

VIII – 9 Hydrocortison bei Sepsis und septischem Schock: Wann ist es indiziert, wann sollte es nicht gegeben werden?

J. BRIEGEL

1 Einleitung

In den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts war hochdosiertes Methylprednisolon in den Vereinigten Staaten zur Therapie des septischen Schocks zugelassen. Große multizentrische Studien zeigten jedoch, dass hochdosierte Gaben von synthetischen Glucocorticoiden auch nachteilige Wirkungen hatten und bei Sepsis mit ARDS eine höhere Sterblichkeit nach sich zogen (Bone et al. 1987). Deshalb wurde die Zulassung von Methylprednisolon zurückgenommen und Steroide bei Sepsis grundsätzlich negativ beurteilt.

In den darauffolgenden Jahren haben dann eine Reihe von Doppelblindstudien die Diskussion um Glucocorticoide zur Therapie des septischen Schocks neu belebt (Bollaert et al. 1998, Briegel et al. 1999). Zwei große multizentrische Studien belegten Vorteile dieses Konzeptes (Annane et al. 2002, Sprung et al. 2008). Einhelliges Ergebnis all dieser Studien war, dass eine niedrig dosierte Therapie mit dem Stresshormon Cortisol (Hydrocortison) zur schnelleren Beendigung der Vasopressortherapie führt. Hämodynamisch wichtigster Effekt ist hierbei ein Anstieg des systemvaskulären Widerstandes. Dieses „shock reversal“ war auch verbunden mit einer substanziellen Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten. Charakteristische Organfunktionsstörungen der Sepsis bildeten sich früher zurück. Analysen dieser beiden Studien ergaben, dass besonders Patienten mit einer schweren Form des septischen Schocks von niedrig dosiertem Hydrocortison profitieren. Deshalb empfiehlt

die Surviving Sepsis Campaign im Jahr 2017 nach wie vor die Gabe von Hydrocortison bei schwerem septischem Schock (Rhodes et al. 2017).

Merke: Eine niedrig dosierte Hydrocortison-Therapie (200 mg/Tag) verkürzt nachweislich die Dauer der Vasopressortherapie bei Patienten mit septischen Schock. Dieses „shock reversal“ ist verbunden mit einer kürzeren Beatmungsdauer und einer substanziellen Verbesserung des klinischen Zustandes.

2 Wirkungsweise von Hydrocortison

Warum Hydrocortison günstige Effekte auf die Hämodynamik des septischen Schocks hat, ist teilweise geklärt. So steigert Hydrocortison die Sensitivität für Katecholamine durch direkte Effekte auf die herabregulierten α -adrenergen Rezeptoren an der Gefäßmuskelzelle. Ein bedeutender Mechanismus ist auch, dass Hydrocortison die induzierbare NO-Synthase hemmt. So konnte unter Stressdosen von Hydrocortison eine Abnahme der Nitrit-Nitrat-Konzentrationen im Plasma von Patienten mit septischem Schock gemessen werden (*Abb. 1*) (Keh 2002). Hydrocortison besitzt darüber hinaus ausgeprägte antiinflammatorische Effekte und ist somit in der Lage, überschießende oder aus dem Ruder laufende inflammatorische Reaktionen zu kontrollieren. Wie immunologische Untersuchungen vermuten lassen,

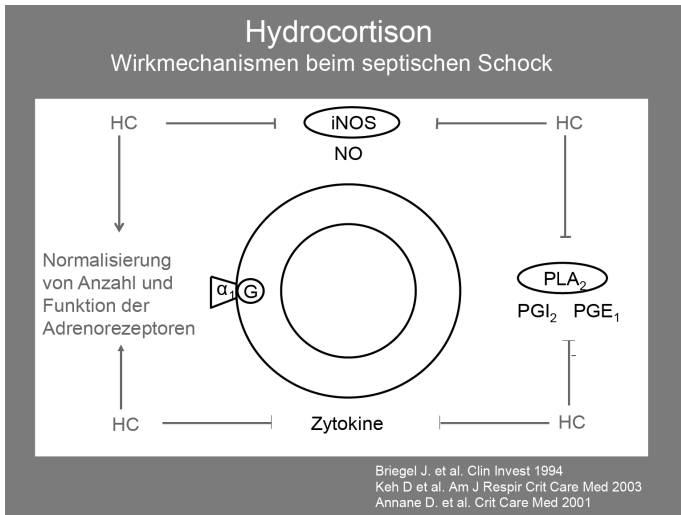


Abb. 1: Effekte von Hydrocortison auf das periphere Vasomotorenversagen beim septischen Schock

Hydrocortison:
Bei wem, wann, wie und wie lange?

