

AUS DER KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND INTENSIVTHERAPIE

Direktor: Prof. Dr. med. Daniel A. Reuter

UND DEM ZENTRUM FÜR INNERE MEDIZIN

Leiter Sektion Nephrologie: Prof. Dr. med. Steffen Mitzner

DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

**Anwendung des therapeutischen Plasmaaustausches bei
Patienten mit septischem Schock: prospektive, kontrollierte,
randomisierte Studie zum Vergleich der Verträglichkeit und
klinischer Wirksamkeit von Frischplasma und Biseko als
Austauschflüssigkeit**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von: Christine Dellien aus Rostock

Rostock 2019



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung - Weitergabe unter gleichen
Bedingungen 4.0 International Lizenz.

Dekan der medizinischen Fakultät: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

Datum der Einreichung: 16.04.2019

Datum der Verteidigung: 16.02.2021

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Martin Sauer

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universitätsmedizin Rostock

2. Prof. Dr. med. Steffen Mitzner

Klinik für Innere Medizin II, Sektion Nephrologie
Universitätsmedizin Rostock

3. PD Dr. med. Nana-Maria Wagner

Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Münster

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Inhaltsverzeichnis..... | III |
| Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole | V |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Sepsis..... | 1 |
| 1.2 Extrakorporale Sepsistherapie..... | 8 |
| 1.3 Plasmaaustausch..... | 10 |
| 2 Zielstellung..... | 17 |
| 3 Materialien und Methoden..... | 18 |
| 3.1 Patienten..... | 18 |
| 3.2 Studiendurchführung..... | 20 |
| 3.3 Statistik..... | 25 |
| 4 Ergebnisse | 26 |
| 4.1 Charakterisierung des Studienkollektives | 26 |
| 4.2 Vergleich der Behandlungen..... | 33 |
| 4.3 Verträglichkeit des therapeutischen Plasmaaustausches im Gruppenvergleich..... | 34 |
| 4.3.1 Verträglichkeit bezüglich der Kreislaufstabilität | 34 |
| 4.3.2 Verträglichkeit bezüglich Blutverlust und Hämolyse..... | 39 |
| 4.3.3 Verträglichkeit bezüglich der Gerinnungssituation..... | 42 |
| 4.3.4 Substitution von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren | 49 |
| 4.3.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und sonstige Verträglichkeit..... | 50 |
| 4.4 Vergleich des 28 Tage-Verlaufs anhand klinischer und laborchemischer Parameter.... | 51 |
| 4.4.1 Überleben..... | 51 |
| 4.4.1 Organfunktion | 52 |
| 4.4.2 28-Tage-Verlauf ausgewählter Laborwerte | 56 |
| 5 Diskussion..... | 65 |
| 6 Zusammenfassung..... | 76 |
| 7 Anhang..... | 78 |
| 7.1 Daten zum Abschnitt Charakterisierung des Studienkollektivs..... | 78 |

| | | |
|-----|--|-----|
| 7.2 | Daten zum Abschnitt Vergleich der Behandlungen..... | 81 |
| 7.3 | Daten zum Abschnitt Verträglichkeit des therapeutischen Plasmaaustausches..... | 82 |
| 7.4 | Daten zum Abschnitt 28-Tage-Verlauf..... | 89 |
| 7.5 | Zusammensetzung Biseko laut Herstellerinformation..... | 105 |
| 7.6 | APACHE II- , SOFA- , DIC- Score..... | 106 |
| 8 | Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen..... | 108 |
| 9 | Literaturverzeichnis..... | 110 |
| 10 | Thesen..... | 115 |
| 11 | Erklärung..... | 118 |
| 12 | Lebenslauf..... | 119 |
| 13 | Danksagung..... | 120 |

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

| Abkürzung/ Symbol | Bedeutung |
|--|--|
| *x | Extremwerte in Boxplots mit Patientennummer |
| Δ | Differenz, Delta |
| Σ | Summe |
| ox | Ausreißer in Boxplots mit Patientennummer |
| °C | Grad Celsius |
| † | Patient verstorben |
| $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ | Mikrogramm je Kilogramm und Minute |
| ACT | Activated Clotting Time |
| AK | Antikörper |
| ALAT | Alanin-Aminotransferase |
| APACHE | Acute Physiology And Chronic Health Evaluation |
| aPTT | aktivierte partielle Thromboplastinzeit |
| ASAT | Aspartat-Aminotransferase |
| AT | Antithrombin-Aktivität |
| BMC | Best Medical Care |
| BMI | Body Mass Index |
| BSK | Biseko-Gruppe |
| CARS | Compensatoric Anti-Inflammatory Response Syndrom |
| CD | Cluster of Differentiation |
| cm H ₂ O | Zentimeter Wassersäule |
| CMV | Cytomegalovirus |
| COPD | Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| CRP | C-Reaktives Protein |
| CVVH | kontinuierliche venovenöse Hämofiltration |
| D.m. | Diabetes mellitus |
| Da | Dalton |
| DAMPs | Damage-Associated Molecular Patterns |
| DIC | Disseminated Intravascular Coagulation |
| EBV | Epstein Barr Virus |
| EK | Erythrozytenkonzentrate |

| | |
|------------------|---|
| EKG | Elektrokardiogram |
| ELAM | Endothelial Leukocyte Adhesion Molecules |
| ERCP | Endoskopische Retrograde Cholangio-Pankreatikographie |
| FFP | Fresh Frozen Plasma (-Gruppe) |
| FiO ₂ | inspiratorischer Sauerstoffanteil |
| GCS | Glasgow Coma Scale |
| GCSF | Granulozyten Colony Stimulating Factor |
| Gpt | 10 ⁹ Partikel |
| h | Stunde |
| HES | Hydroxyethylstärke |
| HI | Herzindex |
| HLA-DR | Human Leukocyte Antigen - Antigen-D Related |
| IE | Internationale Einheiten |
| IL | Interleukin |
| INR | International Normalized Ratio |
| IQR | Interquartilsabstand |
| kcal/Tag | Kilokalorien pro Tag |
| KM | Körpermasse |
| KON | Kontrollgruppe |
| l | Liter |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| MAB | mittlerer arterieller Blutdruck |
| Max | Maximum |
| MD | Myeloid Differentiation |
| min | Minute |
| Min | Minimum |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| MODS | Multiorgandysfunktionssyndrom |
| MOV | Multiorganversagen |
| n.s. | nicht signifikant |
| NA | Noradrenalin |
| OPSI | Overwhelming Post-Splenectomy Infection |
| Pa | Pascal |

| | |
|---------------------------------------|--|
| p _a CO ₂ | arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck |
| PAF | Platelet-Activating Factor |
| PAMPs | Pathogen-Associated Molecular Patterns |
| p _a O ₂ | arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| PCT | Procalcitonin |
| PCWP | pulmonalkapillärer Verschlussdruck |
| PEEP | Positive End-Expiratory Pressure |
| PF1000/2000 | Plasmafilter Typ |
| PIRO | Prädisposition Insult Response Organdysfunktion |
| PPSB | Prothrombinkonzentrat |
| PRRs | Pattern Recognition Receptors |
| Q _{0,25} / Q _{0,75} | 25. Perzentile/ 75. Perzentile |
| Quick | Thromboplastinzeit nach Quick |
| S _a O ₂ | arterielle Sauerstoffsättigung |
| S _{cv} O ₂ | zentralvenöse Sauerstoffsättigung |
| SD | Standardabweichung |
| SIRS | Systemic Inflammatory Response Syndrome |
| SOFA | Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment |
| SPSS | Statistical Package for Social Sciences |
| S \bar{v} O ₂ | gemischtvenöse Sauerstoffsättigung |
| TE | Transfusionseinheiten |
| TGF | Transforming Growth Factor |
| TK | Thrombozytenkonzentrate |
| TLR | Toll Like Receptor |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| TPA | therapeutischer Plasmaaustausch |
| TRALI | Transfusion-Related Acute Lung Injury |
| V.a. | Verdacht auf |
| Vgl. | Vergleiche |
| vs. | versus, im Vergleich zu |
| \tilde{x} | Median |
| Z.n. | Zustand nach |

1 Einleitung

1.1 Sepsis

Entzündungsreaktionen sind klinisch sehr heterogen. Dies erforderte Definitionen und Kriterien, die eine einheitliche Einordnung der Patienten in Krankheitsentitäten ermöglicht. Solche Kriterien und Begriffsdefinitionen wurden erstmalig 1991 durch die Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine festgelegt [1]. Der Begriff Infektion wurde dort als eine Entzündungsreaktion auf die Anwesenheit von Mikroorganismen oder der Nachweis derselben in normalerweise sterilem Gewebe definiert und eine Sepsis als eine systemische Reaktion auf eine Infektion. Die systemische Reaktion, das sogenannte SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), ist gekennzeichnet durch das Vorliegen von zwei oder mehr der folgenden Symptome:

Fieber/Hypothermie: $> 38\text{ °C}$ oder $< 36\text{ °C}$

Tachykardie: $> 90/\text{min}$

Tachypnoe: $> 20/\text{min}$ oder $\text{pCO}_2 < 4,3\text{ kPa}$

Leukozyten: $> 12\text{ Gpt/l}$ oder $< 4\text{ Gpt/l}$ oder $> 10\%$ unreife Formen

Eine schwere Sepsis liegt vor, wenn zu den obengenannten Symptomen Zeichen der sepsisbedingten Hypoperfusion, Hypotension und der Organdysfunktion hinzutreten. Die International Sepsis Definition Conference 2001 [2] erweiterte die diagnostischen Kriterien um Zeichen der Organdysfunktionen. Diese sind Tabelle 1-1 zusammengefasst.

