird besser wiedergegeben. Bei Betrachtung der LOS werden nur die überlebenden Patienten mit einbezogen, um einer Verfälschung durch vorzeitiges Ausscheiden aus dem Patientenkollektiv vorzubeugen. Die Liegedauer wird stets in ganzen Tagen angegeben und stellt für die statistische Auswertung eine metrische Variable dar (Intervallskala).

Überleben

Die Angaben über das Outcome der Patienten (Verlegung in andere Einrichtung, Verlegung auf andere Station, Entlassung nach Hause, verstorben) wurden in eine Variable binärer Form übertragen (Überleben=1, verstorben=0). Es interessiert hier das Überleben der Patienten bezogen auf den Aufenthalt auf der Intensivstation. Bestimmt wurde die absolute Überlebensrate der Patienten (Anzahl der Patienten, welche nach einem bestimmten Zeitraum noch leben).

Überlebensrate in Quartilen

Diese gestaffelte Auswertung der Überlebensrate soll zeigen, ob es Unterschiede der Überlebensraten der Sepsispatienten gibt, je nachdem zu welchem Zeitpunkt des Aufenthaltes das jeweilige Medikament verabreicht wurde. Hierzu wurde die Aufenthaltsdauer (LOS) jedes einzelnen Patienten in 4 gleiche Abschnitte, genannt Quartile aufgeteilt.

Nierenersatzverfahren

Für den Zeitraum vom 01.01.2006 bis 01.09.2009 liegen Angaben über den Einsatz von Nierenersatzverfahren vor. Für die Auswertung wurden hierzu die Informationen genutzt, ob während des Aufenthaltes des Patienten auf der ITS eine Form von Nierenersatzverfahren benötigt wurde und wie lange diese Therapie dauerte. Da nur kumulative Angaben über die Behandlungsdauer vorlagen, wurden diese Daten dann in Abhängigkeit der Liegedauer des Patienten auf einen Behandlungstag heruntergerechnet und als relative Behandlungsdauer ausgedrückt (Formel 1). Die Angabe der relativen Dauer erfolgt in Prozent.

Formel 1

$$\text{relative Dauer Nierenersatzverfahren} = \frac{\text{kumulative Dauer der Nierenersatzbehandlung}}{\text{LOS}} \times 100\%$$

Statistische Methoden

Die der Arbeit zugrunde liegende Statistik wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation (IMSID) des Uniklinikums Jena erstellt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von SPSS 18.0. Für die deskriptive Statistik, als Beschreibung der charakteristischen Eigenschaften einer Stichprobe (Weiß 2005), wurden jeweils der arithmetische Mittelwert (Mean) und der Medianwert (Median) sowie die Standardabweichung (SD) bestimmt. Die Betrachtung des Medianwertes ist besonders bei den Auswertungen der Liegedauer von Bedeutung. Hierbei wird zusätzlich die Differenz der IQR (interquartil range)-Werte $Q_{0,75} - Q_{0,25}$ als 50%-Streuungsmaß der Verteilung in der Auswertung angegeben.

Die nachfolgende Verallgemeinerung und statistische Absicherung der aus der Stichprobe gewonnenen Ergebnisse heißt induktive Statistik (Weiß 2005). Es erfolgen bei der Auswertung der Daten zuerst Übersichtsangaben vergleichend zwischen Patienten mit einem der betrachteten Medikamente und der Kontrollgruppe ohne diese Medikamente. Anschließend erfolgt dann die aufgeschlüsselte Auswertung nach Medikamentengruppen und nach einzelnen Präparaten. Es wurden für die weitere Statistik verschiedene Tests angewandt (Tabelle 3).

Tabelle 3 Übersicht über statistische Tests

Variable	Ausprägung	Skala	statistischer Test
<i>Sepsisinzidenz</i>	ja/nein	Nominal	binär logistische Regression
<i>Überleben</i>	ja/nein	Nominal	binär logistische Regression
<i>Nierenersatzverfahren</i>	ja/nein	Nominal	binär logistische Regression
<i>LOS</i>	Tage	Intervall	lineare Regression
<i>relative Dauer Nierenersatzverfahren</i>	Tage	Intervall	lineare Regression
<i>SOFA</i>	0-71pt	Ordinal	lineare Regression
<i>APACHE II</i>	0->34pt	Ordinal	lineare Regression
<i>Überleben in Quartilen</i>	ja/nein in Abh. vom Zeitpunkt	Nominal	Exakter-Chi ² -Test (Fishers Exakter Test)
<i>Vergleich Rangkorrelation ASM Hemmung</i>		Ordinal/ Intervall	Bivariate Korrelation nach Spearman

Zu den hier verwendeten statistischen Tests gehört unter anderem die binär logistische Regression (Weiß 2005) zur Untersuchung von Zusammenhängen dichotomer Variablen. Hierzu zählen in dieser Arbeit die Sepsis-Inzidenz, das Überleben der Patienten und der Einsatz von Nierenersatzverfahren. Die Auswertung erfolgt vergleichend zwischen der Patientengruppe mit Medikamentengabe und der Kontrollgruppe ohne Medikament.

„Die logistische Regression ist ein multiples Verfahren um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines bestimmten Ereignisses (zum Beispiel binäre Zielgrößen: Überleben ja/nein oder Sepsis ja/nein) in Abhängigkeit mehrerer Einflussgrößen zu modellieren.“(Weiß 2005) Mit Hilfe der logistischen Regression kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ereignisses beschrieben werden unter Berücksichtigung ätiologischer Faktoren einschließlich deren Wechselwirkungen. Somit werden Einflüsse der Medikamentengabe auf das betrachtete Ereignis auf Signifikanz überprüft.

Bei Anwendung der logistischen Regression wird die Odds Ratio betrachtet. Hiermit wird ein Risikofaktor beschrieben, wie viel Mal häufiger oder wahrscheinlicher es zum Auftreten des untersuchten Falles kommt. Die Odds Ratio beschreibt somit ein Chancenverhältnis und damit annähernd das relative Risiko für das Auftreten eines bestimmten Ereignisses. Falls kein Zusammenhang zwischen Exposition und Krankheit besteht, ist die Odds Ratio gleich 1 (Weiß 2005).

Die lineare Regression wurde genutzt, um lineare Zusammenhänge zwischen metrisch skalierten Daten wie der Liegedauer der Patienten oder der relativen Dauer der Nierenersatzverfahren und der Medikamentengabe auf statistische Signifikanz zu prüfen. Die SCORE Werte des SOFA- und APACHE II-Systems wurden als rangskalierte Merkmale ebenfalls über die lineare Regression ausgewertet. Es erfolgten hierfür vergleichende Auswertungen mit und ohne Medikament. Die LOS wird ausgewertet als metrisch abhängige Variable gegen

das unabhängige Merkmal Medikament ja/nein. Die Regression erfolgt über die Anzahl der Patienten mit Medikament und der damit zum Beispiel erwarteten steigenden LOS. Der erhaltene Regressionskoeffizient ist positiv bei gleichsinnigem Zusammenhang der Variablen. Ein kleiner Koeffizient zeigt eine geringe Abhängigkeit der Variablen auf, ein großer Koeffizient hingegen eine stärkere Abhängigkeit. Die Abweichungen von der Regressionsgeraden, die sogenannten Residuen werden anschließend auf Normalverteilung geprüft. Der Signifikanztest erfolgt mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Testes (KS-Test). Dieser statistische Test untersucht die Übereinstimmung zweier Wahrscheinlichkeitsverteilungen. Mit seiner Hilfe kann anhand von Zufallsstichproben geprüft werden, ob zwei Zufallsvariablen die gleiche Verteilung besitzen oder eine Zufallsvariable einer zuvor angenommenen Wahrscheinlichkeitsverteilung folgt (Nikulin 2001). Der KS-Test bedarf meist großer Fallzahlen um sichere Aussagen zu gewährleisten (ca. >40-50 Patienten als Residuen).

Die LOS-Auswertung erfolgt mit Hilfe der linearen Regression unter Verwendung des arithmetischen Mittelwertes ‚Mean‘.

Der Chi²-Test dient zur Ermittlung von Häufigkeitsunterschieden, indem er die Unabhängigkeit zweier Alternativmerkmale prüft. Er wird in der 4-Felder-Tafel angewandt und geht von Häufigkeiten von mehr als fünf pro Merkmal aus. Zur Ermittlung der Unabhängigkeit mehrerer Merkmale mit k*I Feldern und kleineren Stichproben als fünf wird der Exakte Test nach Fisher angewandt (Weiß 2005). In dieser Arbeit wurde der Test verwendet für die Betrachtung der Überlebensrate abhängig vom Aufenthaltszeitpunkt. Hierzu wurde die Liegedauer in Quartile aufgeteilt.

Die bivariate Korrelation nach Spearman (Weiß 2005), als nichtparametrischer Test, kam für Gruppenvergleiche zum Einsatz. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman beschreibt ein Maß für die Stärke eines monotonen aber nicht linearen Zusammenhangs. Die zugrundeliegenden Merkmale müssen quantitativ sein, das heißt mindestens ordinalskaliert, daher die Bezeichnung als Rangkorrelation. Dazu gehört der Vergleich der einzeln untersuchten Faktoren (Liegedauer, Inzidenz Sepsis, Überleben) mit der Restaktivität der ASM als metrische Variable, um einen möglichen Zusammenhang über die Wirkungskette des Enzyms ASM und dessen Auswirkungen auf den Sepsisverlauf unter einem der betrachteten Medikamente festzustellen. Die statistische Signifikanz wird über Korrelationskoeffizienten nach Spearman (Weiß 2005) ermittelt. Außerdem wurde über die Korrelation nach Spearman untersucht, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen bestimmten Medikamenteneigenschaften (antidepressive Wirkung, antipsychotische Wirkung, Sedierung, SMASE-Inhibition, anticholinerge Wirkung, antihistaminerge Wirkung) und den zuvor ermittelten Faktoren (Liegedauer, Inzidenz Sepsis, Überleben) besteht. Der Spearman'sche Korrelationskoeffizient ist 1 bei einem streng monotonen und gleichsinnigen Zusammenhang. Mit negativem Vorzeichen ist der Zusammenhang gegensinnig. Ist der Korrelationskoeffizient gleich 0 ist kein monotoner Zusammenhang nachzuweisen. Die Angabe ‚sig‘ bezieht sich auf die statistische Signifikanz der Ergebnisse und ist bei signifikanten Ergebnissen kleiner oder gleich 0,05.

Alle statistisch ermittelten Daten beziehen sich auf eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ oder $p \leq 0,05$.

Ergebnisse

Charakterisierung der Patientengruppe

Die Gesamtpopulation besteht aus 22922 Patienten. Davon haben 6759 mindestens eines der betrachteten 13 Medikamente bekommen.

Die Anzahl der Patienten, welche eines der Medikamente erhielten und die entsprechende Anzahl an schwerer Sepsis/septischem Schock erkrankter Personen mit diesem Medikament, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Anzahl Patienten (N) bzw. Sepsispatienten (N Sepsis) mit Medikament. N Sepsis stellt immer eine Teilmenge von N jedes Medikamentes dar.

Medikament	N	N Sepsis
<i>Amitriptylin</i>	165	38
<i>Citalopram</i>	256	46
<i>Clonazepam</i>	135	33
<i>Diazepam</i>	402	85
<i>Dikaliumclorazepat</i>	397	74
<i>Haloperidol</i>	1435	274
<i>Lorazepam</i>	3272	735
<i>Melperon</i>	55	12
<i>Midazolam</i>	4131	1058
<i>Mirtazapin</i>	192	36
<i>Pipamperon</i>	114	27
<i>Promethazin</i>	741	190
<i>Risperidon</i>	138	26

Da insgesamt 6759 Patienten mindestens eines der Medikamente erhalten haben, bedeutet dies, dass im Durchschnitt jeder Patient 1,69 der 13 untersuchten Medikamente während seines Aufenthaltes bekommen hat. Die Medikamentengaben in Tabelle 4 berücksichtigen keine Mehrfachnennung, sodass die Gesamtsumme aller N damit die Gesamtpatientenzahl mit Medikament von 6759 übersteigt.

SOFA

Es existieren zu 19610 Fällen Angaben über den SOFA Score während des ITS-Aufenthaltes.

Davon bekamen 13296 Patienten keines der Medikamente, sie hatten einen durchschnittlichen SOFA Score von 4,67 (SD=3,05). 6314 Patienten erhielten eines der

Medikamente und hatten einen durchschnittlichen SOFA Score von 6,63 (SD=3,51). Von den 1416 Sepsispatienten haben 1173 eines der Medikamente bekommen mit einem durchschnittlichen SOFA Score von 8,65 (SD=3,20). Die 243 Sepsispatienten ohne eines der 13 Medikamente zeigten einen durchschnittlichen SOFA Score von 7,07 (SD=3,30).

Die Signifikanz wurde mit linearer Regression getestet. Hierbei stellen die Scorewerte die abhängige und die Medikamentengaben die unabhängige Variable dar.

Gesamt Patienten, welche ein Medikament erhielten, waren assoziiert mit durchschnittlich höheren SOFA Scores als Patienten ohne Medikament. Das trifft sowohl für die Gesamtpopulation sowie auch auf die Sepsisgruppe zu.

Gruppen Neuroleptika- und Benzodiazepingabe waren assoziiert mit signifikant höheren SOFA Scores bei Patienten in der Gesamtpopulation. Unter den Sepsispatienten kommt es unter Antidepressivagabe und Neuroleptikagabe zu geringeren SOFA Scorewerten. Bei Gabe von Benzodiazepinen ist der SOFA Scorewert signifikant höher als bei der Kontrollgruppe.

Einzelanalyse In der Gesamtpopulation weisen folgende Präparate höhere SOFA Scorewerte auf: Clonazepam, Diazepam, Haloperidol, Lorazepam, Midazolam, Pipamperon, Promethazin und Risperidon (Tabelle 5).

Unter den Sepsispatienten haben die folgenden Medikamente signifikant höhere SOFA Scorewerte gegenüber der Kontrolle ergeben: Clonazepam und Midazolam.

Amitriptylin, Citalopram, Dikaliumclorazepat, Haloperidol, Lorazepam, Mirtazapin und Risperidon führen bei Sepsis zu einer Verringerung der SOFA Scorewerte (Tabelle 6).

Tabelle 5 SOFA Gesamtpopulation

	SOFA Mean mit Medikament	N	Standardabweichung	SOFA Mean Kontrolle	N	Standardabweichung	Signifikanz lineare Regression
<i>Gesamt</i>	6,6291	6314	3,51357	4,6738	13296	3,05099	signifikant
<i>Antidepressiva</i>	5,4375	552	3,02255	5,2995	19058	3,34332	-
<i>Neuroleptika</i>	6,4009	1943	2,85210	5,1826	17667	3,36187	signifikant
<i>Benzodiazepine</i>	6,8445	5579	3,53421	4,6906	14031	3,04242	signifikant
<i>Amitriptylin</i>	5,6833	157	3,24434	5,3003	19453	3,33535	-
<i>Citalopram</i>	5,5208	237	2,89658	5,3007	19373	3,33970	-
<i>Clonazepam</i>	7,5266	131	2,78497	5,2884	19479	3,33316	signifikant
<i>Diazepam</i>	6,6831	378	3,10871	5,2762	19232	3,33337	signifikant
<i>Dikaliumclorazepat</i>	5,1583	367	2,91142	5,3061	19243	3,34228	-

<i>Haloperidol</i>	6,2739	1394	2,69033	5,2291	18216	3,36753	signifikant
<i>Lorazepam</i>	6,4928	3117	3,21045	5,0786	16493	3,31010	signifikant
<i>Melperon</i>	5,9225	53	3,42690	5,3017	19557	3,33440	-
<i>Midazolam</i>	7,6144	3883	3,52013	4,7327	15727	3,02703	signifikant
<i>Mirtazapin</i>	5,2429	183	2,95437	5,3039	19427	3,33816	-
<i>Pipamperon</i>	6,4716	112	2,67766	5,2966	19498	3,33700	signifikant
<i>Promethazin</i>	6,8860	711	2,83742	5,2438	18899	3,33744	signifikant
<i>Risperidon</i>	5,9997	135	2,99782	5,2985	19475	3,33650	signifikant

Tabelle 6 SOFA Sepsis

	SOFA Mean mit Medikament	N	Standard- abweichung	SOFA Mean Kontrolle	N	Standard- abweichung	Signifikanz lineare Regression
<i>Gesamt</i>	8,6547	1173	3,19514	7,0702	243	3,29857	signifikant
<i>Antidepressiva</i>	7,0146	110	2,46704	8,4980	1306	3,30061	signifikant
<i>Neuroleptika</i>	7,7296	406	2,57826	8,6454	1010	3,47271	signifikant
<i>Benzodiazepine</i>	8,7044	1142	3,19654	7,0423	274	3,22211	signifikant
<i>Amitriptylin</i>	7,1139	38	2,36552	8,4178	1378	3,28212	signifikant
<i>Citalopram</i>	6,8780	45	2,77917	8,4322	1371	3,27101	signifikant
<i>Clonazepam</i>	9,6150	32	2,54798	8,3543	1384	3,27708	signifikant
<i>Diazepam</i>	8,1309	82	2,75095	8,3983	1334	3,29642	-
<i>Dikaliumclorazepat</i>	6,9511	72	2,50962	8,4595	1344	3,28592	signifikant
<i>Haloperidol</i>	7,5340	270	2,49381	8,5828	1146	3,39407	signifikant
<i>Lorazepam</i>	8,1508	719	2,88030	8,6221	697	3,60956	signifikant
<i>Melperon</i>	8,0675	12	2,55474	8,3855	1404	3,27308	-
<i>Midazolam</i>	8,8607	1035	3,16697	7,0845	381	3,18470	signifikant
<i>Mirtazapin</i>	6,7553	36	2,06645	8,4253	1380	3,28224	signifikant
<i>Pipamperon</i>	7,9596	27	2,37778	8,3910	1389	3,28206	-
<i>Promethazin</i>	7,9860	186	2,45932	8,4428	1230	3,36917	-
<i>Risperidon</i>	6,8042	26	2,15069	8,4123	1390	3,27762	signifikant

Grau unterlegt: SOFA Score mit Medikament niedriger als Kontrollgruppe.

Bei der Auswertung der SOFA Scores fällt auf, dass sich bei einzelnen Präparaten der durchschnittliche Wert unter Medikamentengabe bei Sepsispatienten verbessert, im Gegensatz zum allgemeinen Trend, dass unter Medikamentengabe der SOFA Wert ungünstiger ist als ohne Medikament.

Eine Umkehr von ungünstigen (hohen) SOFA Score Werten zu im Durchschnitt besseren Werten bei Sepsispatienten ist bei der Gabe von Neuroleptika sowie bei Haloperidol, Lorazepam und Risperidon zu beobachten.

Die absoluten Werte liegen allerdings bei den Sepsispatienten höher als bei der Gesamtpopulation.

APACHE II

Zu den APACHE II Scores liegen Aussagen von 19574 Patienten vor. Davon bekamen 13277 kein Medikament und hatten einen durchschnittlichen APACHE II Wert von 17,1 (SD=6,71). Es erhielten 6297 Patienten eines der Präparate und hatten durchschnittlich 20,71 Punkte beim APACHE II Score (SD=6,65).

Bei über 1405 Sepsispatienten gibt es Angaben zum APACHE II Score. 242 bekamen eine Sepsis und kein Medikament mit einem APACHE II Wert von im Durchschnitt 21,38 (SD=6,70). 1163 der Sepsispatienten erhielten ein Medikament mit einem durchschnittlichen APACHE II Score von 23,98 (SD=5,76).

Bei der Einzelauswertung erfolgt die Testung auf signifikante Unterschiede mit Hilfe einer linearen Regression.

Gesamt Der APACHE II Wert in der Gruppe der Patienten mit einem der Medikamente ist signifikant erhöht gegenüber den Kontrollen. Das trifft sowohl für die Gesamtpopulation sowie auch auf die separate Betrachtung der Sepsispatienten zu.

Gruppen In der Gesamtpopulation ist die Gabe aller drei Medikamentengruppen mit signifikant höheren APACHE II Werten assoziiert.

Die Sepsispatienten haben nur bei Gabe von Benzodiazepinen erhöhte APACHE II Werte. Die Gabe von Antidepressiva und Neuroleptika ist verbunden mit einer Verringerung der APACHE II Werte.

Einzelanalyse In der Gesamtpopulation führen folgende Medikamente zu höheren APACHE II Scorewerten: Amitriptylin, Citalopram, Clonazepam, Diazepam, Haloperidol, Lorazepam, Midazolam, Melperon, Pipamperon, Promethazin und Risperidon (Tabelle 7).

Mit einer Sepsis existiert eine Erhöhung des APACHE II Scores mit Midazolam. Folgende Medikamente führen zur Verringerung des Scorewertes: Amitriptylin, Dikaliumclorazepat, Haloperidol, Lorazepam, Mirtazapin, Promethazin und Risperidon (Tabelle 8).

Tabelle 7 APACHE II Gesamtpopulation

	APACHE II Mean mit Medikament	N	Standard- abweichung	APACHE II Mean Kontrolle	N	Standard- abweichung	Signifikanz lineare Regression
<i>Gesamt</i>	20,7116	6297	6,64803	17,0959	13277	6,71200	signifikant
<i>Antidepressiva</i>	19,1770	551	6,07120	18,2325	19023	6,92208	signifikant
<i>Neuroleptika</i>	20,3267	1938	5,16117	18,0319	17636	7,02945	signifikant

<i>Benzodiazepine</i>	20,9705	5563	6,67534	17,1825	14011	6,69097	signifikant
<i>Amitriptylin</i>	19,7883	157	6,01950	18,2467	19417	6,90663	signifikant
<i>Citalopram</i>	19,6776	237	6,31490	18,2417	19337	6,90642	signifikant
<i>Clonazepam</i>	22,8919	131	5,01186	18,2279	19443	6,90173	signifikant
<i>Diazepam</i>	21,2686	378	6,74405	18,1998	19196	6,89125	signifikant
<i>Dikaliumclorazepat</i>	18,2520	365	5,84663	18,2592	19209	6,91981	-
<i>Haloperidol</i>	20,0480	1390	4,96749	18,1223	18184	7,00850	signifikant
<i>Lorazepam</i>	20,2148	3107	5,73126	17,8901	16467	7,03984	signifikant
<i>Melperon</i>	20,7258	53	6,17349	18,2524	19521	6,90201	signifikant
<i>Midazolam</i>	22,1330	3871	6,62166	17,3041	15703	6,62944	signifikant
<i>Mirtazapin</i>	18,0423	182	5,48230	18,2611	19392	6,91322	-
<i>Pipamperon</i>	21,8170	112	4,81081	18,2386	19462	6,90618	signifikant
<i>Promethazin</i>	20,8691	711	4,85259	18,1607	18863	6,94759	signifikant
<i>Risperidon</i>	20,3469	134	5,55450	18,2447	19440	6,90750	signifikant

Tabelle 8 APACHE II Sepsis

	APACHE II Mean mit Medikament	mit N	Standard- abweichung	APACHE II Mean Kontrolle	N	Standard- abweichung	Signifikanz lineare Regression
<i>Gesamt</i>	23,9794	1163	5,75880	21,3795	242	6,70345	signifikant
<i>Antidepressiva</i>	21,7195	110	5,50724	23,6855	1295	6,02816	signifikant
<i>Neuroleptika</i>	22,1580	404	4,80362	24,0860	1001	6,35224	signifikant
<i>Benzodiazepine</i>	24,0449	1132	5,75762	21,4031	273	6,55634	signifikant
<i>Amitriptylin</i>	21,4242	38	5,03980	23,5902	1367	6,02622	signifikant
<i>Citalopram</i>	22,8209	45	6,60492	23,5551	1360	5,99098	-
<i>Clonazepam</i>	25,1247	32	4,75635	23,4945	1373	6,03293	-
<i>Diazepam</i>	23,3349	81	5,18017	23,5437	1324	6,05904	-
<i>Dikaliumclorazepat</i>	21,1490	70	4,82119	23,6566	1335	6,04196	signifikant
<i>Haloperidol</i>	22,0158	268	4,84187	23,8889	1137	6,20226	signifikant
<i>Lorazepam</i>	23,1048	714	5,00608	23,9726	691	6,87225	signifikant
<i>Melperon</i>	25,7675	12	3,72464	23,5124	1393	6,02360	-
<i>Midazolam</i>	24,2599	1028	5,76339	21,5458	377	6,22595	signifikant
<i>Mirtazapin</i>	19,9928	36	4,09535	23,6247	1369	6,02567	signifikant
<i>Pipamperon</i>	22,5163	27	3,67475	23,5515	1378	6,04633	-
<i>Promethazin</i>	22,0014	186	4,47082	23,7651	1219	6,18013	signifikant
<i>Risperidon</i>	21,2373	26	4,15971	23,5749	1379	6,03257	Signifikant

Grau unterlegt: APACHE II Score bei Patienten mit o.g. Medikamenten ist niedriger als in Kontrollgruppe

Der APACHE II Wert verhält sich bei Patienten mit o.g. Medikamenten ähnlich wie die Werte des SOFA Scores.