- Indikation nur beim schweren, septischen Schock kennzeichnend an einer anhaltenden, arteriellen Hypotension mit systolischem Blutdruck < 90 mmHg trotz ausreichender Volumen- und hochdosierter Vasopressortherapie (Noradrenalin > 1 mg/h i.v.)
- Kontinuierliche Infusion von Hydrocortison 10 mg/h i.v. solange mit Vasopressoren therapiert wird
- Reduktion auf 5 mg/h i.v. nach Beendigung der Vasopressor-Therapie
- Bei hohen Na-Werten Reduktion auf 4 mg/h i.v.
- Wenn die auslösende Infektion erfolgreich therapiert worden ist, tägliche Reduktion von Hydrocortison in Schritten von 1 mg/h i.v. (4 > 3 > 2 > 1 mg/h i.v. über 4 Tage)
- Nach Absetzen Zeichen der systemischen Inflammation überwachen (mögliche Rebound-Phänomene)

Abb. 2: Gegenwärtige Empfehlungen zur Therapie des septischen Schocks mit Hydrocortison in Stressdosen (Münchener Hydrocortison-Schema)

bleibt unter der Substitution von Stressdosen von Hydrocortison die Infektionsabwehr weitgehend intakt (Kaufmann et al. 2008). Es handelt sich demnach bei der Gabe von Stressdosen von Hydrocortison um eine Therapie im Sinne einer Immunmodulation (Galon et al. 2002).

3 Welcher Patient profitiert von der Gabe von Hydrocortison?

Obwohl nahezu alle Studien zu Hydrocortison beim septischen Schock durchgeführt wurden, variieren die Einschlusskriterien und folglich die untersuchten Patientenkollektive erheblich. So haben Annane und Mitarbeiter in den beiden französischen Multicenter-Studien sehr

viel kränkere Patienten mit septischen Schock untersucht, als dies in der CORTICUS-Studie oder der ADRENAL-Studie der Fall war (Annane et al. 2002, 2018, Sprung et al. 2008, Venkatesh et al. 2018). Annane hat ausschließlich Patienten im schweren septischen Schock rekrutiert, die mit üblicher Volumen- und Vasopressortherapie hämodynamisch nicht zu stabilisieren waren. Seine Patienten blieben trotz supportiver Therapie mindestens eine Stunde lang hypotensiv (systolischer RR < 90 mmHg), bevor sie in die Studie aufgenommen wurden. In seiner jüngeren Studie mussten die Patienten mit Noradrenalin in einer Dosis > 1 mg/h therapiert werden (Annane et al. 2018). So erklären sich auch die höheren SAPS-Score-Werte und schließlich die höhere Sterblichkeit der Placebogruppe in den Annane-Studien. Zudem wurde das Einschlussfenster auf 8 Stunden begrenzt, Hydrocortison wurde also in einer sehr frühen Phase des septischen Schocks gegeben. Darüber hinaus wurde Fludrocortison (50 µg/die) peroral verabreicht. Der therapeutische Stellenwert dieser Maßnahme ist nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen, da 200 mg Hydrocortison bereits profunde mineralocorticoide Wirkungen ausüben und bei etwa einem Drittel der Patienten Aldosteron nicht nachweisbar ist (Annane et al. 2002, Polito et al. 2016).

Interessanterweise finden sich auch Patienten in der CORTICUS-Studie, die bezüglich der Schwere des septischen Schocks ähnliche Einschlusskriterien erfüllten wie Patienten der Annane-Studie (schwere arterielle Hypotension mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg > 24 Stunden, ca. ein Viertel der rekrutierten CORTICUS-Patienten). Betrachtet man dieses Subkollektiv, findet sich eine ähnlich hohe Sterberate in der Placebogruppe wie in der Annane-Studie (56 % vs. 61 %) und ein positiver Therapieeffekt von Hydrocortison mit einer absoluten Reduktion der Sterblichkeit um 11 % (Sprung et al. 2008).

Aufgrund dieser Studienlage empfiehlt die Surviving Sepsis Campaign den Einsatz von Hydrocortison in einer Dosierung von 200–

300 mg/Tag ausschließlich bei Patienten mit therapierefraktärem, septischen Schock, die trotz adäquater Volumen- und Vasopressortherapie in hoher Dosis nicht zu stabilisieren sind (Rhodes et al. 2017).