Tabelle 1-1: Diagnostische Kriterien der Sepsis nach [2] Grenzwerte für Erwachsene

| | |
|--|---|
| Infektion (durch mikrobiologischen Nachweis oder andere klinische Befunde gesichert) und mehr als 2 der folgenden Zeichen: | |
| Allgemeine Reaktion | <ul style="list-style-type: none"> - Fieber ($> 38,3^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($< 36^{\circ}\text{C}$) - Herzfrequenz über 90/min - Tachypnoe - Unruhe, Vigilanzminderung - Ödeme, positive Flüssigkeitsbilanz > 20 ml/kg in 24 h - Hyperglykämie ($> 7,7$ mmol/l) beim Nichtdiabetiker |
| Entzündung | <ul style="list-style-type: none"> - Leukozytose (> 12 Gpt/l) oder Leukopenie (< 4 Gpt/l) oder mehr als 10 % unreife Formen - CRP oder PCT > 2 SD über der Norm |
| Hämodynamik | <ul style="list-style-type: none"> - arterielle Hypotension (systolisch < 90 mmHg oder MAB < 70 mmHg) - $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2 > 70$ % - Herzindex (HI) $> 3,5$ l/m² |
| Organfunktion | <ul style="list-style-type: none"> - arterielle Hypoxämie ($\text{paO}_2 < 10$ kPa oder $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg) - akute Oligurie ($< 0,5$ ml/kg KM) - Kreatininanstieg um > 45 $\mu\text{mol/l}$ - Thrombozytopenie (< 100 Gpt/l); INR $> 1,5$; aPTT > 60 s) - Ileus (fehlende Darmgeräusche) - Hyperbilirubinämie (Gesamtbilirubin > 70 mmol/l) |
| Gewebeperfusion | <ul style="list-style-type: none"> - Laktatanstieg auf > 1 mmol/l - verlängerte Rekapillarisierungszeit |

Abkürzungen: CRP C-reaktives Protein, PCT Procalcitonin, MAB mittlerer arterieller Blutdruck, $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, paO_2 arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO_2 inspiratorische Sauerstoffkonzentration, KM Körpermasse, INR International Normalized Ratio, aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit, SD Standardabweichung

In den 2016 aktualisierten Definitionen (Sepsis-3, [3]) wurde Sepsis als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion definiert, die durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion hervorgerufen wird. Die schwere Organdysfunktion wurde durch einen Anstieg des (quick)-SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – Scores um ≥ 2 Punkte beschrieben. Die SIRS-Kriterien sind nicht mehr Teil der Definition. Der quick-SOFA Score zeigte in einer Metaanalyse zwar eine hohe Spezifität für einen negativen Verlauf, hatte jedoch im Vergleich zu den SIRS-Kriterien eine deutlich geringere Sensitivität [4]. Außerdem wurde kritisiert, dass nach dieser Definition die Sepsis erst diagnostiziert wird, wenn die Patienten schon intensivpflichtig sind [5].

Die Diagnose 'Septischer Schock' beinhaltet zusätzlich zur Infektion eine durch Flüssigkeits- und Volumengaben nicht mehr korrigierbare Hypotension (MAB < 65 mmHg), die mit Vasopressoren behandelt werden muss. Diese Patienten sollen die Zielgruppe des in dieser Arbeit beschriebenen Therapieansatzes sein.

Epidemiologie:

Eine Studie des Kompetenznetzwerkes Sepsis erfasste erstmalig repräsentativ Daten zur Bedeutung der Sepsis in Deutschland [6, 7]. Die Prävalenz einer schweren Sepsis und des septischen Schocks auf deutschen Intensivstationen betrug 11 % der gescreeenten Patienten. Die 90-Tage Sterblichkeit dieser Patienten lag bei 54% (> 60-jährige 60%; 18-39- sowie 40-59-jährige je 46%). Daraus wurden für Deutschland ca. 60000 Todesfälle jährlich hochgerechnet. Die häufigsten Sepsisfoci waren Atemwegsinfektionen mit 63% gefolgt von intraabdominellen Infektionen mit 25 %. Das Alter ist ein unabhängiger Risikofaktor. Martin et al. ermittelten in einer Langzeitstudie für Patienten über 65 Jahre ein 2,3-fach erhöhtes Risiko an einer Sepsis zu sterben und die Inzidenz nahm in diesem Patientenkollektiv überproportional zu [8]. Daraus ergibt sich in unserer alternden Gesellschaft eine zunehmende Herausforderung.

Pathogenese der Sepsis und des SIRS:

Die Sepsis ist nach heutigem Verständnis Ausdruck einer fehlregulierten Reaktion des Organismus auf einen infektiösen Stimulus. Entsprechend dem 2001 von der International Sepsis Definition Conference vorgestellten PIRO – Konzept kann man die pathophysiologischen Vorgänge der Sepsis wie folgt ordnen: [Vgl. 2].

Prädisponierende Faktoren wie z.B. Alter, Vorerkrankungen und genetische Polymorphismen (P = Prädisposition) begünstigen oder behindern den infektiösen Insult (I=Insult). Der Infektion voraus geht ein Verlust physiologischer Barrieren. Dieser kann durch die Pathogene selbst verursacht werden oder durch ein kontrolliertes oder unkontrolliertes Trauma. Entscheidend für den Verlauf ist neben der Schwere der primären Schädigung die Fähigkeit des Organismus, die Infektion lokal begrenzt, d.h. ohne überschießende systemische Reaktion zu bekämpfen (R = Response). Falls dies nicht gelingt, kommt es in der Folge zur Entwicklung von Organdysfunktionen bis zum Multiorganversagen (O = Organdysfunktion). Dabei laufen proinflammatorische (SIRS) und antiinflammatorische (CARS = Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrom) Prozesse gleichzeitig ab [Vgl. 9 Sepsistadien nach Bone]. Aus der jeweiligen Intensität dieser Prozesse resultiert die aktuelle Immunlage vom Zytokinsturm bis zur Immunparalyse [10]. Zentrale Bedeutung haben die Interaktionen von Immunsystem, Gerinnung und Endothel nach dem Kontakt mit dem infektiösen Stimulus.

Die Zellen des angeborenen Immunsystems können über sogenannte Mustererkennungsrezeptoren (PRRs = Pattern Recognition Receptors) pathogenassoziierte Molekülstrukturen (PAMPs =

Pathogen-Associated Molecular Patterns) oder bei Gewebeerstörung freiwerdende Molekülstrukturen (DAMPs = Damage-Associated Molecular Patterns) erkennen [11]. Ein gut untersuchtes pathogenassoziiertes Molekül ist das Endotoxin der gramnegativen Bakterien. Dieses bindet zusammen mit Co-Faktoren (CD14; MD2) am Toll-like-Rezeptor (TLR4), einem Vertreter der PRRs. Bei Bindung an einen membranständigen TLR-4 kommt es nach Signaltransduktion zur vermehrten Bildung von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor- α und Interleukin(IL)-1 β . Bei Aktivierung eines intrazellulären TLR-4 werden vermehrt antiinflammatorische Zytokine wie IL-10 und IL-4 ausgeschüttet. In der Folge werden verschiedene plasmatische und zelluläre Systeme aktiviert [10]. Der Ablauf der Inflammation ist in Abbildung 1-1 zusammenfassend dargestellt.

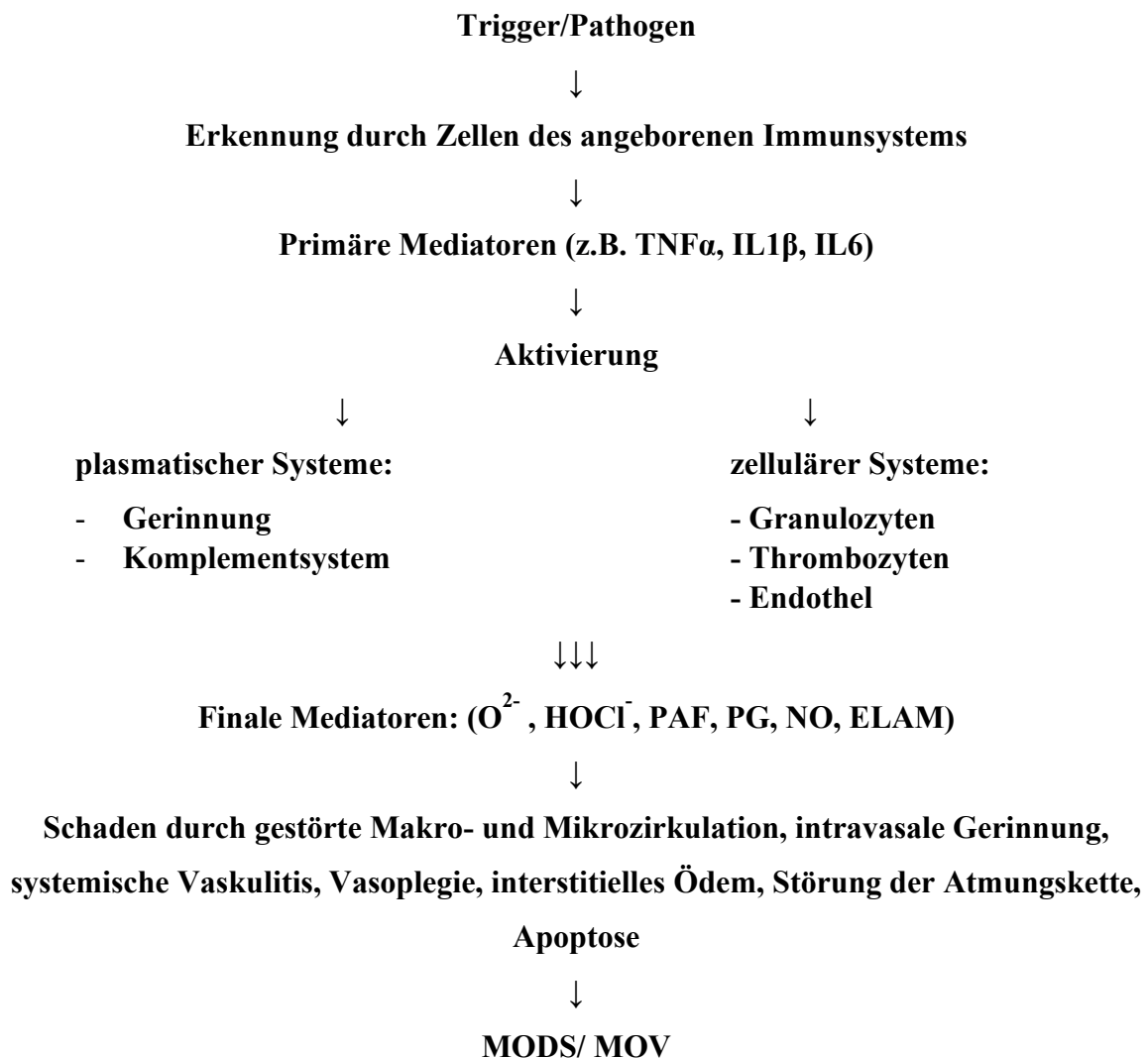


Abbildung 1-1: Pathogenese der Sepsis und des MODS nach [8]

