

De hemodynamische gevolgen van ernstige sepsis: pathofysiologie en een richtlijn voor de behandeling

J. Damen^{1*}, A.P. Nierich¹, J. Bakker¹, A.R.H. van Zanten²

1 Isala klinieken, locatie 'De Weezenlanden', Zwolle,
 2 Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede.

Ontvangen en geaccepteerd mei 2002

Samenvatting. Ongeveer 2% van alle ziekenhuispatiënten en 11-20% van de IC-patiënten wordt behandeld wegens ernstige sepsis. De gemiddelde mortaliteit van ernstige sepsis is 33% en van septische shock 59%. Ernstige sepsis en septische shock hebben effecten op het hart en de circulatie, die gekenmerkt worden door lage perifere weerstand, hoge cardiac output, myocarddisfunctie en maldistributie van bloedstroom in de microcirculatie, met als gevolg inadequate weefselperfusie, weefselhypoxie en een gestoord zuurstofverbruik. De behandeling van de cardiale en circulatoire gevolgen van ernstige sepsis en septische shock bestaat uit volumetoediening tot een preload waarbij de prestatie van het hart optimaal is, vasopressoren tot een gemiddelde bloeddruk boven 60-65 mmHg en inotropen als de cardiac index $< 2.5 \text{ l/min/m}^2$ is. Lage doseringen corticosteroiden hebben een gunstig effect op de hemodynamiek.

Inleiding

Ernstige sepsis komt voor bij 1.4-2.3% van de ziekenhuispatiënten [1,2]. Deze incidentie stijgt momenteel ongeveer 1.5% per jaar [2]. Het aantal patiënten met ernstige sepsis op de Europese Intensive Care (IC) afdelingen wordt geschat op 10-14% en de kosten op 40% van de totale IC kosten [3]. Voor Nederland is de geschatte IC incidentie 11.0-20.4% en zijn de geschatte jaarlijkse kosten € 177-329 miljoen [3]; dit is ongeveer 0.5-1% van het totale gezondheidszorgbudget. Sepsis is nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak op de IC [4,5]. De mortaliteit is de afgelopen 30 jaar niet veranderd en varieert van 20-50% [2,4,6-9]. Meer dan de helft van de sepsispatiënten op de IC ontwikkelt ernstige sepsis en ongeveer een kwart van deze laatste groep krijgt septische shock [10]. De mortaliteit van septische shock vertoont over de afgelopen 40 jaar een licht dalende trend [11]. De gemiddelde mortaliteit van volwassenen met ernstige sepsis is thans 33% (18-52%) en van volwassenen met septische shock 59% (46-82%) [12].

In de jaren 1950-1970 werden twee soorten septische shock onderscheiden: de warme shock die gekenmerkt wordt door een droge warme huid en toegenomen polsdruk, toegeschreven aan een hoge cardiac index (CI) [13], en de koude shock gekenmerkt door een klamme koude huid en een nauwelijks voelbare pols, toegeschreven aan een lage CI [13]. Men veronderstelt dat een afname van

de myocardcontractiliteit of een vermindering van de veneuze terugvloed de oorzaak is van de lage CI [13,14]. Blain meent in 1970 dat hypovolemie de oorzaak is [15] en Weil bericht in 1978 dat een laag circulerend volume gepaard gaat met een hogere mortaliteit [16]. Het ontstaan van een lage CI heeft een slechte prognose [14,17]. Zo kan septische shock met een aanvankelijk hyperdynamische fase overgaan in herstel of leiden tot een lage CI en uiteindelijk tot overlijden [17]. In tegenstelling tot de meeste studies in die tijd rapporteert Wilson al in 1965 dat septische shock juist door een normale of verhoogde CI wordt gekenmerkt [18]. Lange tijd worden deze bevindingen niet geaccepteerd.

Definitie van de sepsissyndromen

Sepsis is de systemische pro-inflammatoire en anti-inflammatoire immunreactie op infectie en wordt geïnitieerd door één of meer componenten van binnendringende micro-organismen [19,20]. Dit kunnen delen zijn van het micro-organisme, maar ook uitgescheiden toxinen [20]. De ontstekingsreactie, die blijft bestaan na het elimineren van de infectie, gaat ook gepaard met een toegenomen mortaliteit [12] en kan zelfs meer bepalend zijn voor de prognose van de IC-patiënt dan de initiële infectie [21]. De immunreactie is genetisch bepaald en dit verklaart de hogere mortaliteit van sepsis in sommige families [22,23].

In 1992 zijn door de American College of Chest Physicians en de Society of Critical Care Medicine consensusdefinities voor sepsissyndromen opgesteld [24]. Recent zijn deze nog in de Nederlandse literatuur beschreven [25]. In deze consensus worden onderscheiden: infectie, het systemische ontstekingsyndroom (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), sepsis, ernstige

sepsis en septische shock. De ontstekingsreactie op binnendringende micro-organismen noemt men infectie. Men spreekt van SIRS wanneer de patiënt twee of meer van de volgende criteria heeft: a) temperatuur $> 38^\circ \text{C}$ of $< 36^\circ \text{C}$, b) hartfrequentie > 90 per minuut, c) tachypnoe (> 20 ademhalingen per minuut), hypocapnie ($\text{PaCO}_2 < 4.3 \text{ kPa}$ (32 mmHg)) of de noodzaak tot mechanische beademing, d) leucocytenaantal $> 12 \times 10^9$ of $< 4 \times 10^9$ of $> 10\%$ staafkernige granulocyten. SIRS kan behalve door een infectie onder andere ook veroorzaakt worden door pancreatitis, brandwonden, operaties en het myocardinfarct [26]. Als de patiënt een infectie heeft en twee of meer SIRS criteria spreekt men van sepsis. Wanneer er naast sepsis ook nog aanwijzingen zijn voor een acute stoornis in de functie van één of meer organen noemt men dit ernstige sepsis. Dit kunnen bijvoorbeeld zijn: hypoxie, hypotensie (systolische bloeddruk $< 90 \text{ mmHg}$ of een daling van de systolische bloeddruk met meer dan 40 mmHg) of uitingen van hypoperfusie zoals lactatacidose, oligurie, verwardheid of een veranderd bewustzijn. Er is sprake van septische shock als er hypoperfusie, orgaanfalen of hypotensie is, die niet herstelt na volumetoediening of wanneer voor de behandeling vasopressoren nodig zijn [12,25]. Als meerdere orgaan-systemen tegelijkertijd disfunctioneren spreekt men van multipel orgaanfalen (Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)).

Het is belangrijk patiënten met ernstige sepsis te herkennen, omdat het begintijdstip van de behandeling bepalend is voor de prognose [27,28]. De mortaliteit van septische shock op de verpleegafdeling is 70% versus 39% op de IC, mede omdat op de IC de behandeling eerder wordt begonnen [27]. Als ernstige sepsis en septische shock adequaat worden

Correspondentie:

* J. Damen, MD, PhD.
 anesthesioloog-intensivist
 Isalakielieken, Locatie "De Weezenlanden"
 Groot Wezenland 20/28, 8011 GM, Zwolle, Nederland
 Telefoon 038-424000, FAX 038-4242125
 E-mail: jdamen@worldonline.nl

Tabel. Richtlijn voor de behandeling van de hemodynamische gevolgen van ernstige sepsis en septische shock (voor de betekenis van het niveau van aanbevelingen: zie addendum 1)

Interventie	Niveau van aanbeveling
Start de behandeling zo vroeg mogelijk	B
Adequate infectiecontrole	C
Adequate oxygenatie en ventilatie	E
Monitoring tijdens septische shock: o.a. intra-arteriële druk, CVD, PA catheter	D
De behandeling, die in principe gericht is op de verbetering van de microcirculatie en orgaanfuncties, geschiedt op geleide van klinische parameters: - MAP > 65 mmHg en MAP < 90 mmHg, soms is MAP > 75 mmHg nodig, - CVD 8-12 mmHg, HR < 100/min, diurese > 0.5 ml/kg/uur, SvO ₂ > 70%, - lactaat < 2 mmol/l, verbetering bewustzijn en perifere circulatie	E
Volumesuppletie:	
- is de eerste stap bij de behandeling	C
- er is geen verschil in uitkomst tussen colloïden en cristalloïden	C
- volumetoediening op geleide van klinische parameters	E
a) tot CVD 8-12 mmHg	E
b) bij normale compliantie LV tot PCWP 13-19 mmHg	D
c) bij verminderde compliantie LV tot PCWP 20-25 mmHg	D
d) volgens internationale richtlijnen Hb > 4.3-5.0 mmol/l	C
volgens Amerikanen Hb > 5.0-6.2 mmol/l en Ht > 0.30	C
bij cardiale ischemie 6.2 > Hb > 5.6 mmol/l en 0.33 > Ht > 0.28	C
Behandeling van hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mmHg of daling > 40 mmHg):	
- als adequate volumeresuscitatie onvoldoende effect heeft: starten met catecholamine(n), zie ook figuur 3	
- eerste keuze dopamine	D
tot maximaal 15 µg/kg/min	E
- noradrenaline	D
eventueel gecombineerd met dobutamine	D
noradrenaline niet als laatste redmiddel gebruiken, dosering 0.01-5 µg/kg/min	
- vasopressine 0.01-0.04 U/min bij onvoldoende effect andere middelen	D
Inotrope ondersteuning als CI < 2.5 l/min/m ² (zie ook figuur 3)	D
- dobutamine eerste keuze, dosering 2-28 µg/kg/min	D
- streven: CI > 4.5 l/min/m ² , DO ₂ > 600 ml/min/m ² , VO ₂ > 170 ml/min/m ²	C
Als patiënten na adequate volume- en catecholaminetoediening hemodynamisch stabiel zijn kan men overwegen een vaatverwijder te gebruiken	D
Corticosteroiden: hydrocortison 300 mg/24 uur gedurende 5-10 dagen	C
Recombinant humaan geactiveerd proteïne C na registratie toedienen volgens NVIC-richtlijn	B

behandeld voor de IC-opname daalt de ziekenhuismortaliteit van 46.5% naar 30.5% [28]. De verschijnselen, die ernstige sepsis kunnen doen vermoeden, zijn naast de infectie en SIRS criteria, perifere vaatverwijding, diffuse intravasale stolling, onverklaarde hypotensie, acute verwardheid of veranderingen in het bewustzijn en de volgende hemodynamische of laboratoriumparameters: hoge CI gecombineerd met lage perifere weerstand, hoge zuurstofconsumptie, lactaatacidose, onverklaarde veranderingen in de nier- of leverfunctie, hypoalbuminemie, trombocytopenie, tekenen van intravasale stolling, verhoogd procalcitonine en verhoogd C-reactief proteïne [12,29]. De intensivist kan een belangrijke rol spelen bij het opsporen van deze patiënten [30,31]. Franklin schrijft in zijn overwegingen voor het nieuwe millennium: “There are usually one or two patients in the hospital who are on the general wards or in the emergency department who should be in the ICU. Make an effort to find them and make sure they get to the ICU” [32]. Door het functioneren van een dergelijk medical emergency team vermindert de kans op een onverwachte hartstilstand met 50% en de ziekenhuismortaliteit met 13%, maar het aantal ongeplande IC-opnames stijgt van 2.3 naar 3.4 per 1000 ziekenhuispatiënten [31].

Ernstige sepsis, het hart en de circulatie: de klinische manifestaties

Met de introductie van de arteria pulmonalis-catheter, echocardiografie en radionuclide technieken ontstaat een nieuw tijdperk in het klinisch onderzoek van patiënten met ernstige sepsis en septische shock. Initieel hebben patiënten met septische shock lage cardiale vullingsdrukken en een lage CI [33]. Hypovolemie is de belangrijkste oorzaak voor de hemodynamische instabiliteit in deze fase [33]. Na adequate volumeresuscitatie ontstaat consistent het hemodynamische beeld van een hoge CI gecombineerd met een lage perifere weerstand [20]. De lage CI in de vroegere studies is waarschijnlijk het gevolg geweest van onvoldoende volumesuppletie. De veranderingen in de microcirculatie en de cardiale functie bepalen het hemodynamische beeld tijdens ernstige sepsis en septische shock [33].