Es erfolgt wiederum eine Umkehr des Trends von ungünstigen Werten unter Medikamentengabe zu günstigeren Werten bei Sepsiserkrankung bei den Gruppen Antidepressiva und Neuroleptika sowie bei den Einzelpräparaten Amitriptylin, Haloperidol, Lorazepam, Promethazin und Risperidon im Vergleich zur jeweiligen Kontrolle.

Die absoluten Werte liegen auch hier bei Sepsispatienten höher als in der Gesamtpopulation, sowohl mit als auch ohne Medikament.

Inzidenz Sepsis

Berechnung Inzidenz Sepsis (Variante 1)

Es wird die Inzidenz der schweren Sepsis beziehungsweise des septischen Schocks aus den vorliegenden Daten ermittelt. Der erste Ansatz (Variante 1) basiert auf der Standarddefinition einer Inzidenz, der Anzahl der Neuerkrankungen in einer Grundgesamtheit in einem vorgegebenen Zeitraum. Von den 22922 betrachteten Fällen haben 1484 Patienten (6,5%) während ihres Aufenthaltes auf der ITS eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock erlitten.

Insgesamt haben 6759 Patienten von 22922 (29,5%) mindestens eines der betrachteten Medikamente erhalten.

Von der betrachteten Gesamtpopulation bekamen 1,2% eine schwere Sepsis beziehungsweise einen septischen Schock und kein Medikament, 5,3% wurden septisch und erhielten mindestens eines der Medikamente. 24,2% bekamen ein Medikament ohne an Sepsis zu erkranken. Die übrigen 69,3% erhielten weder eines der betrachteten Medikamente, noch erlitten sie eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock (Abbildung 3).

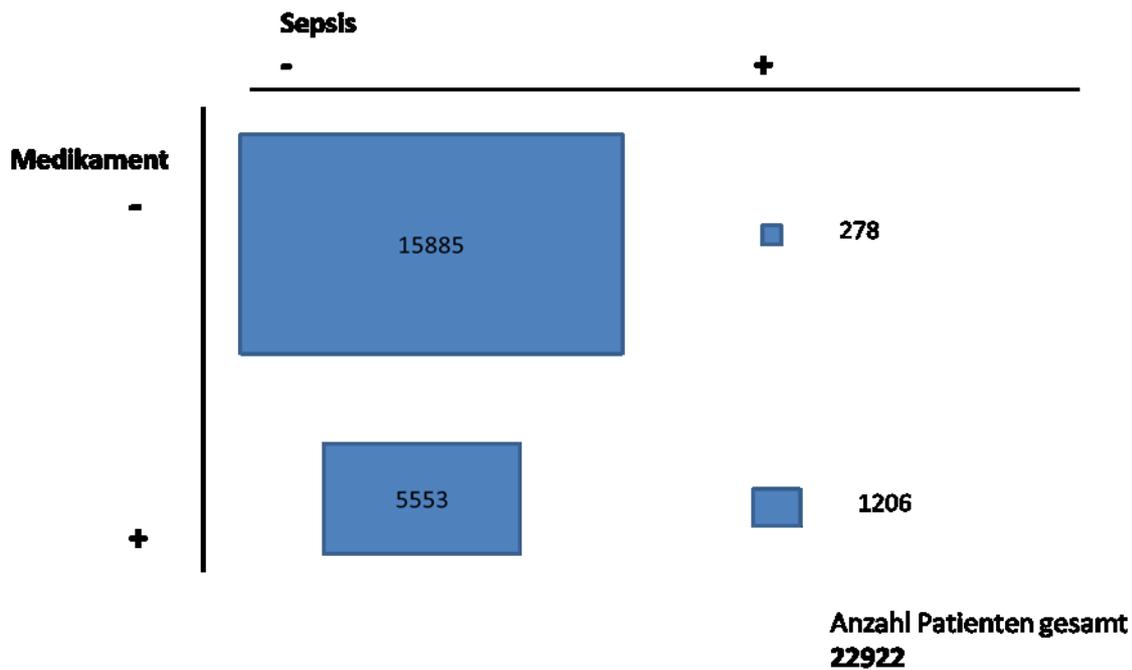


Abbildung 3 Patientenzahl mit Verteilung der Variablen Sepsis ja/nein (+/-) und Medikament ja/nein (+/-) in der Gesamtpopulation

Insgesamt bekamen 1206 von 6759 Patienten (17,8%) mit einem der untersuchten Medikamente eine Sepsis. 278 von 16163 Patienten (1,7%) bekamen eine Sepsis, ohne eines der untersuchten Präparate genommen zu haben.

Aufgeschlüsselt wird die Inzidenz im Folgenden jeweils nach den einzelnen Medikamenten und nach den drei Medikamentengruppen. Es wird die Sepsisinzidenz bei den Patienten bestimmt, die eines der Medikamente erhalten haben. Diese werden einer Kontrollgruppe, welche das jeweilige Medikament nicht erhalten hat, gegenübergestellt. Es wird bei der Betrachtung nicht berücksichtigt, ob die Patienten mehrere der Medikamente einer Gruppe bekommen haben. Die Kontrollgruppe besteht aus allen Patienten, für die das gefragte Kriterium nicht zutrifft. Die untersuchte Gruppe und die Kontrollgruppe ergänzen sich bei allen Betrachtungen zur Gesamtpopulation.

Bei der Auswertung der Inzidenz Sepsis ohne Betrachtung des Diagnosezeitpunktes wird deutlich, dass der Anteil der Patienten, die während ihres ITS-Aufenthaltes eine Sepsis entwickelt haben, bei Medikamentengabe höher ist, im Gegensatz zu den Kontrollen ohne das Medikament.

Der Zusammenhang zwischen den ermittelten Werten der Inzidenz Sepsis und der Medikamentengabe wurde mit Hilfe der binär logistischen Regression auf Signifikanz getestet. Als Maß für die Stärke des Zusammenhangs dient die Odds Ratio (OR) oder Chancenverhältnis.

Gesamt Die Inzidenz der Sepsis ist bei Patienten, welche mindestens eines der Medikamente erhalten haben, signifikant erhöht (OR 12) gegenüber der Kontrollgruppe ohne Medikament.

Gruppen Bei Betrachtung der 3 Medikamentengruppen fällt ebenfalls eine signifikant erhöhte Sepsisinzidenz auf. Bei den Antidepressiva ist die Inzidenz mit Medikament erhöht (OR 3,6), ebenso bei den Neuroleptika (OR 4,8) und bei den Benzodiazepinen (OR 13,1) gegenüber der Kontrolle.

Einzelanalyse Bei Einzelbetrachtung gehen alle Medikamente mit einer signifikant erhöhten Inzidenz einer Sepsis gegenüber der Kontrollgruppe ohne das Medikament einher. Das geringste Odds Ratio betrug für Citalopram OR 3,23 und das größte für Midazolam OR 14,84 (Abbildung 4).

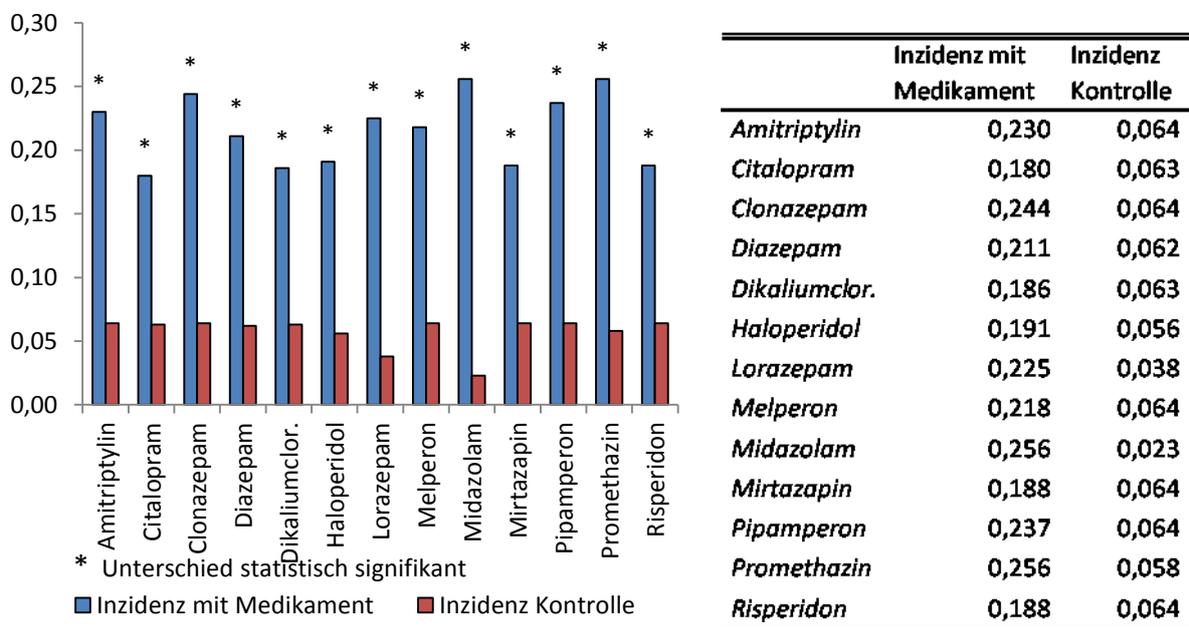


Abbildung 4 Inzidenz 1 - Relative Anzahl der Neuerkrankungen

Berechnung Inzidenz Sepsis nach Medikamentengabe (Variante 2)

Bei dem zweiten Ansatz (Variante 2), die Inzidenz der Sepsis zu bestimmen, wurde der Zeitpunkt der Medikamentengabe berücksichtigt. Es soll ermittelt werden, ob ein Einfluss durch das Präparat auf die Inzidenz der Sepsis vorliegt. Dazu muss das Medikament jedoch vor der Diagnosestellung ‚Sepsis‘ verabreicht worden sein. Hierzu wurden die Inzidenz der Sepsis mit dem Medikament vor Diagnosestellung ‚Sepsis‘ mit allen anderen Patienten, welche das Medikament entweder gar nicht oder erst nach der Diagnosestellung bekommen haben, verglichen. Um den Tag der ersten Medikamentengabe der Kontrollgruppe anzugleichen, sodass die Medikamentengabe zum ungefähr gleichen Zeitpunkt des Aufenthaltes vorgenommen wird wie bei den septischen Patienten, wurde der Tag der ersten Medikamentengabe vor den durchschnittlichen Tag der Diagnosestellung Sepsis gelegt. Bei den Sepsispatienten ist pro Patient die Angabe über den Diagnosezeitpunkt vorhanden. Der

Diagnosezeitpunkt und die Medikamentengabe sind somit variabel und pro Patient einzeln berechnet. Bei den nicht septischen Patienten wurde die Medikamentengabe vor den durchschnittlichen Diagnosetag der Sepsispatienten (Tag 1 im median und Tag 3,71 im Mean) gelegt, sodass die Medikamente durchschnittlich zum gleichen Zeitpunkt verabreicht wurden.

Vor dem Sepsis-Diagnosezeitpunkt haben 2329 Patienten mindestens eines der Medikamente bekommen. Das entspricht 10,2% der Gesamtpopulation (22922).

15,1% (352 von 2329) der Patienten, die eines der Präparate vor der Diagnose Sepsis erhalten haben, bekamen eine Sepsis. Von den Kontrollen, die das Medikament erst nach Diagnose oder gar nicht erhalten haben, bekamen 5,5% (1132 von 20593) der Patienten eine Sepsis.

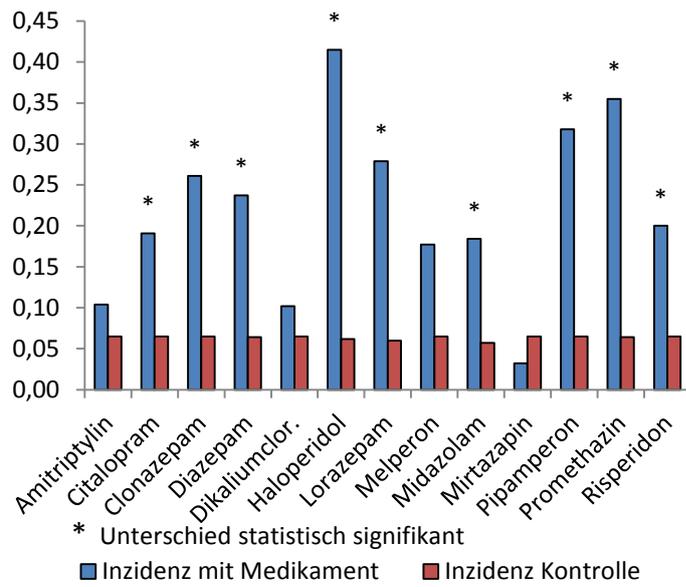
Bei Medikamentengabe vor der Sepsisdiagnose ist die Inzidenz der Sepsis ebenfalls mit Ausnahme von Mirtazapin bei allen Medikamenten gegenüber der Kontrolle (Medikamentengabe zu einem späteren Zeitpunkt oder kein Medikament) erhöht.

Für Variante 2 der Inzidenzbestimmung, bei dem die Medikamentengabe vor der Sepsisdiagnose erfolgt, wurden die Ergebnisse ebenfalls mit Hilfe der binär logistischen Regression auf Signifikanz überprüft.

Gesamt Die Inzidenz von Sepsis bei Medikamentengabe vor Diagnosestellung ist signifikant erhöht gegenüber der Kontrolle (OR 3,0).

Gruppen Bei den Antidepressivagabe gibt es im Vergleich zu den Kontrollen keine signifikanten Unterschiede. Bei der Gabe von Neuroleptika ist die Inzidenz erhöht (OR 7,4) und bei den Benzodiazepinen ist das Risiko, eine Sepsis zu bekommen, ebenfalls höher als bei den Kontrollen (OR 3,3).

Einzelanalyse Bei den folgenden Medikamenten wurde eine signifikant erhöhte Sepsisinzidenz gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt: Citalopram, Clonazepam, Diazepam, Haloperidol, Lorazepam, Midazolam, Pipamperon, Promethazin, Risperidon (Abbildung 5). Die übrigen Medikamente zeigen keinen signifikanten Einfluss auf die Sepsisinzidenz. Melperon weist bei geringer Fallzahl keine signifikanten Veränderungen auf.



	Inzidenz mit Medikament	Inzidenz Kontrolle
<i>Amitriptylin</i>	0,104	0,065
<i>Citalopram</i>	0,191	0,065
<i>Clonazepam</i>	0,261	0,065
<i>Diazepam</i>	0,237	0,064
<i>Dikaliumchlor.</i>	0,102	0,065
<i>Haloperidol</i>	0,415	0,062
<i>Lorazepam</i>	0,279	0,060
<i>Melperon</i>	0,177	0,065
<i>Midazolam</i>	0,184	0,057
<i>Mirtazapin</i>	0,032	0,065
<i>Pipamperon</i>	0,318	0,065
<i>Promethazin</i>	0,355	0,064
<i>Risperidon</i>	0,200	0,065

Abbildung 5 Inzidenz 2 - Anzahl der Neuerkrankungen nach Medikamentengabe

Outcome Gesamt

Bei den Betrachtungen zum Outcome wurde zum einen die Liegedauer der Patienten untersucht, zum anderen die Überlebensrate sowie die Häufigkeit und Dauer der Behandlung der ITS-Patienten mit Nierenersatzverfahren. Zunächst erfolgt die Betrachtung der Gesamtpopulation, die septischen Patienten sind hier inkludiert.

Liegedauer (LOS)

Die Liegedauer der Patienten ist tageweise angegeben. Bei den Auswertungen bezüglich der Liegedauer werden nur die den ITS-Aufenthalt überlebenden Patienten betrachtet (n=21269 Überlebende von 22922 Patienten). Die Mindestaufenthaltsdauer liegt bei einem Tag, maximale Aufenthaltsdauer sind 171 Tage. Im median lagen die Patienten zwei Tage, der arithmetische Mittelwert Mean beträgt 4,32 Tage (SD=7,61). Die Liegedauer ist hier, wie in der Literatur auch allgemein bestätigt, nicht normalverteilt. Daher wird für die Auswertung der Liegedauer bevorzugt der mediane Mittelwert betrachtet. Im Folgenden werden jeweils beide Werte angegeben.

Insgesamt haben die Patienten, die eines der Medikamente erhalten haben, im Median sechs Tage auf der ITS gelegen (n=5591, Mean=10,43, Median=6, min=1, max=171, SD=12,61), ohne eines der Medikamente waren es zwei Tage (n=15678, Mean=2,14, Median=2, min=1, max=35, SD=1,94) unabhängig davon, ob die Patienten eine Sepsis erlitten.

Die Gabe jedes der zu untersuchenden Präparate geht gegenüber der jeweiligen Kontrolle mit einer erhöhten Liegedauer einher. Aufgeschlüsselt nach den einzelnen Präparaten liegen die Medianwerte und die Meanwerte höher als die Liegedauern ohne Medikament.

Gesamt Alle Patienten, die eines der Medikamente erhalten haben, hatten eine statistisch signifikant längere Liegedauer als ihre Kontrolle (Regressionskoeffizient 8,3).

Gruppen Patienten, die mindestens ein Antidepressivum bekamen, haben eine statistisch signifikant längere Liegedauer als ihre Kontrolle (Regressionskoeffizient 9,4), dasselbe gilt für die Medikamentengruppe der Neuroleptika (Regressionskoeffizient 9,2) und der Benzodiazepine (Regressionskoeffizient 9,3).

Einzelanalyse Bei der Einzelauswertung fielen alle Patienten mit einem Präparat mit einer signifikant erhöhten Liegedauer gegenüber Patienten, die das Medikament nicht erhalten hatten, auf (Abbildung 6).

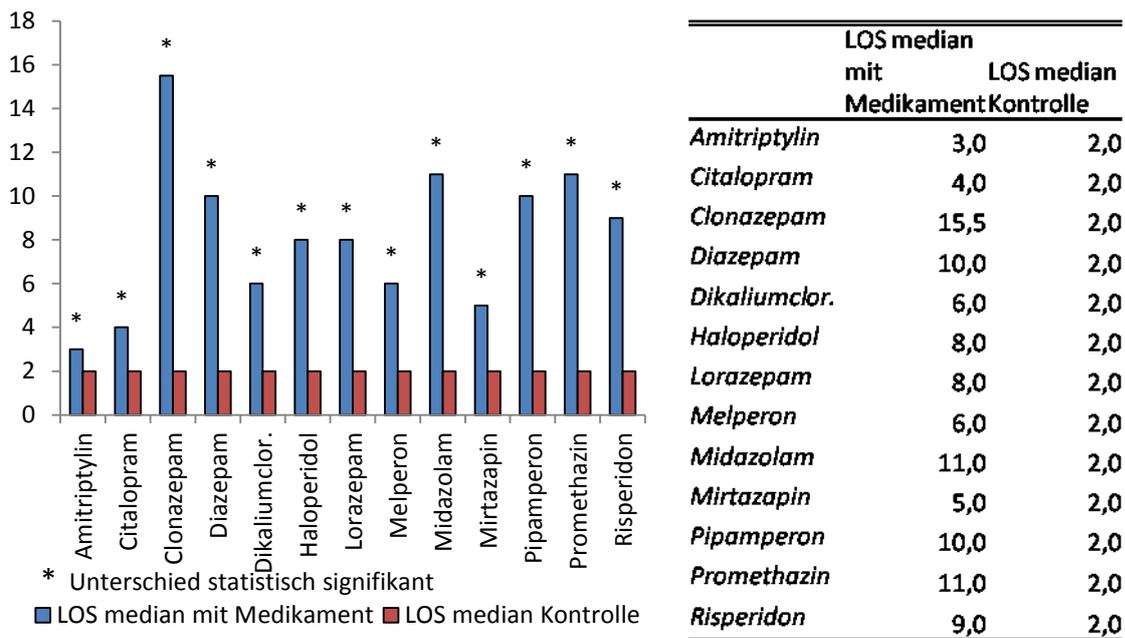


Abbildung 6 LOS in Tagen in der Gesamtpopulation

Überleben

Bei der Bestimmung der absoluten Überlebensrate der betrachteten ITS-Patienten wurden wiederum die Gesamtpopulation ausgewertet und separat nur die Sepsispatienten betrachtet. Das Überleben zeigt im Gegensatz zur Liegedauer und Inzidenz keine einheitlichen Trends sowohl im Vergleich Sepsis zur Gesamtpopulation sowie in den Einzelbetrachtungen der Medikamente. Insgesamt haben von allen 22922 Patienten 21270 (92,8%) überlebt. Bei Sepsis waren es weniger, 1028 von 1484 (69,3%) Patienten.

Mit mindestens einem der Medikamenten überlebten 5591 von 6758 Patienten (82,7%), ohne Medikament waren es 15679 von 16162 Überlebenden (97%).

Statistisch überprüft wurden die absoluten Überlebensraten per binär logistischer Regression.

Gesamt Patienten, welche ein Medikament erhielten, hatten eine statistisch signifikant geringere Überlebensrate, als Patienten ohne Medikament (OR 0,15).

Gruppen Patienten, die Medikamente aus der Gruppe der Antidepressiva, Neuroleptika oder Benzodiazepine erhielten, hatten alle eine statistisch signifikant schlechtere Überlebensrate als ihre Kontrollen ohne Medikament. (OR: Antidepressiva 0,65; Neuroleptika 0,74; Benzodiazepine 0,13).

Einzelanalyse Hier erwiesen sich folgende Präparate als signifikant gegenüber der Kontrolle: Amitriptylin, Citalopram, Clonazepam, Diazepam, Dikaliumclorazepat, Lorazepam, Midazolam und Promethazin (Abbildung 7).

Dabei weist Dikaliumclorazepat als einziges Medikament eine statistisch signifikant bessere Überlebensrate auf. Alle anderen Präparate führen zu einer schlechteren Überlebensrate (Abbildung 7).