Abkürzungen: TNF Tumornekrosefaktor, IL Interleukin, O²⁻ Superoxidanion, HOCl hypochlorige Säure, PAF platelet-activating factor, PG Prostaglandine, NO Stickstoffmonoxid, ELAM endothelial leukocyte adhesion molecules, NO Stickstoffmonoxid, MODS Multiorgan dysfunktionssyndrom, MOV Multiorganversagen

Durch die zeitgleiche Aktivierung der kompensatorischen antiinflammatorischen Reaktion (CARS) kommt es nach Überleben der Hyperinflammation im weiteren Verlauf häufig zu einer Immunsuppression mit erhöhter Inzidenz von Sekundärinfektionen oder Reaktivierung latenter Viren. Bisher bekannte immunsuppressive Mechanismen sind die Bildung antiinflammatorischer Zytokine aus T-Zellen und Monozyten (z.B. IL10, TGF β , IL14, IL13 und IL1Ra), die Abnahme von CD4⁺ und CD8⁺ -T-Zellen, B-Lymphozyten und dendritischen Zellen, sowie die Zunahme regulatorischer T-Zellen und Myeloid Derived Suppressor Cells. Das Abspalten von Immunrezeptoren von der Zellmembran, Verringerung der monozytären Expression bestimmter Leukozytenantigene (HLA-DR Human Leukocyte Antigen – Antigen-D Related) und Mechanismen der Toleranzentwicklung führen zu verringerter oder fehlender Reaktion auf weitere pathogene Reize oder proinflammatorische Mediatoren. In dieser Phase verstirbt ein Großteil der intensivmedizinisch versorgten Patienten [10].

Therapie der Sepsis

Im folgenden Abschnitt werden die wichtigsten Therapiemaßnahmen bei schwerer Sepsis und septischem Schock basierend auf der aktuellen S2k Leitlinie der deutschen Sepsisgesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Gesellschaft für Intensiv- und Notfallmedizin [12] und der internationalen Leitlinie der Surviving Sepsis Campaign [13] dargestellt. Für eine erfolgreiche Therapie muss die Verdachtsdiagnose zügig gestellt werden und der Infektionsfokus gesucht werden. Die kausale Therapie zielt auf die Beseitigung des Infektionsherdes mit chirurgischen oder interventionellen Maßnahmen. Dies hat höchste Priorität. Außerdem muss schnellstmöglich eine ausreichend hoch dosierte und alle relevanten Erreger erfassende kalkulierte antimikrobielle Therapie unter Beachtung des Risikoprofils des Patienten und der lokalen Resistenzlage erfolgen. Wenn immer möglich sollten zuvor Proben für mikrobiologische Untersuchungen – insbesondere Blutkulturen – gesichert werden, um eine nachträgliche Anpassung an die nachgewiesenen Erreger durchzuführen. Diese Leitsätze wurden in der sogenannten Tarragona-Strategie zur antimikrobiellen Therapie bei lebensbedrohlichen Infektionen zusammengefasst, die ursprünglich für die Therapie der Ventilator assoziierten Pneumonie entwickelt wurde [14].

Zeitgleich soll die supportive Therapie mit dem Ziel einer ausreichenden Gewebeoxygenierung eingeleitet werden. Dazu gehören adäquate Flüssigkeitsgaben, Therapie mit vasoaktiven Substanzen, Beatmung und Transfusionen. Hierzu hatten Rivers et al. 2001 das Prinzip der frühen zielorientierten Normalisierung von hämodynamischen und paraklinischen Parametern ["Early goal directed therapy"15] vorgestellt. Diese Herangehensweise hat sich im klinischen Alltag

durchgesetzt und in verschiedenen Varianten Eingang in Behandlungsprotokolle gefunden. Zielparameter nach aktuellen Leitlinien [12, 13] sind eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($ScvO_2$) $\geq 70\%$, Normalisierung eines initial erhöhten Laktats, eine Diurese von $\geq 0,5$ ml/(kg·h) und ein arterieller Mitteldrucks von ≥ 65 mmHg. Hierfür soll zunächst eine großzügige Flüssigkeitssubstitution durchgeführt werden. Wenn dies allein nicht ausreicht, um einen ausreichenden MAB zu erreichen, wird Noradrenalin (NA) als Vasopressor der ersten Wahl eingesetzt. Wenn trotz ausreichender Flüssigkeitssubstitution und arteriellem Mitteldruck ≥ 65 mmHg Zeichen eines verminderten Herzzeitvolumens ($ScvO_2$ unter 70 %) oder Zeichen der Hypoperfusion (persistierende Laktaterhöhung) bestehen, wird der Einsatz von Dobutamin empfohlen. Bei unzureichender Wirkung dieser Maßnahmen wird in der Stabilisierungsphase auch eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hämatokrit von < 30 % empfohlen. Bei sehr hohem Flüssigkeitsbedarf kann die Gabe von Humanalbumin erwogen werden. Die Beatmung soll nach den Kriterien der lungenprotektiven Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen (≤ 6 ml/kg Standardkörpergewicht), Plateaudruck unter 30 cmH₂O und optimalem PEEP (positiver endexpiratorischer Druck) erfolgen. Hyperkapnie kann außer bei erhöhtem intrakraniellen Druck bis zu einem pH-Wert von 7,2 toleriert werden. Die Ernährung sollte frühzeitig begonnen werden, vorzugsweise enteral erfolgen und an die Toleranz des Patienten angepasst sein. Eine Blutzuckerkontrolle mit Insulin erfolgt bei Glukosekonzentrationen > 10 mmol/l, wobei Hypoglykämien vermieden werden müssen. Bei schwerer akuter Nierenschädigung werden Nierenersatzverfahren eingesetzt. Bei hämodynamisch instabilen Patienten werden kontinuierliche Verfahren bezüglich der Kreislaufstabilität und Bilanzierung besser toleriert. Einen Unterschied in der Letalität im Vergleich zu intermittierenden Verfahren konnte nicht belegt werden [16, 17]). Ein ausreichend hoher Umsatz von mindestens 20 ml/(kg·h) bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren oder mindestens drei Anwendungen pro Woche bei intermittierender Hämodialyse sollten angestrebt werden. Eine Prophylaxe gegen gastrointestinale Ulcera, Thromboembolieprophylaxe und ein Sedierungsmanagement wird wie bei anderen kritisch Kranken bei septischen Patienten ebenfalls durchgeführt, um Komplikationen zu vermeiden. Dem Bereich der adjunktiven Therapie werden alle Verfahren zur Unterbrechung des Mediator-Toxin-Netzwerkes und zur positiven Beeinflussung der Inflammation zugerechnet, die zusätzlich zu den oben genannten Maßnahmen angewendet werden. Für zahlreiche vielversprechende Therapieansätze konnte in klinischen Studien die Wirksamkeit und Sicherheit nicht nachgewiesen werden. Antikörper gegen Zytokine (z.B. TNF α), Anti-Endotoxin-Verfahren, Prostaglandine, Pentoxifyllin, GCSF (Granulozyten Colony Stimulating Factor), Ibuprofen, Wachstumshormone, Protein-C-Konzentrate, N-Acetylcystein, Antithrombin, Selen, Immunglobuline und

rekombinantes aktiviertes Protein C werden daher nicht zur Therapie empfohlen. Der Einsatz von Hydrokortison wurde auf den kurzzeitigen Einsatz beim therapierefraktären septischen Schock im Rahmen der initialen Stabilisierung beschränkt. Zur adjunktiven Therapie gehören auch die extrakorporalen Verfahren, die im nächsten Abschnitt beschrieben werden.

1.2 Extrakorporale Sepsistherapie

Im folgenden Abschnitt werden die extrakorporalen Verfahren im Kontext der Sepsistherapie vorgestellt. Diese Verfahren werden unter der Vorstellung angewendet, dass eine Entfernung einzelner Mediatoren bis hin zum gesamten Plasma den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen kann. Nach der Peak Concentration Hypothese von Ronco et al. könnte schon die Reduktion der im Übermaß in die Zirkulation übergetretenen Zytokine durch kontinuierliche Verfahren zu einer klinischen Verbesserung führen [18]. Die Größe der Zielmoleküle ist für die Effektivität einzelner Verfahren von entscheidender Bedeutung. In Tabelle 1-2 sind daher die Molekulargewichte ausgewählter Plasmabestandteile und Sepsismediatoren aufgeführt.