De systemische circulatie

De overgang van SIRS naar sepsis, ernstige sepsis, septische shock en MODS gaat gepaard met een veelheid aan veranderingen in de circulatie en het metabolisme zoals hypermetabolisme, hyperglycemie, eiwitkatabolisme en een gestoorde zuurstofutilisatie [8,34]. De meeste organen zijn niet in staat de maximum hoeveelheid zuurstof uit het bloed te onttrekken [33]. In de vroege fase wordt dit vooral veroorzaakt door disfunctie

van de microcirculatie [35]. De perifere vaatverwijding wordt waarschijnlijk veroorzaakt door activatie van de ATP-gevoelige kaliumkanalen in de gladde spiercellen van de vaatwand, activatie van induceerbaar stikstofmonoxide synthase, deficiëntie van het hormoon vasopressine en down-regulatie van vasopressine- en angiotensine II type 1-receptoren [36-38]. De normale microvasculaire autoregulatie en cellulaire rheologie veranderen [33]. Neutrofiële granulocyten en erythrocyten passeren minder gemakkelijk de microcirculatie omdat ze minder vervormbaar zijn. Vasculaire obstructies kunnen ontstaan door de afzetting van fibrine, endotheelzwellen, toegenomen adhesie van neutrofiële granulocyten aan de vaatwand en door de aggregatie van bloedplaatjes, erythrocyten en neutrofiële granulocyten [33]. Vocht en eiwit treden uit door de veranderde permeabiliteit van het endotheel en in sommige gevallen gaan arterio-veneuze shunts open.

Ernstige sepsis veroorzaakt dus behalve een lage perifere weerstand, een hoge CI, hypotensie en tachycardie ook maldistributie van de bloedstroom in de microcirculatie, waardoor inadequate weefselperfusie en weefselhypoxie ontstaan. Ouderen zijn onder deze omstandigheden minder goed in staat de bloeddruk te handhaven dan jonge patiënten [39]. De linker kamer tracht de CI te verhogen ondanks de myocarddisfunctie en dit lukt meestal nog lange tijd door de verminderde afterload. Vanwege de gestoorde zuurstofutilisatie en het hypermetabolisme is een hoog zuurstofaanbod nodig om een aëroob celmetabolisme te garanderen [40,41]. Sommige studies laten zien dat het zuurstofverbruik tijdens ernstige sepsis afhankelijk kan zijn van het zuurstofaanbod, de zogenaamde oxygen supply dependency [42]. Als het niet lukt de weefseloxygenatie te verbeteren ontstaat orgaanschade en uiteindelijk MODS. De duur van de lactaatacidose is een goede voorspeller voor het ontstaan van MODS [43]. Ieder orgaanstelsel dat uitvalt verhoogt de kans op mortaliteit met 15-20% [44]. Als patiënten overleven herstellen de meeste orgaanstelsels weer binnen een maand [44]. Van de patiënten, die niet overleven, overlijdt 60-70% aan MODS, 25-33% aan progressieve hypotensie, die niet reageert op de toediening van volume en vasoactieve medicatie, en minder dan 5% aan cardiaal falen [33,45].

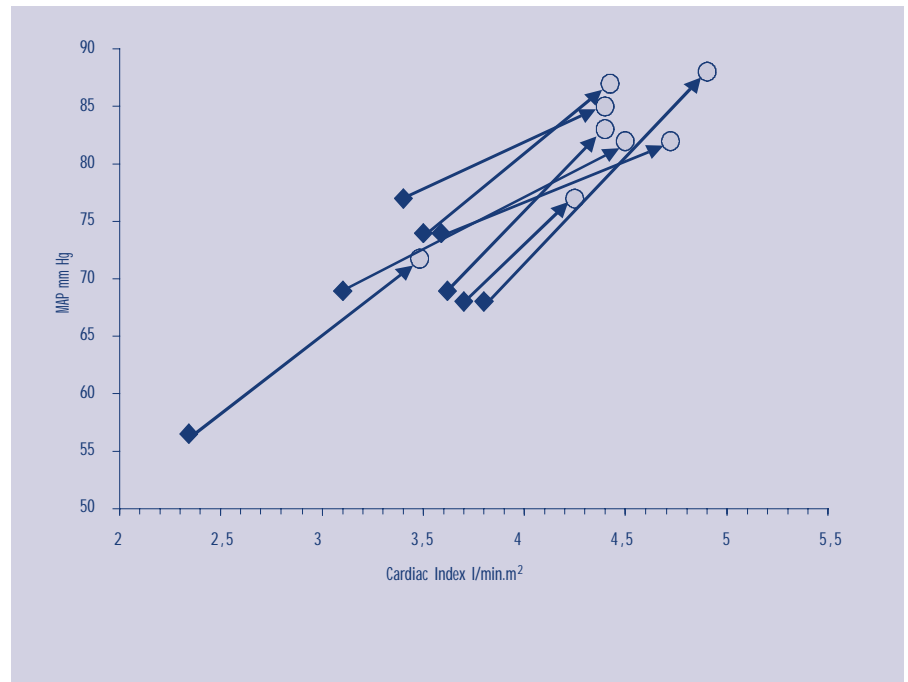
De linker kamerfunctie

Ondanks de hyperdynamische circulatie, die kenmerkend is voor ernstige sepsis, is er sprake van een belangrijke myocarddisfunctie. MacLean veronderstelt al in 1967 dat er tijdens ernstige sepsis myocarddisfunctie is, maar pas recent heeft men deze veronderstelling kunnen bewijzen met behulp van radio-

nuclide technieken [46,47]. Zowel normotensieve als hypotensieve sepsispatiënten vertonen myocarddisfunctie na adequate volumesuppletie [20]; ze hebben een verminderde linker kamer ejectiefractie, een gedilateerde linker kamer, en een afvlakking en verschuiving van de Frank-Starling curve. Dilatatie van de kamer is lange tijd beschouwd als een preloadaanpassing om zo lang mogelijk een adequate CI te kunnen handhaven [47,48]. Recent echocardiografisch onderzoek leert echter dat deze veronderstelling onjuist is [49]. Tijdens de vroege fase van ernstige sepsis is er na volumeresuscitatie en hemodynamische stabilisatie wel een significante correlatie tussen het slagvolume en de contractiliteit van de linker kamer maar niet tussen het slagvolume en de einddiastolische dimensie [49]. Er is vroeger gesuggereerd dat patiënten die overleven een betere reactie op preloadverhoging hebben [50], maar ook dit kan niet bevestigd worden [51]. SIRS en sepsis veroorzaken myocardschade. Veel patiënten met septische shock – in één studie 63% [52] – hebben abnormale segmentale wandbewegingen van de linker kamer, meestal zonder een aantoonbaar coronairlijden. Bij 50-85% van de patiënten met SIRS, sepsis, ernstige sepsis en septische shock wordt een verhoogde concentratie troponine-I (cTnI) gevonden [53-56]; 59% van hen heeft geen coronairlijden [53]. De verhoogde cTnI wordt waarschijnlijk veroorzaakt door zowel irreversibele als reversibele myocardschade [57-59]. Reversibele schade kan ontstaan door reversibele apoptosis (geprogrammeerde celdood), reversibele ischemie of door het lekken van troponine uit myocyten, waarvan de membraan beschadigd is door cytokines [58,59]. Een hogere cTnI is geassocieerd met meer disfunctie van het myocard, meer vasoactieve medicatie en een hogere mortaliteit [54,55,60]. De disfunctie van het myocard betreft zowel de systolische als de diastolische functie van de kamer. Doppler echocardiografie laat zien dat zowel normotensieve als hypotensieve sepsispatiënten een minder snelle vulling van de linker kamer hebben door een veranderde compliantie [61-63]. De diastolische afwijkingen zijn ernstiger in de groep die uiteindelijk overlijdt. Bij de patiënten die overleven zijn de afname van de linker kamer ejectiefractie en de dilatatie het meest uitgesproken in de eerste vier dagen van de ziekte en herstellen deze afwijkingen over een periode van 7-10 dagen [47]. Patiënten die niet overleven vertonen meestal geen ventrikeldilatatie en geen afname van de ejectiefractie tot hun overlijden [47].

De rechter kamerfunctie.

De meeste studies laten zien dat de myocarddisfunctie tijdens ernstige sepsis zowel de linker als de rechter kamer betreft [20]. Ook



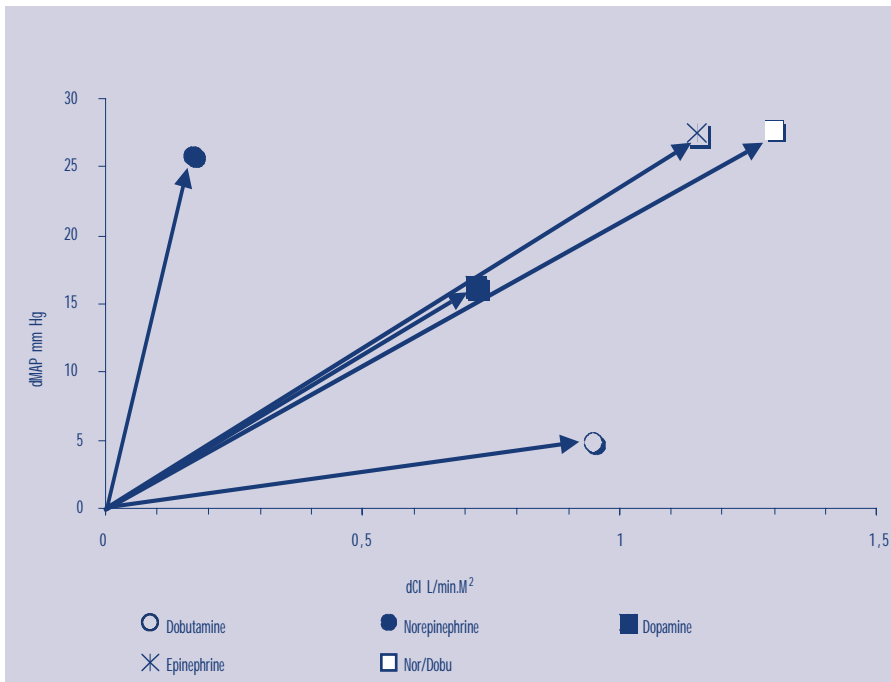
Figuur 1. Het effect van volumetoediening (cristalloïden en colloïden) op de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) en cardiac index (CI) [142].

de rechter kamer vertoont dilatatie, afname van de ejectiefractie en afvlakking en verschuiving van de Frank-Starling curve. Bij de patiënten die overleven verdwijnen de veranderingen over een periode van 7-14 dagen, maar bij degenen die uiteindelijk overlijden blijft de rechter kamerdisfunctie bestaan [20]. Ook de rechter kamer vertoont significante veranderingen van de diastolische functie [20]. Er is een relatie tussen de ernst van de rechter kamerdisfunctie en de mortaliteit van patiënten met septische shock [64,65]. De situatie voor de rechter kamer is anders dan voor de linker. De rechter kamer afterload is meestal verhoogd omdat ernstige sepsis vaak gepaard gaat met acute longschade en een verhoogde pulmonale vaatweerstand [33]. Ongeveer 50% van de patiënten met ernstige sepsis heeft een Acute Respiratory Distress Syndrome [44], dat in een aantal gevallen kan leiden tot irreversibele longschade. De verhoogde rechter kamer afterload kan de output van de rechter kamer verlagen en de verhoogde systolische rechter kamerdruk vermindert de coronairperfusie van het rechter hart, omdat de coronairperfusie van de rechter kamer zowel gedurende de systole als de diastole geschiedt. Als de arteriële bloeddruk laag is zal de verhoogde systolische rechter kamerdruk een nog nadeliger effect op de coronairperfusie van het rechter hart hebben.