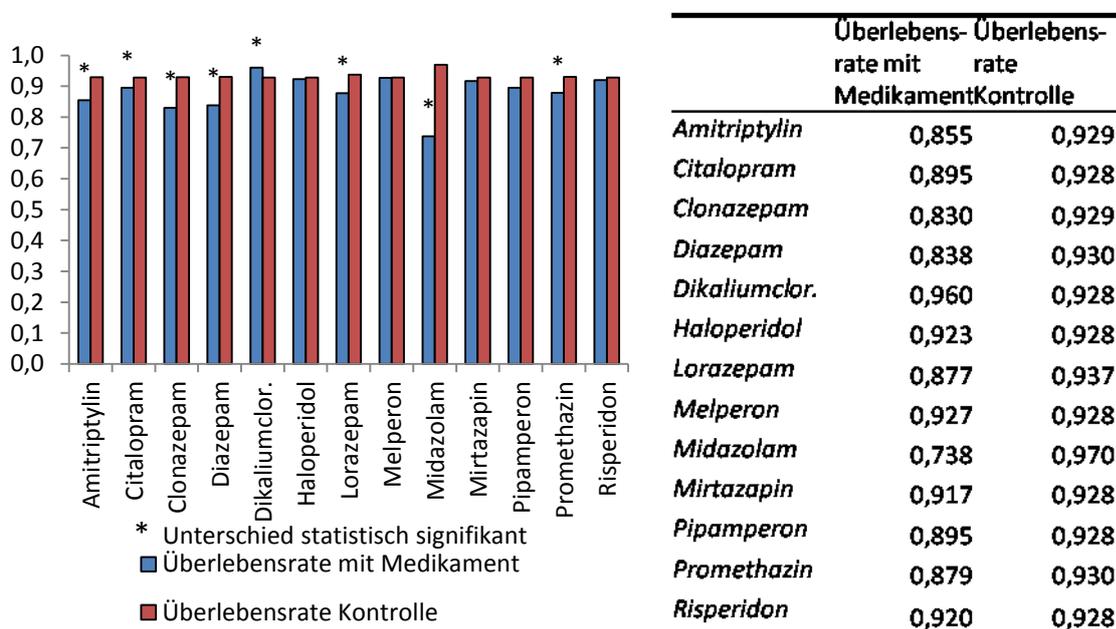


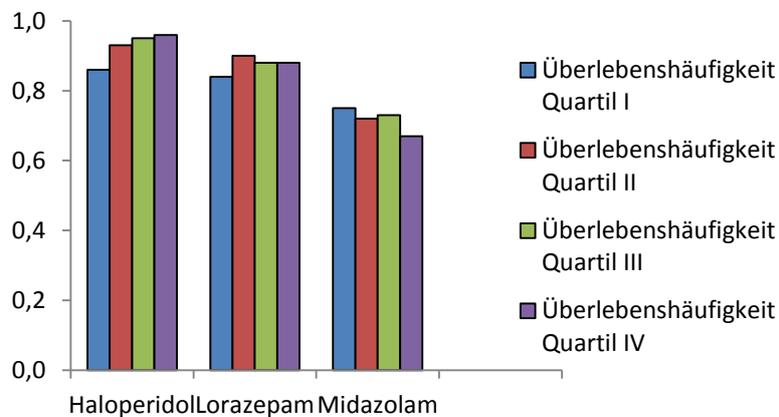
Abbildung 7 Absolute Überlebensrate in der Gesamtpopulation

Überleben nach Quartilen

Ziel dieser Auswertung ist es festzustellen, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Überleben und dem Zeitpunkt des erstmaligen Erhalts eines Medikamentes gibt. Außerdem soll überprüft werden, ob es bei den Sepsispatienten eventuell zu anderen Überlebenshäufigkeiten kommt und somit ein möglicher Einfluss des Medikamentes auf den Krankheitsverlauf der Sepsis vorliegen könnte. Die Aufenthaltsdauer jedes Patienten auf ITS wurde in Quartile aufgeteilt. Es wurde definiert, dass bis 25% der Liegedauer Quartil 1 vorliegt (29,0% der Aufenthaltstage), von 25% bis 50% Quartil 2 (30,3% der Aufenthaltstage), von 50% bis 75% Quartil 3 (20,2% der Aufenthaltstage) und von 75% bis 100% Quartil 4 (20,6% der Aufenthaltstage). Die Häufigkeitsverteilung der Aufenthaltstage auf die Quartile ist uneinheitlich und dezent linksverschoben, das liegt begründet im Mehrauftreten kurzer Liegedauern mit 1 bis 3 Tagen, in denen nur Quartil 1 und 2 in die Betrachtung einfließen. Daher liegen in den ersten beiden Quartilen jeweils circa 30% und in den letzten beiden Quartilen ungefähr 20% der Aufenthaltstage.

Ausgewertet wurden die Überlebenshäufigkeiten in den einzelnen Quartilen mit Hilfe eines Chi²-Tests in einer 2x4 Kreuztabelle (Fishers Exakter Test). Dabei wurde für jedes Medikament einzeln überprüft, ob eine Abhängigkeit der absoluten Überlebensrate vom Quartil vorliegt. Diese Analyse wurde für die Gesamtpopulation und für die Sepsispatienten separat vorgenommen.

In der Gesamtgruppe konnten statistisch signifikante Abhängigkeiten nachgewiesen werden für: Haloperidol (Q1 n=287, Q2 n=509, Q3 n=356, Q4 n=171), Lorazepam (Q1 n=809, Q2 n=1088, Q3=634, Q4 n=338) und Midazolam (Q1 n=1955, Q2 n=704, Q3 n=248, Q4 n=140)(Abbildung 8).



Überlebenshäufigkeit				
	Quartil I	Quartil II	Quartil III	Quartil IV
<i>Haloperidol</i>	0,86	0,93	0,95	0,96
<i>Lorazepam</i>	0,84	0,9	0,88	0,88
<i>Midazolam</i>	0,75	0,72	0,73	0,67

Abbildung 8 Überlebenshäufigkeit nach Quartilen

Nierenersatzverfahren

Hier wurde untersucht, ob ein Einfluss der Medikamentengabe auf das Auftreten eines möglichen Organversagens der Patienten vorliegt. Die Betrachtung des Nierenversagens soll beispielhaft für andere Organversagen als Komplikation des septischen Patienten betrachtet werden. Die relative Dauer des Nierenersatzverfahrens, d. h. wie lange der Patient bezogen auf seine Liegedauer einer Behandlung mit Nierenersatzverfahren unterzogen wurde (Berechnung siehe Methoden speziell - Nierenersatzverfahren) sowie die relative Häufigkeit einer solchen Behandlung in der vorliegenden Patientenpopulation wurden ausgewertet. Daten über die Behandlung mit einem Nierenersatzverfahren liegen nur für die Patienten vom 01.01.2006 bis 01.09.2009 vor.

In der Gesamtpopulation haben 1143 von 14794 Patienten (7,7%) eine Nierenersatzbehandlung erhalten. Unter den septischen Patienten waren 358 von 949 Patienten (37,7%) hinsichtlich einer Nierenersatztherapie behandlungspflichtig.

Ohne eines der Medikamente wurden 224 von 10398 Patienten (2,2%) einer Nierenersatzbehandlung unterzogen und mit Medikament waren es 919 von 4396 Patienten (20,9%).

Die relative Behandlungsdauer mit Nierenersatzverfahren lag im Mittelwert bei 3,04% der Aufenthaltsdauer bei 14794 betrachteten Patienten. Ohne Medikament bekamen die Patienten (n=10398) im Mittel für die Dauer von 0,87% ihres Aufenthaltes eine Nierenersatzbehandlung. Mit mindestens einem der Medikamente (n=4396) liegt die mittlere relative Behandlungsdauer höher, bei 8,18%.

Relative Häufigkeit Nierenersatzverfahren

Bei der Betrachtung der einzelnen Präparate liegt die relative Häufigkeit einer Nierenersatzbehandlung mit dem jeweiligen Medikament immer über der der Kontrolle. Bei den Sepsispatienten liegen die Behandlungshäufigkeiten bei Gabe von Amitriptylin, Haloperidol, Melperon, Mirtazapin und Risperidon unter dem Wert der Kontrolle.

Die statistische Signifikanz der Häufigkeit einer Nierenersatzbehandlung wurde mit binär logistischer Regression getestet.

Gesamt Bei Gabe eines der Medikamente kommt es häufiger zu einer Behandlung mit Nierenersatzverfahren als ohne Medikament (OR 12).

Gruppen Bei Gabe eines Medikamentes aus der Gruppe der Antidepressiva oder der Neuroleptika kommt es häufiger zu einer Nierenersatzbehandlung (OR 3,5) als ohne Medikament. Unter Gabe von Benzodiazepinen ist das Risiko ebenfalls höher, eine Nierenersatzbehandlung zu erhalten (OR 12,5) als ohne Medikament.

Einzelanalyse Die Häufigkeit des Einsatzes eines Nierenersatzverfahrens erwies sich bei Gabe aller Präparate mit Ausnahme von Melperon (nicht signifikant) als signifikant höher gegenüber der Kontrolle (Abbildung 9).

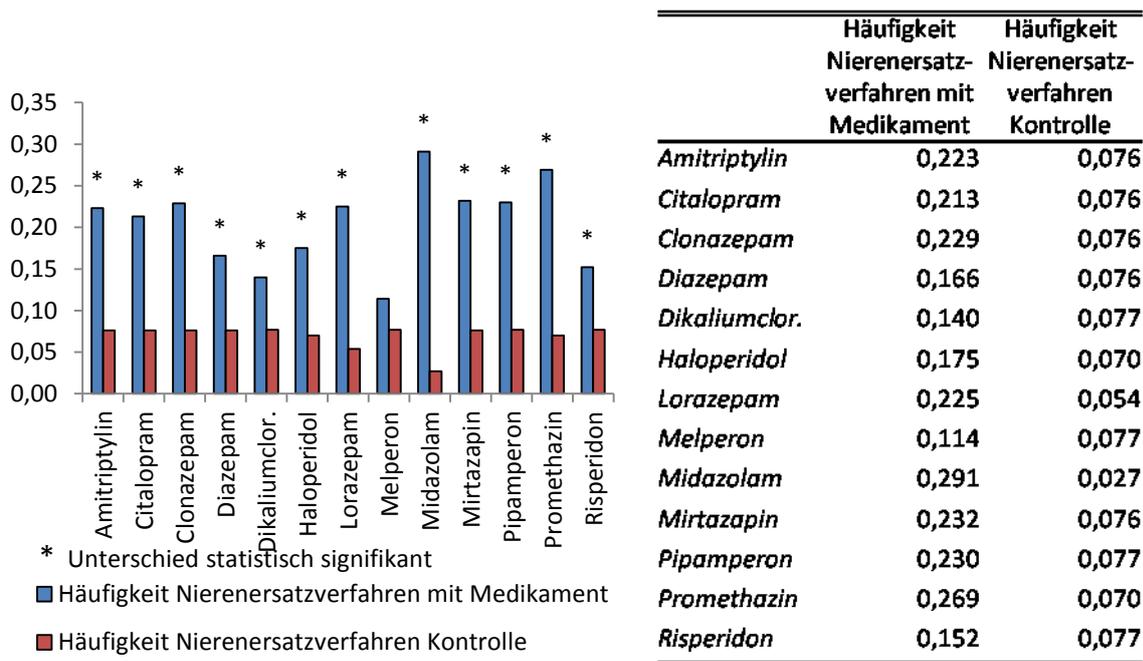


Abbildung 9 Häufigkeit Nierenersatzverfahren in der Gesamtpopulation

Relative Dauer Nierenersatzverfahren

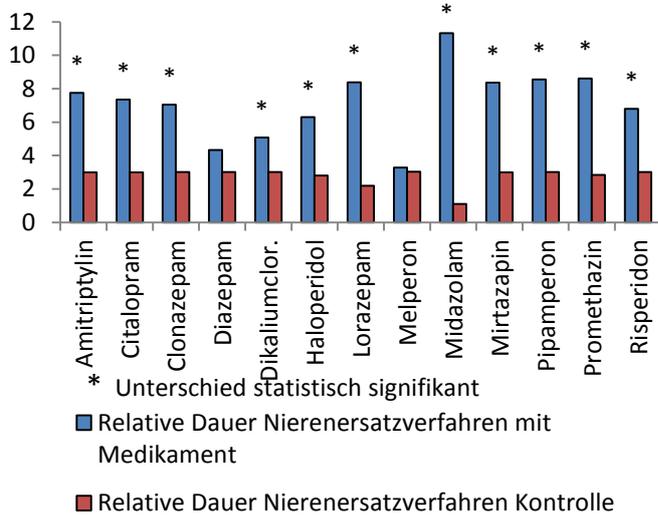
Die relative Dauer eines Nierenersatzverfahrens liegt bei Einzelbetrachtung der Medikamente unter Medikamentengabe immer über dem Wert der Kontrollgruppe auf die Gesamtpopulation bezogen.

Die relative Dauer der Nierenersatzbehandlung, als metrische Variable wurde mit Hilfe linearer Regression auf Signifikanz überprüft.

Gesamt Mit einem der Medikamente war die relative Behandlungsdauer signifikant höher als bei der Kontrollgruppe ohne Medikament (Regressionskoeffizient 7,3).

Gruppen Bei Gabe von Antidepressiva war die relative Behandlungsdauer signifikant höher als bei der Kontrolle (Regressionskoeffizient 4,6). Ebenso signifikant erhöht war die relative Behandlungsdauer mit Nierenersatzverfahren bei Gabe von Neuroleptika (Regressionskoeffizient 4,1) und bei Benzodiazepinen (Regressionskoeffizient 8,1).

Einzelanalyse Bei Betrachtung der relativen Behandlungszeit fällt bei allen Präparaten eine signifikante Erhöhung der relativen Behandlungsdauer gegenüber der Kontrolle auf. Einzige Ausnahmen sind hier Diazepam und Melperon (beide nicht signifikant)(Abbildung 10).



Medikament	Relative Dauer Nierenersatzverfahren mit	Relative Dauer Nierenersatzverfahren Kontrolle
<i>Amitriptylin</i>	7,75	3,00
<i>Citalopram</i>	7,35	2,99
<i>Clonazepam</i>	7,04	3,01
<i>Diazepam</i>	4,34	3,02
<i>Dikaliumchlor.</i>	5,08	3,02
<i>Haloperidol</i>	6,29	2,80
<i>Lorazepam</i>	8,38	2,20
<i>Melperon</i>	3,29	3,04
<i>Midazolam</i>	11,32	1,11
<i>Mirtazapin</i>	8,37	2,99
<i>Pipamperon</i>	8,55	3,01
<i>Promethazin</i>	8,62	2,84
<i>Risperidon</i>	6,80	3,01

Abbildung 10 Relative Dauer Nierenersatzverfahren in der Gesamtpopulation

Outcome Sepsis

In diesem Abschnitt erfolgt die ausschließliche Betrachtung der Gruppe der Sepsispatienten nach den Faktoren des Outcomes aufgeschlüsselt.

Liegedauer (LOS)

Der Signifikanztest (Kolmogorov-Smirnov-Test) ergab, dass durch die Art und Schwere der Erkrankung die Sepsispatienten mit 12 Tagen (Anzahl der Patienten n=1028, Mean=17,42, Median=12, , min=1, max=130, SD=17,99) eine statistisch signifikant höhere Liegedauer als alle anderen Patienten ohne Sepsis mit nur 2 Tagen auf der ITS (n=20241, Mean=3,65, Median=2, min=1, max=171, SD=5,94) aufwiesen.

Bei separater Betrachtung der Sepsispatienten, fällt hier in der Gesamtauswertung ebenfalls eine signifikant längere Liegedauer bei Patienten mit Medikament (n=785, Mean=21,44, Median=17, min=1, max=130; SD=18,74) gegenüber den Patienten ohne Medikament (n=243, Mean=4,4, Median=3, min=1, max=28; SD=3,53) auf. Es bestätigt sich, dass die Patienten mit Sepsis insgesamt eine längere Liegezeit auf der ITS haben.

Gesamt Alle Sepsispatienten, welche eines der Medikamente erhielten, hatten eine statistisch signifikant längere Liegedauer als die Kontrollgruppe, wobei die Medikamentengabe hier einen stärkeren Einfluss im Vergleich zur Gesamtpopulation aufweist (Regressionskoeffizient 17,0).

Gruppen Sepsispatienten, welche ein Antidepressivum erhielten, haben eine statistisch signifikant längere Liegedauer als ihre Kontrollgruppe (Regressionkoeffizient 18,6). Patienten mit Neuroleptika und Benzodiazepinen hatten eine statistisch signifikant höhere Liegedauer als ihre Kontrollen (Neuroleptika Regressionskoeffizient 11,3; Benzodiazepine Regressionskoeffizient 17,6)

Einzelanalyse In der Gruppe der Sepsispatienten liegen die signifikanten Meanwerte der Liegedauer mit Medikament alle über den Kontrollwerten. Bei den Medianwerten trifft diese signifikant längere Liegedauer bis auf Amitriptylin (Medianwert Medikament und Kontrolle sind hier identisch) ebenfalls zu (Abbildung 11).

Die LOS der Sepsispatienten mit Medikament sowie deren Kontrolle ohne Medikament liegen im Mean über den LOS der Gesamtpopulation (Sepsis und Nichtsepsispatienten mit Medikament) und deren Kontrollen (ohne Medikament). Somit liegen Sepsispatienten in jedem Fall länger auf der ITS im Vergleich zur Gesamtpopulation.

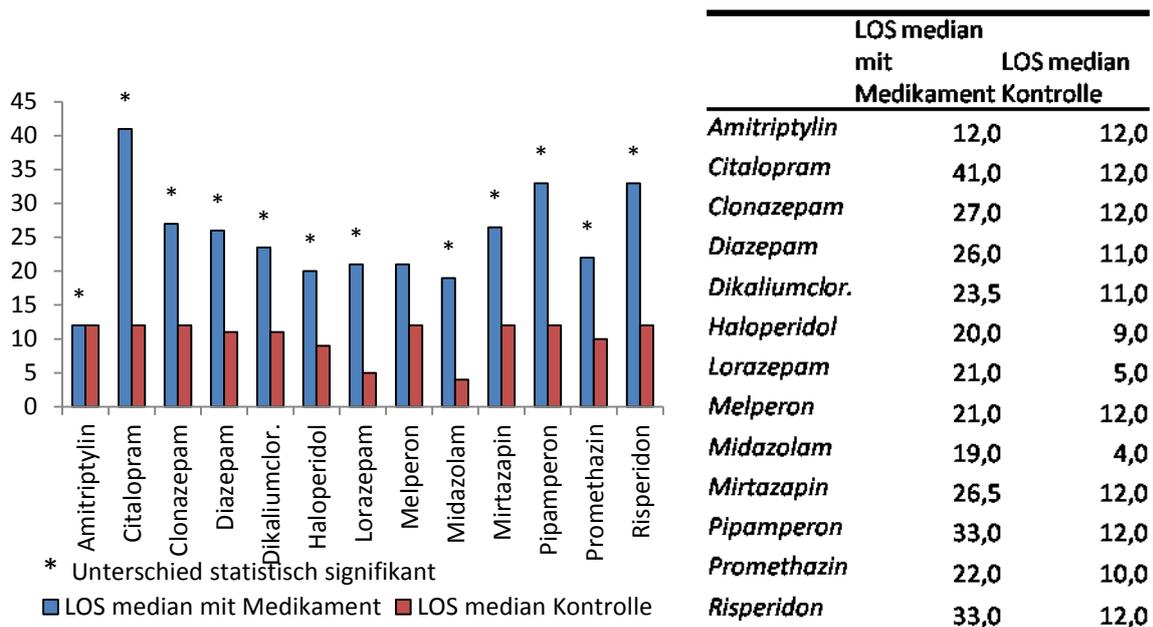


Abbildung 11 LOS in Tagen bei Sepsispatienten

Bestätigt wurde die Signifikanz der erhöhten Liegedauer bei Patienten mit Sepsis für alle Präparate außer Melperon.

Überleben

Bei ausschließlicher Betrachtung der Sepsisfälle überlebten mit mindestens einem der Medikamente in der Sepsis 785 von 1206 Patienten (65,1%). Ohne Medikament überlebten 243 von 278 Sepsispatienten (87,4%).

Obwohl es insgesamt in der Sepsis bei Medikamentengabe zu einer geringeren Überlebensrate kommt, weisen die Einzelanalysen der Präparate mit nur einer Ausnahme (Midazolam) eine höhere Überlebensrate bei Sepsis mit Medikament auf. Dies steht im Gegensatz zum allgemeinen Trend in der Gesamtpopulation, bei der sich Medikamente fast durchweg negativ auf das Überleben auswirken (Ausnahme: Dikaliumclorazepat siehe Abbildung 7).

Statistisch überprüft wurden die absoluten Überlebensraten per binär logistischer Regression.

Gesamt Sepsispatienten, welche eines der Medikamente erhielten, hatten eine statistisch signifikant geringere Überlebensrate als ihre Kontrolle ohne Medikament (OR 0,27).

Gruppen In der Sepsis hatten Patienten mit einem Antidepressiva (OR 1,7) und einem Neuroleptikum (OR 1,8) eine statistisch signifikant höhere Überlebensrate als ohne Medikamentengabe. Bei Gabe eines Benzodiazepin war die Überlebensrate mit Medikament signifikant niedriger (OR 0,3).

Einzelanalyse Auf die Gruppe der Sepsispatienten bezogen, lagen bei folgenden Präparaten signifikante Unterschiede im Überleben im Vergleich zur Kontrollgruppe vor: Dikaliumclorazepat, Haloperidol, Lorazepam, Midazolam, Promethazin und Risperidon (Abbildung 12).

Hierbei konnte sich der Trend auf eine höhere Überlebensrate unter Medikamentengabe bei Sepsispatienten für folgende Präparate bestätigen: Dikaliumclorazepat, Haloperidol, Lorazepam, Promethazin und Risperidon. Eine signifikant niedrigere Überlebensrate fiel unter Gabe von Midazolam auf.

Sepsis

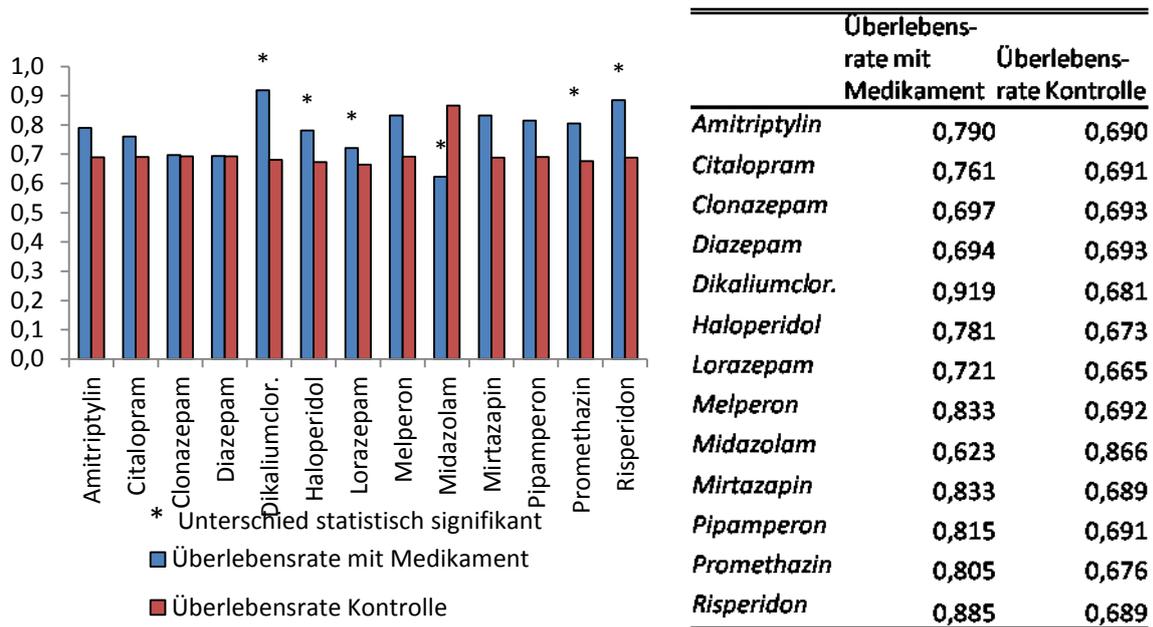
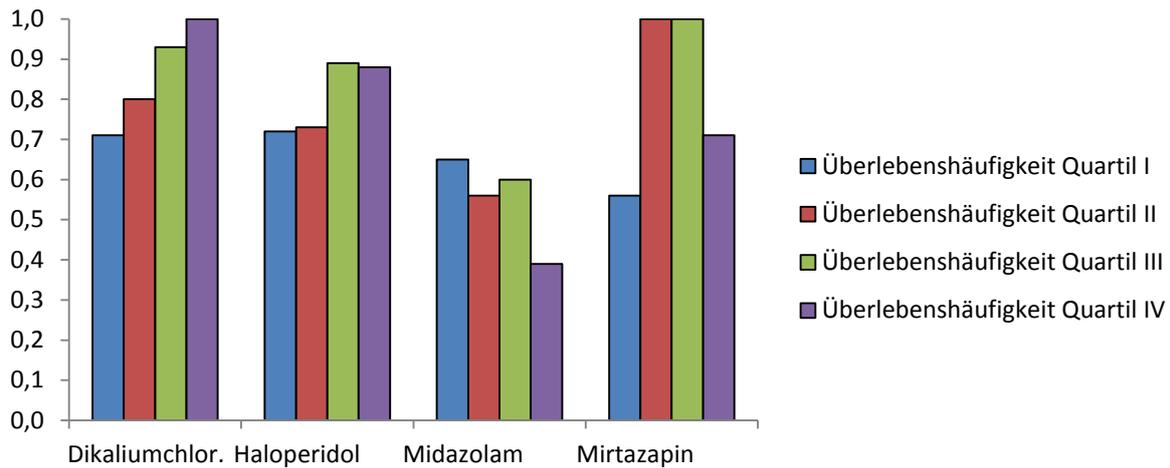


Abbildung 12 Absolute Überlebensrate bei Sepsispatienten

Überleben nach Quartilen

In der Gruppe der Sepsispatienten fiel der Chi²-Test statistisch signifikant aus für Dikaliumclorazepat (Q1 n=5, Q2 n=8, Q3 n=28, Q4 n=27), Haloperidol (Q1 n= 63, Q2 n= 65, Q3 n=50, Q4 n=36), Midazolam (Q1 n=491, Q2=113, Q3= 40, Q4=15) und Mirtazapin (Q1 n=5, Q2 n=6, Q3 n=14, Q4 n=5) (Abbildung 13).