Tabelle 1-2: Molekulargewicht ausgewählter Plasmabestandteile und Sepsismediatoren, ergänzt nach [19]

| Substanz | ~ Molekulargewicht [Da] |
|-----------------------------|-------------------------|
| Kreatinin | 113 |
| Kinine | 200 |
| Lipid A | 2000 |
| Prostanoide /Leukotriene | 600 |
| Komplementfaktoren C3a, C5a | 11500 |
| Interleukine | 14000 - 21000 |
| Tumornekrosefaktor | 17000 |
| Albumin | 68000 |
| Endotoxine | 100000 |
| Fibrinogen | 340000 |
| Exotoxine | 10000 - 900000 |
| Elastase | 800000 |
| Immunglobuline | 150000 - 950000 |
| Immunkomplexe | 3000000 |

Abkürzungen: Da Dalton

Die klassische Hämodialyse entfernt je nach Filter nur Stoffe bis 1-10 kDa und ist daher nicht in der Lage, Entzündungsmediatoren im mittleren Molekularbereich zu entfernen. Prinzipiell sind Verfahren der Filtration mit sogenannten high-flux Membranen in der Lage Moleküle bis zu einer Größe von etwa 40 kDa durch Filtration und Adsorption an Membranen zu entfernen. Dies führte jedoch nicht zu einer biologisch relevanten Reduktion der Plasmakonzentration [20] oder verbessertem Überleben [21]. Das ist u.a. dadurch zu erklären, dass relevante Moleküle wie z.B. Lipopolysaccharide oder TNF α im Plasma sehr schnell an Trägersubstanzen wie Rezeptoren,

Blutzellen oder Lipoproteine gebunden werden bzw. in ihrer Wirkform zu groß für die Membranporen sind (TNF-Polymere) [19]. Außerdem entfernt das Verfahren unselektiv auch antiinflammatorische Stoffe und setzt durch den Blut-Filter-Kontakt selbst Entzündungsmediatoren frei. Die erhoffte Kontrolle der Inflammation bei Hämofiltration ist klinisch schwer von unspezifischen Effekten auf z.B. Kreislaufstabilität, Flüssigkeitsbilanz, Körpertemperatur und Entfernung harnpflichtiger Substanzen zu unterscheiden [22]. Die Hämofiltration hat möglicherweise einen therapeutischen Effekt auf den Verlauf der Sepsis, dieser ist aber nicht auf die effektive Elimination proinflammatorischer Mediatoren zurückzuführen [23].

In einer Studie zur Elimination von Mediatoren wurde festgestellt, dass die Adsorption an extrakorporale Oberflächen einen wesentlichen Anteil an der insgesamt entfernten Menge hat [20]. Bei Verfahren der Hämo- bzw. Plasmaperfusion wird dieser Effekt gezielt genutzt. Vollblut oder separiertes Plasma wird dabei über Oberflächen (z.B. Aktivkohle, Polymyxin B) geleitet, die unspezifisch Stoffe im mittleren und hohen Molekularbereich adsorbieren. Eine Erweiterung ist die Immunadsorption, bei der an die Oberfläche gebundene Antikörper ausgewählte Mediatoren (z.B. Endotoxin, Interleukin-6) binden können. Nach zahlreichen kleineren Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen, wird aktuell eine große Multicenterstudie zur Polymyxin-B-Hämoperfusion im septischen Schock mit Endotoxinämie ausgewertet [24].

Ein neues Verfahren des extrakorporalen Immunsupports bringt das abgetrennte Plasma mit immunkompetenten Zellen in Kontakt. Die dafür benötigten Zellen stammen aus Zellkulturen oder werden mittels Aphereseverfahren von gesunden Spendern gewonnen. Diese entfernen z.B. durch Phagozytose Bakterien oder Zelltrümmer aus dem Patientenplasma oder könnten durch kompensatorische Mediatorausschüttung den überschießenden Entzündungsprozess regulieren [25-27]. Das abgetrennte Patientenplasma kann auch gegen Plasma gesunder Spender oder Plasmaersatzflüssigkeiten ausgetauscht werden. Dieser sogenannte therapeutische Plasmaaustausch (TPA) wird im nächsten Abschnitt ausführlicher behandelt, da er Gegenstand der Arbeit ist. Die aktuellen Leitlinien empfehlen abgesehen von der Nierenersatztherapie extrakorporale Verfahren der Sepsistherapie nur im Rahmen von Studien anzuwenden [12, 13]. Die Tabelle 1-3 gibt eine Übersicht über die extrakorporalen Verfahren in der Sepsistherapie.

Tabelle 1-3: Übersicht extrakorporale Verfahren in der Sepsistherapie

| Verfahren | Charakteristik | Zielsubstanzen (Beispiele) |
|--|---|--|
| Hämodialyse [16, 17] | Entfernung kleiner Moleküle bis ca. 10 kDa durch Osmose, Konvektion, Diffusion | Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin |
| Hämofiltration [21] [28, 29] | transmembranöser Druck über eine Filtermembran bewirkt Entfernung von Substanzen bis ca. 15-40 kDa (je nach Filter) durch Konvektion | TNF α , IL1 β , Lipid A |
| Hämoperfusion/ Plasmaperfusion [24, 30] | spezifische (Immunadsorption) oder unspezifische (Aktivkohle, Polymyxin-B, Ionenaustauschharze) Adsorption | Endotoxin, IL6, C5a |
| Plasmaseparation/ Plasmaaustausch [31-35] | Abtrennung des Plasmas durch Membranfiltration oder durch Zentrifugation und Ersatz mit Spenderplasma oder Ersatzlösungen | proteingebundene Toxine, Sepsismediatoren DAMPs, PAMPs |
| Extrakorporaler Immunsupport [25-27] | separiertes Plasma wird in einem Bioreaktor mit Spendergranulozyten oder Zellkulturzellen in Kontakt gebracht, Phagozytose, Immunmodulation | Bakterien, Pilze, Zellfragmente, Immunkomplexe |

Abkürzungen: Da Dalton, TNF Tumornekrosefaktor, Il Interleukin, DAMPs Damage-Associated Molecular Patterns, PAMPs Pathogen-Associated Molecular Patterns

Zhou et al veröffentlichten 2013 eine Metaanalyse vieler kleiner Studien „moderater Qualität“ zu Blutreinigungsverfahren in der Sepsistherapie (Hämofiltration, Hämoperfusion, Plasmapherese) in den Jahren 1962 – 2012. Sie fanden eine Assoziation zu verminderter Mortalität bei den behandelten Patienten [36]. Nach Ausschluss der Studien zur Hämoperfusion zeigte sich kein Vorteil mehr.

1.3 Plasmaaustausch

Beim therapeutischen Plasmaaustausch (TPA) wird das Patientenblut in einem extrakorporalen System in Plasma und zelluläre Bestandteile getrennt. Die Abtrennung erfolgt mit einem Plasmafilter oder durch Zentrifugation. Plasmafilter mit einem Porendurchmesser von z.B. 0,2 μ m können Moleküle bis ca. 3.000 kDa effektiv filtrieren [37]. Bei der Zentrifugation erfolgt die Trennung diskontinuierlich oder kontinuierlich im Schwerfeld der Zentrifuge. Das abgetrennte Patientenplasma wird verworfen. Die zellulären Bestandteile erhält der Patient zusammen mit Plasmaersatzflüssigkeiten zurück [37, 38]. Als Plasmaersatz kommen neben dem vollständigen Ersatz mit Spenderplasma – meist als gefrorenes Frischplasma (engl. Fresh Frozen Plasma, FFP) – in vielen Behandlungsprotokollen auch Humanalbumin, Plasmaproteinlösungen,

Immunglobuline, Gerinnungsfaktoren, künstliche Kolloide und Kristalloide in unterschiedlichen Anteilen zur Anwendung.

Die Wirkung des therapeutischen Plasmaaustausches setzt sich demnach aus dem Entfernen von belastetem Plasma, der Wirkung der Ersatzlösung und unspezifischen Effekten zusammen.

Mit dem Ziel der Entfernung von z.B. Autoantikörpern, Immunkomplexen, proteingebundenen Toxinen und Kryoglobulinen wird der therapeutische Plasmaaustausch bei zahlreichen Indikationen erfolgreich eingesetzt. Basierend auf der Leitlinie der American Society for Apheresis [39] sind in Tabelle 1-4 Erkrankungen zusammengefasst, bei denen der therapeutische Plasmaaustausch angewendet wird.

Tabelle 1-4: Indikationen für den therapeutischen Plasmaaustausch (TPA) nach [39, 40]

| First – Line Therapie (Auswahl) |
|--|
| Inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie |
| Goodpasture-Syndrom |
| Guillain-Barré-Syndrom |
| Hämolytisch-Urämisches Syndrom |
| Wegener Granulomatose |
| Kryoglobulinämie |
| Thrombotische Thrombozytopenische Purpura |
| Myelomniere |
| Hyperviskositätssyndrom durch Paraproteine |
| Antikörpervermittelte Abstoßung nach Nierentransplantation |
| Entfernung proteingebundener Toxine |
| NMDA-Rezeptor-Antikörper Enzephalitis |
| Progressive Leukoenzephalopathie assoziiert mit Nataluziamab |
| Myasthenia gravis |
| Second – Line Therapie bzw. Einzelfallentscheidung (Auswahl) |
| Anti-Phospholipid-Syndrom |
| AB0-inkompatible Stammzell-Transplantation |
| AB0-inkompatible Transplantation solider Organe/ HLA Desensitization |
| Hashimoto-Enzephalopathie |
| Autoimmunhämolytische Anämien |
| Aplastische Anämie |
| Multiple Sklerose |
| Phytansäure-Speicherkrankheit |
| Purpura nach Transfusion |
| HELLP-Syndrom |
| Lambert-Eaton Myasthenie-Syndrom |
| Sydenham-Chorea |
| Sepsis mit Multiorganversagen |
| Akutes Leberversagen |

Das empfohlene Austauschvolumen für die meisten Indikationen beträgt das 1- bis 1,5-fache des Plasmavolumens [41]. Für einige Indikationen z.B. das akute Leberversagen wird ein Austauschvolumen von bis zu 15% des idealen Körpergewichts (8 – 12 l) empfohlen [39, 42].