De oorzaken van de cardiale en circulatoire afwijkingen tijdens ernstige sepsis

Hypoperfusie en ischemie van het hart.

Lang is verondersteld dat globale hypoperfusie van het hart de myocarddisfunctie veroorzaakt. Dierexperimenteel onderzoek laat echter zien dat dit niet het geval is [66]. Er zijn in het algemeen in dierproeven ook geen aanwijzingen voor gelokaliseerde regionale hypoperfusie van het hart [66]. Slechts één studie suggereert dat maldistributie van de coronairflow zou kunnen leiden tot focale myocardischemie [67]. Stikstofmonoxide (NO) verstoort de autoregulatie [68] en remming van de NO-synthese of de effecten van NO kan bij geïsoleerde rattenharten tijdens endotoxemie myocardischemie veroorzaken [69]. Klinisch onderzoek bij patiënten met ernstige sepsis toont aan dat het hart zich gedraagt zoals alle andere organen en er een sterke afname van de vaatweerstand in het coronairsysteem is [70,71]. Onder normale omstandigheden gaat ongeveer 5% van de CI naar het hart en is het hart verantwoordelijk voor 5% van het totale zuurstofverbruik; 80% hiervan wordt gebruikt voor het contractiele proces [72]. De coronairflow kan door vasodilatatie maximaal 4-6 maal toenemen. Na dit maximum is de arbeid van het hart volledig afhankelijk van het zuurstofaanbod [72]. Tijdens sepsis is ook het hart minder goed in staat om de zuurstofextractie te verhogen, waardoor een verhoogde coronairflow toch onvoldoende kan zijn voor de sterk toegenomen metabole behoefte [72]. Daarnaast spelen een veranderd cardiaal met-



Figuur 2. De effecten van de meest gebruikte catecholaminen tijdens septische shock op de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) en de cardiac index (CI) [142].

abolisme [71] en een gestoorde zuurstofutilisatie een rol [72]. Endotoxine, tumor necrosis factor-alpha (TNF) en NO kunnen namelijk het mitochondriale electrontransport beschadigen [73]. Tekort aan substraat en de cytopathische hypoxie kunnen de contractiliteit verminderen. Remming van de lokale effecten van het renine-angiotensine-systeem zou de zuurstofutilisatie, de substraatopname en het substraatverbruik kunnen verbeteren [72].

Circulerende substanties

Wiggers suggereert al in 1947 de aanwezigheid van circulerende substanties, die tijdens verbloedingsschok myocarddisfunctie veroorzaken. In 1966 kan door Brand worden bewezen dat deze theorie juist is. Wangenstein veronderstelt in 1971 dat circulerende substanties ook tijdens ernstige sepsis disfunctie van het hart veroorzaken. Deze veronderstelling is gebaseerd op de laboratoriumwaarneming dat het serum van patiënten met ernstige sepsis en septische shock een afname van de contractiliteit van myocardweefsel veroorzaakt. Onderzoek van de laatste jaren toont aan dat niet één maar waarschijnlijk meerdere substanties verantwoordelijk zijn voor de myocarddisfunctie.

De inflammatoire respons

Het lichaam kent een bifasische immunologische reactie op sepsis [74,75]. Bacteriële toxines stimuleren de macrophagen tot het vrijmaken van cytokines die de ontstekingsreactie versterken, maar deze cytokines binden zich ook aan celreceptoren. Daardoor worden eiwitten geactiveerd zoals Nuclear

Factor-kB, die de cytokineproductie stimuleren. Aanvankelijk is er massale productie van pro-inflammatoire mediators zoals TNF, interleukine (IL-)1beta, IL-6, IL-8, IL-12 en platelet activated factor (PAF), die de ontstekingsreactie bevorderen. Pro-inflammatoire cytokines kunnen de apoptose van geactiveerde macrophagen en neutrofiële cellen vertragen maar die van lymfocyten en cellen van de darm, lever, nier, hart, long en spieren versnellen [76]. Hogere concentraties van deze cytokines in de eerste 24 uur van septische shock gaan gepaard met een slechtere prognose [77]. Manipulatie van de apoptose in deze fase heeft misschien gunstige effecten op de prognose [76]. Na enige tijd volgt een anti-inflammatoire reactie gekenmerkt door de productie van anti-inflammatoire cytokines zoals IL-4, IL-10 en IL-13, die de ontstekingsreactie remmen onder andere door remming van de pro-inflammatoire cytokines. Deze fase, die wordt gekenmerkt door immunoparalyse, noemt men ook compensatoir anti-inflammatoir syndroom (CARS). Als deze fase langer blijft bestaan neemt de kans op ziekenhuisinfecties en overlijden toe [33,78,79].

Stollingsactivatie tijdens sepsis

De stollingsreactie en ontstekingsreactie op infectie zijn nauw aan elkaar gerelateerd [80]. De stollingsactivatie begint met het vrijkomen van de weefselfactor. Pro-inflammatoire cytokines zoals IL-1 en IL-6 kunnen het endotheel beschadigen en deze weefselfactor activeren. TNF kan de fibrinolyse remmen, terwijl trombine, het eindproduct van de stollingsactivatie, de ontstekingsreactie weer kan

stimuleren [81]. Dit proces kan leiden tot microvasculaire trombose, MODS en mortaliteit [81]. De meeste patiënten met ernstige sepsis hebben een coagulopathie onder andere door deficiënties van antitrombine en proteïne C. Toedienen van antitrombine heeft echter geen effect op de prognose [82] en het remmen van de weefselfactoractiviteit waarschijnlijk ook niet [83,84]. Geactiveerd proteïne C is een belangrijke modulator van de stollings- en ontstekingsreactie. De omzetting van proteïne C in geactiveerd proteïne C kan geremd zijn tijdens sepsis [81]. De meeste sepsispatiënten hebben een lage proteïne C spiegel en dit gaat gepaard met een grotere kans op mortaliteit [81]. Toediening van recombinant humaan geactiveerd proteïne C (Rh-aPC) vermindert de behandelingsduur met vasopressoren en de mortaliteit van ernstige sepsis [81]. Rh-aPC heeft niet alleen gunstige effecten in de groep met te lage proteïne C activiteit maar ook in de groep met normale proteïne C activiteit [81].

Cytokines en myocarddisfunctie

TNF en IL-1 zijn de belangrijkste cytokines die bij de myocarddisfunctie een rol spelen [66]. De gezamenlijke activiteit van deze twee cytokines met die van andere veroorzaakt waarschijnlijk de myocarddisfunctie [66]. Hierbij werken ze synergistisch: de cytokines hebben afzonderlijk effect op het myocard, maar in combinatie zijn ze veel potenter en wordt hetzelfde effect bereikt bij 50-100 maal lagere concentraties [66]. TNF, IL-1 en IL-6 induceren de aanmaak van NO in de myocardecellen waardoor de contractiliteit afneemt en de compliantie verandert [85,86]. TNF, NO en endotoxine kunnen ook directe celschade veroorzaken [33]. In dierproeven verminderen antilichamen tegen TNF de myocarddisfunctie, maar in klinische studies blijken deze antilichamen [87] evenals IL-1 receptor-antagonisten de prognose niet te beïnvloeden [66]. Dit kan verklaard worden door het feit dat de pro-inflammatoire cytokines vooral ter plaatse van de infectie geproduceerd worden en nodig zijn voor een adequate afweer. Behalve corticosteroiden [88,89] hebben anti-inflammatoire therapieën tot nog toe geen bewezen gunstig effect op de prognose [90].

Stikstofmonoxide (NO)

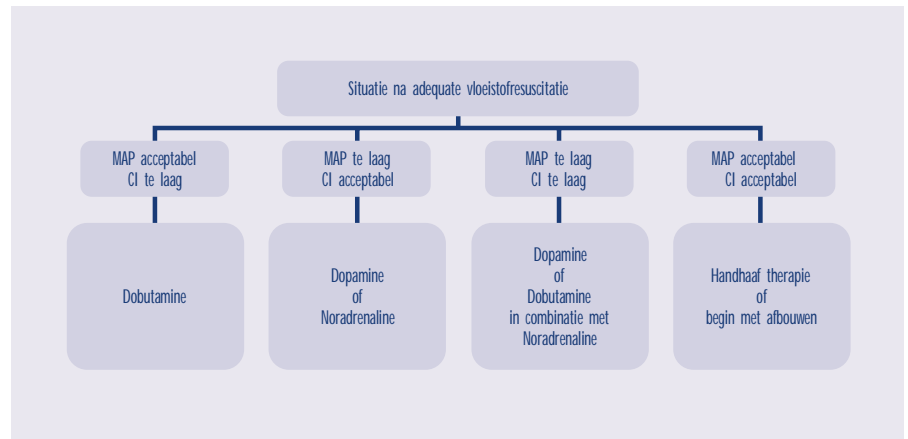
Veel effecten van NO zijn onduidelijk en de NO respons tijdens sepsis is in de verschillende fasen van de ziekte anders [91,92]. NO speelt een belangrijke rol in het cardiovasculaire systeem [93]. Onder invloed van bijvoorbeeld acetylcholine, bradykinine, substance P en histamine kan normaal endotheel NO produceren, waardoor vasodilatatie ontstaat. NO bevordert ook de doorgankelijkheid en de flow in het microvasculaire vaat-

stelsel, maar dit proces functioneert minder tijdens septische shock [33]. Tijdens ernstige sepsis wordt NO in overmaat geproduceerd door cytokines zoals TNF, IL-1, IL-6, interferon-gamma en adenosine [37], waardoor de perifere vaatweerstand afneemt, de cardiac output stijgt, myocarddisfunctie ontstaat, lekkage van vloeistoffen en eiwitten uit het vaatstelsel optreedt en minder catecholaminen worden geproduceerd door down-regulatie van de angiotensine II type 2-receptoren [94]. Bij patiënten met ernstige sepsis is er een relatie tussen de systemische NO-productie en de systemische vaatweerstand [95]. Stoffen, die de NO-synthese blokkeren, kunnen een toename van de systemische en pulmonale vaatweerstand, een afname van de cardiac output en een afname van het zuurstofaanbod veroorzaken [96], maar recent dierexperimenteel onderzoek kan dit niet bevestigen [97]. Methyleenblauw, dat de effecten van NO antagoneert, verbetert tijdens septische shock de myocardfunctie en verhoogt de bloeddruk [98-100]. Geen van deze behandelingen heeft een gunstig effect op de prognose. Momenteel wordt het effect van NO-scavengers onderzocht, maar ook deze stoffen lijken de prognose niet te verbeteren.

NO speelt ook een rol bij de fysiologische regulatie van de contractiliteit van het myocard, de coronaire vaattonus, de hartfrequentie, de mechanische efficiëntie van het hart en is waarschijnlijk onderdeel van de parasympathische regulatie [66,93]. De synthese van NO kan behalve door TNF, IL-1 en IL-6 ook door andere interleukines en geactiveerde macrophagen gestimuleerd worden [66]. NO speelt waarschijnlijk een rol via dit mechanisme in de vroege fase van de myocarddisfunctie tijdens ernstige sepsis [66].