Für Patienten im septischen Schock, die trotz Volumentherapie eine hochdosierte Vasopressortherapie (z. B. > 1 mg/h Noradrenalin) benötigen, konnte durch Hydrocortison und Fludrocortison eine höhere Überlebensrate nachgewiesen werden. Keinesfalls sollte Hydrocortison bei Patienten gegeben werden, die durch Volumen- und Vasopressortherapie im Rahmen der initialen Behandlung der Sepsis hämodynamisch zu stabilisieren sind.

4 Kann Hydrocortison einen septischen Schock verhindern?

Im Jahre 2005 berichtete Confalonieri in einer Doppelblind-Studie, dass niedrig dosiertes Hydrocortison (10 mg/h für 7 Tage) bei Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie die Entwicklung eines septischen Schocks verhindert habe, wohingegen jeder zweite Patient der Kontrollgruppe einen septischen Schock entwickelte (Confalonieri et al. 2005). Auch die Beatmungsdauer, Behandlungsdauer auf der Intensivstation und die Krankenhaussterblichkeit war bei Patienten, die mit Hydrocortison behandelt wurden, signifikant niedriger. Dies veranlasste Keh und die SepNet-Studiengruppe eine bundesweite multizentrische Doppelblind-Studie durchzuführen, um die Frage zu klären, ob niedrig dosiertes Hydrocortison die Entwicklung eines septischen Schocks verhindern kann. Zur Rekrutierung und Randomisierung von 380 Patienten mit schwerer Sepsis ohne Schocksymptomatik mussten knapp 10 000 Patienten evaluiert werden. Die meisten Patienten konnten nicht eingeschlossen werden, weil sie bereits im septischen Schock waren (> 60 % der gescreenten Patienten) oder weil sie eine schwere Sepsis hatten, die schon länger als 48 Stunden anhielt

(20 %) oder weil die Patienten mit Glucocorticoiden (ca. 15 %) bereits behandelt waren.

Wesentliches Studienergebnis war, dass bei Patienten mit schwerer Sepsis ohne septischen Schock die präventive Gabe von niedrig dosiertem Hydrocortison das Risiko eines septischen Schocks in den folgenden 14 Tagen nicht beeinflusst. Ein septischer Schock trat bei 21,2 % der Patienten auf, die Hydrocortison erhielten und bei 22,9 % in der Placebogruppe. Auch bei den sekundären Endpunkten wie bei der 28-Tage- und der 180-Tage-Sterblichkeit, beim Einsatz von Beatmung, bei der Intensivbehandlungsdauer und Krankenhausverweildauer fanden sich keine Unterschiede. In den Subgruppen von Patienten mit CIRCI oder ambulant erworbener Pneumonie fanden sich ebenfalls keine Unterschiede (Keh et al. 2016).

Somit wurde inzwischen gezeigt, dass Hydrocortison die Entwicklung eines septischen Schocks nicht verhindern kann. Es bleibt allein der Behandlung von besonders schweren Fällen eines septischen Schocks vorbehalten.

Hyperglykämie war die häufigste Nebenwirkung in der Hydrocortison-Gruppe, Unterschiede beim Auftreten nosokomialer Infektionen fanden sich nicht. Interessanterweise trat bei Patienten, die mit Hydrocortison behandelt wurden, weniger häufig ein Delir auf. Das Vorliegen eines Delirs war im Studienverlauf täglich mit Hilfe des Richmond Agitation-Sedation Scale and the Confusion Assessment Methode für Intensivstationen evaluiert und objektiviert worden (Keh et al. 2016).

5 Wann ist der richtige Zeitpunkt für die Gabe von Hydrocortison?

Die im septischen Schock bekannten vorteilhaften Effekte von niedrig dosiertem Hydrocortison auf die Hämodynamik können offensichtlich die Entwicklung eines septischen Schocks nicht verhindern. Liegt ein septischer Schock bereits vor, erscheint es sinnvoll, Hydrocortison im Rahmen der initialen hämody-

namischen Stabilisierung (6-Stunden-Bündel) zu evaluieren und zu indizieren. Dies wird auch durch die gegenwärtige Empfehlung der Surviving Sepsis Campaign unterstrichen, nämlich Hydrocortison nur im schweren septischen Schock einzusetzen, wenn durch Volumen- und Vasopressortherapie allein eine hämodynamische Stabilisierung nicht zu erzielen ist.