Bei Patienten im septischen Schock wurde der TPA zunächst als Ultima Ratio versucht. Ziel der Behandlung im septischen Schock ist, das Patientenplasma mit den darin enthaltenen Sepsismediatoren durch Plasma von gesunden Spendern oder Plasmaersatzpräparate zu ersetzen. Ebenso werden gerinnungsaktive Stoffe, Zelltrümmer, bakterielle Toxine und andere bekannte und

unbekannte Substanzen entfernt. Die Behandlung soll die entgleiste Abwehrreaktion bremsen und durch Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes die Durchblutung lebenswichtiger Organe verbessern. Damit soll ein Multiorganversagen verhindert werden. Auf ermutigende Einzelfallberichte [z.B. 43] folgten kleinere Studien mit Plasmaaustausch allein oder in Kombination mit anderen extrakorporalen Methoden. Stegmayr et al. fanden z.B. in einer Studie mit 25 Patienten mit septischem Schock und Multiorganversagensyndrom (MODS) eine Überlebensrate von 80% bei einem erwarteten Überleben von weniger als 20% bei konventioneller Therapie [44]. Busund et al. veröffentlichten 2002 erstmals eine randomisierte, kontrollierte, prospektive Studie zum therapeutischen Plasmaaustausch bei schwerer Sepsis und septischem Schock mit insgesamt 106 Patienten [31]. Die TPA-Gruppe (n = 54) zeigte eine signifikante Verbesserung des APACHE III Scores und eine verbesserte 28-Tage-Mortalität (33,3 vs. 53,8%, p = 0,05) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 52). In der Subgruppe mit abdomineller Sepsis (n = 49) war die 28-Tage-Mortalität in der TPA-Gruppe mit 33% signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe mit 69% (p = 0,03). Die Studienpopulation war jedoch inhomogen bezüglich des Alters der Patienten und des Infektionsortes.

Rimmer et al. veröffentlichten 2014 eine Metaanalyse bisheriger Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit des TPA bei Sepsis und septischem Schock [35]. Eingeschlossen wurden prospektive, randomisierte Studien mit Kontrollgruppe zum TPA bei Menschen. Mindestens 80% der eingeschlossenen Patienten mussten die Diagnose Sepsis oder Infektion mit disseminierter intravasaler Gerinnung durch Infektion haben. Nur vier von 1.957 gesichteten Studien erfüllten die Einschlusskriterien. Zwei davon hatten ausschließlich Kinder eingeschlossen [33, 34], eine Kinder und Erwachsene [45] und die Studie von Busund et al. ausschließlich Erwachsene [31]. Bei Betrachtung aller Patienten (n = 98 mit TPA; n = 96 mit Standardbehandlung) zeigte sich keine signifikante Reduktion der Mortalität für die behandelten Patienten. Für die Subgruppe der erwachsenen Patienten (n = 63 mit TPA; n = 65 mit Standardbehandlung) zeigte sich eine reduzierte Letalität. Nur eine Publikation berichtete über Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse [31] und keine Studie weitere Outcome-Parameter wie Länge des Intensivaufenthaltes oder des Krankenhausaufenthaltes. Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass der Nutzen und auch die Nebenwirkungen und Komplikationen des TPA bei Sepsis nicht ausreichend durch Studien guter Qualität belegt seien. Die Tabelle 1-5 zeigt eine Auswahl von Publikationen zum therapeutischen Plasmaaustausch bei schwerer Sepsis und septischem Schock.

Tabelle 1-5: Auswahl von Publikationen zum Plasmaaustausch bei Menschen mit schwerer Sepsis und septischem Schock, ergänzt nach [35, 46]

| Autor | Jahr | Methode | Plasmaersatz durch | n | Überleben (%) |
|-----------------------|------|---------------|--------------------|----|---------------|
| van Deuren et al.[47] | 1992 | TPA | FFP | 8 | 75 |
| Gardlund et al. [48] | 1993 | TPA-Z | FFP/ HA | 14 | 79 |
| Reinke et al. [49] | 1995 | TPA-Z | FFP | 36 | 54 |
| Stegmayr et al. [44] | 1996 | TPA-Z + S | LSP/ HA/ FFP | 25 | 80 |
| Schmidt et al. [32] | 2000 | TPA-Z + CVVHF | FFP | 19 | 58 |
| Wiles et al. [50] | 1998 | TPA-Z | FFP | 4 | 50 |
| Reeves et al. [45] | 1999 | TPA-F | HA/ FFP | 14 | 57 |
| Busund et al. [31] | 2002 | TPA-Z | FFP/ HA | 54 | 66 |
| Stegmayr et al. [51] | 2003 | TPA-Z | LSP oder FFP | 76 | 82 |
| Nguyen et al. [34] | 2008 | TPA-Z | k.A. | 5 | 100 |
| Long [33] | 2013 | TPA-F | FFP/ andere 1:4 | 25 | 60 |
| Knaup [52] | 2018 | TPA | FFP | 20 | 35 |

TPA-Z Plasmaaustausch durch Zentrifugation, TPA-F Plasmaaustausch durch Filtration, L Lymphapherese, S Steroide, BE Blutaustausch, FFP Fresh Frozen Plasma, HA Humanalbumin 4-5%, LSP Liquid Stored Plasma, k.A. keine Angabe

Die Ergebnisse der Studien zum Plasmaaustausch bei Sepsis sind widersprüchlich und schlecht vergleichbar, da sich die Behandlungsprotokolle und die eingeschlossenen Patientengruppen stark unterscheiden. Zu Details der Behandlung, wie optimaler Zeitpunkt im Krankheitsverlauf, das notwendige Austauschvolumen, Art der Ersatzlösung und Behandlungsfrequenz gibt es nur wenige Untersuchungen. In den in

Tabelle 1-5 aufgeführten Studien übliche Austauschvolumina pro Sitzung waren 30 – 100 ml/kg Körpermasse entsprechend dem 0,6- bis 2-fachen Plasmavolumen. Bei einem Ersatz des einfachen Plasmavolumens eines Patienten (ca. 50 ml/kg KM) wird ca. 60 % des Patientenplasmas tatsächlich ausgetauscht [38]. Bei höheren Dosierungen steigt der Anteil des bereits ausgetauschten Plasmas, das erneut ausgetauscht wird. Aktuell empfiehlt die American Society for Apheresis für die Anwendung des TPA bei Sepsis mit Multiorganversagen den Austausch des 1-bis 1,5-fachen des Plasmavolumens [39]. Die Häufigkeit der Behandlung wurde meist nach Schwere des Falls und dem Behandlungserfolg individuell bemessen, meist eine Sitzung pro Tag. TPA mittels Filtration und Zentrifugation wurden gleichermaßen eingesetzt. Bei vergleichenden Studien zeigten sich für die Zentrifugationstechnik kürzere Behandlungszeiten, weniger Clotting-Ereignisse und weniger Thrombozytenverlust [53-55]. Diesen Vorteilen stand die geringe

Verfügbarkeit von Plasmazentrifugen im Rahmen der Intensivroutine gegenüber, während Plasmafilter in den üblichen Dialysemaschinen eingesetzt werden konnten.

Die bisher verwendeten Plasmaersatzpräparate sind unterschiedlich geeignet die physiologischen Verhältnisse wiederherzustellen. In Tabelle 1-6 sind mögliche Plasmaersatzflüssigkeiten, in Bezug auf die Fähigkeit Plasmfunktionen zu ersetzen, vergleichend dargestellt.

Tabelle 1-6: Vergleich von Plasmaersatzflüssigkeiten in Bezug auf physiologische Plasmfunktionen

| Funktion: | Flüssigkeitsersatz | Erhalt KOD | Transportproteine | Immunglobuline | Gerinnungs-funktion | Pufferfunktion | Elektrolyte physiologisch |
|------------------------|---------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Präparat: | | | | | | | |
| Humanplasma (FFP, LSP) | ja | Albumin u.a. | ja | ja | ja* | ja | ja |
| SPL (z.B. Biseko) | ja | Albumin u.a. | ja | ja | nein | ja | ja |
| HA 5% | ja | Albumin | ja | nein | nein | ja | nein |
| HES-6% (balanciert) | ja | ja | nein | nein | nein | ja | ja |
| HES-6% | ja | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| VE (balanciert) | ja | nein | nein | nein | nein | ja | ja |
| VE | ja | nein | nein | nein | nein | nein | ja |
| NaCl 0,9% | ja | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

*bei LSP lagerungsbedingt reduzierte Gerinnungsaktivität; Abkürzungen: KOD kolloidosmotischer Druck, FFP Fresh Frozen Plasma, LSP Liquid Stored Plasma, SPL Serumproteinlösung, HA Humanalbumin, HES Hydroxyethylstärke, VE Vollelektrolytlösung

Bei Verwendung von Kristalloiden und künstlichen Kolloiden werden lediglich verlorengangene Flüssigkeit und Volumen ersetzt. Wichtige Funktionsproteine (u.a. Gerinnungsfaktoren, Transportproteine, Immunglobuline) sind nicht enthalten und müssen vom Organismus neu produziert werden. Auch reine Albuminlösungen sind zu einseitig, um das physiologische Gleichgewicht wiederherzustellen. In einer retrospektiven Analyse von 46.895 TPE-Prozeduren aller Indikationen zeigte eine Kombination aus Albumin 4% und HES eine geringere Komplikationsrate (Fieber, Allergie, Hypokalziämie, Synkope) als Albumin allein, Albumin + Dextran oder Albumin + Gelatine [56]. Im Gegensatz zu diesen Ersatzlösungen sind

in Frischplasma vom Menschen alle Bestandteile in weitgehend physiologischer Zusammensetzung und Funktion enthalten. FFP wird aus Vollblutspenden oder mittels Apherese gewonnen und bei -30 Grad Celsius tiefgefroren. Die Zusammensetzung entspricht bei Quarantäneplasma der des jeweiligen gesunden Spenders. Bei virusinaktivem Poolplasma werden interindividuelle Unterschiede ausgeglichen. Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren entspricht mindestens 0,5 IE/ml. Als Stabilisator wird Zitrat hinzugefügt. Die Haltbarkeit beträgt 2 Jahre. Die Verwendung muss AB0-kompatibel erfolgen. Hier besteht jedoch wie bei allen vom Menschen stammenden Präparaten die Gefahr der Infektionsübertragung und der immunologischen Unverträglichkeit wie z.B. HLA-Sensibilisierung oder transfusionsassoziierte akute Lungenschädigung (TRALI). Um die Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen und unnötiger prokoagulatorischer Aktivität zu verringern, schlug Stegmayr vor, statt FFP sogenanntes Liquid Stored Plasma zu verwenden, welches eine geringere Gerinnungsaktivität aufweist [57].