Receptor-down-regulatie

TNF, IL-1 en waarschijnlijk ook andere cytokines hebben door stimulatie van de remmende intracellulaire G-eiwitten effect op de β_1 -receptorfunctie van het hart. De beïnvloeding van deze eiwitten kan afhankelijk en onafhankelijk van NO geschieden. In de vroege fase van sepsis verloopt dit proces onafhankelijk van NO. In de late fase ontstaat de down-regulatie waarschijnlijk afhankelijk van NO en dit laatste proces wordt belangrijker naarmate de sepsis langer duurt. De β_1 -receptoren in het hart reageren tijdens sepsis en septische shock minder op stimulatie door catecholaminen [101-104]. Tijdens sepsis wordt de activiteit van catecholaminen ook verminderd door vrije radicalen zoals superoxide, dat catecholaminen kan oxideren [105]. Er is weinig bekend over de functie van de α -receptoren tijdens sepsis. Alleen Hwang rapporteert een 50% toename van α_1 -receptoren bij patiënten met milde intra-abdominale



Figuur 3. Beslisboom op basis van de hemodynamische bevindingen na adequate volumeresuscitatie (MAP = gemiddelde arteriële bloeddruk en CI = cardiac index).

sepsis in vergelijking met controles, maar ziet een 33% afname tijdens ernstige sepsis [106]. De klinische betekenis van deze bevindingen is nog onduidelijk. Tijdens septische shock reageren de perifere vaten minder op endotheline, catecholaminen en angiotensine II [37]. Dit kan worden veroorzaakt door circulerende vaatverwijdende substanties, de verhoogde NO-synthese, deficiëntie van vasopressine en down-regulatie van vasopressine-, α_1 -, en angiotensine II type 1-receptoren [36-38,107].

Cellulaire mechanismen

Myocarddisfunctie wordt op cellulair niveau in principe veroorzaakt door twee mechanismen: minder vrijmaken van intracellulaire calcium of een verminderde gevoeligheid van de intracellulaire myofilamenten voor calcium. Dit resulteert in een afname van de contractiliteit en een verandering in de diastolische functie. In diermodellen spelen beide mechanismen tijdens ernstige sepsis en septische shock een rol [66]. Ook hier speelt NO een rol, maar er zijn mogelijk nog andere NO-onafhankelijke mechanismen die septische myocarddisfunctie veroorzaken.

Cardiovasculaire parameters en de prognose van ernstige sepsis

Zowel diegenen die overlijden als diegenen die overleven vertonen na volumeresuscitatie een hyperdynamische circulatie in de aanvangsfase van ernstige sepsis. Als patiënten overleven verdwijnt de hyperdynamische situatie, terwijl deze blijft bestaan bij diegenen die uiteindelijk overlijden [20]. Een lage CI komt slechts zelden voor en wordt meestal veroorzaakt door onvoldoende volumesuppletie of een preëxistent cardiaal lijden. Een initiële hartfrequentie < 106 per minuut suggereert een gunstige prognose en hetzelfde geldt voor een toename van de systemische vaatweerstand en een afname van de CI en hartfrequentie na 24 uur [108,109]. Diegenen die overleven hebben een negatieve correlatie

tussen het linker kamer einddiastolisch volume en de ejectionfraction [110]. Bij diegenen die overlijden kan deze correlatie niet worden aangetoond. Er is een duidelijke correlatie tussen rechter kamer parameters en prognose. De patiënten die overleven hebben een hoger slagvolume, een hogere rechter kamer ejectionfraction en lagere rechter atrium en arteria pulmonalis drukken [65]. De stijging in CI, zuurstofaanbod en zuurstofverbruik als reactie op dobutaminetoediening verschaft belangrijke prognostische informatie [111,112].

De preventie van ernstige sepsis en de hemodynamische gevolgen

Een effectieve preventie heeft waarschijnlijk de grootste impact op de incidentie van ernstige sepsis in de ICU [113,114]. Men kan hierbij denken aan adequate hygiënische maatregelen, antibiotica, selectieve darmdecontaminatie, maar ook aan immunonutritie [115,116] en een goede metabole controle [117]. Het handhaven van strikte normoglycemie – een glucoseconcentratie tussen 4.5-6.1 mmol/l – met behulp van insuline vermindert de IC-mortaliteit met 42%, het aantal patiënten met positieve bloedkweken met 46% en de ziekenhuissterfte met 34% [117]. Het meeste effect wordt gezien in de groep met MODS en een bewezen septisch focus [117]. Het effect wordt waarschijnlijk niet veroorzaakt door de invloed van insuline op cytokines, de cytokineproductie, stolling, fibrinolyse of de functie van macrofagen [118]. De studie betreft voornamelijk postoperatieve hartpatiënten [117] en het is dus de vraag of dit beleid toegepast mag worden op alle IC-patiënten [119]. Gebeden tot God voor de sepsispatiënt met positieve bloedkweken leiden tot een kortere duur van de koorts en een kortere opnameduur in het ziekenhuis, maar niet tot een significante daling van de mortaliteit (28.1% versus 30.2% in de controlegroep, $P = 0.4$) [120].

De behandeling van de hemodynamische gevolgen van ernstige sepsis

De belangrijkste factor voor een gunstige prognose is het begintijdstip van de behandeling [27,28,30,121]. Dit is te verklaren doordat wordt behandeld voordat weefselhypoxie en orgaanfalen ontstaan of door het vroege herstel van de balans tussen zuurstofaanbod en zuurstofverbruik [28]. De preventie van darmischemie kan ook een verklaring zijn [122]. De darm wordt weleens gezien als de “motor” in de pathogenese van sepsis [76]. De strategie bij de behandeling van ernstige sepsis en septische shock is dan ook zo vroeg mogelijk de infectiebron onder controle krijgen en falende orgaansystemen ondersteunen. Dit betekent adequate oxygenatie en ventilatie, behandeling van de cardiale en circuloire problemen, antibiotica en zo nodig chirurgisch behandeling van de infectiebron. Adequate antibiotische therapie beïnvloedt de prognose en voorkomt bij ongeveer de helft van de patiënten met een gramnegatieve bacteriëmie het ontstaan van septische shock [123]. De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) heeft in 1999 richtlijnen gepubliceerd voor de antibiotische behandeling van volwassenen ziekenhuispatiënten met sepsis [124].

Ongeveer 85% van de patiënten moet gedurende 7-14 dagen beademd worden [44]. Natriumbicarbonaat wordt vaak gebruikt als de arteriële pH ten gevolge van metabole stoornissen lager is dan 7.20 [44]. Er is echter niet bewezen dat dit de hemodynamiek of de prognose verbetert en het gebruik ervan wordt daarom ontraden [125,126]. Andere therapieën zoals adequate voeding, immunoglobulines [127] en anticoagulantia ter preventie van trombose zijn waarschijnlijk ook van belang (NB. op 22 april 2002 wordt bekend dat de snelle intraveneuze toediening van immunoglobulines gepaard kan gaan met trombotische complicaties zoals angina pectoris, myocardiinfarct en decompensatio cordis [128]).

Het doel van de hemodynamische ondersteuning is het herstel van de weefselperfusie en het celmetabolisme. In 1992 zijn hiervoor door de American College of Chest Physicians en de Society of Critical Care Medicine richtlijnen opgesteld [24]. Aanbevolen worden: volumesuppletie, positief inotrope middelen en vasopressoren als de bloeddruk ondanks volumetoediening en inotrope middelen te laag blijft. In de richtlijnen van 1994 wordt het belang van de regionale perfusie benadrukt: het gebruik van positief inotrope middelen wordt aanbevolen en het gebruik van adrenaline en dopamine wordt ontraden [129]. Sinds 1999 zijn er nieuwe Amerikaanse en sinds 2001 internationale *evidence-based* richtlijnen voor de hemodynamische ondersteuning van patiënten met ernstige sepsis

[130,131]. Er zijn geen gerandomiseerde prospectieve studies, die het effect van de intensive care behandeling op de prognose van septische shock hebben onderzocht, maar twee retrospectieve studies tonen aan dat agressieve hemodynamische ondersteuning de mortaliteit vermindert [132,133].

Volumesuppletie

Ernstige sepsis gaat gepaard met hypovolemie, die wordt veroorzaakt door vaatverwijding, een afname van de veneuze terugvloed, koorts, transpireren en lekkage van vloeistof en eiwitten uit het vaatsysteem naar het interstitium. De meeste patiënten hebben daardoor een inadequate preload. Toediening van volume verhoogt de preload en de CI met 25-40% [134]. Tijdens septische shock leidt volumetoediening bij 40% van de patiënten tot een CI toename van meer dan 15% [135], maar het is onwaarschijnlijk dat deze CI stijging door volumetoediening zal optreden als de systolische bloeddruk groter is dan de hartfrequentie [136]. Volumesuppletie verbetert niet alleen de hartfunctie, maar ook het zuurstofaanbod, de weefselperfusie en het cellulair metabolisme [134]. De eerste stap bij de behandeling van de hemodynamische gevolgen van ernstige sepsis en septische shock is het optimaliseren van het circulerende volume op geleide van klinische parameters [130,131]. Bij ongeveer de helft van de patiënten herstelt hierdoor de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) [137]. Het bereiken van een hyperdynamische situatie vereist meestal 4-6 liter volume [44]; soms 6-10 liter cristalloïden of 2-4 liter colloïden in de eerste 24 uur [130]. Deze fase van verhoogde volumebehoefte duurt meestal 24-72 uur [121]. Meta-analyses laten zien dat colloïden geen voordeel hebben boven cristalloïden [138-140]. Een uitzondering is het gebruik van 5% albumine bij patiënten met levercirrhose en een spontane bacteriële peritonitis [141]. Bij hogere vullingsdrukken is de incidentie van longoedeem waarschijnlijk lager als colloïden worden toegediend [40]. Het nadeel van cristalloïden is dat voor een zelfde effect als van colloïden 2-4 maal zoveel moet worden getransfundeerd. Daardoor duurt het langer voordat de klinische doelstellingen worden bereikt. In *figuur 1* zijn de resultaten weergegeven van de 5 studies, die het effect van volumetoediening (cristalloïden en colloïden) op de MAP en de CI hebben bestudeerd [142]. Duidelijk is te zien dat volumesuppletie in alle studies een gunstig effect heeft op zowel de MAP als de CI.

De klinische parameters voor de volumesuppletie zijn in eerste instantie de arteriële bloeddruk, hartfrequentie, urineproductie, huiddoorbloeding, huidtemperatuur, bewustzijn en lactaatgehalte. De systolische bloeddrukvariatie tijdens beademing geeft belang-

rijke informatie over de mate van vulling [143] en de polsdrukvariatie tijdens beademing kan voorspellen of volumetoediening zal leiden tot een CI toename van meer dan 15% [135]. Men kan ook de benen van de patiënt omhoog houden om de reactie op volumetoediening te voorspellen [144]. Rivers begint de behandeling van patiënten met ernstige sepsis al voor de IC-opname en gebruikt als klinische eindpunten: centraal veneuze druk (CVD) 8-12 mmHg, MAP \geq 65 mmHg en \leq 90 mmHg, vena cava superior saturatie (ScvO₂) \geq 70% en hematocriet \geq 0.30 [28]. Vasoactieve medicatie wordt gebruikt als de MAP < 65 mmHg, de MAP > 90 mmHg of de ScvO₂ < 70% is [28]. Overigens is de CVD tijdens sepsis geen goede maat voor het intravasculaire volume [145,146] en is er een slechte correlatie tussen de gemengd veneuze zuurstofsaturatie of ScvO₂ en de CI of weefseloxygenatie [145-147].