Überlebenshäufigkeit				
	Quartil I	Quartil II	Quartil III	Quartil IV
<i>Dikaliumchlor.</i>	0,71	0,8	0,93	1
<i>Haloperidol</i>	0,72	0,73	0,89	0,88
<i>Midazolam</i>	0,65	0,56	0,6	0,39
<i>Mirtazapin</i>	0,56	1	1	0,71

Abbildung 13 Überlebenshäufigkeit nach Quartilen: Sepsispatienten

Relative Häufigkeit Nierenersatzverfahren

In der Gruppe der Sepsispatienten, welche eines der Medikamente bekamen, haben 337 (43,4%) von 777 Patienten eine Nierenersatzbehandlung erhalten. 21 (12,2%) von 172 der Sepsispatienten ohne eines der Medikamente bekamen ebenfalls eine solche Behandlung.

Mit Sepsis liegt der Mittelwert der Behandlungsdauer bei 13,17% von 949 Patienten.

Sepsispatienten, welche mindestens eines der Medikamente erhielten (n=777), bekamen im Mittel zu 14,95% ihrer Aufenthaltsdauer eine Nierenersatzbehandlung.

Die Kontrollgruppe der Sepsispatienten ohne eines der Medikamente (n=172), bekam im Mittel zu 5,10% ihrer Aufenthaltsdauer eine Behandlung mit einem Nierenersatzverfahren.

Gesamt In der Gruppe der Sepsispatienten kommt es unter Medikamentengabe häufiger zu einer Behandlung mit Nierenersatzverfahren als ohne Medikament (OR 5,5).

Gruppen Unter den Sepsispatienten führt die Gabe von Antidepressiva oder Neuroleptika zu keiner signifikanten Veränderung. Die Gabe von Benzodiazepinen erhöht jedoch das Risiko einer Nierenersatzbehandlung signifikant (OR 5,1).

Einzelanalyse In der Gruppe der Sepsispatienten kommt es bei Gabe von Lorazepam (OR 1,5), Midazolam (OR 4,7) und Promethazin (OR 1,5) zu einer signifikant höheren Rate an Behandlungen gegenüber deren Kontrollgruppen (Abbildung 14).

Sepsis

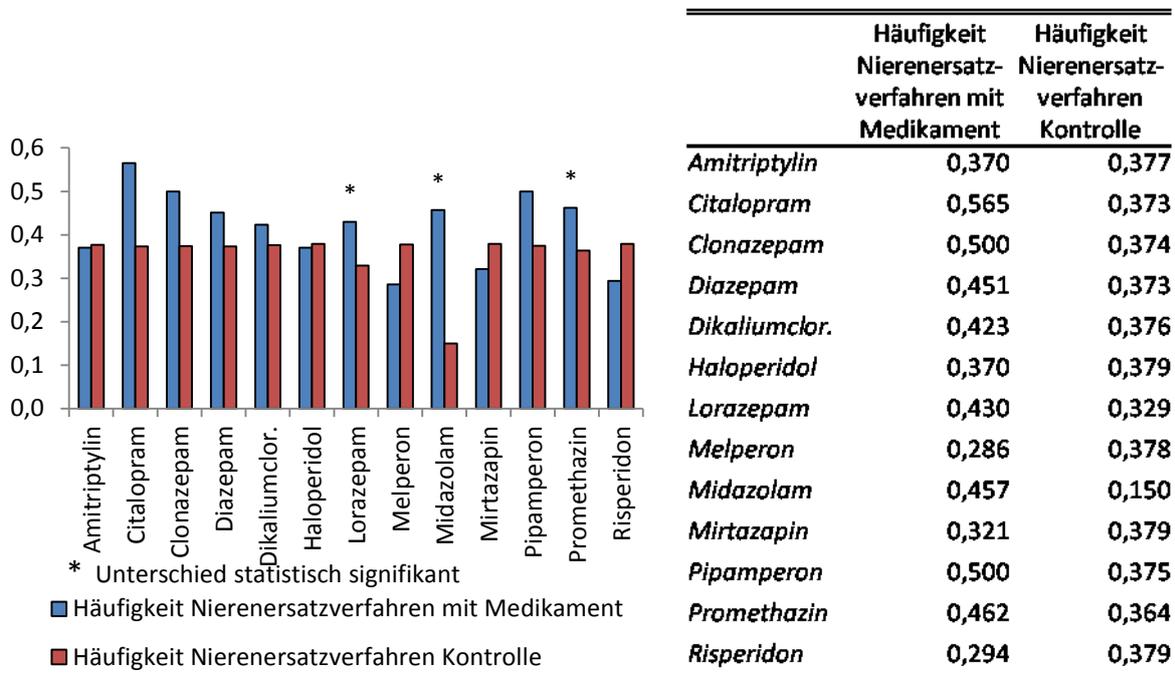


Abbildung 14 Relative Häufigkeit Nierenersatzverfahren bei Sepsispatienten

Relative Dauer Nierenersatzverfahren

Bei Patienten mit einer Sepsis liegt die relative Behandlungsdauer mit Nierenersatzverfahren mit Medikament bei folgenden Präparaten über dem Wert der Kontrollgruppe: Citalopram, Clonazepam, Lorazepam und Midazolam. Die restlichen Präparate führen bei den Sepsispatienten zu einer geringeren Behandlungsdauer.

Die relative Dauer der Nierenersatzbehandlung, als metrische Variable wurde mit Hilfe linearer Regression auf Signifikanz überprüft.

Gesamt In der Gruppe der Sepsispatienten war die relative Behandlungsdauer mit Medikament signifikant höher als bei der Kontrolle (Regressionskoeffizient 9,8).

Gruppen In der Gruppe der Sepsispatienten war die relative Behandlungsdauer bei den Neuroleptika und den Benzodiazepinen statistisch signifikant verändert gegenüber der Kontrolle. Die Gabe von Neuroleptika führte zu einer geringeren relativen Dauer der Nierenersatzbehandlung (Regressionskoeffizient -3,4). Die Benzodiazepingabe führte zu einer Erhöhung der relativen Behandlungsdauer (Regressionskoeffizient 9,2).

Einzelanalyse Bei Sepsis findet sich diese signifikante Erhöhung der Behandlungsdauer bei Midazolam wieder (Abbildung 15).

Sepsis

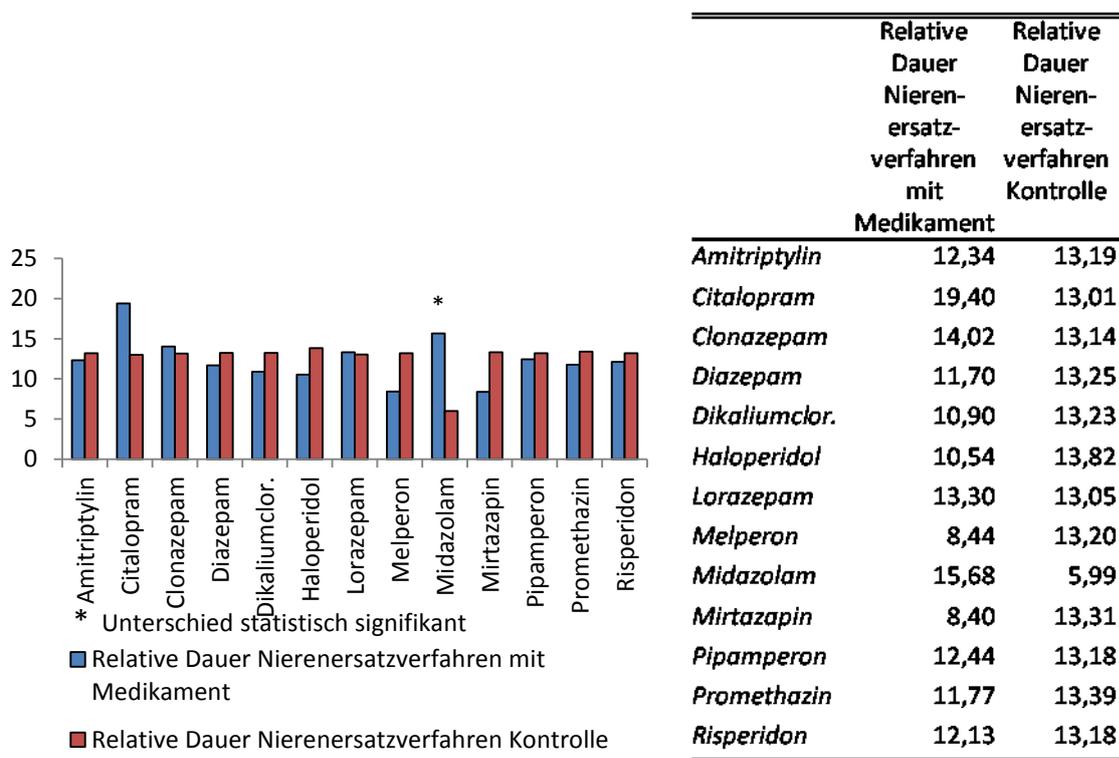


Abbildung 15 Relative Dauer Nierenersatzverfahren bei Sepsispatienten

Der Zusammenhang der Häufigkeit einer Nierenersatzbehandlung und der relativen Dauer einer Nierenersatzbehandlung konnte in der Korrelationsanalyse (siehe Ergebnisse - Medikamentenwirkungsvergleich) bestätigt werden.

In der Gesamtgruppe gleichen sich die Trends bei der Häufigkeit der Nierenersatzbehandlung und der relativen Dauer der Nierenersatzbehandlung. Bei den Sepsispatienten hingegen gibt es bei einigen Medikamenten unterschiedliche Trends.

Ergebniskorrelationen

Bei dieser Auswertung wurde untersucht, ob ein Zusammenhang existiert zwischen den bisher ermittelten Ergebnissen (Inzidenz, LOS, Überleben) und der Restaktivität der SMASE (Kornhuber et al. 2010), bezogen auf den jeweiligen Wirkstoff. Ebenfalls wurden die einzelnen Ergebnisse untereinander verglichen und auf eventuelle Übereinstimmungen bezüglich Trends untersucht. Es wurden in die Betrachtung für alle Medikamente (N=13) die folgenden Einflussfaktoren aufgenommen: die Inzidenz Sepsis Variante 2 (das Medikament wurde vor der Diagnosestellung ‚Sepsis‘ verabreicht), die Liegedauer der Sepsispatienten mit Medikament, die Überlebensrate der Sepsispatienten mit Medikament, die Häufigkeit von Nierenersatzverfahren bei septischen Patienten und die relative Behandlungsdauer mit Nierenersatzverfahren bei Sepsis. Vorgenommen wurden die Vergleiche statistisch durch eine bivariate Korrelation nach Spearman (siehe Material und Methode - Statistische Methoden).

Hierbei ergab sich zwischen der relativen Behandlungsdauer mit Nierenersatzverfahren und der Überlebensrate bei Sepsispatienten eine statistisch signifikante Korrelation (Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient = $-0,586$; sig = $0,035$; N = 13, $p < 0,05$). Die nicht standardisierten Residuen wurden positiv auf Normalverteilung getestet.

Zusätzlich wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Häufigkeit von Nierenersatzverfahren und der relativen Dauer der Nierensatzbehandlung bei Sepsis festgestellt (Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient = $0,73$, sig = $0,005$, N = 13, $p < 0,01$).

Weitere direkte Zusammenhänge oder Einflüsse der Präparate auf das Wirken der SMASE konnten nicht nachgewiesen werden. Es liegen auch keine linearen Zusammenhänge zwischen den einzelnen Faktoren vor. Die Rangfolge der Medikamente bezüglich der betrachteten Faktoren ist nicht einheitlich (Übersicht siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Übersicht SMASE Aktivität vs. Ergebnisse

	Inzidenz		Überlebens -häufigkeit Sepsis	Häufigkeit	Relative	Residual Activity SMASE*
	Sepsis Variante 2	LOS Sepsis Median		Nierenersat zverfahren Sepsis	Dauer Niernersatz- verfahren Sepsis	
<i>Amitriptylin</i>	0,104	12	0,790	0,370	12,34	11,7
<i>Citalopram</i>	0,191	41	0,761	0,565	19,40	79,9
<i>Clonazepam</i>	0,261	27	0,697	0,500	14,02	
<i>Diazepam</i>	0,237	26	0,694	0,451	11,70	
<i>Dikaliumclorazepat</i>	0,102	23,5	0,919	0,423	10,90	
<i>Haloperidol</i>	0,415	20	0,781	0,370	10,54	86,1
<i>Lorazepam</i>	0,279	21	0,721	0,430	13,30	
<i>Melperon</i>	0,177	21	0,833	0,286	8,44	
<i>Midazolam</i>	0,184	19	0,623	0,457	15,68	
<i>Mirtazapin</i>	0,032	26,5	0,833	0,321	8,40	100,2
<i>Pipamperon</i>	0,318	33	0,815	0,500	12,44	113,2

<i>Promethazin</i>	0,355	22	0,805	0,462	11,77	32,2
<i>Risperidon</i>	0,200	33	0,885	0,294	12,13	

*Quelle Prof Kornhuber et al. 2010

Medikamentenwirkungsvergleich

Es wurde ebenfalls mit Hilfe einer bivariaten Rangkorrelation nach Spearman untersucht, ob bestimmte Medikamenteneigenschaften mit zuvor ermittelten Faktoren oder auch untereinander korrelieren. Die Daten sind teils in ordinalen, nominalen oder metrischen Werten angegeben (Tabelle 11).

Tabelle 10 Ausprägung der Medikamenteneigenschaften (Kornhuber et al. 2010, RotelisteOnline 2010, Karow und Lang-Roth 2006)

Meds	Anti-depressive Wirkung	Anti-psychotische Wirkung	Sedierung	SMASE Inhibition	Anti-cholinerge Wirkung	Anti-histaminerge Wirkung
Amitriptylin	+++	-	+++	+	+++	+++
Citalopram	+++	-	-	-	+	-
Clonazepam	-	-	+	-	-	-
Diazepam	-	-	++	-	-	-
Dikaliumclor.	-	-	+	-	-	-
Haloperidol	-	+++	+	-	+	+
Lorazepam	-	-	++	-	-	-
Melperon	-	+	++	-	-	-
Midazolam	-	-	+++	-	-	-
Mirtazapin	+++	-	+	-	-	-
Pipamperon	-	+	+++	-	-	-
Promethazin	-	-	+++	+	++	+++
Risperidon	-	+++	+	-	-	-

Es sind Korrelationen zwischen den drei Medikamentengruppen Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepinen sowie deren möglichen Wirkungen: antidepressiv, antipsychotisch, sedierend, anticholinerg und antihistaminerg untersucht worden (Tabelle 10). Ebenfalls untersucht wurden der Faktor SMASE-Inhibition sowie die Restaktivität der ASM in Prozent. Die Ergebnisse, welche bereits in der Ergebniskorrelationsanalyse (Tabelle 9) getestet wurden, sind ebenfalls nochmal in die Untersuchung mit aufgenommen worden.

Statistisch signifikante Korrelationen konnten festgestellt werden zwischen (Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient in Klammern)

Medikamentenwirkungen:

Antihistaminerge Wirkung - Anticholinerge Wirkung (0,878)

Wirkungen und Ergebnisse:

Überlebensrate Sepsis - Relative Dauer Nierenersatzverfahren (Tabelle 9)(-0,586)

Relative Dauer Nierenersatzverfahren - Häufigkeit Nierenersatzverfahren (Tabelle 9)(0,73)

SMASE:

SMASE Inhibition - Anticholinerge Wirkung (0,767)

SMASE Inhibition - Antihistaminerge Wirkung (0,85)

SMASE Inhibition - Restaktivität ASM (-0,828)

Restaktivität ASM - Anticholinerge Wirkung (-0,971)

Medikamentengruppen und Wechselwirkungen:

Antidepressiva - Antidepressive Wirkung (1,0)

Neuroleptika - Benzodiazepine (-0,625)

Neuroleptika - Antipsychotische Wirkung (0,829)

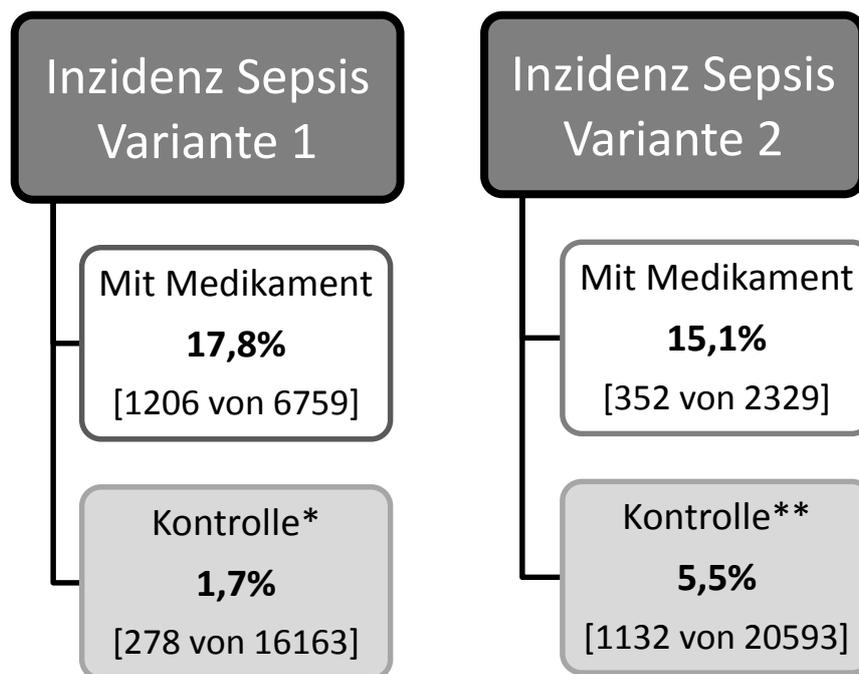
Tabelle 11 Skala der Korrelationsanalysefaktoren

Antidepressiva	ja/nein
Neuroleptika	ja/nein
Benzodiazepin	ja/nein
antidepressiv	0 bis 4 s. Tabelle 10
antipsychotisch	0 bis 4 s. Tabelle 10
Sedierung	0 bis 4 s. Tabelle 10
SMASE Inhibition	ja/nein
anticholinerg	0 bis 4 s. Tabelle 10
antihistaminerg	0 bis 4 s. Tabelle 10
Inzidenz Variante 2	Metrisch
LOS Sepsis Median	Metrisch
Häufigkeit Nierenersatzverfahren Sepsis	Metrisch
SMASE Restaktivität	Metrisch

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Inzidenz einer Sepsis ist sowohl bei den Gesamtanalysen sowie bei der nach Gruppen und Präparaten aufgeschlüsselten Betrachtung unter Medikamentengabe erhöht (Abbildung 4, Abbildung 16). Das Risiko, eine Sepsis zu bekommen, ist bei Gabe von Neuroleptika vor Diagnose (Variante 2, OR 7,4) höher als bei Gabe des Neuroleptikum zu einem beliebigen Zeitpunkt (Variante 1, OR 4,8). Bei den Benzodiazepinen verhält es sich umgekehrt (Vgl. OR Variante 1 OR 13,1 und Variante 2 OR 3,3).

Für neun Präparate ergibt sich sowohl für die Auswertungsvariante 1 als auch für Variante 2 eine signifikant höhere Sepsisinzidenz mit Medikament gegenüber der Kontrollinzidenz. Das betrifft die Präparate Citalopram, Clonazepam, Diazepam, Haloperidol, Lorazepam, Midazolam, Pipamperon, Promethazin und Risperidon.



* kein Medikament erhalten

** Medikament nach Diagnosezeitpunkt Sepsis gegeben oder keines der Medikamente erhalten

Abbildung 16 Vergleich Inzidenz Variante 1 und Variante 2

Vergleich LOS bei Sepsis und in der Gesamtpopulation

Die Liegedauer ist bei Patienten mit Sepsis höher als in der Gesamtpopulation. Es liegen einheitliche Trends vor, sowohl im Vergleich der Gesamtpopulation zur Gruppe der septischen Patienten, als auch im Vergleich der einzelnen Medikamente und der Medikamentengruppen. Einzige Ausnahme ist hier Melperon (in der Sepsisgruppe nicht signifikant).

Die Liegedauer ist bei der Gabe von mindestens einem der Medikamente signifikant erhöht, unabhängig davon, ob der Patient eine Sepsis bekam. Unter den Sepsispatienten führten alle Präparate mit Ausnahme von Melperon zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der LOS. Die Liegedauer ist insgesamt unter Medikamentengabe erhöht.

Die Differenzen der Liegedauern zwischen Patienten mit Medikament und der Kontrollgruppe sind in der Gesamtpopulation bei fast allen Präparaten (außer Clonazepam und Melperon) geringer als bei den Sepsispatienten (Mean Betrachtung), bei Betrachtung des Median ist die Differenz LOS mit und ohne Medikament bei allen Medikamenten außer bei Amitriptylin in der Sepsisgruppe höher als in der Gesamtgruppe (Abbildung 6, Abbildung 11). Daraus lässt sich die Vermutung ableiten, dass der Einfluss der Medikamentengabe auf die Liegedauer bei den Sepsispatienten stärker ausgeprägt ist als in der Gesamtpopulation. Das trifft für die Gabe der folgenden Präparate zu: Amitriptylin (nur im Median), Citalopram, Diazepam, Dikaliumchloracepat, Haloperidol, Lorazepam, Midazolam, Mirtazapin, Pipamperon, Promethazin und Risperidon.

Vergleich Überleben bei Sepsis und in der Gesamtpopulation

Gesamt:

Die Überlebensrate ist geringer mit folgenden Medikamenten: Lorazepam, Midazolam, Amitriptylin, Citalopram, Clonazepam, Diazepam, Promethazin.

Höher ist die Überlebensrate hingegen mit Dikaliumchlorazepat (Abbildung 7).

Sepsis:

Das Überleben ist hier höher mit folgenden Medikamenten: Dikaliumchlorazepat; Haloperidol, Lorazepam, Promethazin, Risperidon (Abbildung 12).

Bei einer Gabe von Midazolam ist die Überlebensrate geringer.

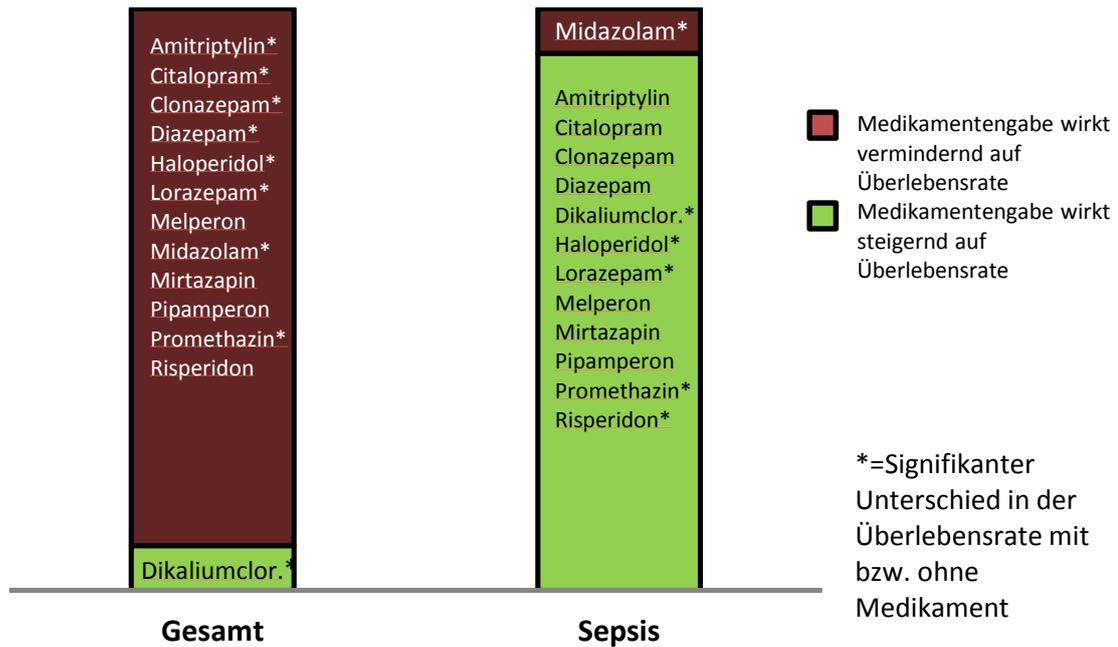


Abbildung 17 Übersicht Einfluss der Medikamentengabe auf die Überlebensrate

Es kommt zu einer signifikanten Umkehr der Medikamenteneinflüsse auf die absolute Überlebensrate der Patienten mit Sepsis im Vergleich zur Gesamtpopulation bei Gabe von Haloperidol, Lorazepam und Promethazin (Abbildung 17).