Eine Alternative zu Frischplasma sind Serumproteinlösungen, insbesondere wenn die Gerinnungsaktivität nicht notwendig ist. Biseko (Biotest, Dreieich, Deutschland) ist eine 5%-ige virusinaktivierte standardisierte Serumkonserve ohne Gerinnungsfaktoren und ohne Lipoproteine. Im Gegensatz zu Frischplasma hat Biseko keine prokoagulatorische Aktivität. Die übrigen Transport- und Funktionsproteine entsprechen weitestgehend dem natürlichen menschlichen Serum. Biseko wird aus dem gepoolten Plasma von mindestens 5000 Einzelspenden hergestellt. Es ist nahezu frei von Isoagglutininen und kann daher blutgruppenunabhängig verabreicht werden. Die Virussicherheit wird als sehr hoch angegeben, Übertragungsfälle sind nicht bekannt. Die Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Vergleichende Untersuchungen bei septischen Patienten zur am besten geeigneten Substitutionslösung fehlen. Im Schweine-Sepsis-Modell zum TPA führte eine überwiegende oder ausschließliche Substitution von künstlichen Kolloiden (HES 130/0,4) in der Regel zum Tod, während die mit allogenen Plasma substituierten Tiere überlebten [58].

In der vorliegenden Studie wurden gefrorenes Frischplasma und die Serumproteinlösung Biseko verwendet, um die Verträglichkeit und Wirksamkeit beim Menschen mit septischem Schock zu untersuchen.

2 Zielstellung

Die vorliegende Arbeit beschreibt eine randomisierte, kontrollierte, klinische Studie zum therapeutischen Plasmaaustausch an erwachsenen überwiegend internistischen Patienten mit septischem Schock. Als Austauschflüssigkeit wurde FFP oder die Serumproteinlösung Biseko verwendet. In der Untersuchung soll die Verträglichkeit der Behandlung überprüft und die positive Wirkung auf den Krankheitsverlauf gezeigt werden.

Zielkriterien für die Verträglichkeit der Behandlung sind:

1. Einfluss auf die Kreislaufstabilität mit Vergleich des Noradrenalinbedarfs und der Substitution von künstlichen Kolloiden,
2. Blutverlust und Hämolyse anhand von Veränderungen der Hämoglobinkonzentration, Laktatdehydrogenase (LDH) und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten,
3. Einfluss auf die Gerinnungsfunktion mit Erfassung disseminierter intravasaler Gerinnung, Veränderung von Thrombozytenzahl, Quick, Antithrombin, Transfusion von Thrombozyten und FFP, sowie Substitution von Antithrombin und Prothrombinkonzentrat (PPSB),
4. Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Nebenwirkungen der Behandlung.

Zielkriterien für die Wirksamkeit auf den Krankheitsverlauf sind:

1. Einfluss auf das 28-Tage-Überleben und das Krankenhausüberleben,
2. Einfluss auf den Grad der Organdysfunktion anhand des SOFA-Scores und Zahl der Tage mit Beatmung, Noradrenalintherapie und Nierenersatzverfahren,
3. Einfluss auf den 28-Tage-Verlauf von Laborparametern für Entzündung, Säure-Base-Haushalt, Leberfunktion, Nierenfunktion und Gerinnung.

3 Materialien und Methoden

Die klinische Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern an der Universität Rostock genehmigt (RegNr. II PV 12/2000; Votum vom 02.02.2001). Die Patienten wurden gegen Gesundheitsrisiken, die sich aus der Studienteilnahme ergeben, versichert. Teilnehmende Intensivstationen waren die Intensivstation des Zentrums für Innere Medizin und die Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universitätsmedizin Rostock. Sponsor der Studie war die Biotest Pharma GmbH, Dreieich, Deutschland (Studienmedikation Biseko, Patientenversicherung).

3.1 Patienten

Nach Aufklärung und Einwilligung wurden im Zeitraum 2.8.2001 bis 25.9.2005 insgesamt 15 Patienten eingeschlossen. Nach Votum der Ethikkommission und Amendment zur Erweiterung der Einschlusskriterien konnten Patienten, die folgende Kriterien erfüllten, eingeschlossen werden:

- Alter von 18 – 75 Jahren
- Vorliegen eines septischen Schocks gemäß den Kriterien, die 1992 auf der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine festgelegt wurden [1]:
 1. klinisch oder mikrobiologisch nachgewiesene Infektion
 2. Zeichen eines SIRS als Reaktion auf die Infektion
 3. Zeichen der Organdysfunktion mit arterieller Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr und Notwendigkeit der Therapie mit Vasopressoren
= septischer Schock

Wenn unter Einsatz von Katecholaminen ein systolischer Blutdruck von mindestens 90 mmHg aufrechterhalten werden konnte, erfolgte die Randomisierung.

Die Ausschlusskriterien waren wie folgt definiert:

- fehlende Einwilligung des Patienten bzw. seines Vertreters
- Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage
- Teilnahme an dieser Studie zu einem früheren Zeitpunkt
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung
- schwere konsumierende Leiden (z.B. fortgeschrittene Tumorleiden, floride Tuberkulose)

- Schwangerschaft
- aktive transfusionspflichtige Blutung (mehr als 2 Erythrozytenkonzentrate pro Tag)
- trotz intensivtherapeutischer Maßnahmen länger als 12 h bestehende Schocksymptomatik mit systolischem Blutdruck < 90 mmHg
- chronische Herzinsuffizienz Stadium IV der New York Heart Association
- dekompensierte Leberzirrhose
- bekannt HIV-positiv
- Überempfindlichkeit gegen Eiweiß vom Menschen

Je 5 Patienten wurden mittels Randomisierung durch nicht einsehbare Kuverts einer der folgenden drei Behandlungsgruppen zugeordnet.

Kontrollgruppe (KON-Gruppe):

Therapie des septischen Schocks entsprechend allgemein anerkannten (Best Medical Care, BMC) Kriterien (siehe 3.2). Ein Plasmaaustausch wurde nicht durchgeführt.

Biseko-Gruppe (BSK-Gruppe):

Die Biseko-Gruppe erhielt zusätzlich zur Behandlung nach BMC-Kriterien an Studientag 1, 2 und 3 jeweils eine therapeutische Plasmaaustauschbehandlung (TPA) mit der Serumproteinlösung Biseko als Substitutionsflüssigkeit.

FFP-Gruppe (FFP-Gruppe):

Zusätzlich zur Behandlung nach den BMC-Kriterien erfolgte an Studientag 1, 2 und 3 jeweils eine TPA mit aufgetautem Frischplasma gesunder Spender (eng. FFP = Fresh Frozen Plasma) als Substitutionsflüssigkeit.

3.2 Studiendurchführung

Alle Patienten erhielten die Standardtherapie des septischen Schocks entsprechend allgemein anerkannten Richtlinien zum Zeitpunkt der Studie (BMC-Kriterien), wie sie 2001 vom Internationalen Sepsisforum [59] empfohlen wurden.

Die kausale Therapie umfasste Maßnahmen zur Beseitigung des infektiösen Fokus. Wenn immer möglich sollte die chirurgische Herdsanierung erfolgen. Eine antibiotische Therapie wurde gemäß den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft [60] unter Berücksichtigung lokaler Besonderheiten als breite kalkulierte Therapie begonnen. Nach Erhalt von mikrobiologischen Ergebnissen, erfolgte die Umstellung auf eine gezielte Therapie.

Die supportive Therapie erfolgte nach folgenden Kriterien: Zur Sicherstellung einer suffizienten Oxygenierung (Ziel: arterielle Sauerstoffsättigung $[S_aO_2] \geq 95\%$; arterieller Sauerstoffpartialdruck $[p_aO_2] \geq 9$ kPa) und CO_2 -Elimination wurden nichtinvasive und invasive Beatmungsverfahren eingesetzt. Zielwerte zur Aufrechterhaltung der Kreislauffunktion waren ein MAB von ≥ 70 mmHg, ein zentraler Venendruck von maximal 10-12 cmH₂O und ein pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) von 14-18 mmHg. Die Messung des PCWP war nicht obligat. Um dies zu erreichen, wurde primär ausreichend Flüssigkeit in Form von Kolloiden und Kristalloiden substituiert. Solange zur Erreichung der Ziele notwendig erfolgte der Einsatz von Katecholaminen. Hierfür wurden Noradrenalin und Dobutamin und in Ausnahmefällen Adrenalin verwendet, wenn weder durch Volumensubstitution noch mittels Noradrenalin und Dobutamin eine ausreichende hämodynamische Stabilität erreicht werden konnte. Zum Erhalt einer Diurese von mindestens 50 ml/h wurde primär Flüssigkeit und Volumen substituiert. War ein Volumenmangel behoben, wurden zur Erleichterung der Bilanzierung Diuretika eingesetzt. Bei Anstieg der harnpflichtigen Substanzen trotz ausreichender Volumensubstitution wurde die Nierenersatztherapie in der Regel als kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH) begonnen. Zur Gewährleistung der notwendigen O_2 -Transportkapazität wurden Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert (Ziel-Hämatokrit $> 0,3$). Zur Sicherung der hämostaseologischen Funktionen wurden Thrombozytenkonzentrate (TK) und plasmatische Gerinnungsfaktoren gezielt substituiert. Zielwerte waren hier eine Thrombozytenzahl von > 10 Gpt/l bei Patienten ohne Zeichen einer hämorrhagischen Diathese (sonst > 20 Gpt/l), ein Quickwert 50 %, Fibrinogen > 2 g/l und Antithrombin Aktivität (AT) $> 65\%$. Eine Low-dose-Heparinisierung mit 200-300 IE/h zur Thromboseprophylaxe und Therapie der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) wurde durchgeführt.