6 Praktische Durchführung

In den vorliegenden Studien wurden zwischen 200 und 300 mg Hydrocortison pro Tag verabreicht. Dabei variiert die Applikationsweise deutlich. Annane und Mitarbeiter applizierten 50 mg Hydrocortison in 6-stündigen Abständen für die Dauer von 7 Tagen nach Beginn des septischen Schocks und Randomisierung. Zusätzlich erhielten die Patienten einmal täglich eine Tablette mit 50 µg Fludrocortison über die Magensonde. Die Behandlung wurde nach 7 Tagen beendet, ein Abbau der Medikation in Stufen war nicht vorgesehen (Annane et al. 2002, 2018). In der CORTICUS-Studie wurden 50 mg Hydrocortison in 6-stündigen Abständen für die Dauer von 5 Tagen appliziert, dann weitere 3 Tage 50 mg alle 12 Stunden und schließlich 3 Tage jeweils 50 mg pro Tag als Bolus (Sprung et al. 2008). In der ADRENAL-Studie wurden 200 mg Hydrocortison pro Tag kontinuierlich intravenös infundiert, danach abrupt gestoppt (Venkatesh et al. 2018). In der Studie unserer Arbeitsgruppe wurden 100 mg Hydrocortison-Succinat in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung diluiert und in 50 ml fassende Spritzenpumpen aufgezogen. Die Intervention begann mit einer Kurzinfusion von 100 mg (= 50 ml) Hydrocortison über 30 min. Anschließend wurde Hydrocortison mit einer Dosis von 0,18 mg/kg/h infundiert. Nach Beseitigung des Schocks (d. h. Beendigung der Katecholamintherapie) wurde Hydrocortison für 6 Tage auf eine Erhaltungsdosis von 0,08 mg/kg/h reduziert. Danach wurde täglich um 1 mg/h reduziert. Trat im Verlauf der Intensivbehandlung eine weitere Schockepisode auf, wurde die Dosis von Hydrocortison wieder auf 0,18 mg/kg/h erhöht (Sprung et al. 2008).

Dosierung und Dauer der Applikation von Hydrocortison basieren auf Untersuchungen an Probanden während Endotoxinämie und auf Annahmen. Von entscheidender Bedeutung scheint zum einen eine langsame Dosisreduktion von Hydrocortison, zum anderen eine Dosisreduktion bei Zeichen eines Pseudo-Aldosteronismus zu sein. Bei zu schnellem Entzug von Hydrocortison besteht die Gefahr eines erneuten septischen Schocks, wenn der inflammatorische Reiz der zugrundeliegenden Infektion noch besteht (z. B. noch nicht ausreichend lange behandelte Pneumonie oder persistierende Peritonitis). Durch die Studie von Keh und Mitarbeiter wurde auf Grund des Cross-over-Designs deutlich, wie sich ein abrupter Entzug von Hydrocortison auf die inflammatorische Antwort des Organismus auswirken kann. Marker der Inflammation steigen, Marker, die im Sinne einer Immunaugmentation zu deuten sind, fallen ab (Keh 2002). Deshalb sollte Hydrocortison erst dann aus der Therapie genommen werden, wenn die Ursache der systemischen Inflammation, also die auslösende Infektion, erfolgreich behandelt wurde.

Entwickeln sich unter Gabe von Hydrocortison Zeichen eines Aldosteronismus (Anstieg des Serum-Natriums > 150 mmol/l, Kaliumbedarf > 240 mmol pro Tag), so spricht dies einerseits für die Kontrolle des infektiösen Fokus, andererseits für eine zu hohe Zufuhr von Hydrocortison. Der Hydrocortison-induzierte Pseudo-Aldosteronismus kann nicht mit Kaliumkanrennoat therapiert werden, da es sich hierbei um einen selektiven Aldosteron-Antagonisten handelt, der lediglich Typ-I-Rezeptoren besetzt. Die mineralocorticoide Wirkung von Hydrocortison wird auch von Typ-IV-Rezeptoren vermittelt, die nicht von Aldosteron, wohl aber von Hydrocortison besetzt werden können. Mineralocorticoide Effekte von Hydrocortison im Sinne eines Pseudo-Aldosteronismus wurden von uns bei Cortisol-Konzentrationen < 30 µg/dl bislang nicht beobachtet.

Hydrocortison besitzt, wie andere Glucocorticoide auch, diabetogene Wirkungen. Hierbei empfiehlt es sich, Insulin als kontinuierliche In-

fusion zu applizieren. Gleiches empfiehlt sich für die Gabe von Hydrocortison. Unter kontinuierlicher Infusion von Hydrocortison lässt sich eine sichere Kontrolle des Blutzuckers mit Hilfe von Insulin erreichen, wohingegen schon Bolus-Gaben von 50 mg Hydrocortison mit signifikanten Anstiegen des Blutzuckers verbunden sind (Loisa et al. 2007, Weber-Carstens et al. 2007).