Die Differenz zwischen den absoluten Überlebensraten der Gesamtpopulation und der Gruppe der Sepsispatienten zeigt auf, dass die absolute Überlebensrate der Sepsispatienten bei den Auswertungen dieser Arbeit in allen Fällen geringer ist als in der Gesamtgruppe.

Überleben nach Quartilen

Es konnten bei dieser Auswertung keine einheitlichen Ergebnisse beziehungsweise Trends festgestellt werden. Die Anzahl der Patienten pro Medikament und im einzelnen Quartil ist sehr gering, sodass hieraus vorerst keine verallgemeinerbaren Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Scores

Medikamente aus der Gruppe der Neuroleptika sowie Haloperidol, Lorazepam und Risperidon weisen bei beiden Scorewerten unter den Sepsiserkrankten eine Verringerung des Krankheitschweregrades im Vergleich zur Kontrolle ohne Medikament auf.

Diskussion

Die Beschreibung der Pathobiologie der Sepsis und die der dazugehörigen Mechanismen sind Gegenstände intensiver aktueller Forschung. Schon die Vielzahl der möglichen zugrundeliegenden Erkrankungen und die unterschiedlichsten Ursachen der Infektion zeigen die Heterogenität des septischen Patienten auf. Die Kette verlängert sich dahingehend auf die therapeutischen Möglichkeiten, welche in großer Bandbreite untersucht werden, jedoch noch lange nicht an ihre Grenzen kommen. Therapieansätze sind in der Sepsis genauso vielfältig, wie das Krankheitsbild der Sepsis selbst. Jede Veränderung im Organismus, die man beim septischen Patienten beobachtet, wird als Möglichkeit genutzt, neue therapeutische Maßnahmen zu etablieren. Wichtig und aktuell bleiben diese Untersuchungen, da die Pathomechanismen in der Sepsis längst nicht zufriedenstellend aufgeklärt werden konnten und die Morbidität wie auch die Mortalität bei steigender Inzidenz nach wie vor sehr hoch sind (Dombrovskiy et al. 2007). Die Therapieoptimierung bleibt eine Herausforderung, jedem neuen Ansatzpunkt wird nachgegangen (Freeman und Natanson 2000).

Neben der in unserem Gesundheitssystem bereits etablierten Standardtherapie des septischen Patienten, hierzu zählen unter anderem die frühzeitige Antibiose und mechanische Beatmung (Dellinger et al. 2013), wurden weitergreifende Therapieansätze untersucht. Die vorliegende Arbeit betrachtet im Schwerpunkt die Beeinflussung der generalisierten Entzündungsreaktion im septischen Organismus. Im Speziellen wird der Fokus auf einen neuen Ansatz der antiinflammatorischen Wirkungsreihe gelegt. Hierbei wird die Therapie des Sepsiskranken mit einigen Antidepressiva und Neuroleptika intensiverer Betrachtungen unterzogen. In der Vergangenheit konnten Desipramin und Fluoxetin als Vertreter dieser Wirkstoffgruppen im Tierversuch deutlich positive Auswirkungen auf die Mortalität septischer Tiere im Mausmodell mit Lipopolysaccharid (LPS) induziertem septischem Schock nachgewiesen werden (Roumestan et al. 2007). Ein Teil antidepressiver und neuroleptischer Wirkstoffe sind zudem funktionelle Inhibitoren der sauren Sphingomyelinase (SMASE), sogenannte FIASMAS (*functional inhibitors of acid sphingomyelinase*) (Kornhuber et al. 2010). Diesen Wirkstoffen konnte ein antiapoptotischer und antientzündlicher Effekt nachgewiesen werden. Sie vermindern die durch Stress induzierte Apoptose und haben damit möglicherweise einen günstigen Einfluss auf den Verlauf einer schweren Sepsis (Kornhuber et al. 2010, Claus et al. 2005). Andererseits konnte der SMASE bei Untersuchungen mit SMASE Knock out Mäusen eine wichtige Rolle in der Frühphase von Infektionen und der Keimabwehr zugeschrieben werden. Diese Tiere zeigten nach der PCI (*peritoneal contamination and infection*) induzierten Sepsis unter anderem eine initial höhere Bakterienlast und gesteigerte Phagozytoseaktivität gegenüber den Kontrollen (Jbeily et al. 2013). In der vorliegenden Arbeit wurden Auswirkungen von antidepressiven und neuroleptischen Wirkstoffen mit zum Teil SMASE hemmenden Eigenschaften sowie der Einfluss von Benzodiazepinen auf den Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock retrospektiv untersucht. Bei allen Ergebnissen wird von einem nachweisbaren Effekt der verabreichten Antidepressiva, Neuroleptika oder

Benzodiazepinen ausgegangen. Worauf die Veränderungen in der Morbidität und Mortalität zurückzuführen sind, beispielsweise durch die direkte Wirkung der verabreichten Medikamente (antiinflammatorisch oder SMASE-inhibierend), bleibt diskutabel. Zum einen kann die Medikamentenwirkung durch Veränderungen im septischen Organismus beeinträchtigt werden. Zum anderen könnten bestehende Diagnosen, aufgrund derer die Medikamente verabreicht werden, das Outcome der Patienten beeinflussen. Direkte und eindeutige Kausalitäten können nicht endgültig nachgewiesen werden. Die meisten hier diskutierten Zusammenhänge geben Anhaltspunkte für weitere Forschung.

Stoffwechselveränderungen in der Sepsis

Im septischen Organismus ist die Verstoffwechslung von Pharmaka beeinträchtigt. Abhängig von chemischen Eigenschaften und beispielsweise einem bereits vorliegenden Organversagen kann das zu einer zu hohen oder zu niedrigen Bioverfügbarkeit und damit veränderten Wirksamkeit des Medikamentes führen. Hierbei spielen die chemischen Eigenschaften des Medikamentes und deren Einfluss auf das Verteilungsvolumen und die Clearance im verarbeitenden Organismus eine wesentliche Rolle (Roberts und Lipman 2009).

Bei oraler Medikamentengabe können im septischen Organismus unter anderem die Hypomobilität des Darmes und der veränderte pH-Wert im Magen-Darm-Trakt zur Beeinflussung der Bioverfügbarkeit führen. Die Clearance der Medikamente wird wiederum im Organversagen zu toxischen oder zu niedrigen Dosen der Wirkstoffe führen (Power et al. 1998). Zudem ändert sich die Funktion von Cytochrom P450 und P-Glycoprotein bei progredienter Leberfunktionsstörung, was zusätzlich Einfluss auf die Clearance hat (Roberts und Hall 2013). Am Tiermodell mit PCI induzierter Sepsis konnte gezeigt werden, dass die Transportkapazität und Ausscheidung organischer Anionen aus Hepatozyten im septischen Organismus herabgesetzt ist. Es kann eine exkretotische Dysfunktion der Leberzellen resultieren und damit zu einer Anreicherung von hepatotoxischen Stoffen kommen (Gonnert et al. 2013). Das Verteilungsvolumen von Medikamenten im septischen Organismus zeigt sich auch verändert. Es wird unter anderem beeinflusst durch veränderte Kapillarpermeabilität, Hypoalbuminämie, Niereninsuffizienz und einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke. Äußere Einflüsse wie mechanische Beatmung, Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine, chirurgische Eingriffe mit Drainagen, großflächige Verbrennungen oder Plasmaaustausch über extrakorporale Systeme führen bei hydrophilen Stoffen zu einer enormen Steigerung des Verteilungsvolumens (Roberts und Lipman 2009). Lipophile Stoffe weisen in der Sepsis ein nahezu konstantes Verteilungsvolumen auf, jedoch ist die Clearance stark durch die Leberfunktion beeinträchtigt und kann daher erhöht oder erniedrigt sein. Hydrophile Stoffe hingegen haben ein höheres Verteilungsvolumen und eine in Abhängigkeit von der Nierenfunktion veränderte Clearance (gesteigert oder vermindert).

Viele Antidepressiva teilen lipophile Eigenschaften. Die funktionelle SMASE-Inhibition durch das Lösen der ASM von der Lysosomenmembran benötigt zunächst die lipophilen Stoffanteile der Pharmaka, damit der intrazelluläre Wirkort erreicht wird (Kornhuber et al. 2010). Für die Gabe lipophiler Stoffe im septischen Geschehen kann eine relative Konstanz im Verteilungsvolumen vermutet werden, jedoch sind hier wiederum die Wirkspiegel anhand der Clearance durch die Leberfunktion stark beeinträchtigt. Interessant wäre, hierfür weitere Korrelationen zwischen Wirksamkeit beziehungsweise dem erzielten Effekt der Medikamente in Abhängigkeit von der verbleibenden Organfunktion zu untersuchen. Aufgrund der vorliegenden Daten beschränkten sich die hiesigen Ausführungen auf die Betrachtung der Nierenfunktion. Dies soll exemplarisch für das generalisierte Organversagen in der Sepsis stehen. Jedoch zeigen schon die Veränderungen der Pharmakokinetik in Abhängigkeit der jeweiligen Organfunktion, dass hier differenzierte Betrachtungen notwendig werden und der Auswertung in der vorliegenden Arbeit Grenzen gesetzt sind.

Die betrachteten Medikamente haben einen besonderen Stellenwert in der Behandlung der schwerkranken Sepsispatienten. Durch die generalisierten Veränderungen im septischen Organismus können sehr viele Medikamente nicht mehr oral verabreicht werden. Auch bedeutet ein septischer Organismus für den behandelnden Mediziner meist das Absetzen aller für die unmittelbare Erhaltung der Vitalfunktionen nicht notwendigen Medikamente, hierzu würden Antidepressiva und Neuroleptika zählen. Antidepressiva und Neuroleptika werden auch in praxi zumeist oral verabreicht, was wiederum vermuten lässt, dass die Patienten, welche in der schweren Sepsis noch solche Zusatzmedikation erhalten, von vornherein eine geringere Morbidität aufweisen, also per se ‚gesünder‘ sind. Das können die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen. Der Trend zeigt, dass Patienten mit Sepsis und Neuroleptika- sowie Antidepressivagabe geringere APACHE II und SOFA Scores aufweisen als die Kontrollen ohne diese Medikation. Zum Aufnahmezeitpunkt haben viele ITS-Patienten, welche zeitpunktunabhängig ein Antidepressivum oder Neuroleptikum erhielten, anhand der gemessenen Scorewerte eine höhere Erkrankungsschwere aufgewiesen als die Kontrollen ohne diese Medikation. Wenn jedoch eine Sepsis vorlag, war die Erkrankungsschwere mit Antidepressiva oder Neuroleptika initial geringer. Es bleibt die Frage nach Ursache und Wirkung offen. Entweder wird der positive Effekt der Medikamentenwirkung auf den septischen Patienten damit bestätigt oder die septischen Patienten, welche noch Antidepressiva oder Neuroleptika oral bekommen, weisen von vornherein einen besseren oder stabileren Gesundheitszustand auf. Möglicherweise liegt zusätzlich bei den Patienten mit Medikamentengabe eine gut therapierte Grunderkrankung vor.

Wirkung von Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepinen im septischen Organismus

Die antiinflammatorische Wirkkomponente von Antidepressiva und deren positive Auswirkungen auf die Mortalität bei Sepsis konnten *in vitro* und im Mausmodell mehrfach bestätigt werden (Roumestan et al. 2007, Claus et al. unveröffentlicht). Die genauen Wirkmechanismen dieser Medikamente auf Entzündungsprozesse im Organismus sind jedoch noch weitgehend ungeklärt. Für Antidepressiva konnte im Speziellen gezeigt werden, dass sie im Mausmodell (LPS-Lipopolysaccharid-induzierte Sepsis) die TNF- α Konzentration im Serum bei Sepsis dosisabhängig senkten und damit die Mortalität der septischen Tiere verringerten. Die Stärke der antiinflammatorischen Reaktion war in etwa mit der von Prednisolon vergleichbar (Roumestan et al. 2007). Zusätzlich konnten Roumestan et al. nachweisen, dass Fluoxetin und Desipramin Einfluss auf periphere Entzündungszellen haben. Eine Fluoxetingabe verringerte die Anzahl von Lymphozyten, Makrophagen, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten ähnlich wie Prednisolon. Desipramingabe beeinflusste nur die Anzahl an Makrophagen und Lymphozyten. Roumestan et al. vermuteten außerdem, dass die antidepressiven Wirkstoffe nicht nur Einfluss auf die peripheren Entzündungszellen besitzen, sondern möglicherweise auch über genetische Transkription die Mediatorenfreisetzung dieser Zellen beeinflussen und darüber einen antiinflammatorischen Effekt erzielen (Roumestan et al. 2007). Somit könnte laut Roumestan et al. die Unterdrückung der Aktivität des Transkriptionsfaktors NF κ B auch für den protektiven Effekt der Antidepressiva im Mausmodell verantwortlich sein. NF κ B transkribiert unter anderem für proinflammatorische Zytokine und hat einen Einfluss auf die Mortalität des septischen Patienten (Siebenlist et al. 1994, Roumestan et al. 2007, Bohrer et al. 1997).

Eine andere Erklärung für die antientzündliche Wirkung von Antidepressiva fußt auf der Grundlage der Depressionsentstehung im Gehirn über die Hypothese der Störung der monoaminigen Neurotransmission beim depressiven Patienten. Dort sehen Roumestan et al. einen weiteren Zusammenhang der Wirkung von antidepressiven Wirkstoffen auf entzündliche Ereignisse. Die Immunaktivierung bei Depression kann möglicherweise mit den Signalstörungen der monoaminigen Neurotransmission begründet werden, da inflammatorische Zytokine die monoaminerge Übertragung modifizieren, die Aktivität präsynaptischer serotonerger Neurone senken und die Serotoninwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt aktivieren. Hierüber könnte die Wirkung der Antidepressiva zumindest teilweise erklärt werden, denn Antidepressiva hemmen die Expression inflammatorischer Zytokine im Gehirn beziehungsweise deren Wirkung (Roumestan et al. 2007).

Die neuroleptischen Wirkstoffe sind hinsichtlich der Wechselwirkung im septischen Organismus in der Literatur längst nicht so intensiv untersucht worden wie die Antidepressiva. Es existieren nur wenige Daten über Einflüsse der Neuroleptika auf den septischen Patienten. In einer Studie fanden Qassem und Milbrandt heraus, dass die Gabe von Haloperidol beim ITS-Patienten weder negative Effekte fördert noch die Anzahl der Tage ohne Delir oder Koma erhöht (Qassem und Milbrandt 2010). Somit wurden bisher für die Gruppe der Neuroleptika

keine allgemeinen Auswirkungen auf den septischen Organismus formuliert. Einige Neuroleptika (u.a. Promethazin) gehören zur Gruppe der FIASMA (funktionelle SMASE Inhibitoren), sie könnten damit über den Weg der SMASE-Hemmung Einfluss auf Entzündungsprozesse und den Sphingolipidstoffwechsel nehmen, welche in der Sepsis eine Rolle spielen.

Die Betrachtung der Benzodiazepine als Vergleichsgruppe lässt aufgrund der bisher in der Literatur vorliegenden Untersuchungen ebenfalls wenige Vermutungen über die Auswirkung auf den Sepsispatienten zu. Benzodiazepine sind häufiger nur als Einmalgabe verabreicht worden, Langzeiteffekte und Latenzwirkungen durch Dauergabe wie bei Antidepressiva haben keine Bedeutung. In einer Studie haben Tekwani et al. die Liegedauer von septischen Patienten mit entweder Etomidat als Allgemeinanästhetika oder Midazolamgabe als Vertreter der Benzodiazepine zur Intubation verglichen. Hierbei gab es keine signifikanten Unterschiede (Tekwani et al. 2010). Es lassen sich anhand der bisher vorliegenden Studien keine allgemeinen Vermutungen für positive oder negative Effekte der Benzodiazepingabe bei Sepsis formulieren.

Nachweis direkte Medikamentenwirkung oder Einfluss durch Diagnose

Mit Hilfe dieser Arbeit ist es gelungen, unterschiedliche Effekte verschiedener Medikamentengaben auf ITS-Patienten nachzuweisen. Eine wesentliche Fragestellung, welche es im Rahmen der Auswertung zu diskutieren gilt, ist, inwiefern die eigentliche Medikamentenwirkung die dargestellten Effekte hervorgerufen hat, oder ob vielmehr die Diagnose, welche sich mit der Gabe eines dieser Medikamente verbindet, diese Auswirkungen bedingt.

Wenn man von entsprechendem off-label-use der Medikamente absieht, ist davon auszugehen, dass die hier untersuchten Präparate aufgrund der in Deutschland zugelassenen Standardindikationen verabreicht wurden. Bei Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepinen zählen dazu u.a. Depression, Angststörungen und Schlafstörungen, auch im Rahmen des ITS-Aufenthaltes entwickelte psychische Störungen und Sedierung beziehungsweise präoperative Vorbereitung (RoteListeOnline 2010). Es ist bereits bekannt, dass verschiedene Erkrankungen und Komorbiditäten einen zusätzlich negativen Einfluss auf den septischen Patienten haben können. Eine Depression besitzt beispielsweise einen aktivierenden Einfluss auf die Stressachse, triggert entzündliche Reaktionen im Körper und induziert die Freisetzung von Mediatoren wie proinflammatorischen Zytokinen und peripheren Stressmarkern ähnlich wie in der Sepsis (Kornhuber et al. 2009). Patienten mit einer Depression haben eine geminderte Stressresistenz und eine erhöhte Infektanfälligkeit. Zusätzlich ist die Wahrscheinlichkeit, depressive Symptome zu entwickeln, beim Sepsispatienten erhöht (Streck et al. 2008). Das spricht insgesamt für eine erhebliche

Potenzierung der negativen Stressauswirkung auf den Organismus, wenn neben einer Sepsis auch eine Depression vorliegt.

Eine Operation oder eine Kurznarkose für kleinere Eingriffe auf der ITS unter Benzodiazepinanwendung führt durch den Eingriff in den Organismus und Gewebeverletzungen ebenfalls zu traumatischen Veränderungen mit einer entsprechenden entzündlichen Reaktion, die über Gewebeschädigung mit Inflammation, Stressaktivierung und schlussendlich einem immunsupprimierten Organismus zu einem erhöhten Sepsisrisiko beziehungsweise zu einer Sepsis mit erhöhter Morbidität und Mortalität führen können (Weigand et al. 2004, Roberts und Lipman 2006). Depression und Angststörungen sowie Narkosevorbereitung und Sedierung vor Operationen beim ITS-Patienten stellen Komorbiditäten dar, die zur Schwächung des septischen Patienten beitragen (Kang et al. 2011, Streck et al. 2008). Die negativen Effekte, die in dieser Arbeit nachgewiesen wurden, könnten somit teilweise auf die Diagnosen der Patienten zurückgeführt werden. Es ist jedoch nicht eindeutig trennbar, ob die negativen Auswirkungen der verabreichten Medikamente, beispielsweise die erhöhte Liegedauer der Patienten, auf die direkte Wirkung der Pharmaka zurückzuführen ist oder ob die Vorschädigung durch bestimmte Krankheitsbilder (zum Beispiel Depression) zu einer Verschlechterung des Outcomes und Verlängerung der Liegezeit auf der ITS führt. Der Nachweis für die genaue Ursache ist hier nicht eindeutig zu erbringen. Hinzu kommt, dass eine Medikamentengabe jeder Art neben den positiven und gewünschten Effekten immer auch eine zusätzliche Belastung für den Organismus darstellt durch die Umsetzung im Stoffwechsel und die Elimination, welche sich in septischer Situation umso erheblicher auswirkt. Die Stressverarbeitung von ITS-Patienten wird häufig ebenfalls negativ beeinflusst. Risikofaktoren für eine PTSD (*posttraumatic stress disorder*) sind eine bereits vor dem ITS-Aufenthalt vorhandene Psychopathologie beispielsweise Depression (Paparrigopoulos et al. 2014), Sedierungen mit Benzodiazepinen während des ITS-Aufenthaltes und psychisch belastende Ereignisse während des ITS-Aufenthaltes (Davydow et al. 2008).

Die Diagnosen, aufgrund derer die hier untersuchten Medikamente verabreicht wurden, geben teilweise Begründungen ab für die erhöhte LOS und erhöhte Inzidenz der Sepsis. Wenn ein Patient unter Depression leidet ist der Organismus anfälliger für das Auftreten von Nebenerkrankungen, Sepsis inkludiert (Streck et al. 2008). Die erhöhte LOS, die Inzidenz oder das häufigere Auftreten des Nierenversagens in der Sepsis kann auch ohne die direkte Medikamentenwirkung und mit den vorliegenden Begleiterkrankungen erklärt werden, wenn zum Beispiel davon ausgegangen wird, dass im septischen Organismus die effektive Wirkung der Medikamente durch Veränderungen in der Pharmakologie minimal wäre. So können auch Begleiterkrankungen allein zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes führen. Um diesen Fehler bei weiteren Untersuchungen auszuräumen, kann zum Beispiel der Wirkspiegel der betrachteten Medikamente bei Patienten bestimmt werden, um zu prüfen, dass die Wirkung der Pharmaka und nicht die der Grunderkrankungen untersucht wird. In weiterführenden

Betrachtungen sollte zusätzlich die Ausprägung bzw. Schwere der Nebenerkrankungen berücksichtigt werden.

Interessant ist die Erklärung des protektiven Effektes unter Medikamentengabe auf die Mortalität des septischen Patienten. Die bessere Überlebensrate bei den Sepsispatienten unter Medikamentengabe lässt sich nicht mit dem Vorhandensein von Komorbiditäten wie Depression oder Angststörungen erklären. Bei allen anderen hier untersuchten Faktoren waren unerwünschte Auswirkungen nachzuweisen. Die Depression als Nebendiagnose hat einen negativen Einfluss auf den Patienten. Als weit verbreitetes Krankheitsbild führt eine Depression zu erhöhter Morbidität und Mortalität, unter anderem durch Komorbiditäten wie der koronaren Herzkrankheit, Osteoporose und Diabetes Mellitus Typ 2 (Krishnan und Nestler 2008). Durch eine Depression werden unter anderem auch Werte oxidativen Stresses im Organismus erhöht (Kornhuber et al. 2009). In Kombination mit der überschießenden Aktivierung des Immunsystems bei septischen Patienten und der deutlich erhöhten Mortalitätsrate dieser Patienten lässt sich die gesteigerte Überlebensrate der Patienten mit antidepressiver Medikation nicht erklären. Hier scheint die Wirkung der Medikamente für die nachweisbar positiven Auswirkungen auf das Outcome dieser Patientenpopulation verantwortlich zu sein. Der positive Effekt auf die Überlebensrate tritt allerdings nur bei septischen Patienten auf. Andere ITS-Patienten haben Nachteile unter dieser Medikation. Das könnte sowohl an der zusätzlichen Belastung der Medikation für den Organismus im Allgemeinen oder an der Diagnose aufgrund derer die Medikamente zusätzlich nötig waren, liegen.