Um gastrointestinale Funktion zu unterstützen wurden Klysmen und Einläufe zur mechanischen Darmstimulierung ab dem ersten Behandlungstag eingesetzt. Bei unzureichender Wirkung wurden Metoclopramid, Distigmin, Coeruletid, Pyridostigmin und Lactulose als Prokinetika und Laxantien eingesetzt. Die Streßulkusprophylaxe erfolgte mit Sucralfat. Die Patienten wurden wenn möglich enteral ernährt. Wenn dies nicht ausreichend möglich war, wurde eine parenterale Ernährung eingesetzt. Am Behandlungstag eins bis vier wurde eine hypokalorische Energiezufuhr angestrebt (10 – 15 kcal/kg am Tag), im weiteren Verlauf erfolgte eine normokalorische Ernährung mit dem Ziel von 30 kcal/kg am Tag. Bei Blutglukosewerten über 12 mmol/l wurde eine kontinuierliche intravenöse Insulintherapie begonnen. Bei Blutglukosewerten über 20 mmol/l und über 6 IE/h Insulinzufuhr, wurde die Ernährung reduziert.

Therapeutischer Plasmaaustausch in der FFP- und Biseko-Gruppe:

In einem Zeitintervall von maximal 12 Stunden nach der Randomisierung wurde mit der ersten Austauschbehandlung begonnen. Die Behandlung wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen je einmal durchgeführt. Das Austauschvolumen berechnete sich wie folgt: Austauschvolumen = 50 ml x kg Körpermasse (KM). Als Austauschflüssigkeit wurde in der FFP-Gruppe gefrorenes Frischplasma und in der BSK-Gruppe die Serumproteinlösung Biseko (Biotest GmbH, Dreieich, Deutschland) verwendet. Es wurde virusinaktiviertes Plasma (Octapharma, Langenfeld, Deutschland) oder quarantänegegelagertes Plasma (Blutspendedienst, Universität Rostock, Deutschland) verwendet. Das errechnete Austauschvolumen wurde auf die verfügbaren Packungsgrößen von je 500 ml bei Biseko bzw. 200-300 ml Frischplasma aufgerundet. Für den Plasmaaustausch wurde das Dialysegerät BM 25 (Baxter/Edwards, Unterschleißheim, Deutschland) mit einem Plasmafilter PF 1000 (Gambro, Hechingen, Deutschland) verwendet. Bei Patienten über 100 kg Körpermasse wurde der Plasmafilter PF 2000 der gleichen Firma eingesetzt. Die Filter unterschieden sich nicht in Material und Porengröße, sondern nur in der Oberfläche (0,16 m² vs. 0,36 m²). Durch die größere Oberfläche konnte ein höherer Plasmafluss erreicht und damit bei übergewichtigen Patienten die Behandlungszeit auf ca. 4 Stunden begrenzt werden. Der Anschluss des Patienten erfolgt veno-venös über einen zentralvenös eingelegten Shaldon-Katheter. Die Antikoagulation während der TPA-Behandlungen wurde mit unfraktioniertem Heparin durchgeführt. Die Dosierung wurde an die klinische Gerinnungssituation der Patienten angepasst und wurde mittels Messung der Activated Clotting Time (ACT) oder aPTT laborchemisch überwacht. Richtwerte waren 2000 – 5000 IE Heparin als Bolus gefolgt von 15-20 IE/kg/h kontinuierlich mit einer Ziel-aPTT 60 – 90 s oder einer ACT von 180 – 220 s. Bei allen Patienten fand die Therapie unter kontinuierlichem Monitoring von arteriellem Blutdruck,

Pulsoxymetrie und EKG statt. Die Abbildung 3-1 gibt schematisch die therapeutische Plasmaaustauschbehandlung wieder.

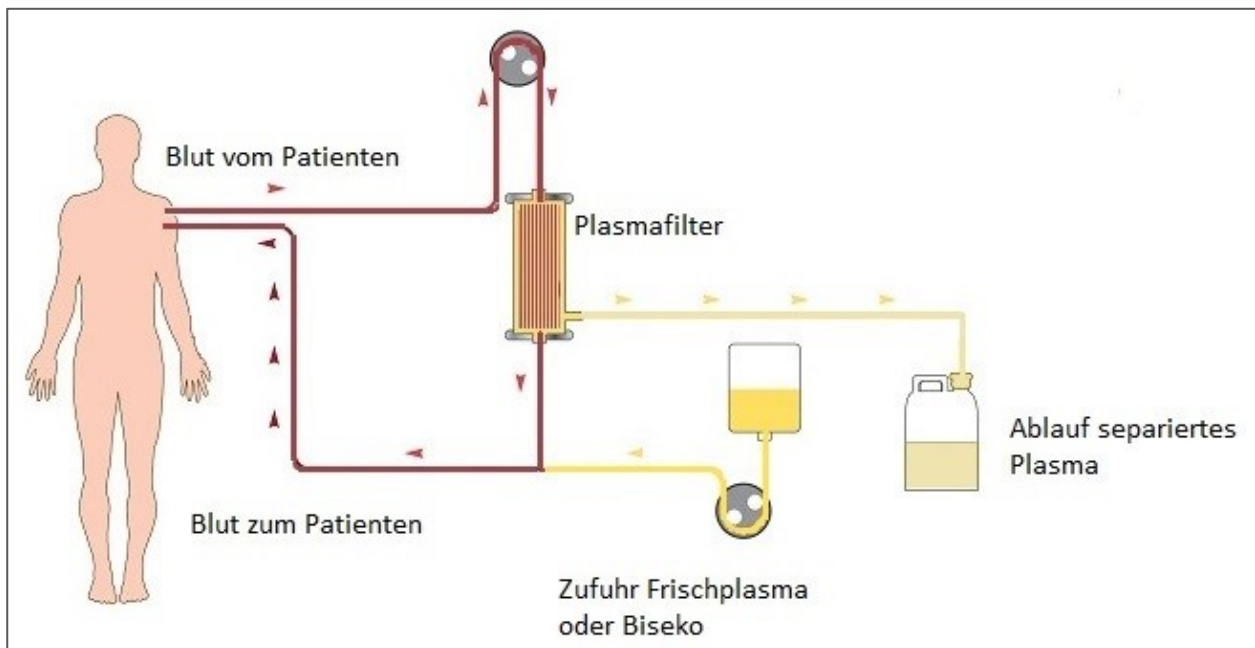


Abbildung 3-1: Schema therapeutischer Plasmaaustausch

Behandlungsdokumentation und Messwerte:

Bei Studieneinschluss wurden bei allen Patienten die basisdemografischen Merkmale Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Geschlecht erfasst sowie der APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II Score erfasst. Während der Beobachtungszeit von 28 Tagen wurden täglich einmal in der Frühschicht die in der Tabelle 3-1 aufgeführten klinischen Messwerte und Befunde dokumentiert.

Tabelle 3-1: Dokumentierte klinische Messwerte, Befunde und Medikation an Tag 1 – 28

| | |
|-----------------|--|
| Allgemein: | Gesamtkörperstatus, Körpertemperatur |
| Hämodynamik: | Blutdruck, Herzfrequenz, zentraler Venendruck, ggf. Herzindex |
| Atmung: | Atemfrequenz, pulsoximetrische Sauerstoffsättigung, Beatmungsparameter |
| Nierenfunktion: | Urinausscheidung, Flüssigkeitsbilanz, ggf. Parameter der Nierenersatzverfahren |
| Scores: | SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) Score [61] DIC (Disseminated Intravascular Coagulation) Score [62] APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) [63, 64] einmalig bei Einschluss |
| Infektiologie: | Ergebnisse mikrobiologischer und serologischer Untersuchungen auf Krankheitserreger |
| Medikation: | Elektrolytlösungen und künstliche Kolloide (Art und Dosierung) Katecholamine (Wirkstoff, Laufrate) Blut- und Plasmapräparate und Gerinnungsfaktoren (Art und Dosierung) Antiinfektiva und weitere Medikation (Art und Dosierung) Ernährung (Art und Menge) |

Die zur Verlaufsbeurteilung erfassten Laborwerte sind in Tabelle 3-2 aufgelistet. Die Entnahme erfolgte nach dem Schema: Tag 1 – 7 täglich, Tag 8 – 14 mindestens alle 2 Tage und Tag 15 – 28 mindestens zweimal pro Woche.

Tabelle 3-2: Erhobene Laborwerte im Verlauf bei allen Patienten

| | |
|--------------------|---|
| Entzündung: | Leukozytenzahl, C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), HLA-DR Expression auf Monozyten (BD Quantibrite™ Anti-HLA-DR/Anti-Monocyte, BD-Biosciences, San Jose, USA, Beschreibung der Methode bei [65], Durchführung im Institut für Immunologie der Universitätsmedizin Rostock durch Fa. Celltect) |
| Organfunktion: | Alanin-Amniotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff |
| Gerinnung: | Thrombozytenzahl, Thromboplastinzeit nach Quick (Quick), partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Fibrinogen, Antithrombin – Aktivität (AT), D-Dimere |
| Säure-Basen-Status | pH, Base Excess, Bicarbonat, p_aO_2 , p_aCO_2 |
| Stoffwechsel | Laktat, Blutglukosegehalt |
| Blutung, Hämolyse | Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, Laktatdehydrogenase (LDH) |
| Plasmaelektrolyte | Natrium, Kalium, Calcium |

Entnahmeschema: Tag 1 – 7 täglich, Tag 8 – 14 mindestens 2-tägig und Tag 15 – 28 mindestens zweimal wöchentlich

Zusätzlich zu den oben genannten Parametern wurden in der FFP-Gruppe und der BSK-Gruppe die Plasmaaustauschbehandlungen dokumentiert. Dazu wurde bei jeder durchgeführten Behandlung der Zeitpunkt des Beginns, die Zeitdauer, Art der Antikoagulation, verwendeter Filter und das ausgetauschte Plasmavolumen erfasst. Zur Beurteilung der Verträglichkeit der Behandlung wurden die in der Tabelle 3-3 beschriebenen klinischen und paraklinischen Kriterien herangezogen. Wenn unmittelbar vor und nach einer Behandlung keine Laborwerte abgenommen worden sind, wurden die Werte aus den morgendlichen Entnahmen verwendet.