7 Häufung von Superinfektionen und Effekt auf die Gerinnung?

In der Publikation der CORTICUS-Studie wird eine Häufung von Superinfektionen berichtet. Insbesondere wird hierbei auf neue Episoden einer Sepsis und eines septischen Schocks verwiesen. Werden diese zweiten Episoden einer Sepsis mit anderen sekundären Infektionen zusammengefasst, ergeben sich statistisch signifikante Hinweise auf gehäufte Superinfektionen in der mit Steroiden behandelten Gruppe. Die gesteigerte Inzidenz von Superinfektionen – so wird im Diskussionsteil der Arbeit argumentiert – hat möglicherweise den initialen Benefit von Hydrocortison, kenntlich an einer früheren Beendigung einer Vasopressortherapie, zunichte gemacht.

Zu diesem Punkt gab es in der Autorengruppe der CORTICUS-Studie eine lebhafte und kontrovers geführte Diskussion. Wenn Zweitepisoden einer Sepsis außer Betracht gelassen werden, ergeben sich keine Hinweise auf vermehrte Superinfektionen in der Steroidgruppe. Zudem sind Zweitepisoden einer Sepsis durchaus auch mit einem systeminflammatorischen „Rebound“ vereinbar, wie dies nach Absetzen der Hydrocortison-Therapie schon beschrieben worden ist. Es bleibt also die Frage, ob es sich bei einer „neuen Sepsis“ tatsächlich um eine neue Infektion handelt, oder ob die Sepsis-auslösende Infektion nach Absetzen von Hydrocortison inflammatorisch wieder deutlicher zu Tage tritt. Gerade bei Verwendung von starren Studien-Protokollen, die die klinische Dynamik einer Sepsis und deren auslösende In-

fektion unberücksichtigt lässt, sind solche Phänomene denkbar.

Die Ergebnisse der beiden im Jahr 2018 publizierten Studien zu Hydrocortison konnten häufigere Sekundärinfektionen nicht bestätigen. Hingegen ergab sich ein neuer interessanter Aspekt bei einem vordefinierten sekundären Endpunkt in der ADRENAL-Studie: Weniger Patienten in der Hydrocortison-Gruppe benötigten die Transfusion von Erythrozytenkonzentrat, bei vergleichbaren Hämoglobinwerten (Venkatesh et al. 2018). Möglicherweise attenuiert Hydrocortison eine aktivierte Gerinnung im Rahmen der Sepsis. Ähnliche Effekte lassen sich beim Einsatz von Steroiden in der Kardiochirurgie beobachten (Dieleman et al. 2012).

8 Literatur

- Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert P-E, François B, Korach J-M et al. (2002). Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288 (7): 862–871
- Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S et al. (2018). Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *The New England journal of medicine* 378(9): 809–818
- Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A (1998). Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Critical Care Medicine* 26 (4): 645–650
- Bone RC, Fisher JC, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA et al. (1987). A Controlled Clinical Trial of High-Dose Methylprednisolone in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine* 317 (11): 653–658
- Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G et al. (1999). Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Critical Care Medicine* 27 (4): 723–732
- Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G et al. (2005). Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 171 (3): 242–248
- Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC et al. (2012). Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 308(17): 1761–1767
- Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M et al. (2002). Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J* 16(1): 61–71
- Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, Hoelzl A, Chouker A, Hummel T et al. (2008). Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Medicine* 34 (2): 344–349
- Keh D (2002). Immunologic and Hemodynamic Effects of „Low-Dose“ Hydrocortisone in Septic Shock: A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled, Crossover Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 167 (4): 512–520
- Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S et al. (2016). Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316 (17): 1775–1785
- Loisa P, Parviainen I, Tenhunen J, Hovilehto S, Ruokonen E (2007). Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock: a prospective randomized trial. *Critical Care* 11 (1): R21
- Polito A, Hamitouch N, Ribot M, Polito A, Laviolle B, Bellissant E et al. (2016). Pharmacokinetics of oral fludrocortisone in septic shock. *Br J Clin Pharmacol* 82(6): 1509–1516
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 43 (3): 304–377
- Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K et al. (2008). Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *New England Journal of Medicine* 358 (2): 111–124
- Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R et al. (2018). Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *The New England journal of medicine* 378(9): 797–808
- Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, Dimroth A, Ahlers O, Kaisers U et al. (2007). Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. *Intensive Care Medicine* 33 (4): 730–733