Die Verabreichung von Antidepressiva und Neuroleptika führen zu einer höheren Überlebensrate in der Sepsis. Benzodiazepine zeigen als Gruppe insgesamt in unserer Untersuchung negative Auswirkungen auf das Überleben beim Sepsispatienten. Jedoch gibt es bei der Betrachtung der einzelnen Wirkstoffe auch bei Benzodiazepinen eine Umkehr zu höheren Überlebensraten beim Sepsispatienten. Die unterschiedlichen Wirkungen der Gruppen können womöglich auf die verschiedenen Wirkweisen der Medikamente und die anderen Indikationen zurückgeführt werden. Antidepressiva und Neuroleptika werden häufig über einen längeren Zeitraum verabreicht und besitzen Langzeiteffekte und Latenzwirkungen durch langsame Kumulation der Stoffe in den Zellkompartimenten und Anpassung neurophysiologischer Systeme und Regelkreise (Karow und Lang-Roth 2006, Kornhuber et al. 2009). Für Benzodiazepine gibt es bisher keinen Nachweis für einen Langzeiteffekt. Da Benzodiazepine häufig als Prämedikation oder zur Einleitung einer Kurznarkose gegeben werden, sind viele der Medikamente auch nur einmalig verabreicht worden. Späteeffekte bei Benzodiazepingabe sind nicht bekannt. Nun konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass auch Wirkstoffe aus der Gruppe der Benzodiazepine eine möglicherweise antiinflammatorische Wirkweise aufzeigen oder einen Benefit für septische Patienten haben.

Einfluss der SMASE-Hemmung

Antientzündliche Therapieansätze in der Sepsis zeigen bisher mäßigen Erfolg. Ein nachweisbarer positiver Effekt auf die Mortalität in der Sepsis durch Therapie über einen antiinflammatorischen Angriffspunkt konnte trotzdem schon mehrfach bestätigt werden. Jedoch sind die Effekte bisher nur im Tierversuch nachgewiesen (Roumestan et al. 2007, Claus et al. unveröffentlicht). Die Vermutungen über die Veränderungen im Sphingolipidstoffwechsel sind dahingehend interessant, dass sie einen bisher wenig untersuchten Weg der Entzündungshemmung im septischen Organismus beschreiben und damit möglicherweise neue therapeutische Optionen eröffnen.

Die SMASE als Schlüsselenzym des Sphingolipidstoffwechsels zeigt in vielen unterschiedlichen Organen und krankheitsbedingten Veränderungen im Organismus veränderte Aktivität (Smith und Schuchman 2008). Sie ist unter anderem in ihrer ungebundenen Form bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erhöht und es wird vermutet dass sie einen Einfluss auf die Bildung von Arteriosklerose hat (Doehner et al. 2007). Zudem konnten Assoziationen der SMASE mit Diabetes mellitus Typ 2 in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden. Hier wurde unter anderem eine erhöhte Konzentration der freien, zinkabhängigen SMASE bei Diabetespatienten gefunden (Straczkowski et al. 2007, Gorska et al. 2003). Beim sepsiskranken Patienten konnte die Aktivität des ASM-Gen-codierten, ungebundenen Enzyms pSMPD1 im Plasma in erhöhter Konzentration gefunden werden (Claus et al. 2005).

Kornhuber et al. betrachteten die Einflüsse von SMASE bei Entzündung und Depression, um die Wirkung der SMASE-Hemmstoffe zu verdeutlichen. Eine erhöhte SMASE-Aktivität wie sie bei Depression und Sepsis nachgewiesen werden konnte, führt über den Ceramidpathway zu erhöhten Werten von oxidativem Stress, IL-1 β -Freisetzung, Beeinflussung synaptischer Transmission, einer Erhöhung der Serotoninaufnahme durch Dopamintransporter und adrenocorticaler Aktivierung der Stressachse (Kornhuber et al. 2009, Claus et al. 2005).

Die Hemmung des Enzyms SMASE durch entsprechende Wirkstoffe konnte im Tierversuch als erfolgreiche Strategie eingesetzt werden um die Mortalität des sepsiskranken Tieres zu senken (Claus et al. 2005, Roumestan et al. 2007). Hierbei wurden Dosen verwandt, die ungefähr den Dosen beim Menschen unter antidepressiver Therapie entsprechen sollten. Fraglich bleibt, ob es reicht die ‚äquivalente‘ Dosis zu verwenden, um die gleichen Effekte zu erzielen. Es wird an der Optimierung der Tiermodelle gearbeitet, da nicht alle Effekte genauso auf den Menschen übertragen werden können und die Bestätigung der Ergebnisse im Mausmodell beim Menschen in vivo oft nicht erfolgt. Ursachen hierfür werden bei der Sepsis unter anderem gesehen in der Heterogenität der Sepsis beim Menschen, begründet durch die Vielfalt an einwirkenden Faktoren wie unterschiedliche Ursachen von Sepsis und die Vielzahl an Komorbiditäten (Freeman und Natanson 2000).

Obwohl nach wie vor nicht nachgewiesen ist, dass die Dosis, welche im Tierversuch zu SMASE inhibierenden Effekten führt, auf den Patienten übertragbar ist, beziehungsweise in vivo eine

adäquate Reaktion hervorrufen kann, kommt es laut unseren Ergebnissen zu positiven Auswirkungen auf die Mortalität beim septischen Patienten durch die Medikamentenwirkung. Es scheint also eine ausreichend hohe Wirkdosis bei den ITS-Patienten vorhanden zu sein, um einen Effekt zu erzielen, jedoch wird die Ursache des Effektes hierdurch nicht zufriedenstellend erklärt. Für die Bestätigung der Beeinflussung durch die SMASE-Inhibition müssten dosisabhängige Effekte nachzuweisen sein. Im Tiermodell wurden die Auswirkungen damit unterlegt (Roumestan et al. 2007). Retrospektiv war es in dieser Arbeit aufgrund zu geringer Fallzahlen bei Betrachtung einzelner Präparate nicht möglich, dosisabhängig Effekte der SMASE inhibierenden Medikation zu betrachten. Weiterführende Untersuchungen sollten die Konzentration- oder Wirkspiegelbestimmung der untersuchten Medikamente im Organismus mit einschließen.

Das Nierenversagen beziehungsweise dessen Therapie steht in den Auswertungen dieser Arbeit exemplarisch für die Entwicklung eines Organversagens im septischen Organismus und der damit erhöhten Morbidität. Es kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass die Wirkung der unterschiedlichen Pharmaka bei entsprechendem Organversagen identisch ausfällt. Wie zuvor erwähnt, gibt es Unterschiede der Beeinflussung der Medikamentenwirkung in Abhängigkeit von der chemischen Zusammensetzung des Stoffes und damit Veränderungen in der Pharmakokinetik. Ein akutes oder chronisches Leberversagen bzw. Nierenversagen können dabei sehr unterschiedlichen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit der untersuchten Wirkstoffe aufzeigen. Zudem können, wie im Folgenden erläutert, beispielsweise Stoffe, welche die SMASE inhibieren auch einen möglicherweise günstigen Einfluss auf das chronische Leberversagen nehmen.

Anna Moles konnte gemeinsam mit ihren Mitarbeitern einen Einfluss der SMASE auf die Entwicklung einer Leberzirrhose feststellen. Sie beschreibt die Möglichkeit über SMASE hemmende Mechanismen die SMASE-Aktivität in Hepatozyten zu verringern und damit die hepatozelluläre Zellschädigung einzudämmen. Zum zweiten beeinflusst die SMASE-Hemmung die Aktivierung der hepatischen Sternzellen (Itozellen) und verringert damit die Entstehung einer Leberzirrhose. Das würde zusätzlich zur entzündungshemmenden Wirkung der SMASE-Inhibitoren gerade auch in der Sepsis einen weiteren protektiven Effekt bringen (Moles et al. 2010).

Amitriptylin und Promethazin sind SMASE inhibierende Stoffe. Für diese beiden Stoffe wurde von Kornhuber et al. gezeigt, dass sie über die Hemmung der sauren Sphingomyelinase Veränderungen im Ceramidstoffwechsel hervorrufen, über die auch eine antiinflammatorische Wirkung begründbar ist. Dass ein positiver Effekt auf die Überlebensrate septischer Patienten nachweisbar ist, gibt jedoch keinen eindeutigen Hinweis, worauf diese Wirkung zurückzuführen ist.

Der protektive Effekt der Medikamentengabe auf die Überlebensrate der Sepsispatienten lässt sich nicht ausschließlich auf die Hemmung der SMASE reduzieren, da nachweislich nur zwei (Amitriptylin und Promethazin) der hier untersuchten 13 Stoffe die SMASE funktionell

inhibieren, die Effekte aber bei mehreren Präparaten nachweisbar waren. Möglicherweise kann ein anderer Einfluss, der nicht ausschließlich mit der SMASE Hemmung zusammenhängt, aber trotzdem den Ceramidstoffwechsel oder eben die generelle Endzündungskaskade beeinflusst, identifiziert werden. Auch hier werden differenzierende Betrachtungen von SMASE inhibierenden Stoffen und nicht SMASE inhibierenden Stoffen hilfreich sein.

Anticholinerge und antihistaminerge Wirkung (Korrelationen)

Die Korrelationsanalysen zeigen in dieser Arbeit Zusammenhänge zwischen der SMASE-Inhibition beziehungsweise der Restaktivität der ASM und der anticholinergen sowie antihistaminergen Wirkung der untersuchten Medikamente. Eine stärkere SMASE-Hemmung korreliert positiv mit der anticholinergen und antihistaminergen Wirkung der Medikamente. Für die cholinergen Wirkmechanismen auf Entzündungsreaktionen existieren bereits verschiedene Untersuchungen. Allgemein kann formuliert werden, dass die Aktivierung cholinergischer Mechanismen zu einer Entzündungshemmung führt. Bernik et al. fanden heraus, dass die Synthese von TNF- α über eine Vagusstimulation gehemmt wird. Das bedeutet, dass damit die systemische Entzündungsantwort auf einen Endotoxinschock eingedämmt werden kann (Bernik et al. 2002). Czura et al. konnten zeigen, dass der neurale cholinerge Mechanismus („cholinerge antiinflammatoric pathway“) direkt die systemische proinflammatorische Zytokinantwort auf Endotoxin und entzündliche Stimuli reguliert (Czura et al. 2003). Außerdem wird die Synthese proinflammatorischer Zytokine (TNF- α , IL1- β , IL-6, IL-18) durch Stimulation von $\alpha 7$ nicotinergen Acetylcholinrezeptoren auf monozytären Zellen und Makrophagen herunter reguliert. Die Aktivierung des cholinergen Weges im ZNS spielt eine wichtige Rolle bei der Moderation von Entzündungsprozessen (Sapronov et al. 2010). Die anticholinerge Wirkung der untersuchten Medikamente hat somit einen eher ungewollten Effekt. Die überschießende Immunantwort mit proinflammatorischer Zytokinausschüttung wird durch cholinerge Aktivität eingedämmt. Die Medikamente hemmen diesen gewünschten Effekt.

Die antihistaminerge Wirkung auf entzündliche Geschehen führte bei reinen antihistaminen Wirkstoffen, von Metz et al. untersucht, zu eher negativen Auswirkungen auf Patienten mit schweren bakteriellen Infektionen (Metz et al. 2011).

Dass die anticholinerge und antihistaminerge Wirkung der Medikamente mit der SMASE-Hemmung in den Korrelationsanalysen einen statistisch signifikanten gleichgerichteten Zusammenhang zeigen, würde wieder die Theorie der SMASE-Inhibition als Erklärung für die positiven Effekte der Medikamentengabe auf den septischen Patienten in den Vordergrund stellen. Dies um so mehr, da anticholinerge und antihistaminerge Effekte laut Literatur eher zur Ausbreitung der entzündlichen Reaktionen und damit zur Verschlechterung der Überlebensrate führen würde, wir aber eine Verbesserung nachweisen konnten.

Um konkrete Aussagen über die Zusammenhänge der anticholinergen, antihistaminergen und SMASE inhibierenden Wirkungen treffen zu können, sind differenziertere Betrachtungen notwendig. Die hiesigen Auswertungen zeigen keine eindeutigen Abhängigkeiten und Zusammenhänge. Die dahinterstehenden Wirkungen auf den septischen Organismus sind zu komplex und miteinander verwoben, um einzelne Kausalitäten zu begründen.

Zusammenfassende Darstellung

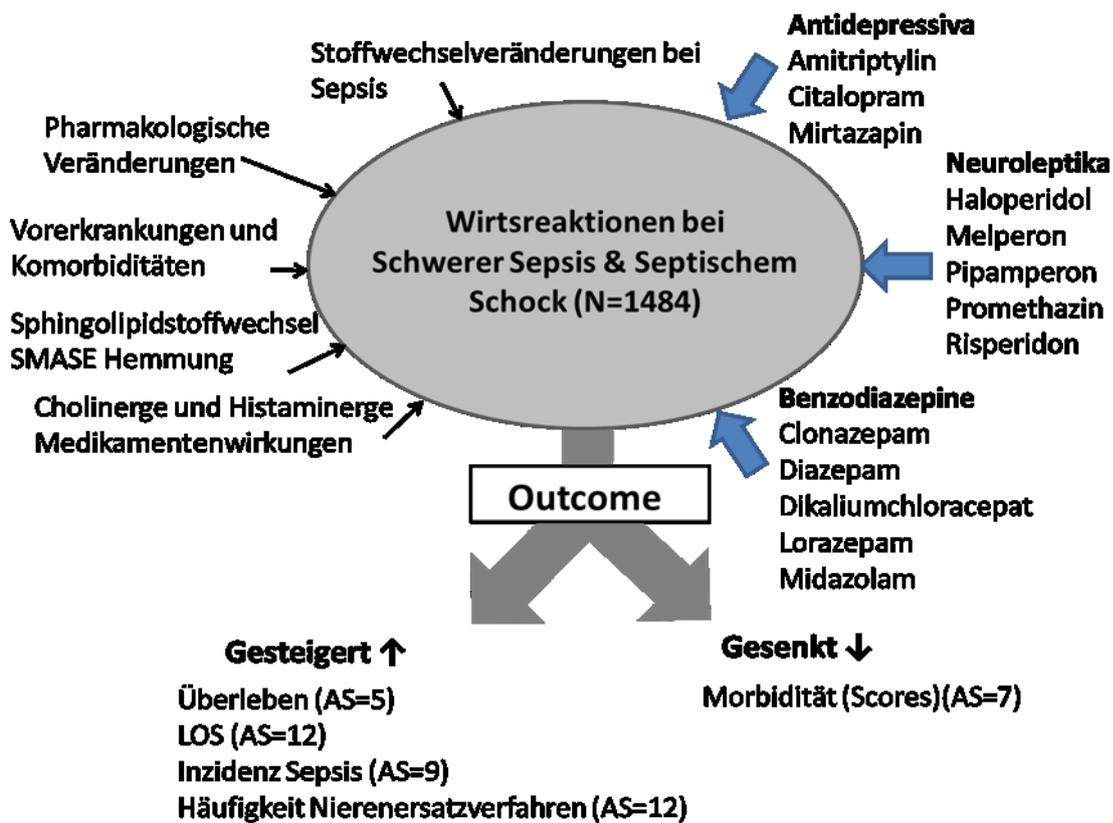


Abbildung 18 Zusammenfassende Darstellung von Einflussfaktoren und Auswirkungen auf das Outcome bei Verabreichung von Psychopharmaka (AS – Anzahl der verabreichten Arzneistoffe mit statistisch signifikanter Wirkung; N - Anzahl an Patienten mit schwerer Sepsis und Septischem Schock)

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Medikamente aus der Gruppe der Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepine den Verlauf einer generalisierten Entzündungsreaktion im menschlichen Körper beeinflussen (Abbildung 18).

Die Morbidität des ITS-Patienten unter Gabe bestimmter Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepine zeigt sich retrospektiv erhöht (d.h. längere Liegedauer, höhere Sepsisinzidenz). Dieser Effekt wird bestätigt durch die gesteigerte Rate an Therapie von Organversagen (hier am Beispiel Nierenversagen gezeigt) unter Medikamentengabe.

Die Überlebensrate des septischen ITS-Patienten unter Gabe bestimmter Antidepressiva, Neuroleptika oder Benzodiazepinen (Dikaliumclorazepat, Haloperidol, Lorazepam, Promethazin, Risperidon) ist höher als in der Vergleichspopulation.

Gründe für den einseitigen protektiven Effekt liegen unter anderem in den komplexen Wirkungen der SMASE im septischen Organismus auf den Sphingolipidstoffwechsel und konnten in der Literatur auch in diesem Sinne bestätigt werden. Andere Medikamentenwirkungen erklären bisher eher die erhöhte Morbidität.

Die Diskussion zeigt, dass der nachgewiesene positive Einfluss auf die Mortalität der septischen Patienten unter Medikamentengabe sich nicht ohne weiteres auf einen bestimmten, bisher bekannten Wirkmechanismus oder zugrundeliegende Diagnosen zurückführen lässt. Die Vermutung liegt nahe, dass mehrere Einflüsse hierbei eine Rolle spielen und die Erklärung nicht über einen einzelnen Effekt wie die SMASE-Inhibition mit Einfluss auf den Sphingolipidstoffwechsel oder anticholinerge Wirkmechanismen erfolgen kann. Interessant wäre, die einzelnen Stoffe ob ihrer Eigenschaften separat zu untersuchen und damit konkretere Vermutungen über ihren Einfluss auf eine Sepsis zu gewinnen. Die Sepsistherapie bleibt nach wie vor eine Herausforderung, ein weites Feld.

Diskussion der Methode

Bei der hier vorliegenden retrospektiven Studie handelt es sich um eine monozentrische Studie. Alle erhobenen Daten stammen aus dem UKJ. Es wird vorgeschlagen, zur Betrachtung weiterer Präparate aus den 3 betrachteten Medikamentengruppen und weiterer SMASE-Inhibitoren sowie zum Abgleich der uns vorliegenden Ergebnisse eine Datenerhebung an mehreren Kliniken unter vergleichbaren Bedingungen durchzuführen.

Die hier vorliegende Datenerhebung erfolgte aus vollständig vorliegenden Daten der Patienten mit Aufenthalt auf der ITS im Zeitraum von Anfang 2004 bis Ende 2009. Die Auswahl der Gesamtpopulation erfolgte nach Gesichtspunkten der Vollständigkeit. Die Patientengruppen mit Medikament sollten mit der Diagnose schwere Sepsis und septischer Schock mindestens 10 Patienten enthalten, um eine statistisch sinnvolle Auswertung vornehmen zu können. Somit beschränkt sich die Gruppe der untersuchten Medikamente auf 13 Präparate. Bei dieser Anzahl an Präparaten lässt sich diskutieren, ob die Präparate, welche einer der drei betrachteten Gruppen angehören, das Gesamtbild der Gruppe repräsentieren oder keine verallgemeinernden Rückschlüsse auf die gesamte Medikamentengruppe gezogen werden können. Aus diesem Grund betrachteten wir die untersuchten Wirkstoffe insgesamt, nach den 3 Gruppen aufgeschlüsselt, sowie auch die einzelnen Präparate, um eventuelle Ausreißer oder Trends herausheben zu können. Die Gruppen wurden generalisiert betrachtet. Allerdings sind die Auswirkungen innerhalb der Gruppen der Einzelpräparate nicht so gegensätzlich, dass sie sich aufheben, sie zeigen eher alle eine gleichgerichtete Wirkung. Die Einzelwirkung der beiden SMASE-Inhibitoren weicht somit nur gering von den Wirkungen der anderen Präparate der jeweiligen Gruppe ab. Die Zahl an Patienten mit einem der Medikamente ist für statistische Aussagen zwar gültig aber bei einigen der untersuchten Präparate relativ klein. Auch sind die verallgemeinernden Aussagen über die Medikamentengruppen so zu betrachten, dass nur statistisch sinnvolle und nicht zwangsweise die Gesamtheit der die Medikamentengruppe repräsentierenden Stoffe ausgewählt wurden. Ausreißer mit gegensätzlichen Wirkungen zur Restgruppe stellt beispielsweise Dikaliumclorazepat dar. Wenn ein Gruppeneffekt nachgewiesen wird, bedeutet das nicht, dass alle Medikamente dieser Gruppe ebenso wirken. Die Ausnahmen sind in der Einzelanalyse sichtbar. Die Effekte der Medikamente innerhalb der Gruppen können sich unter Umständen auslöschen, wenn die Medikamente verschiedene Wirkungen aufweisen oder eine Wirkung verschoben dargestellt ist, zum Beispiel durch zu kleine Patientenzahlen.

Es lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht ermitteln, welche der Patienten schon zuvor (vor dem ITS-Aufenthalt) eine Therapie mit Antidepressiva oder ähnlichen Medikamenten erhalten hat. In akut septischen Zuständen ist es aus medizinischer Sicht unüblich, ein solches Zusatzmedikament zu verabreichen, da die Sicherung der Vitalfunktionen Vorrang hat. Die Indikationen für die Medikamentengabe in Abhängigkeit der Symptomausprägung wären bei weiteren Betrachtungen zu berücksichtigen.

Die Anzahl an untersuchten Medikamenten ist relativ zur Anzahl der Patientenfälle gering. Es werden nur im Jenaer Klinikum benutzte Medikamente untersucht. Sicherlich gibt es auch Verschiebungen in der Medikamentenindikation über eine Laufzeit mehrerer Jahre wie beispielsweise die Einführung neuer Medikamente.

Wichtig ist die Betrachtung der Fallzahlen. Sehr viele der Patienten wurden in dem betrachteten Zeitraum mehrmals auf der ITS behandelt und werden hier als einzelne Patientenfälle gezählt. Das kann bei Behandlungen mit Langzeittherapeutika wie Antidepressiva zur Verfälschung der Häufigkeitsangaben führen. Da die Gesamtgruppe jedoch sehr groß ist, werden die Dopplungen hier nicht berücksichtigt.

Insgesamt sind die Kontrollgruppen in dieser Arbeit zahlenmäßig deutlich größer und somit stabiler gegenüber Ausreißern. Die Einzelwerte oder Gruppenwerte im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe sind deutlich empfindlicher gegenüber Ausreißern. Daher kommt es auch bei der LOS-Betrachtung zu teils erheblichen Unterschieden in der Mean und Median Auswertung. Der Vorteil dieser großen Population ist, dass die Kontrollgruppe aufgrund ihrer Stärke repräsentativ ist und der Effekt der Einzelmedikamente somit gut hervorgehoben werden kann.

Auch beim Vergleich der Sepsispopulation gegen die Gesamtpopulation ist der Unterschied in der Gruppengröße deutlich und eine statistische Signifikanz unter Umständen differenzierter zu werten.

Insgesamt sollte durch die Auswertung der Inzidenz, LOS und der Überlebensrate ein Überblick über die Wirkungsrichtung der Medikamente gegeben werden. Medikamentenwirkungen sind ebenso vielfältig wie deren Auswirkungen, auch hier könnten differenziertere Auswertungen wie eben beispielsweise die Betrachtung der chronischen Leberinsuffizienz von Nutzen sein.

Die Inzidenzbestimmung erfolgte auf zwei verschiedene Weisen. Es sollte hierbei die Möglichkeit des Einflusses des Medikaments vor der Diagnosestellung und somit auf die Inzidenz der Sepsis berücksichtigt werden. Die Kontrollgruppe bei der zweiten Variante der Inzidenzbestimmung ist hierbei näherungsweise angepasst. Das Medikament sollte vor dem durchschnittlichen Diagnosetag verabreicht werden, hier wurde der Median genutzt, das Medikament also am Tag 1 gegeben. Da die Kontrollgruppe wiederum sehr groß ist, gleichen sich Ausreißer in dieser Gruppe gut an. Der Einfluss des Medikamentes auf die Inzidenz kann nur insoweit betrachtet werden, dass der Patient das Medikament auf der ITS vor der Diagnose schwere Sepsis oder septischer Schock erhielt. Inwiefern eine vorherige auch ambulante Dauerbehandlung mit dem jeweiligen Medikament erfolgte, wurde hier nicht betrachtet. Die jeweiligen Wirkdosen und Wirkspiegel wurden aufgrund geringer Fallzahlen nicht betrachtet, sind aber sicherlich von Bedeutung. Wichtig ist die Frage nach Ursache und Wirkung bei dieser Betrachtung. Die Wirkung der Medikamentengabe wird mit der Maßgabe untersucht, ob darunter eine Sepsis auftritt, obwohl nur die septischen Patienten betrachtet werden.