Bij de volumetoediening tijdens ernstige sepsis en septische shock spelen vier problemen: er is een verminderde contractiliteit van zowel rechter als linker kamer, dilatatie van beide kamers, een veranderde compliantie van de kamers en vaak een verminderde reactie op preloadverhoging. Volumetoediening kan de linker kamer einddiastolische druk verhogen zonder de preload te verhogen of kan de preload verhogen zonder de prestatie van het hart te verbeteren [72]. Teveel preload vergroot de kans op longoedeem, maar kan ook leiden tot een verdere toename van de kamerdilatatie en daardoor tot nog meer afname van de contractiliteit. Te weinig preload kan de prestatie van het hart nadelig beïnvloeden. Volumetoediening dient dus te geschieden op geleide van een maat voor de preload en een maat voor de prestatie van het hart. Het eindpunt van de volumesuppletie is volgens de Amerikaanse richtlijnen de preload waarbij het slagvolume en de CI niet meer stijgen [130]. Voor de meeste patiënten betekent dit een CVD van 8-12 mmHg en een wiggedruk (PCWP) van 12-15 mmHg, maar hogere drukken kunnen nodig zijn [131]. Bij een normale compliantie van de linker kamer komt een PCWP van 13-19 mmHg overeen met de optimale preload, maar bij een verminderde compliantie wordt deze bij een PCWP van 20-25 mmHg bereikt [148]. Echocardiografie is een belangrijk hulpmiddel bij het bepalen van de optimale preload [148]. Het gebruik van de arteria pulmonalis catheter is controversieel [44,131], maar het deskundig gebruik lijkt gerechtvaardigd bij de behandeling van septische shock [44]. Intensieve monitoring kan de prognose gunstig beïnvloeden [132]. Aangezien volumetoediening longoedeem kan veroorzaken en deze patiënten bij een PCWP < 18 mmHg longoedeem kunnen ontwikkelen, is bewaking van de

perifere zuurstofsaturatie en de arteriële bloedgasen noodzakelijk [130]. De Amerikanen adviseren het hemoglobinegehalte (Hb) > 5.0-6.2 mmol/l en de hematocriet (Ht) > 0.30 te houden [130], maar de internationale richtlijnen bevelen een Hb > 4.3-5.0 mmol/l aan [131]. Deze laatste aanbeveling is echter gebaseerd op een studie bij een gemengde groep IC-patiënten [149] en niet specifiek bij sepsispatiënten. Bloedtransfusie tot een Ht \geq 0.30 en Hb \geq 6.2 mmol/l verbetert bij sepsispatiënten het globale en regionale zuurstofverbruik niet [147,150], terwijl het wel de pulmonale weerstand verhoogt [150]. Het transfunderen van 'oude' rode cellen kan de weefselhypoxie verergeren [147]. Bij kans op myocardischemie zal men streven naar een Hb > 5.6 mmol/l en Ht > 0.28 [151] en bij oudere patiënten met een infarct naar een Hb > 6.0 mmol/l en Ht > 0.30 [152]. De bovengrens voor patiënten met myocardischemie ligt waarschijnlijk bij Hb 6.2 mmol/l en Ht 0.33 [151-153].

Vasopressoren

Veel patiënten met ernstige sepsis hebben na adequate volumesuppletie vanwege de myocardi-disfunctie en de lage perifere weerstand nog steeds een te lage arteriële bloeddruk, dat is een MAP < 65-70 mmHg [131]. Vasopressoren kunnen nodig zijn om levensbedreigende hypotensie te behandelen. Men streeft naar een MAP > 60-65 mmHg, maar soms is een MAP \geq 75 mmHg nodig om de orgaanperfusie te verbeteren [131]. Als bovengrens geldt meestal een MAP van 90 mmHg. De recente richtlijnen bevelen aan om te behandelen met dopamine of noradrenaline als de hypotensie niet reageert op de toediening van volume [130,131]. Dopamine is het medicament van eerste keuze [130,131,154]. Doseringen > 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ veroorzaken vasoconstrictie en een toename van de bloeddruk, maar doseringen > 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ kunnen gepaard gaan met tachycardie en stijging van de PCWP en rechter kamer drukken. Sommigen bevelen daarom aan dopamine te gebruiken tot maximaal 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [154]. Dopamine kan tijdens hypovolemie nadelige effecten hebben op de darmcirculatie [155], verhoogt de intrapulmonale shunt, verlaagt de arteriële zuurstofspanning en kan bij patiënten met een schedeltrauma de intracraniale druk meer verhogen dan noradrenaline [156]. Bij patiënten met septische shock verlaagt dopamine de pHi terwijl noradrenaline deze verhoogt [157]. Noradrenaline heeft een groter effect op de bloeddruk tijdens septische shock dan dopamine [158], maar de effecten op de CI zijn niet eenduidig [131]. De gebruikte dosering noradrenaline tijdens septische shock varieert van 0.01-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [131,154]. Deze doseringen hebben na adequate volumesup-

pletie geen nadelige effecten op de CI en orgaanfuncties [130,131,154,159]. Er wordt aanbevolen noradrenaline in een vroeg stadium te gebruiken en niet als laatste redmiddel [131] of in een situatie waarin al MODS is ontstaan [160]. Veelal wordt noradrenaline gebruikt in combinatie met dobutamine, omdat dit gunstiger zou zijn voor de darmcirculatie [131,161]. Het is onduidelijk of deze combinatie beter is dan hoge doseringen dopamine bij de behandeling van septische shock [131]. Niet gerandomiseerd onderzoek van 97 patiënten met septische shock toont aan dat noradrenaline tot 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de bloeddruk verhoogt zonder nadelige effecten op de nier- of darmcirculatie en dat de ziekenhuismortaliteit lager is als behandeld wordt met noradrenaline (62% versus 82%, $p < 0.001$) [154]. In *figuur 2* zijn de gemiddelde veranderingen in de MAP en CI weergegeven van de meest gebruikte catecholaminen tijdens septische shock in 45 studies [142]. Duidelijk is te zien dat het effect van dopamine en adrenaline lijkt op dat van de combinatie noradrenaline met dobutamine. Ook blijkt noradrenaline gemiddeld een geringe stijging van de CI te veroorzaken. Er zijn klinische studies verricht met vasopressine bij patiënten met septische shock [162-165], omdat er aanwijzingen zijn voor vasopressinedeficiëntie [166] en down-regulatie van de vasopressine-receptoren [38]. De gebruikelijke dosering is 0.01-0.04 U/min [163-165,167,168], maar sommigen bevelen een dosering tot 0.1 U/min aan [169]. De lagere doseringen hebben geen nadelige effecten op de weefselperfusie of pulmonale drukken, maar hogere doseringen worden afgeraden vanwege de vasoconstrictie [167,169,170]. De mortaliteit in drie recente klinische studies is 75% van in totaal 101 patiënten [162,163,165]. Recent is terlipressine, een analogon van vasopressine met een langere werking, gebruikt bij 8 patiënten met septische shock [171]. Andere vasopressoren zoals adrenaline en phenylephrine worden ontraden in de internationale richtlijnen vanwege hun nadelige effecten op de darmcirculatie [131]. Dopexamine heeft geen bewezen voordeel boven andere catecholaminen [172].

Inotrope ondersteuning

Veel patiënten behoeven ondanks adequate volumeresuscitatie inotrope ondersteuning vanwege de myocardi-disfunctie en de verhoogde zuurstofbehoefte. Stimulatie van de β_1 -receptoren verbetert de myocardcontractiliteit tijdens ernstige sepsis [173]. Catecholaminen hebben tevens anti-inflammatoire effecten [174]. Dobutamine is het middel van eerste keuze als de cardiac index < 2.5 l/min/m² is [130]. De gebruikte dosering varieert van 2-28 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [131]. Vanwege de β_1 -receptor down-regulatie en de oxidatie

door vrije zuurstofradicalen hebben catecholaminen vaak minder effect [101-105], waardoor hogere doseringen dan in andere klinische situaties nodig kunnen zijn. Langdurig toedienen van catecholaminen kan β_1 -receptor down-regulatie veroorzaken [175-177]. Men kan daarom overwegen fosfodiësterase-III-(PDE)-remmers te gebruiken [178,179]. Het inotrope effect van deze middelen verloopt niet via stimulatie van β_1 -receptoren en ze remmen de productie van pro-inflammatoire cytokines [180-182]. PDE-remmers worden meestal in combinatie met een catecholamine gebruikt. Deze combinatie veroorzaakt geen β_1 -receptor down-regulatie [183]. In één studie heeft enoximone een gunstiger effect op de darmcirculatie dan dobutamine bij patiënten met septische shock, die na adequate volumesuppletie en noradrenalinetoediening hemodynamisch stabiel zijn [184]. Ook adrenaline en dopamine kunnen gebruikt worden om de CI te verhogen, maar beide worden in de Amerikaanse richtlijnen ontraden vanwege de nadelige effecten op de darmcirculatie [130]. Het streven naar supranormale zuurstoftransportwaarden – cardiac index > 4.5 l/min/m², zuurstofaanbod > 600 ml/min/m² en zuurstofverbruik > 170 ml/min/m² – is controversieel, omdat niet bewezen is dat hierdoor de prognose verbetert [33]. Toch wordt dit streven in de internationale richtlijnen aanbevolen [131]. Als patiënten reageren op de behandeling is hun prognose goed [185,186], maar het lukt niet altijd deze waarden te bereiken [187,188]. Het ernaar blijven streven met behulp van zeer hoge doseringen catecholaminen kan de mortaliteit verhogen [186]. Men moet dus grenzen stellen aan de dosering vasopressoren en inotrope middelen, maar uit de literatuur is niet bekend waar deze liggen.

Vaatverwijders

Tijdens sepsis circuleren er vasoactieve stoffen zoals endotheline, angiotensine en tromboxane die de darmcirculatie verslechteren [189]. Vaatverwijders kunnen de microcirculatie en de compliantie van het hart verbeteren. Er zijn studies verricht met prostacycline en iloprost bij patiënten met septische shock, maar pas na volumesuppletie en hemodynamische stabilisatie met noradrenaline en eventueel andere catecholaminen. Prostacycline verhoogt in deze situatie de pHi en in één studie overleven 9 van de 11 patiënten met een pHi > 7.35 terwijl alle 5 patiënten met een pHi < 7.35 overlijden ($p < 0.01$) [190]. Het prostacycline-analogon iloprost verbetert de leverfunctie [191] en de circulatie van de darm zonder ernstige bijwerkingen [192]. Pentoxifylline, een PDE-remmer met gunstige effecten op de immuunrespons en de bloedflow, heeft in een prospectieve

gerandomiseerde studie geen effect op de prognose [193]. Het gebruik ervan wordt daarom ontraden [194]. Nitroglycerine gecombineerd met dopamine en volumetoediening verbetert tijdens septische shock de microcirculatie zonder ongunstige bijwerkingen [195]. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of vaatverwijders de prognose van ernstige sepsis gunstig kunnen beïnvloeden.

Corticosteroiden

Twee meta-analyses laten zien dat behandeling van ernstige sepsis of septische shock met hoge doseringen corticosteroiden niet effectief [196,197] en misschien zelfs schadelijk is [197]. Daarentegen wordt aanbevolen gedurende 5 dagen 3 maal daags 100 mg hydrocortison te gebruiken en deze dosering vervolgens te verminderen op geleide van de hemodynamiek en de behoefte aan vasopressoren [194,198]. Prognostische informatie tijdens de beginfase van septische shock kan verkregen worden met behulp van de cortisolrespons op de toediening van corticotropine [199]. Als patiënten met een inadequate reactie behandeld worden met 300 mg hydrocortison per dag stijgt hun kans op overleven [200]. Toediening van 300 mg hydrocortison per dag gedurende 5-10 dagen leidt tot sneller herstel van de shock en een kortere behandelduur met vasopressoren, maar niet tot een lagere mortaliteit [201,202]. In een andere grote multicenter studie verminderen lage doseringen corticosteroiden de mortaliteit van septische shock met 30% [88,89]. De betere overleving kan het gevolg zijn van het herstel van de β_1 -receptorfunctie. Corticosteroiden herstellen tijdens dierexperimenten [203,204] en humane studies [176,177] de β_1 -receptorfunctie, waardoor er een betere reactie kan ontstaan op catecholaminen. Ook is het gunstige effect van corticosteroiden te verklaren door het herstel van de balans tussen pro- en anti-inflammatoire activiteit. Verstoring van deze balans gaat namelijk gepaard met een slechte prognose [205]. Corticosteroiden remmen waarschijnlijk de activatie van Nuclear Factor-kB [206], de transcriptiefactor die het aflezen regelt van genen, die coderen voor vele pro-inflammatoire cytokines.