Die Liegedauer auf der ITS ist ein Standardparameter zur Erfassung des Krankheitsverlaufs. Sie ist ein übliches Kriterium zur Einschätzung und Vergleich der ITS-Patienten. Die LOS wird auch in der Literatur angegeben, über den Median bestimmt (Lee et al. 2003, Weissman 1997). Die Liegedauerbestimmung erfolgt tageweise gerundet. Die Häufigkeitsverteilung ist stark linksverschoben und damit nicht normalverteilt, was eine Beschreibung der Mittelwerte über die Medianwerte sinnvoll macht. Bei den LOS Auswertungen werden nur die überlebenden Patienten betrachtet, um einem BIAS durch frühzeitiges Ausscheiden aus der Patientengruppe vorzubeugen. Dadurch sind die Patientengruppen mit Medikament in der Sepsis relativ klein und einige dadurch statistisch nicht signifikant.

Bei der Auswertung der Quartile, also der Aufteilung der jeweiligen Liegedauern der Patienten in 4 Teile, kommt es zu Rundungsungenauigkeiten, da die Angaben der LOS tageweise gegeben ist und kurze LOS von 1 oder 2 Tagen nur die Quartile 1 und 2 beinhalten. Die Verteilung der Quartile ist somit nicht gleichmäßig: Q1 mit circa 30%, Q2 auch mit circa 30% und Q3 und Q4 mit jeweils 20%.

Angaben über die Behandlung mit Nierenersatzverfahren zur Beschreibung der Niereninsuffizienz sind nicht für alle Patienten über den betrachteten Zeitraum vorhanden (ab 2006), deshalb gibt es eine zeitliche Einschränkung der Patientenpopulation, welche aber als repräsentativ gewertet wird.

Schlussfolgerungen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, retrospektiv am Patienten zu prüfen, ob die Gabe von Antidepressiva, Neuroleptika oder Benzodiazepinen einen Einfluss auf den Verlauf und das Outcome einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks besitzt.

Der Nachweis des Einflusses der Medikamentengabe ist mit dieser Arbeit gelungen. Vor allem der Einfluss auf die Überlebensrate der ITS-Patienten mit Sepsis unterstützt Vermutungen über die möglicherweise protektive Wirkung der verabreichten Medikamente.

Nicht alle statistischen Auswertungen führten zu signifikanten oder erwarteten Ergebnissen. So konnte bei der Auswertung der Überlebensrate in Abhängigkeit des Gabezeitpunktes des Medikamentes keine einheitliche Aussage darüber getroffen werden, zu welchem Zeitpunkt die Medikamentengabe besonders günstig beziehungsweise ungünstig gewesen wäre.

Erstmals konnte retrospektiv aufgezeigt werden, dass auch in klinischen Studien am septischen Patienten ein positiver Einfluss durch Antidepressiva-, Neuroleptika- und Benzodiazepingabe möglich ist. Dieses wurde in tierexperimentellen Untersuchungen bereits mehrfach bestätigt (Roumestan et al. 2007).

Die Diskussion zeigt, dass es keine eindeutige Begründung für die ermittelten Medikamentenwirkungen gibt und hier weiterer Recherchebedarf besteht. Die Vermutung über den Einfluss des Sphingolipidstoffwechsels mit entsprechenden Auswirkungen auf den septischen Organismus und den möglicherweise positiven Einfluss der SMASE-Hemmstoffe stellt einen wichtigen Faktor dar, jedoch können die Ergebnisse dieser Arbeit nicht ausschließlich darüber begründet werden. Es wurden lediglich zwei von 13 Medikamenten mit einer SMASE inhibierenden Funktion betrachtet. Die positiven Auswirkungen auf die Überlebensrate der Medikamentengabe im septischen Organismus konnte statistisch signifikant jedoch auch bei anderen Präparaten nachgewiesen werden.

Auf die meisten untersuchten Faktoren hat die Medikamentengabe einen negativen Einfluss, auch das sollte für weitere Untersuchungen berücksichtigt werden, denn der einzige positive Effekt der Medikamentengabe auf die Überlebensrate und die Erkrankungsschwere tritt nur beim septischen Patienten auf, welcher von vornherein schlechtere Ausgangsbedingungen aufzeigt.

Sollten indikationsfremde Wirkstoffe in der Sepsis zum Einsatz kommen oder ist dieser Therapieversuch verfrüht? Hier konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Einfluss besteht und dieser in gewissem Umfang durchaus Potential zu möglichen neuen Therapiestrategien hat. Möglicherweise sind die Vermutungen aber noch zu vage oder unkonkret, um dieses oder jenes Präparat jetzt in die Therapiestrategie der Sepsis aufzunehmen. Hierzu bedarf es weiterer Untersuchungen, zunächst retrospektiv auch an anderen Kliniken und genauer nach den einzelnen Wirkmechanismen aufgeschlüsselt. Prospektive Studien können nur mit

entsprechenden Zulassungen der Medikamente vorgenommen werden und liegen daher in weiter Ferne. Prospektiv bliebe auch zu klären, ob nur Patienten mit einer entsprechenden Vorerkrankung, wie zum Beispiel einer Depression oder Angststörung, von einer antidepressiven Therapie in der Sepsis profitieren oder ob diese gewünschte Medikamentenwirkung unabhängig von entsprechenden Komorbiditäten ist. Das würde jedoch einen ‚off-label-use‘ der Medikamente voraussetzen, was mit jetzigem Kenntnisstand nicht denkbar ist. Bei konkreter Aufschlüsselung nach Wirkmechanismen sollten die Vermutungen über die Wirkungen der SMASE im Auge behalten werden. Hier könnten vergleichende Betrachtungen mit ähnlich aufgebauten Medikamenten mit und ohne SMASE inhibierenden Eigenschaften vorgenommen werden.

Weitere Fragestellungen sollten die Dosisabhängigkeit der Medikamente berücksichtigen. Hiermit sollte geprüft werden, ob die Präparate mit den beim Patienten verabreichten Dosen überhaupt einen SMASE hemmenden Effekt im menschlichen Organismus erreichen können oder dieser Effekt durch andere Mechanismen vorgetäuscht wird.

Wichtig wäre, dass weiterhin klinische Studien durchgeführt werden, um die Aussage dieser Arbeit zu unterlegen, die Ursachen des Effektes aufzuklären und einen möglichen Ansatz zur Optimierung der Sepsistherapie zu nutzen. Diese Arbeit zeigt auch, wieviele Möglichkeiten der Therapieansätze und Ursachen für die Auswirkung auf den septischen Organismus bestehen und wie schwer die Eingrenzung auf einen bestimmten pathophysiologischen Mechanismus fällt. Es soll hiermit ebenfalls verdeutlicht werden, dass immer eine Vielzahl an Einflüssen auf den Patienten und im Organismus wirkt.

Grundsätzlich sollte bei weiteren Untersuchungen sorgfältig geprüft werden, ob der gewünschte Effekt wirklich einen Benefit für den Patienten bedeutet. Das heißt, es bleibt abzuwägen ob man sich durch die höhere Überlebensrate nicht mehr schwerwiegende Folgeerkrankungen und Komorbiditäten sowie eine schlechte Lebensqualität erkaufte, ohne dass der Patient wirklich subjektiv und objektiv messbar von der Therapie profitiert, zum Beispiel im Sinne einer normalen Lebenserwartung.

Die Arbeit soll weiterführende Recherchen unterstützen und zu weiteren Forschungen motivieren, um die hohe Sterblichkeit der an Sepsis Erkrankten zu verringern und die Therapiestrategie zu optimieren. Gleichzeitig werden deutlich Grenzen aufgezeigt, was die Erklärung bestimmter Mechanismen im menschlichen Körper im Zusammenhang mit der Diagnose schwere Sepsis oder septischer Schock und der Wirkung ausgewählter Psychopharmaka angeht. Hier bleiben viele Fragen offen mit weiterem Forschungsbedarf zu pathophysiologischen Mechanismen im humanen septischen Organismus und auch zu pharmakologischen Wirkungen einzelner Medikamente und Medikamentengruppen.

Literaturverzeichnis

- Bernik TR, Friedman SG, Ochani M, DiRaimo R, Ulloa L, Yang H, Sudan S, Czura CJ, Ivanova SM, Tracey KJ. 2002. Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Exp Med*, 195 (6):781-788.
- Bohrer H, Qiu F, Zimmermann T, Zhang Y, Jllmer T, Mannel D, Bottiger BW, Stern DM, Waldherr R, Saeger HD, Ziegler R, Bierhaus A, Martin E, Nawroth PP. 1997. Role of NFkappaB in the mortality of sepsis. *J Clin Invest*, 100 (5):972-985.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. 2009. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest*, 136 (5 Suppl):e28.
- Claus RA, Dorer MJ, Bunck AC, Deigner HP. 2009. Inhibition of sphingomyelin hydrolysis: targeting the lipid mediator ceramide as a key regulator of cellular fate. *Curr Med Chem*, 16 (16):1978-2000.
- Claus RA, Bunck AC, Bockmeyer CL, Brunkhorst FM, Losche W, Kinscherf R, Deigner HP. 2005. Role of increased sphingomyelinase activity in apoptosis and organ failure of patients with severe sepsis. *Faseb J*, 19 (12):1719-1721.
- Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. 2003. Neural inhibition of inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Endotoxin Res*, 9 (6):409-413.
- Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Needham DM, Bienvenu OJ. 2008. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*, 30 (5):421-434.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubinfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. 2013. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med*.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. 2008. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 36 (1):296-327.
- Doehner W, Bunck AC, Rauchhaus M, von Haehling S, Brunkhorst FM, Ciccoira M, Tschope C, Ponikowski P, Claus RA, Anker SD. 2007. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow. *Eur Heart J*, 28 (7):821-828.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. 2007. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*, 35 (5):1244-1250.
- Engel C, Brunkhorst FM, Loeffler M, Reinhart K. 2007a. Diagnose und Epidemiologie der Sepsis. *Med Welt*, 58:307-310.
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, 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. 2007b. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*, 33 (4):606-618.
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. 2001. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*, 286 (14):1754-1758.
- Freeman BD, Natanson C. 2000. Anti-inflammatory therapies in sepsis and septic shock. *Expert Opin Investig Drugs*, 9 (7):1651-1663.

- Gonnert FA, Recknagel P, Hilger I, Claus RA, Bauer M, Kortgen A. 2013. Hepatic excretory function in sepsis: implications from biophotonic analysis of transcellular xenobiotic transport in a rodent model. *Crit Care*, 17 (2):R67.
- Gorska M, Baranczuk E, Dobrzyn A. 2003. Secretory Zn²⁺-dependent sphingomyelinase activity in the serum of patients with type 2 diabetes is elevated. *Horm Metab Res*, 35 (8):506-507.
- Hotchkiss RS, Karl IE. 2003. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 348 (2):138-150.
- Jbeily N, Suckert I, Gonnert FA, Acht B, Bockmeyer CL, Grossmann SD, Blaess MF, Lueth A, Deigner HP, Bauer M, Claus RA. 2013. Hyperresponsiveness of mice deficient in plasma-secreted sphingomyelinase reveals its pivotal role in early phase of host response. *J Lipid Res*, 54 (2):410-424.
- Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom JS, Ki HK, Son JS, Lee SS, Kim YS, Jung SI, Kim SW, Chang HH, Ryu SY, Kwon KT, Lee H, Moon C. 2011. Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with gram-negative bacteremia. *J Infect*, 62 (1):26-33.
- Karow T, Lang-Roth R, Hrsg. 2006. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie : vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden 2006. Pulheim: [Selbstverl.].
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13 (10):818-829.
- Kornhuber J, Medlin A, Bleich S, Jendrossek V, Henkel AW, Wiltfang J, Gulbins E. 2005. High activity of acid sphingomyelinase in major depression. *J Neural Transm*, 112 (11):1583-1590.
- Kornhuber J, Tripal P, Reichel M, Terfloth L, Bleich S, Wiltfang J, Gulbins E. 2008. Identification of new functional inhibitors of acid sphingomyelinase using a structure-property-activity relation model. *J Med Chem*, 51 (2):219-237.
- Kornhuber J, Reichel M, Tripal P, Groemer TW, Henkel AW, Muhle C, Gulbins E. 2009. The role of ceramide in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259 Suppl 2:S199-204.
- Kornhuber J, Tripal P, Reichel M, Muhle C, Rhein C, Muehlbacher M, Groemer TW, Gulbins E. 2010. Functional Inhibitors of Acid Sphingomyelinase (FIASMA): a novel pharmacological group of drugs with broad clinical applications. *Cell Physiol Biochem*, 26 (1):9-20.
- Krishnan V, Nestler EJ. 2008. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455 (7215):894-902.
- Lee AH, Fung WK, Fu B. 2003. Analyzing hospital length of stay: mean or median regression? *Med Care*, 41 (5):681-686.
- Lightle S, Tosheva R, Lee A, Queen-Baker J, Boyanovsky B, Shedlofsky S, Nikolova-Karakashian M. 2003. Elevation of ceramide in serum lipoproteins during acute phase response in humans and mice: role of serine-palmitoyl transferase. *Arch Biochem Biophys*, 419 (2):120-128.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. 2003. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 348 (16):1546-1554.
- Melendez AJ. 2008. Sphingosine kinase signalling in immune cells: potential as novel therapeutic targets. *Biochim Biophys Acta*, 1784 (1):66-75.
- Metz M, Doyle E, Bindslev-Jensen C, Watanabe T, Zuberbier T, Maurer M. 2011. Effects of Antihistamines on Innate Immune Responses to Severe Bacterial Infection in Mice. *Int Arch Allergy Immunol*, 155 (4):355-360.
- Moles A, Tarrats N, Morales A, Dominguez M, Bataller R, Caballeria J, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC, Mari M. 2010. Acidic sphingomyelinase controls hepatic stellate cell activation and in vivo liver fibrogenesis. *Am J Pathol*, 177 (3):1214-1224.
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. 2002. Neurobiology of depression. *Neuron*, 34 (1):13-25.
- Nikulin M. 2001. Kolmogorov–Smirnov test. Springer.
- Paparrigopoulos T, Melissaki A, Tzavellas E, Karaiskos D, Ilias I, Kokras N. 2014. Increased co-morbidity of depression and post-traumatic stress disorder symptoms and common risk factors in

- intensive care unit survivors: A two-year follow-up study. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 18 (1):25-31.
- Patel GP, Gurka DP, Balk RA. 2003. New treatment strategies for severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*, 9 (5):390-396.
- Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett KF. 1998. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet*, 34 (1):25-56.
- Pytel P, Alexander JJ. 2009. Pathogenesis of septic encephalopathy. *Curr Opin Neurol*, 22 (3):283-287.
- Qassem Z, Milbrandt EB. 2010. Clearing up the confusion: the results of two pilot studies of antipsychotics for ICU delirium. *Crit Care*, 14 (4):316.
- Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Grundling M, John S, Kern W, Kreymann G, Kruger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stuber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T. 2010. [Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)]. *Anaesthesist*, 59 (4):347-370.
- Roberts DJ, Hall RI. 2013. Drug absorption, distribution, metabolism and excretion considerations in critically ill adults. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*.
- Roberts JA, Lipman J. 2006. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet*, 45 (8):755-773.
- Roberts JA, Lipman J. 2009. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*, 37 (3):840-851; quiz 859.
- RoteListeOnline <http://www.rote-liste.de/Online>.
- Roumestan C, Michel A, Bichon F, Portet K, Detoc M, Henriquet C, Jaffuel D, Mathieu M. 2007. Anti-inflammatory properties of desipramine and fluoxetine. *Respir Res*, 8:35.
- Russell JA. 2006. Management of sepsis. *N Engl J Med*, 355 (16):1699-1713.
- Sandrock CE, Albertson TE. 2010. Controversies in the treatment of sepsis. *Semin Respir Crit Care Med*, 31 (1):66-78.
- Sapronov NS, Nezhinskaya GI, Vladykin AL. 2010. Effects of cholinergic agonists and antagonists under conditions of spleen denervation in rats with endotoxic shock. *Bull Exp Biol Med*, 149 (5):598-600.
- Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. 2010. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachex Sarcopenia Muscle*, 1 (2):147-157.
- Siebenlist U, Franzoso G, Brown K. 1994. Structure, regulation and function of NF-kappa B. *Annu Rev Cell Biol*, 10:405-455.
- Smith EL, Schuchman EH. 2008. The unexpected role of acid sphingomyelinase in cell death and the pathophysiology of common diseases. *Faseb J*, 22 (10):3419-3431.
- Spiegel S. 1999. Sphingosine 1-phosphate: a prototype of a new class of second messengers. *J Leukoc Biol*, 65 (3):341-344.
- Spiegel S, Milstien S. 2011. The outs and the ins of sphingosine-1-phosphate in immunity. *Nat Rev Immunol*, 11 (6):403-415.
- Statistisches-Bundesamt Todesursachen 2009
http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2010/10/PD10_371_232,templateId=renderPrint.psm1.
- Straczkowski M, Kowalska I, Baranowski M, Nikolajuk A, Otziomek E, Zabielski P, Adamska A, Blachnio A, Gorski J, Gorska M. 2007. Increased skeletal muscle ceramide level in men at risk of developing type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50 (11):2366-2373.
- Streck EL, Comim CM, Barichello T, Quevedo J. 2008. The septic brain. *Neurochem Res*, 33 (11):2171-2177.

- Tekwani KL, Watts HF, Sweis RT, Rzechula KH, Kulstad EB. 2010. A comparison of the effects of etomidate and midazolam on hospital length of stay in patients with suspected sepsis: a prospective, randomized study. *Ann Emerg Med*, 56 (5):481-489.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22 (7):707-710.
- Weigand MA, Horner C, Bardenheuer HJ, Bouchon A. 2004. The systemic inflammatory response syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 18 (3):455-475.
- Weiß C, Hrsg. 2005. *Basiswissen medizinische Statistik*. Heidelberg: Springer.
- Weissman C. 1997. Analyzing intensive care unit length of stay data: problems and possible solutions. *Crit Care Med*, 25 (9):1594-1600.
- Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. 2009. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*, 15 (5):392-397.
- Zhang Y, Mattjus P, Schmid PC, Dong Z, Zhong S, Ma WY, Brown RE, Bode AM, Schmid HH, Dong Z. 2001. Involvement of the acid sphingomyelinase pathway in uva-induced apoptosis. *J Biol Chem*, 276 (15):11775-11782.

Anhang

Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock

Tabelle 12 Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock (Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft)

Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock (mod. nach [19]) entsprechend den ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz-Kriterien [11](Reinhart et al. 2010)

I Nachweis der Infektion

Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

II Severe inflammatory host response (SIRS), mind. 2 Kriterien

- Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$), bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung
- Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min
- Tachypnoe (Frequenz ≥ 20 /min) oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3$ kPa/ ≤ 33 mmHg)
- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild

III Akute Organdysfunktion, mind. 1 Kriterium

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.

Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muß ausgeschlossen sein.

- Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10$ kPa (≤ 75 mmHg) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von ≤ 33 kPa (≤ 250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muß als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.

- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0,5$ ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2 \Sigma$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.

- Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration $> 1,5 \Sigma$ 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 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Kriterien APACHE II Score (Knaus et al. 1985)

Acute Physiology Score (Tabelle 13)

1) Beatmung oder Spontanatmung

2) Wenn der $FiO_2 \geq 0,5$ ist, dann ist die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz $AaDO_2$ zu berücksichtigen. Diese berechnet sich aus $AaDO_2$ (mmHG) = $pAO_2 - paO_2$ (alveolärer Sauerstoffpartialdruck - arterieller Sauerstoffpartialdruck) alternativ kann der Wert auch beim BGA-Gerät abgelesen werden. Bei einem $FiO_2 < 0,5$ wird der arterielle Sauerstoffdruck (paO_2 mmHg) berücksichtigt. Der erste Wert entspricht dem $AaDO_2$, der zweite dem paO_2

3) Bei akutem Nierenversagen (ANV) müssen die Punkte verdoppelt werden.

Tabelle 13 Kriterien Acute Physiology Score

Erhobene Werte	Punkte	Abweichung nach oben					Abweichung nach unten				
		+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temp. rektal °C	$\geq 41^\circ$	39 - 40,9°			38,5 - 38,9	36 - 38,4°	34 - 35,9°	32 - 33,9°	30 - 31,9°	$\leq 29,9^\circ$	
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	
Atemfrequenz ¹⁾ /min	≥ 50	35 - 49			25 - 34	45-627	40-857	40-792		≤ 5	
Oxygenierung ²⁾	≥ 500	350 - 499	200 - 349		< 200 > 70		61 - 70		55 - 60	< 55	
pH		$\geq 7,7$	7,6 - 7,69		7,5 - 7,59	7,33 - 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	< 7,15	
Na+		≥ 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤ 110	
K+		≥ 7	6,6 - 6,69		5,5 - 5,59	3,5 - 5,4	3,0 - 3,4	2,5 - 2,9		$\leq 2,5$	

Kreatinin ³⁾ 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 (x1000)	≥ 40		20 - 39,9	15 - 19,9	3 - 14,9	1 - 2,9	< 1
<u>Glasgow Coma Scale (GCS)</u>	Punkte = 15 - aktueller GCS						

Age Point (Tabelle 14)

Entsprechend dem Alter des Patienten wird ein Punktwert ermittelt.