Geactiveerd proteïne C

Recombinant humaan geactiveerd proteïne C (Rh-aPC, drotrecogin alfa activated, Xigris®) heeft anti-inflammatoire, anti-trombotische en pro-fibrinolytische eigenschappen. Rh-aPC 24 mg/kg/min gedurende 96 uur en gestart binnen 24 uur na het ontstaan van ernstige sepsis heeft een significant effect op de mortaliteit [81]. De mortaliteit na 28 dagen daalt van 30.8% in de controlegroep naar 24.7% in de interventiegroep ($P = 0.005$), maar de kans op ernstige bloedingen

lijkt groter (3.5% versus 2.0%, $P = 0.06$) [81]. De interventiepatiënten hebben ook meer dagen zonder behandeling met vasopressoren. Het medicament heeft een groter effect naarmate er meer falende orgaansystemen zijn. De mortaliteitsreductie van patiënten met 1, 2, 3, 4, of 5 falende orgaansystemen is respectievelijk 1.7%, 5.3%, 8.2%, 7.9% en 21% [81]. Vanwege het effect op de stolling worden patiënten met een verhoogd bloedingsrisico uitgesloten van behandeling met Rh-aPC.

Het literatuurbewijs voor de huidige klinische richtlijnen

Het literatuurbewijs van beide recente klinische *evidence-based* richtlijnen voor de hemodynamische ondersteuning tijdens ernstige sepsis is mager; 8 van de 12 Amerikaanse aanbevelingen uit 1999 [130] zijn gebaseerd op case reports, ongecontroleerde studies en de mening van deskundigen (aanbevelingsniveau D en E [207]) en 4 op kleine prospectieve gerandomiseerde studies (aanbevelingsniveau C [207]). Twee van de 4 niveau C aanbevelingen betreffen de volumetoediening: het moet de eerste stap in de behandeling zijn en volume moet worden toegediend op geleide van klinische parameters. De andere twee niveau C aanbevelingen zijn: dopamine en noradrenaline kunnen de bloeddruk verhogen en dopamine en adrenaline kunnen de cardiac output verhogen. Het International Sepsis Forum geeft in 2001 in totaal 13 aanbevelingen [131]: 1 met niveau B, die niveau C had moeten zijn, omdat de aanbeveling weliswaar is gebaseerd op een grote gerandomiseerde en gecontroleerde prospectieve studie maar niet bij de juiste patiëntengroep, 5 met niveau C en 7 met niveau D of E. De niveau B

aanbeveling betreft de hoogte van het Hb, 3 niveau C aanbevelingen betreffen de toediening van volume (volumetoediening verhoogt de cardiac output, er is geen verschil in prognose tussen colloïden en cristalloïden en het is onzeker of het gebruik van albumine moet worden vermeden), 1 niveau C aanbeveling betreft de onzekerheid of noradrenaline gecombineerd met dobutamine beter is dan dopamine in hoge doseringen en 1 niveau C aanbeveling betreft het streven naar supranormale zuurstoftransportwaarden.

Op basis van de thans beschikbare informatie kunnen slechts op enkele onderdelen beter onderbouwde aanbevelingen worden gegeven (tabel). De meeste IC-artsen hebben de neiging te geloven dat meer interventies door prospectieve gecontroleerde en gerandomiseerde studies zijn onderbouwd dan in werkelijkheid het geval is [208]. In de periode 1966-1998 zijn bij volwassen sepsispatiënten 40 prospectieve gecontroleerde en gerandomiseerde studies verricht met mortaliteit als uitkomst en 34 met biochemische of fysiologische parameters als uitkomst [209]. Toekomstig onderzoek zal nog veel vragen moeten beantwoorden. Er is zelfs niet bewezen dat catecholaminen de prognose van septische shock gunstig beïnvloeden [131], maar “absence of proof is not proof of absence” [210]. Bij de klinische richtlijnen dient men zich dus te realiseren dat op dit moment niet bewezen is dat invasieve monitoring, volumesuppletie, vasopressoren, inotropen of vaatverwijders de prognose van ernstige sepsis gunstig beïnvloeden.

Addendum 1.

Waardering van de literatuur:

- I: groot prospectief gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek met eenduidige resultaten en een kleine kans op een vals positief of vals negatief resultaat; meta analyse met een kleine kans op een vals positief of vals negatief resultaat
- II: klein prospectief gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek met onzekere resultaten en een matige tot grote kans op een vals positief of vals negatief resultaat; meta-analyse met een matig tot hoog risico op een vals positief of vals negatief resultaat
- III: prospectief gerandomiseerd onderzoek maar niet uitgevoerd bij de juiste patiënten-groep; niet-gerandomiseerd maar wel gecontroleerd klinisch onderzoek: cohortstudies, patiënt-controleonderzoek
- IV: niet-vergelijkend onderzoek, historische controles en de mening van deskundigen
- V: case reports, de mening van deskundigen

Op basis van de literatuuranalyse zijn klinische aanbevelingen in 5 niveaus geformuleerd:

- niveau A: indien ondersteund door tenminste 2 onderzoeken van niveau I
- niveau B: indien ondersteund door 1 onderzoek van niveau I
- niveau C: indien alleen ondersteund door onderzoeken van niveau II
- niveau D: indien ondersteund door minimaal 1 onderzoek van niveau III
- niveau E: alleen ondersteund door onderzoek van niveau IV en V

Addendum 2.

De conceptrichtlijn is broken in de NVIC Commissie Richtlijnontwikkeling, die bestaat uit: dr. S.J. Aerdt internist-intensivist, dr. J. Bakker internist-intensivist, drs. E.E. de Bel internist-intensivist, drs. C. Boerma internist-intensivist, dr. J. Damen anesthesioloog-intensivist (voorzitter), drs. J.C. Diephuis anesthesioloog, dr. A.W.M.M. Koopman- van Gemert anesthesioloog-intensivist, drs. H.J. van Leeuwen internist-intensivist (secretaris), dr. K.H. Polderman, internist-intensivist, drs. A.M. Raben chirurg-intensivist, drs. T. Rijps- tra anesthesioloog-intensivist, drs. R. Tepaske anesthesioloog-intensivist, drs. R.A.L. de Waal internist-intensivist, dr. J.P.J. Wester internist-intensivist en drs. A.R.H. van Zanten internist-intensivist. Dr. J. Bakker heeft meegewerkt aan het multicenter onderzoek naar de effecten van recombinant humaan geactiveerd proteïne C bij ernstige sepsis [81].

Deze conceptrichtlijn staat open voor discussie.
Stuur uw reacties per e-mail naar de voorzitter van de commissie Johan Damen
e-mail: jdamen@worldonline.nl

Literatuur

- Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, Rozenberg-Arska M, Struyvenberg A, Verhoef J. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. Clinical observations. *Arch.Intern.Med.* 1993;153:2241-7.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-10.
- Davies A, Green C, Hutton J, Chinn C. Severe sepsis: A European estimate of the burden of disease in ICU. *Intensive Care Med.* 2001;27:S 284, Abstract 581.
- Mesters RM, Helderbrand J, Utterback BG, Yan B, Chao YB, Fernandez JA et al. Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med.* 2000;28:2209-16.
- Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin.* 2000;16:337-52, vii.
- From the Centers for Disease Control. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia—United States, 1979-1987. *JAMA* 1990;263:937-8.
- Sands KE, Bates DW, Lanke PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn XL et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 1997;278:234-40.
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273:117-23.
- Kanji S, Devlin JW, Piekos KA, Racine E. Recombinant human activated protein C, drotrecogin alfa (activated): a novel therapy for severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2001;21:1389-402.
- Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2000;26 Suppl 1:S64-S74.
- Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med.* 1998;26:2078-86.
- Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27 Suppl 1:S3-S9.
- MacLean LD, Mulligan WG, McLean AP, Duff JH. Patterns of septic shock in man—a detailed study of 56 patients. *Ann.Surg.* 1967; 166:543-62.
- Nishijima H, Weol MH, Shubin H, et al. Hemodynamic and metabolic studies on shock associated with gram-negative bacteremia. *Medicine (Baltimore)* 1973;52:287-94.
- Blain CM, Anderson IO, Pietras RJ, Gunnar RM. Immediate hemodynamic effects of gram-negative vs gram-positive bacteremia in man. *Arch.Intern.Med.* 1970;126:260-5.
- Weil MH, Nishijima H. Cardiac output in bacterial shock. *Am.J.Med.* 1978;64:920-2.
- Clowes GH, Jr., Vucinic M, Weidner MG. Circulatory and metabolic alterations associated with survival or death in peritonitis: clinical analysis of 25 cases. *Ann.Surg.* 1966;163:866-85.
- Wilson RF, Thal AP, Kindling PH, et al. Hemodynamic measurements in septic shock. *Arch.Surg.* 1965;91:121-9.
- Martin GS. Current management strategies for severe sepsis and septic shock. 67th Annual Scientific Meeting of the American College of Chest Physicians, Philadelphia, November 4-8 2001.
- Kumar A, Haery C, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock: Part I. Clinical manifestation of cardiovascular dysfunction. *J.Cardi- thorac.Vasc.Anesth.* 2001;15 :364-76.
- Marshall J, Sweeney D. Microbial infection and the septic response in critical surgical illness. Sepsis, not infection, determines outcome. *Arch.Surg.* 1990;125:17-22.
- Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 1996;24:381-4.
- Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser MR, Heshmati F et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA* 1999;282:561-8.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. 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. *Chest* 1992;101:1644-55.
- Bakker J. [Nosocomial infections and risk factors on the intensive care wards in 16 Dutch hospitals; results of surveillance as an indicator of quality of health care]. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 2001;145:1665.
- Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27 Suppl 1:S10-S32.
- Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, Costigan MD, Dawson J, Nettleman MD et al. Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med.* 1998;26:1020-4.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N.Engl.J.Med.* 2001;345:1368-77.
- Bossink AW, Groeneveld AB, Koffeman GI, Becker A. Prediction of shock in febrile medical patients with a clinical infection. *Crit Care Med.* 2001;29:25-31.
- Van Vliet J, Van Leeuwen HJ. Vroegtijdige identificatie van de vitaal bedreigde patient. *NVIC-Mon* 2001;5 (6):8-10.
- Buist MD, Moore GE, Bernard SA, Waxman BP, Anderson JN, Nguyen TV. Effects of a medical emergency team on reduction of incidence of and mortality from unexpected cardiac arrests in hospital: preliminary study. *BMJ* 2002;324:387-90.
- Franklin C. 100 thoughts for the critical care practitioner in the new millennium. *Crit Care Med.* 2000;28:3050-2.
- Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. *Lancet* 1998;351:1501-5.
- Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994;271:226-33.
- Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O(2) extraction in sepsis. *Am.J.Physiol. Heart Circ.Physiol* 2002;282:H156-H164.
- Bucher M, Ittner KP, Hobbahn J, Taeger K, Kurtz A. Downregulation of angiotensin II type 1 receptors during sepsis. *Hypertension* 2001;38:177-82.
- Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N.Engl.J.Med.* 2001;345:588-95.
- Bucher M, Hobbahn J, Taeger K, Kurtz A. Cytokine-mediated downregulation of vasopressin (V1A) receptors during acute endotoxemia in rats. *Am.J.Physiol. Regul.Integr.Comp Physiol* 2002;282:R979-R984.
- Krabbe KS, Bruunsgaard H, Qvist J, Hansen CM, Moller K, Fonsmark L et al. Hypotension during endotoxemia in aged humans. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2001;18:572-5.
- Rackow EC, Astiz ME. Mechanisms and management of septic shock. *Crit Care Clin.* 1993;9:219-37.
- Astiz M, Rackow EC, Weil MH, Schurer W. Early impairment of oxidative metabolism and energy production in severe sepsis. *Circ.Shock* 1988;26:311-20.
- Chittock DR, Russell JA. Oxygen delivery and consumption during sepsis. *Clin.Chest Med.* 1996;17:263-78.
- Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am.J.Surg.* 1996;171:221-6.
- Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N.Engl.J.Med.* 1999;340:207-14.
- Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Daner RL, Cunnion RE et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann.Intern.Med.* 1990;113:227-42.
- Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. An assessment of myocardial function in human sepsis utilizing ECG gated cardiac scintigraphy. *Chest* 1981;80:579-86.
- Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann.Intern.Med.* 1984;100:483-90.
- Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N.Engl.J.Med.* 1993;328:1471-7.
- Vieillard Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, Augarde R, Prin S, Page B et al. Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 2001;94:400-6.
- Weisel RD, Vito L, Dennis RC, Valeri CR, Hechtman HB. Myocardial depression during sepsis. *Am.J.Surg.* 1977;133:512-21.
- Rackow EC, Kaufman BS, Falk JL, Astiz ME, Weil MH. Hemodynamic response to fluid repletion in patients with septic shock: evidence for early depression of cardiac performance. *Circ.Shock* 1987;22:11-22.
- Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, Berman DS, Maddahi J, Swan HJ et al. Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am.Heart J.* 1985;110:402-9.
- Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27:965-9.
- Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med.* 1999;27:1775-80.
- ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huygheens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin.Chem.* 2000;46:650-7.
- Arlati S, Brenna S, Prencep L, Marocchi A, Casella GP, Lanzani M et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2000;26:31-7.
- Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med.* 2001;27:959-61.
- Beranek JT. Cardiomyocyte apoptosis contributes to the pathology of the septic shock heart. *Intensive Care Med.* 2002;28:218.
- Ammann P, Thomas F, Rickli H. Cardiomyocyte apoptosis and elevation in cardiac troponin I. *Intensive Care Med.* 2002;28:219.
- Fernandes CJ, Jr., Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 1999;25:1165-8.
- Jafri SM, Lavine S, Field BE, Bahorozian MT, Carlson RW. Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med.* 1990;18:709-14.
- Poelaert J, Declercq C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med.* 1997;23:553-60.
- Munt B, Jue J, Gin K, Fenwick J, Tweeddale M. Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit Care Med.* 1998;26:1829-33.
- Bakker J, Rommes JH. [Right ventricular function in intensive care patients]. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 1996;140:2498-502.