Tabelle 14 Age Point

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

Chronic Health Score (Tabelle 15)

- Die Organinsuffizienz oder der immunsupprimierte Status müssen vor dem gegenwärtigen Krankenhausaufenthalt bekannt gewesen sein und dem nachfolgenden Kriterienkatalog entsprechen:

Tabelle 15 Chronic Health Score Kriterien

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

	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche	2
<i>Postoperativer Patient nach Wahleingriff</i>	Immunkompetent <i>und</i> ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	0

- Auswertung
- Minimum: 0 Punkte
- Maximum: 71 Punkte

Kriterien SOFA Score (Sequential Organ Failure Assessment score (Ferreira et al. 2001, Vincent et al. 1996))

Tabelle 16 SOFA Score Kriterien (Vincent et al. 1996)

Organ system	SOFA Score			
	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
<i>PaO₂/FiO₂, mmHg</i>	<400	<300	<200 -- with respiratory support --	<100
<i>Coagulation</i>				
<i>Platelets x 10³/mm³</i>	<150	<100	<50	<20
<i>Liver</i>				
<i>Bilirubin, mg/dl (μmol/l)</i>	1.2-1.9 (20 - 32)	2.0-5.9 (33 - 101)	6.0-11.9 (102 - 204)	>12.0 (> 204)
<i>Cardiovascular Hypotension</i>	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
<i>Glasgow Coma Score</i>	13 - 14	10- 12	6- 9	<6
<i>Renal</i>				
<i>Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output</i>	1.2-1.9 (110 - 170)	2.0-3.4 (171 - 299)	3.5-4.9 (300-440) or < 500 ml/day	>5.0 (>440) or <200 ml/day

^a Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg-min)

- Auswertung
- Minimum: 0 Punkte
- Maximum: 24 Punkte

Ergebnistabellen

Tabelle 17 Inzidenz: Variante 1

	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Signifi- kanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall		N	N Sepsis	Inzidenz mit Medikament	Inzidenz Kontrolle
					Unterer Wert	Oberer Wert				
<i>Gesamt</i>	2,518	0,068	,000	12,410	10,854	14,188	6759	1206	0,178	0,017
<i>Antidepressiva</i>	1,270	0,109	,000	3,560	2,875	4,408	587	111	0,189	0,061
<i>Neuroleptika</i>	1,563	0,063	,000	4,772	4,213	5,404	2016	413	0,205	0,051
<i>Benzodiazepine</i>	2,572	0,066	,000	13,095	11,509	14,899	5967	1173	0,197	0,018
<i>Amitriptylin</i>	1,484	0,187	,000	4,410	3,057	6,361	165	38	0,230	0,064
<i>Citalopram</i>	1,174	0,165	,000	3,234	2,340	4,469	256	46	0,180	0,063
<i>Clonazepam</i>	1,560	0,202	,000	4,757	3,201	7,069	135	33	0,244	0,064
<i>Diazepam</i>	1,398	0,125	,000	4,048	3,167	5,174	402	85	0,211	0,062
<i>Dikaliumclor.</i>	1,233	0,132	,000	3,431	2,650	4,442	397	74	0,186	0,063
<i>Haloperidol</i>	1,375	0,073	,000	3,955	3,425	4,567	1435	274	0,191	0,056
<i>Lorazepam</i>	1,989	0,056	,000	7,311	6,550	8,160	3272	735	0,225	0,038
<i>Melperon</i>	1,400	0,328	,000	4,056	2,134	7,708	55	12	0,218	0,064
<i>Midazolam</i>	2,697	0,061	,000	14,842	13,180	16,714	4131	1058	0,256	0,023
<i>Mirtazapin</i>	1,221	0,187	,000	3,392	2,352	4,892	192	36	0,188	0,064
<i>Pipamperon</i>	1,515	0,222	,000	4,548	2,944	7,026	114	27	0,237	0,064
<i>Promethazin</i>	1,717	0,089	,000	5,566	4,676	6,625	741	190	0,256	0,058
<i>Risperidon</i>	1,222	0,219	,000	3,396	2,209	5,220	138	26	0,188	0,064

Tabelle 18 Inzidenz: Variante 2

	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Signifi- kanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall		N	N Sepsis	Inzidenz mit Medikament	Inzidenz Kontrolle
					Unterer Wert	Oberer Wert				
<i>Gesamt</i>	1,119	0,065	,000	3,061	2,693	3,480	2329	352	0,151	0,055
<i>Antidepressiva</i>	0,291	0,316	,357	1,338	0,720	2,487	130	11	0,085	0,065
<i>Neuroleptika</i>	2,003	0,125	,000	7,411	5,802	9,466	307	100	0,326	0,061
<i>Benzodiazepine</i>	1,200	0,067	,000	3,319	2,910	3,785	2052	333	0,162	0,055
<i>Amitriptylin</i>	0,520	0,473	,272	1,682	0,665	4,253	48	5	0,104	0,065
<i>Citalopram</i>	1,225	0,556	,028	3,406	1,144	10,134	21	4	0,191	0,065
<i>Clonazepam</i>	1,632	0,476	,001	5,115	2,014	12,993	23	6	0,261	0,065
<i>Diazepam</i>	1,510	0,245	,000	4,529	2,799	7,327	93	22	0,237	0,064
<i>Dikaliumclor.</i>	0,498	0,335	,137	1,646	0,854	3,172	98	10	0,102	0,065
<i>Haloperidol</i>	2,376	0,151	,000	10,756	8,008	14,449	188	78	0,415	0,062

<i>Lorazepam</i>	1,808	0,101	,000	6,096	4,996	7,437	523	146	0,279	0,060
<i>Melperon</i>	1,131	0,637	,076	3,100	0,890	10,799	17	3	0,177	0,065
<i>Midazolam</i>	1,322	0,073	,000	3,751	3,248	4,332	1476	271	0,184	0,057
<i>Mirtazapin</i>	-0,732	0,719	,309	0,481	0,117	1,969	62	2	0,032	0,065
<i>Pipamperon</i>	1,912	0,459	,000	6,769	2,756	16,627	22	7	0,318	0,065
<i>Promethazin</i>	2,092	0,218	,000	8,103	5,281	12,433	93	33	0,355	0,064
<i>Risperidon</i>	1,287	0,501	,010	3,620	1,357	9,660	25	5	0,200	0,065

*grau unterlegt: Inzidenz mit Medikament> Inzidenz Kontrolle

Tabelle 19 LOS

	Regressions- koeffizient	Signifi- kanz	95% Konfidenz- intervall		N	N Sepsis	LOS Media n mit Med.	LOS Median Kontroll e	IQR	LOS Mean mit Med.	LOS Mean Kontroll e
<i>Gesamt</i>	8,299	,000	8,1	8,5	5591	785	6,0	2,0	11,00	10,43	2,14
<i>Antidepressiva</i>	9,420	,000	8,8	10,1	525	87	3,0	2,0	12,00	13,50	4,09
<i>Neuroleptika</i>	9,217	,000	8,9	9,6	1828	322	8,0	2,0	13,00	12,74	3,53
<i>Benzodiazepine</i>	9,251	,000	9,0	9,5	4829	758	7,0	2,0	12,00	11,47	2,22
<i>Amitriptylin</i>	7,477	,000	6,2	8,7	141	30	3,0	2,0	34,25	11,74	4,27
<i>Citalopram</i>	10,940	,000	10,0	11,9	229	35	4,0	2,0	13,50	15,14	4,20
<i>Clonazepam</i>	15,128	,000	13,7	16,5	112	23	15,5	2,0	19,75	19,37	4,24
<i>Diazepam</i>	11,973	,000	11,2	12,8	337	59	10,0	2,0	17,00	16,10	4,13
<i>Dikaliumclor.</i>	9,210	,000	8,4	10,0	380	68	6,0	2,0	13,00	13,36	4,15
<i>Haloperidol</i>	8,766	,000	8,4	9,2	1323	214	8,0	2,0	12,00	12,54	3,77
<i>Lorazepam</i>	10,646	,000	10,4	10,9	2869	530	8,0	2,0	14,00	13,53	2,88
<i>Melperon</i>	6,915	,000	4,8	9,0	51	10	6,0	2,0	13,00	11,22	4,30
<i>Midazolam</i>	12,288	,000	12,0	12,5	3047	659	11,0	2,0	17,00	14,85	2,56
<i>Mirtazapin</i>	10,846	,000	9,7	12,0	176	30	5,0	2,0	19,75	15,07	4,23
<i>Pipamperon</i>	12,015	,000	10,5	13,5	102	22	10,0	2,0	17,00	16,27	4,26
<i>Promethazin</i>	12,848	,000	12,3	13,4	651	153	11,0	2,0	17,00	16,77	3,92
<i>Risperidon</i>	11,618	,000	10,3	12,9	127	23	9,0	2,0	18,00	15,87	4,25

Tabelle 20 LOS Sepsis

	Regressi ons- koeffizie nt	Signifi- kanz	95% Konfidenzinterv all		N	N Seps is	LOS Media n mit Med.	LOS Median Kontroll e	IQR	LOS Mean mit Med.	LOS Mean Kontr olle
			Unter- grenze	Ober- grenze							
<i>Gesamt</i>	8,299	,000	8,1	8,5	5591	785	6,0	2,0	11,00	10,43	2,14
<i>Antidepressiva</i>	9,420	,000	8,8	10,1	525	87	3,0	2,0	12,00	13,50	4,09
<i>Neuroleptika</i>	9,217	,000	8,9	9,6	1828	322	8,0	2,0	13,00	12,74	3,53
<i>Benzodiazepine</i>	9,251	,000	9,0	9,5	4829	758	7,0	2,0	12,00	11,47	2,22
<i>Amitriptylin</i>	7,477	,000	6,2	8,7	141	30	3,0	2,0	34,25	11,74	4,27
<i>Citalopram</i>	10,940	,000	10,0	11,9	229	35	4,0	2,0	13,50	15,14	4,20
<i>Clonazepam</i>	15,128	,000	13,7	16,5	112	23	15,5	2,0	19,75	19,37	4,24
<i>Diazepam</i>	11,973	,000	11,2	12,8	337	59	10,0	2,0	17,00	16,10	4,13
<i>Dikaliumclor.</i>	9,210	,000	8,4	10,0	380	68	6,0	2,0	13,00	13,36	4,15
<i>Haloperidol</i>	8,766	,000	8,4	9,2	1323	214	8,0	2,0	12,00	12,54	3,77
<i>Lorazepam</i>	10,646	,000	10,4	10,9	2869	530	8,0	2,0	14,00	13,53	2,88
<i>Melperon</i>	6,915	,000	4,8	9,0	51	10	6,0	2,0	13,00	11,22	4,30
<i>Midazolam</i>	12,288	,000	12,0	12,5	3047	659	11,0	2,0	17,00	14,85	2,56
<i>Mirtazapin</i>	10,846	,000	9,7	12,0	176	30	5,0	2,0	19,75	15,07	4,23
<i>Pipamperon</i>	12,015	,000	10,5	13,5	102	22	10,0	2,0	17,00	16,27	4,26
<i>Promethazin</i>	12,848	,000	12,3	13,4	651	153	11,0	2,0	17,00	16,77	3,92
<i>Risperidon</i>	11,618	,000	10,3	12,9	127	23	9,0	2,0	18,00	15,87	4,25

Tabelle 21 Survival

	Regressi ons- koeffizie nt	Standar dfehler	Signi fikan z	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall		N	N Sepsis	Überleb ensrate mit Medika ment	Überle ben ensrate Kontro lle
					Unterer Wert	Oberer Wert				
<i>Gesamt</i>	-1,913	0,056	,000	0,148	0,132	0,165	5591	785	0,827	0,970
<i>Antidepressiva</i>	-0,434	0,137	,002	0,648	0,496	0,848	525	87	0,894	0,929
<i>Neuroleptika</i>	-0,307	0,081	,000	0,736	0,627	0,863	1828	322	0,907	0,930
<i>Benzodiazepine</i>	-2,021	0,056	,000	0,133	0,119	0,148	4829	758	0,809	0,970
<i>Amitriptylin</i>	-0,794	0,222	,000	0,452	0,292	0,699	141	30	0,855	0,929
<i>Citalopram</i>	-0,424	0,205	,039	0,654	0,438	0,978	229	35	0,895	0,928
<i>Clonazepam</i>	-0,982	0,23	,000	0,374	0,238	0,588	112	23	0,830	0,929
<i>Diazepam</i>	-0,935	0,138	,000	0,393	0,300	0,514	337	59	0,838	0,930
<i>Dikaliumclor.</i>	0,619	0,256	,016	1,858	1,124	3,071	380	68	0,960	0,928
<i>Haloperidol</i>	-0,084	0,102	,413	0,920	0,753	1,124	1323	214	0,923	0,928
<i>Lorazepam</i>	-0,726	0,061	,000	0,484	0,430	0,545	2869	530	0,877	0,937

<i>Melperon</i>	-0,011	0,52	,983	0,989	0,357	2,740	51	10	0,927	0,928
<i>Midazolam</i>	-2,436	0,055	,000	0,088	0,079	0,098	3047	659	0,738	0,970
<i>Mirtazapin</i>	-0,160	0,262	,542	0,852	0,510	1,425	176	30	0,917	0,928
<i>Pipamperon</i>	-0,419	0,306	,171	0,658	0,361	1,199	102	22	0,895	0,928
<i>Promethazin</i>	-0,603	0,115	,000	0,547	0,436	0,686	651	153	0,879	0,930
<i>Risperidon</i>	-0,111	0,315	,725	0,895	0,482	1,661	127	23	0,920	0,928

Tabelle 22 Survival Sepsis

	Regres sions- koeffizi ent	Standa rdfehl er	Signi fikan z	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall			N	Überle bensra te mit Medik ament	Überlebe nsrate Kontrolle
					Unterer Wert	Oberer Wert	N	Sepsis		
<i>Gesamt</i>	-1,315	0,191	,000	0,269	0,185	0,390	5591	785	0,651	0,874
<i>Antidepressiva</i>	0,509	0,238	,032	1,664	1,044	2,652	525	87	0,784	0,685
<i>Neuroleptika</i>	0,604	0,135	,000	1,829	1,404	2,384	1828	322	0,780	0,659
<i>Benzodiazepine</i>	-1,282	0,178	,000	0,277	0,196	0,393	4829	758	0,646	0,868
<i>Amitriptylin</i>	0,521	0,402	,195	1,683	0,766	3,701	141	30	0,790	0,690
<i>Citalopram</i>	0,355	0,35	,311	1,426	0,718	2,833	229	35	0,761	0,691
<i>Clonazepam</i>	0,020	0,383	,957	1,021	0,482	2,162	112	23	0,697	0,693
<i>Diazepam</i>	0,007	0,242	,977	1,007	0,626	1,619	337	59	0,694	0,693
<i>Dikaliumclor.</i>	1,670	0,43	,000	5,312	2,288	12,333	380	68	0,919	0,681
<i>Haloperidol</i>	0,551	0,158	,001	1,735	1,272	2,367	1323	214	0,781	0,673
<i>Lorazepam</i>	0,265	0,113	,019	1,303	1,044	1,626	2869	530	0,721	0,665
<i>Melperon</i>	0,802	0,777	,302	2,230	0,487	10,218	51	10	0,833	0,692
<i>Midazolam</i>	-1,366	0,156	,000	0,255	0,188	0,346	3047	659	0,623	0,866
<i>Mirtazapin</i>	0,813	0,451	,071	2,255	0,932	5,455	176	30	0,833	0,689
<i>Pipamperon</i>	0,679	0,499	,173	1,973	0,742	5,242	102	22	0,815	0,691
<i>Promethazin</i>	0,683	0,193	,000	1,980	1,358	2,888	651	153	0,805	0,676
<i>Risperidon</i>	1,240	0,616	,044	3,456	1,032	11,568	127	23	0,885	0,689

Tabelle 23 Häufigkeit Nierenersatzverfahren

	Regressi ons- koeffizient	Standar dfehler	Signi fikan z	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall		N mit Medika ment	N Kont rolle	Häufigkeit Nierenersat zverfahren mit Medikamen t	Häufigk eit Nierene rsatzver fahren Kontroll e
					Unterer Wert	Oberer Wert				
<i>Gesamt</i>	2,485	0,077	,000	12,005	10,322	13,962	919	224	0,209	0,022
<i>Antidepressiva</i>	1,246	0,125	,000	3,475	2,722	4,436	88	1055	0,216	0,073
<i>Neuroleptika</i>	1,256	0,076	,000	3,511	3,025	4,075	273	870	0,196	0,065
<i>Benzodiazepine</i>	2,523	0,074	,000	12,462	10,783	14,403	886	257	0,230	0,023
<i>Amitriptylin</i>	1,250	0,221	,000	3,489	2,265	5,376	27	1116	0,223	0,076
<i>Citalopram</i>	1,197	0,193	,000	3,311	2,268	4,835	35	1108	0,213	0,076
<i>Clonazepam</i>	1,284	0,23	,000	3,612	2,301	5,668	25	1118	0,229	0,076
<i>Diazepam</i>	0,888	0,172	,000	2,430	1,735	3,403	42	1101	0,166	0,076
<i>Dikaliumclor.</i>	0,677	0,227	,003	1,968	1,261	3,070	23	1120	0,140	0,077
<i>Haloperidol</i>	1,033	0,09	,000	2,811	2,358	3,351	175	968	0,175	0,070
<i>Lorazepam</i>	1,630	0,066	,000	5,103	4,483	5,810	454	689	0,225	0,054
<i>Melperon</i>	0,434	0,532	,415	1,543	0,544	4,379	4	1139	0,114	0,077
<i>Midazolam</i>	2,681	0,07	,000	14,592	12,729	16,729	814	329	0,291	0,027
<i>Mirtazapin</i>	1,307	0,201	,000	3,694	2,490	5,478	33	1110	0,232	0,076
<i>Pipamperon</i>	1,281	0,278	,000	3,601	2,088	6,210	17	1126	0,230	0,077
<i>Promethazin</i>	1,581	0,105	,000	4,861	3,959	5,970	138	1005	0,269	0,070
<i>Risperidon</i>	0,764	0,282	,007	2,148	1,236	3,733	15	1128	0,152	0,077

Tabelle 24 Häufigkeit Nierenersatzverfahren Sepsis

	Regres sions- koeffizi ent	Standar dfehler	Signi fikan z	Odds Ratio	95% Konfidenzinter vall		N mit Medi kam ent	N Kont rolle	Häufigkeit Niereners atzverfahr en mit Medikam ent	Häufig keit Nieren ersatz verfahr en Kontro lle
					Unter er Wert	Obere r Wert				
<i>Gesamt</i>	1,706	0,244	,000	5,507	3,415	8,882	337	21	0,434	0,122
<i>Antidepressiva</i>	0,240	0,248	,333	1,272	0,782	2,068	31	327	0,431	0,373
<i>Neuroleptika</i>	0,094	0,146	,521	1,098	0,825	1,463	110	248	0,393	0,371
<i>Benzodiazepine</i>	1,640	0,223	,000	5,156	3,330	7,983	332	26	0,441	0,133
<i>Amitriptylin</i>	-0,030	0,404	,940	0,970	0,439	2,143	10	348	0,370	0,377

<i>Citalopram</i>	0,784	0,426	,066	2,189	0,950	5,046	13	345	0,565	0,373
<i>Clonazepam</i>	0,516	0,398	,195	1,675	0,768	3,656	13	345	0,500	0,374
<i>Diazepam</i>	0,322	0,29	,266	1,380	0,782	2,436	23	335	0,451	0,373
<i>Dikaliumclor.</i>	0,197	0,403	,625	1,217	0,553	2,680	11	347	0,423	0,376
<i>Haloperidol</i>	-0,037	0,168	,828	0,964	0,693	1,340	70	288	0,370	0,379
<i>Lorazepam</i>	0,428	0,135	,001	1,534	1,178	1,997	195	163	0,430	0,329
<i>Melperon</i>	-0,418	0,839	,619	0,658	0,127	3,412	2	356	0,286	0,378
<i>Midazolam</i>	1,557	0,194	,000	4,747	3,247	6,939	321	37	0,457	0,150
<i>Mirtazapin</i>	-0,253	0,41	,537	0,776	0,347	1,735	9	349	0,321	0,379
<i>Pipamperon</i>	0,509	0,539	,345	1,664	0,579	4,783	7	351	0,500	0,375
<i>Promethazin</i>	0,405	0,19	,034	1,499	1,032	2,176	60	298	0,462	0,364
<i>Risperidon</i>	-0,381	0,537	,478	0,683	0,239	1,956	5	353	0,294	0,379

Tabelle 25 Relative Dauer Nierenersatzverfahren

	Regressi onskoeff izientB	Standar dfehl er	Signifi kanz	95,0% Konfidenzintervall		N mit Medika ment	N Kontro lle	Relative Dauer Nierenersat zverfahren mit Medikamen t	Relative Dauer Niereners atzverfahr en Kontrolle
				Untergren ze	Obergre nze				
<i>Gesamt</i>	7,312	0,222	,000	6,877	7,747	4396	10398	8,18	0,87
<i>Antidepressiva</i>	4,656	0,640	,000	3,402	5,910	408	14386	7,57	2,91
<i>Neuroleptika</i>	4,096	0,358	,000	3,394	4,797	1393	13401	6,75	2,65
<i>Benzodiazepine</i>	8,069	0,230	,000	7,618	8,520	3844	10950	9,01	0,94
<i>Amitriptylin</i>	4,748	1,165	,000	2,465	7,032	121	14673	7,75	3,00
<i>Citalopram</i>	4,359	1,002	,000	2,395	6,323	164	14630	7,35	2,99
<i>Clonazepam</i>	4,034	1,227	,001	1,629	6,440	109	14685	7,04	3,01
<i>Diazepam</i>	1,324	0,81	,102	-0,264	2,911	253	14541	4,34	3,02
<i>Dikaliumclor.</i>	2,067	1,003	,039	0,102	4,033	164	14630	5,08	3,02
<i>Haloperidol</i>	3,490	0,417	,000	2,672	4,307	1000	13794	6,29	2,80
<i>Lorazepam</i>	6,178	0,302	,000	5,586	6,770	2015	12779	8,38	2,20
<i>Melperon</i>	0,252	2,161	,907	-3,983	4,488	35	14759	3,29	3,04
<i>Midazolam</i>	10,206	0,255	,000	9,707	10,705	2793	12001	11,32	1,11
<i>Mirtazapin</i>	5,385	1,076	,000	3,276	7,493	142	14652	8,37	2,99
<i>Pipamperon</i>	5,543	1,487	,000	2,628	8,459	74	14720	8,55	3,01
<i>Promethazin</i>	5,785	0,572	,000	4,664	6,905	513	14281	8,62	2,84
<i>Risperidon</i>	3,786	1,287	,003	1,263	6,310	99	14695	6,80	3,01

Tabelle 26 Relative Dauer Nierenersatzverfahren Sepsis

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Signifikanz	95,0% Konfidenzintervall		N mit Medikament	N Kontrolle	relative Dauer Nierenersatzverfahren mit Medikament		Relative Dauer Nierenersatzverfahren Kontrolle
				Untergrenze	Obergrenze			Medikament	Kontrolle	
<i>Gesamt</i>	9,846	1,925	,000	6,069	13,624	777	172	14,95	5,10	
<i>Antidepressiva</i>	0,459	2,839	,872	-5,112	6,030	72	877	13,59		13,13
<i>Neuroleptika</i>	-3,423	1,644	,038	-6,650	-0,196	280	669	10,75		14,18
<i>Benzodiazepine</i>	9,173	1,833	,000	5,576	12,770	753	196	15,06		5,89
<i>Amitriptylin</i>	-0,854	4,521	,850	-9,726	8,019	27	922	12,34		13,19
<i>Citalopram</i>	6,392	4,883	,191	-3,191	15,976	23	926	19,40		13,01
<i>Clonazepam</i>	0,880	4,605	,848	-8,156	9,917	26	923	14,02		13,14
<i>Diazepam</i>	-1,545	3,333	,643	-8,086	4,995	51	898	11,70		13,25
<i>Dikaliumchlor.</i>	-2,333	4,604	,612	-11,369	6,702	26	923	10,90		13,23
<i>Haloperidol</i>	-3,277	1,879	,082	-6,965	0,411	189	760	10,54		13,82
<i>Lorazepam</i>	0,253	1,505	,867	-2,700	3,206	454	495	13,30		13,05
<i>Melperon</i>	-4,759	8,783	,588	-21,996	12,478	7	942	8,44		13,20
<i>Midazolam</i>	9,693	1,686	,000	6,384	13,002	703	246	15,68		5,99
<i>Mirtazapin</i>	-4,909	4,439	,269	-13,621	3,803	28	921	8,40		13,31
<i>Pipamperon</i>	-0,736	6,235	,906	-12,971	11,500	14	935	12,44		13,18
<i>Promethazin</i>	-1,615	2,186	,460	-5,904	2,674	130	819	11,77		13,39
<i>Risperidon</i>	-1,052	5,667	,853	-12,173	10,069	17	932	12,13		13,18

Hinweis für Tabellen 17 bis 26: Sig ,000 bedeutet Sig (= p) <0,05, es gilt in jedem Fall Sig > 0. Die in den Tabellen angegebenen Zahlenwerte sind gerundet.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Anja Winderlich
Geburtsdatum und -ort: 17.08.1984 in Dresden

Schulische Ausbildung

1997-03 Martin-Andersen-Nexö Gymnasium Dresden Blasewitz
mit vertieft naturwissenschaftlich-mathematisch
technischem Profil
2003 Abschluss Abitur (Note: 1,50)

Studium

2003-2009 Friedrich-Schiller-Universität Jena
Humanmedizin
18.12.2009 Abschluss Staatsexamen (Note: 2,66)
03.02.2010 Approbation als Ärztin

Berufliche Tätigkeit

2011-2014 Assistenzärztin für Orthopädie und Unfallchirurgie
Waldkrankenhaus Rudolf-Elle-GmbH, Eisenberg (Thür.)
Seit 2015 Assistenzärztin für Orthopädie und Unfallchirurgie
Jüdisches Krankenhaus Berlin

Berlin, den 29.07.2015

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen Beteiligten herzlich für ihre Hilfe bedanken, ohne deren vielfältige Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr.rer.nat. R.A. Claus für die Überlassung des Promotionsthemas, die lehrreiche Beratung und Unterstützung, sowie für alle Anregungen und kritischen Hinweise bei der Vorbereitung und Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.

Außerdem danke ich Herrn Dr.med. G.P. Otto für seine hilfreiche Unterstützung und Beratung bei der Auswertung der Ergebnisse, beim Verfassen dieser Arbeit und für die anregenden Diskussionen. Weiterhin möchte ich mich bei Frau Iris Suckert und Frau Dr.med. Katja Menge für ihre Anregungen und Unterstützung bedanken.

Ferner gilt mein Dank Herrn Dr. rer. pol. T. Lehmann für die hilfreichen Ratschläge bei der statistischen Auswertung und Herrn Prof Dr.med. J. Kornhuber für die Überlassung seiner Forschungsergebnisse und die hilfreichen Anregungen.

Ganz herzlich danke ich meinen Eltern und meiner Familie, die mich während der Promotion stets wohlwollend unterstützt haben.

Ich danke allen Freunden für ihre Unterstützung, Nachsicht und Motivation.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. rer.nat R.A. Claus, Herr Dr.med. G.P. Otto, Herr Dr. rer. pol. T. Lehmann, Herr Prof. Dr.med. J. Kornhuber,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Berlin, den 29.07.2015

Unterschrift des Verfassers