65. Vincent JL, Gris P, Coffernils M, Leon M, Pinsky M, Reuse C et al. Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. *Surgery* 1992;111:660-7.
66. Kumar A, Krieger A, Symeonides S, Kumar A, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock: Part II. Role of cytokines and nitric oxide. *J.CardiThorac.Vasc.Anesth.* 2001; 15:485-511.
67. Groeneveld AB, van Lambalgen AA, van den Bos GC, Bronsveld W, Nauta JJ, Thijs LG. Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovasc.Res.* 1991;25:80-8.
68. Avontuur JA, Bruining HA, Ince C. Nitric oxide causes dysfunction of coronary autoregulation in endotoxemic rats. *Cardiovasc.Res.* 1997;35:368-76.
69. Avontuur JA, Bruining HA, Ince C. Inhibition of nitric oxide synthesis causes myocardial ischemia in endotoxemic rats. *Circ.Res.* 1995; 76:418-25.
70. Cunio RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986;73:637-44.
71. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Dall'Ava-Santucci J, Brunet F et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987;75:533-41.
72. Montgomery H. Cardiac reserve: linking physiology and genetics. *Intensive Care Med.* 2000;26 Suppl 1:S137-S144.
73. Fink MP. Cytopathic hypoxia. Is oxygen use impaired in sepsis as a result of an acquired intrinsic derangement in cellular respiration? *Crit Care Clin.* 2002;18:165-75.
74. Volk HD, Reinke P, Krausch D, Zuckermann H, Asadullah K, Muller JM et al. Monocyte deactivation—rationale for a new therapeutic strategy in sepsis. *Intensive Care Med.* 1996;22 Suppl 4:S474-S481.
75. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med.* 1996;24:1125-8.
76. Finney SJ, Evans TW. Induction of apoptosis in sepsis: cell suicide may be beneficial. *Crit Care Med.* 2002;30:261-2.
77. Brauner JS, Rohde LE, Claessens N. Circulating endothelin-1 and tumor necrosis factor- α : early predictors of mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2000; 26:305-13.
78. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann.Intern.Med.* 1996;125:680-7.
79. Munoz C, Carlet J, Fitting C, Missot B, Bleriot JP, Cavallion JM. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J.Clin.Invest* 1991;88:1747-54.
80. Esmon CT, Taylor FB, Jr., Snow TR. Inflammation and coagulation: linked processes potentially regulated through a common pathway mediated by protein C. *Thromb.Haemost.* 1991;66:160-5.
81. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N.Engl.J.Med.* 2001;344:699-709.
82. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-78.
83. Abraham E, Reinhart K, Svoboda P, Seibert A, Olthoff D, Dal Nogare A et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Crit Care Med.* 2001;29:2081-9.
84. Freeman BD, Buchman TG. Coagulation inhibitors in the treatment of sepsis. *Expert.Opin.Investig.Drugs* 2002;11:69-74.
85. Schulz R, Panas DL, Catena R, Moncada S, Olley PM, Lopaschuk GD. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor- α . *Br.J.Pharmacol.* 1995;114:27-34.
86. Kinugawa K, Takahashi T, Kohmoto O, Yao A, Aoyagi T, Momomura S et al. Nitric oxide-mediated effects of interleukin-6 on [Ca²⁺]_i and cell contraction in cultured chick ventricular myocytes. *Circ.Res.* 1994;75:285-95.
87. Reinhart K, Menges T, Gardlund B, Harm ZI, Smithes M, Vincent JL et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyper-inflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med.* 2001;29:765-9.
88. Annane D. Effects of combination hydrocortisone (HC) - fludrocortisone (FC) on mortality in septic shock. *Crit Care Med.* 2001;(in press).
89. Annane D. Effects of the combination of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in septic shock. Abstract. *Crit Care Med.* 2001;28:A46.
90. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med.* 1997;25:1095-100.
91. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2000;161:1781-5.
92. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Nitric oxide. To block or enhance its production during sepsis? *Arch.Surg.* 1994;129:1137-42.
93. Massion PB, Moniotte S, Balligand J-L. Nitric oxide: does it play a role in the heart of the critically ill? *Curr.Opin.Crit.Care* 2001;7:323-36.
94. Bucher M, Hobbhahn J, Kurtz A. Nitric oxide-dependent down-regulation of angiotensin II type 2 receptors during experimental sepsis. *Crit Care Med.* 2001;29:1750-5.
95. Avontuur JAM. Nitric oxide in septic shock. An experimental and clinical study. Proefschrift, Erasmus Universiteit, Rotterdam 1998.
96. Grover R, Zaccardelli D, Colice G, Guntupalli K, Watson D, Vincent JL. An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88), in patients with septic shock. Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. *Crit Care Med.* 1999;27:913-22.
97. Metcalf K, Jungersten L, Lisander B. Effective inhibition of nitric oxide production by aminoguanidine does not reverse hypotension in endotoxaemic rats. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2002;46:17-23.
98. Preiser JC, Lejeune P, Roman A, Carlier E, De Backer D, Leeman M et al. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med.* 1995;23:259-64.
99. Daemen-Gubbels CR, Groeneveld PH, Groeneveld AB, van Kamp GJ, Bronsveld W, Thijs LG. Methylene blue increases myocardial function in septic shock. *Crit Care Med.* 1995;23 :1363-70.
100. Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, Egorina EM, Sovershaev MA, Sveinbjornsson B et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med.* 2001;29:1860-7.
101. Reithmann C, Hallstrom S, Pilz G, Kapsner T, Schlag G, Werdan K. Desensitization of rat cardiomyocyte adenylyl cyclase stimulation by plasma of noradrenaline-treated patients with septic shock. *Circ.Shock* 1993;41:48-59.
102. Bohm M, Kirchmayr R, Gierschik P, Erdmann E. Increase of myocardial inhibitory G-proteins in catecholamine-refractory septic shock or in septic multiorgan failure. *Am.J.Med.* 1995;98:183-6.
103. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med.* 1993;21:31-9.
104. Bernardin G, Strosberg AD, Bernard A, Mattei M, Marullo S. Beta-adrenergic receptor-dependent and -independent stimulation of adenylyl cyclase is impaired during severe sepsis in humans. *Intensive Care Med.* 1998;24:1315-22.
105. Macarthur H, Westfall TC, Riley DP, Misko TP, Salvemini D. Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2000;97:9753-8.
106. Hwang TL, Lau YT, Huang SF, Chen MF, Liu MS. Changes of alpha 1-adrenergic receptors in human liver during intraabdominal sepsis. *Hepatology* 1994;20:638-42.
107. Bersten AD, Hersch M, Cheung H, Rutledge FS, Sibbald WJ. The effect of various sympathomimetics on the regional circulations in hyperdynamic sepsis. *Surgery* 1992;112:549-61.
108. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med.* 1987;15:923-9.
109. Azimi G, Vincent JL. Ultimate survival from septic shock. *Resuscitation* 1986;14:245-53.
110. Parker MM, Suffredini AF, Natanson C, et al. Responses of left ventricular function in survivors and non-survivors of septic shock. *J.Crit.Care* 1989;4:19-25.
111. Vallet B, Chopin C, Curtis SE, Dupuis BA, Fourrier F, Mehdaoui H et al. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med.* 1993;21:1868-75.
112. Rhodes A, Lamb FJ, Malagon I, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED. A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. *Crit Care Med.* 1999;27:2361-6.
113. Rommes JH, Zandstra DF, van Saene HK. [Selective decontamination of the digestive tract reduces mortality in intensive care patients]. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 1999;143:602-6.
114. Martin GS. Incidence of sepsis in US continues to rise. 67th Annual Scientific Meeting of the American College of Chest Physicians, Philadelphia, November 4-8 2001.
115. Tepaske R, Velthuis H, Oudemans-van Straaten HM, Heisterkamp SH, van Deventer SJ, Ince C et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:696-701.
116. Tepaske R. Nutritional supplementation after cardiac surgery. *Lancet* 2002;359:257-8.
117. Van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N.Engl.J.Med.* 2001; 345:1359-67.
118. Van den Bergh G, Bouillon R, Lauwers P. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N.Engl.J.Med.* 2002;346:1587-8.
119. Evans TW. Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients. Editorial. *N.Engl.J.Med.* 2001;345:1417-8.
120. Leibovici L. Effects of remote, retroactive intercessory prayer on outcomes in patients with bloodstream infection: randomised controlled trial. *BMJ* 2001;323:1450-1.
121. Fitch SJ, Gossage JR. Optimal management of septic shock. Rapid recognition and institution of therapy are crucial. *Postgrad.Med.* 2002;111:53-66.
122. Wilson RJT, Woods I. Cardiovascular optimization for high-risk surgery. *Curr.Opin.Crit.Care* 2001;7:195-9.
123. Kregger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am.J.Med.* 1980;68:344-55.
124. van Kasteren ME, Stobberingh EE, Janknegt R, Wijnands WJ, van der Meer JW. [Optimizing the antibiotics policy in the Netherlands. IV. SWAB-guidelines for antimicrobial therapy of adults with sepsis in hospitals. Foundation Antibiotics Policy Work Group]. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 1999;143:611-7.
125. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann.Intern.Med.* 1990;112:492-8.
126. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000;117:260-7.
127. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane Review). *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2002;CD001090.
128. Gottlieb S. Intravenous immunoglobulin increases risk of thrombotic events. *BMJ* 2002;324 :1056.
129. Sibbald WJ, Vincent JL. Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis. *Crit Care Med.* 1995;23:394-9.
130. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 1999;27:639-60.
131. Vincent JL. Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27 Suppl 1:S80-S92.
132. Li TC, Phillips MC, Shaw L, Cook EF, Natanson C, Goldman L. On-site physician staffing in a community hospital intensive care unit. Impact on test and procedure use and on patient outcome. *JAMA* 1984;252:2023-7.
133. Reynolds HN, Haupt MT, Thill-Bahozian MC, Carlson RW. Impact of critical care physician staffing on patients with septic shock in a university hospital medical intensive care unit. *JAMA* 1988;260:3446-50.
134. Packman MI, Rackow EC. Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med.* 1983;11:165-9.
135. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2000;162:134-8.
136. Michard F, Ruscio I, Teboul JL. Clinical prediction of fluid responsiveness in acute circulatory failure related to sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27:1238.
137. Sugerman HJ, Diaco JF, Pollock TW, Miller LD. Physiologic management of septic shock in man. *Surg.Forum* 1971;22:3-5.
138. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann.Intern.Med.* 2001;135:149-64.
139. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998;316:961-4.
140. Webb AR. The appropriate role of colloids in managing fluid imbalance: a critical review of recent meta-analytic findings. *Crit Care* 2000;4 Suppl 2:S26-S32.
141. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N.Engl.J.Med.* 1999;341:403-9.
142. Bakker J. Manipulation of tissue oxygen delivery. Submitted. *Crit Care.* 2002.

143. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998;89:1313-21.
144. Boulain T, Achard JM, Teboul JL, Richard C, Perrotin D, Ginies G. Changes in BP Induced by Passive Leg Raising Predict Response to Fluid Loading in Critically Ill Patients. *Chest* 2002;121:1245-52.
145. Marik PE, Varon J. The hemodynamic derangements in sepsis: implications for treatment strategies. *Chest* 1998;114:854-60.
146. Marik PE, Varon J. Goal-directed therapy for severe sepsis. *N.Engl.J.Med.* 2002;346:1025.
147. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269:3024-9.
148. Swenson JD, Bull D, Stringham J. Subjective assessment of left ventricular preload using transthoracic echocardiography: Corresponding pulmonary artery occlusion pressures. *J.CardiThorac.Vasc.Anesth.* 2001;15:580-3.
149. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N.Engl.J.Med.* 1999;340:409-17.
150. Fernandes CJ, Jr., Akamine N, De Marco FV, De Souza JA, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001;5:362-7.
151. Damen J. Perioperative myocardial ischemie en niet-cardiale chirurgie. Deel III: Preventie van myocardialischemie en cardiale complicaties. Een conceptrichtlijn. *NVICMonitor* 2001;5 (5):4-18.
152. Wu W-C, Rathore SS, Wang YMS, Radford MJ, Krumholz HM. Blood Transfusion in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction. *N.Engl.J.Med.* 2001;345:1230-6.
153. Rathore SS, Wu W-C, Krumholz HM. Transfusion in Elderly Patients with Myocardial Infarction. *N.Engl.J.Med.* 2002;346:780-1.
154. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28:2758-65.
155. Segal JM, Phang PT, Walley KR. Low-dose dopamine hastens onset of gut ischemia in a porcine model of hemorrhagic shock. *J.Appl.Physiol* 1992;73:1159-64.
156. Ract C, Vigue B. Comparison of the cerebral effects of dopamine and norepinephrine in severely head-injured patients. *Intensive Care Med.* 2001;27:101-6.
157. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994;272:1354-7.
158. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993;103:1826-31.
159. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28:2729-32.
160. Abid O, Akca S, Haji-Michael P, Vincent JL. Strong vasopressor support may be futile in the intensive care unit patient with multiple organ failure. *Crit Care Med.* 2000;28:947-9.
161. Duranteau J, Sibton P, Teboul JL, Vicaut E, Anquet N, Richard C et al. Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med.* 1999;27:893-900.
162. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W et al. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth.Analg.* 2001; 93:7-13.
163. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakhana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA, III. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med.* 2001;29:487-93.
164. Malay MB, Ashton RC, Jr., Landry DW, Townsend RN. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J.Trauma* 1999;47:699-703.
165. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med.* 2001;27:1416-21.
166. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Jr., Seo S, D'Alessandro D et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122-5.
167. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120:989-1002.
168. Forrest P. Vasopressin and shock. *Anaesth.Intensive Care* 2001;29:463-72.
169. Wenzel V, Lindner KH. Employing vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and vasodilatory shock as a lifesaving vasopressor. *Cardiovasc.Res.* 2001;51:529-41.
170. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576-82.
171. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002;359:1209-10.
172. Reinhart K, Sakka SG, Meier-Hellmann A. Haemodynamic management of a patient with septic shock. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2000;17:6-17.
173. Bunnell E, Parrillo JE. Cardiac dysfunction during septic shock. *Clin.Chest Med.* 1996;17:237-48.
174. Uusaro A, Russell JA. Could anti-inflammatory actions of catecholamines explain the possible beneficial effects of supranormal oxygen delivery in critically ill surgical patients? *Intensive Care Med.* 2000;26:299-304.
175. Teng JK, Kwan CM, Lin LJ, Tsai LM, Cheng JT, Chang WC et al. Down-regulation of beta-adrenergic receptors on mononuclear leukocytes induced by dobutamine treatment in patients with congestive heart failure. *Eur.Heart J.* 1993;14:1349-53.
176. Saito T, Takanashi M, Gallagher E, Fuse A, Suzuki S, Inagaki O et al. Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med.* 1995;21:204-10.
177. Saito T, Fuse A, Gallagher ET, Cutler S, Takahashi M, Yamada K et al. The effect of methylprednisolone on myocardial beta-adrenergic receptors and cardiovascular function in shock patients. *Shock* 1996;5:241-6.
178. Kumar A, Kosuri R, Kandula P, Dimou C, Allen J, Parrillo JE. Effects of epinephrine and amrinone on contractility and cyclic adenosine monophosphate generation of tumor necrosis factor alpha-exposed cardiac myocytes. *Crit Care Med.* 1999;27:286-92.
179. Gauss A, Anhaupl T, Schutz W. [The basics of catecholamine therapy. 2. A guide to clinical use]. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 2000;35:131-6.
180. Hayashida N, Tomoeda H, Oda T, Tayama E, Chihara S, Kawara T et al. Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann.Thorac.Surg.* 1999;68:1661-7.
181. Mollhoff T, Loick HM, Van Aken H, Schmidt C, Rolf N, Tjan TD et al. Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology* 1999;90:72-80.
182. Takeuchi K, del Nido PJ, Ibrahim AE, Cao-Danh H, Friehs I, Glynn P et al. Vesnarinone and amrinone reduce the systemic inflammatory response syndrome. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1999;117:375-82.
183. Jones JL, Gengo PJ, Dodam JR, Hellyer PW. Amrinone combined with dobutamine improves hemodynamics and oxygen delivery without down-regulation of cardiac beta-adrenergic receptor density in porcine endotoxemia. *Shock* 1995;3:224-34.
184. Kern H, Schroder T, Kaulfuss M, Martin M, Kox WJ, Spies CD. Enoximone in contrast to dobutamine improves hepatosplanchnic function in fluid-optimized septic shock patients. *Crit Care Med.* 2001;29:1519-25.
185. Hayes MA, Yau EH, Timmins AC, Hinds CJ, Watson D. Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Relationship to outcome. *Chest* 1993;103:886-95.
186. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N.Engl.J.Med.* 1994;330:1717-22.
187. Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med.* 1996; 24:517-24.
188. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *SV02 Collaborative Group.* *N.Engl.J.Med.* 1995;333:1025-32.
189. De Backer D. Is there a place for prostacyclin in the treatment of septic shock? *Intensive Care Med.* 2001;27:1110-2.
190. Radermacher P, Buhl R, Santak B, Klein M, Kniemeyer HW, Becker H et al. The effects of prostacyclin on gastric intramucosal pH in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 1995;21:414-21.
191. Lehmann C, Taymoorian K, Wauer H, Krausch D, Birnbaum J, Kox WJ. Effects of the stable prostacyclin analogue iloprost on the plasma disappearance rate of indocyanine green in human septic shock. *Intensive Care Med.* 2000;26:1557-60.
192. Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H, Bracht H, Vogt J, Wachter U et al. Hepato-splanchnic metabolic effects of the stable prostacyclin analogue iloprost in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27:1179-86.
193. Staubach KH, Schroder J, Stuber F, Gehrke K, Traumann E, Zabel P. Effect of pentoxifylline in severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch.Surg.* 1998;133:94-100.
194. Carlet J. Immunological therapy in sepsis: currently available. *Intensive Care Med.* 2001;27 Suppl 1:593-103.
195. Spronk PE, Gardien MJ, Ince C, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Microvascular recruitment by nitroglycerin during resuscitation of patients in septic shock: visualisation by sublingual capillaroscopy. *Intensive Care Med.* 2001;27:S 251, Abstract 453.
196. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 1995;23:1294-303.
197. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med.* 1995;23:1430-9.
198. Annane D. Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med.* 2001;29:S117-S120.
199. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038-45.
200. Annane D. Plenary presentation: Steroids for sepsis. 67th Annual Scientific Meeting of the American College of Chest Physicians, Philadelphia, November 4-8 2001.
201. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med.* 1998;26:645-50.
202. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med.* 1999;27:723-32.
203. Nishimura H, Yoshikawa T, Kobayashi N, Anzai T, Nagami K, Handa S et al. Effects of methylprednisolone on hemodynamics and beta-adrenergic receptor signaling in rabbits with acute left ventricular failure. *Heart Vessels* 1997;12:84-91.
204. Davies AO, Lefkowitz RJ. Corticosteroid-induced differential regulation of beta-adrenergic receptors in circulating human polymorphonuclear leukocytes and mononuclear leukocytes. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1980;51:599-605.
205. Rodriguez-Gaspar M, Santolaria F, Jarque-Lopez A, Gonzalez-Reimers E, Milena A, de la Vega MJ et al. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients. *Cytokine* 2001;15:232-6.
206. Van Leeuwen HJ, van der Bruggen T., van Asbeck BS, Boereboom FT. Effect of corticosteroids on nuclear factor-kappaB activation and hemodynamics in late septic shock. *Crit Care Med.* 2001;29:1074-7.
207. Sprung CL, Bernard GR, Dellinger RP. Introduction. *Intensive Care Med.* 2001;27:S1-S2.
208. Ferreira F, Vincent JL, Brun-Buisson C, Sprung C, Sibbald W, Cook D. Doctors' perceptions of the effects of interventions tested in prospective, randomised, controlled, clinical trials: results of a survey of ICU physicians. *Intensive Care Med.* 2001;27:548-54.
209. Graf J, Doig GS, Cook DJ, Vincent JL, Sibbald WJ. Randomized, controlled clinical trials in sepsis: has methodological quality improved over time? *Crit Care Med.* 2002;30:461-72.
210. Myla S. Does right heart catheterization prevent perioperative complications? *JAMA* 2001;286:2940.