Tabelle 3-3: Parameter für die Verträglichkeit der TPA-Behandlungen

| Kriterium | Parameter |
|--------------------------|--|
| Hämodynamik | - Noradrenalin dosierung: vor TPA, nach 30 min und nach Ende jeder TPA - Gaben von künstlichen Kolloiden 1 h vor bis 1 h nach jeder TPA |
| Blutverlust, Hämolyse | - Hämoglobinkonzentration vor und nach jeder TPA - LDH einmal täglich Transfusion von EK Tag 1 – 3 |
| Gerinnung | - Thrombozytenzahl, AT und Quick vor und nach jeder TPA - Substitution von Gerinnungsfaktoren, TK und FFP Tag 1 – 3 |
| Sonstiges | Allergische Reaktionen, sonstige unerwünschte Ereignisse |

Abkürzungen: TPA Therapeutischer Plasma-Austausch, LDH Laktatdehydrogenase, EK Erythrozytenkonzentrate, AT Antithrombinaktivität, Quick Thromboplastinzeit nach Quick, TK Thrombozytenkonzentrate, FFP Fresh Frozen Plasma

Die Studie war als Pilotstudie geplant gewesen. Bei der Studienplanung waren als primäre Zielkriterien das 28-Tage-Überleben und die Verträglichkeit der Plasmapherese festgelegt worden. Sekundäre Zielkriterien waren Entwicklung von Organversagen und septischen Komplikationen und die Erfassung unerwünschter Wirkungen. Ein Unterschied im Überleben kann aufgrund der geringen Patientenzahl pro Gruppe nicht gezeigt werden. Daher wurde der Schwerpunkt der Auswertung auf die Verträglichkeit der Behandlung und die Wirksamkeit auf den Krankheitsverlauf gelegt.

3.3 Statistik

Die erhobenen Parameter wurden zunächst in Excel-Tabellen erfasst (Microsoft Excel, Redmond, WA, USA). Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (IBM SPSS Statistics 20, Armonk, NY, USA). Die grafischen Darstellungen wurden ebenfalls mit diesen Programmen erstellt.

Bei maximal 5 Werten pro Zeitpunkt und Gruppe wurde zur Beschreibung der Lage und Streuung der ausgewerteten Parameter der Median mit 1. und 3. Quartil in der Form: \tilde{x} (Q 0,25; Q 0,75) angegeben. Wenn alternativ das Minimum (Min) und Maximum (Max) angegeben wurde, wurde dies gekennzeichnet. Diese Werte wurden in Form von Boxplots dargestellt. Dabei entspricht die Länge der Box dem Interquartilsabstand (IQR) von der 25. bis zur 75. Perzentile, in dem die mittleren 50 % der Daten liegen. Der Median ist als Querlinie markiert. Die Antenne beschreibt das Minimum und das Maximum der Werte. Die Länge ist jedoch auf das 1,5fache des IQR begrenzt. Werte in 1,5 – 3fachem IQR zur Box werden als Ausreißer (Markierung mit $^{\circ}$ und Patientennummer), noch weiter entfernte Werte als Extreme (Markierung mit $*$ und Patientennummer) definiert.

Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test, welcher besonders für kleine Stichprobenumfänge geeignet ist, auf Vorliegen einer Normalverteilung überprüft. Diese lag nicht vor, so dass verteilungsfreie Testverfahren angewandt wurden.

Zum Vergleich zwischen den Gruppen wurde bei drei unabhängigen Stichproben die Varianzanalyse nach Kruskal – Wallis mit paarweisen Vergleichen angewendet. Bei signifikanten Unterschieden oder nur zwei zu vergleichenden unabhängigen Stichproben erfolgte ein Vergleich mit dem Mann – Whitney – U – Test.

Für Vergleiche von verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der Gruppen wurde bei mehr als zwei abhängigen Stichproben die Friedmanns zweifaktorielle Varianzanalyse nach Rang durchgeführt. Bei signifikanten Unterschieden oder nur zwei abhängigen Stichproben erfolgten die Vergleiche mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Test. Bei multiplem Testen, erfolgte eine Anpassung der Signifikanz (Bonferroni-Korrektur). Unterschiede mit einem p-Wert $< 0,05$ wurden als signifikant betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Studienkollektives

In jeder der drei Gruppen wurden wie geplant fünf Patienten randomisiert. Die Mehrzahl der Patienten (12 von 15) wurde auf der internistischen Intensivstation behandelt und drei auf der anästhesiologisch geführten Intensivstation. Die Geschlechterverteilung war mit je drei Männern und zwei Frauen in den drei Gruppen gleich. Bei der Altersverteilung gab es keine signifikanten Unterschiede. Der jüngste Patient war 41 Jahre, der älteste 67 Jahre alt. Die Patienten der Biseko-Gruppe waren im Median 51 (47; 60), in der FFP-Gruppe 57 (47; 63) und in der Kontrollgruppe 52 (44; 63) Jahre alt. Die mediane Körpergröße lag bei 1,72 (1,59; 1,75) m in der BSK-Gruppe, 1,70 (1,63; 1,83) m in der FFP-Gruppe und 1,75 (1,59; 1,81) m in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Die Körpermasse und der Body Mass Index (BMI) unterschieden sich in den Gruppen, jedoch nicht signifikant. Insgesamt hatten 8 von 15 Patienten einen BMI oberhalb der Grenze zur Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), 6 Patienten hatten eine Körpermasse von über 100 kg. Bei den Patienten in der FFP Gruppe war die Adipositas am stärksten ausgeprägt. Im Median hatten die Patienten in der Biseko-Gruppe einen BMI von 21,2 (18,6; 33,7) kg/m^2 , in der FFP Gruppe von 34,6 (28,2; 46,5) kg/m^2 und in der Kontrollgruppe von 31,0 (23,0; 40,0) kg/m^2 . Die Abbildung 4-1 zeigt die Verteilung des BMI in den 3 Gruppen.

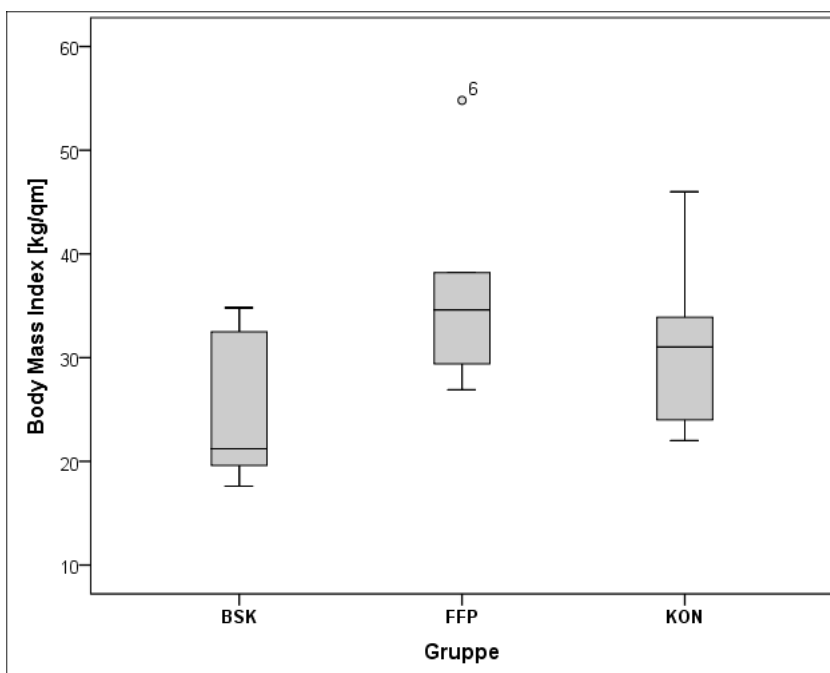


Abbildung 4-1: Boxplots Body-Mass-Index bei Einschluss nicht signifikant, ° Ausreißer mit Patientennummer, FFP Fresh Frozen Plasma, BSK Biseko, KON Kontrolle

Bis auf eine Patientin aus der FFP-Gruppe hatten alle Patienten Vorerkrankungen, welche das Risiko für Infektionen erhöhen (z.B. immunsuppressive Therapie, maligne Tumoren, Alkoholabusus/ Lebererkrankungen, Diabetes mellitus). Eine Patientin war splenektomiert, was das Risiko für eine besonders fulminante Verlaufsform der Sepsis das sogenannte OPSI-Syndrom (Overwhelming Post-Splenectomy Infection) erhöht. Zwei Patienten standen vor Beginn der Sepsis unter Immunsuppression (Ciclosporin + Mycophenolat-Mofetil + Prednisolon nach Nierentransplantation; Methotrexat + Prednisolon bei Rheumatoïdarthritis), beide wurden in die Biseko-Gruppe randomisiert und verstarben. Drei Patienten hatten maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte (Morbus Hodgkin, Prostata-Karzinom, Kolonkarzinom), alle drei wurden in die Kontrollgruppe randomisiert, zwei davon verstarben. Bei insgesamt sechs Patienten bestand anamnestisch ein gesundheitsschädlicher Alkoholkonsum. Drei Patienten in der FFP-Gruppe, zwei in der Biseko-Gruppe und ein Patient der Kontrollgruppe. Die Tabelle 4-1 gibt einen Überblick über die Vorerkrankungen der Patienten.

Tabelle 4-1: Vorerkrankungen und Risikofaktoren

| Gruppe | Patient | Vorerkrankungen |
|--------|---------|---|
| BSK | 4 | Z.n. Nierentransplantation, Hepatitis-C, Z.n. CMV Infektion, Multiallergie |
| BSK | 5 | Alkoholabusus, schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit, Rheumatoïdarthritis |
| BSK | 8 | Alkoholkrankheit, chronische Gastritis |
| BSK | 10 | D.m. Typ 2, Adipositas |
| BSK | 12 | D.m. Typ 2, Adipositas, Nikotinabusus |
| FFP | 6 | Sigmadivertikulitis, Intertrigo, Adipositas |
| FFP | 7 | Alkoholabusus, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, D.m. Typ 2, Adipositas |
| FFP | 9 | COPD, Alkoholkrankheit, arterielle Hypertonie, Adipositas |
| FFP | 13 | D.m. Typ 2, Adipositas, Depression |
| FFP | 15 | D.m. Typ 1, Alkoholabusus, arterielle Hypertonie, Adipositas |
| KON | 1 | Rezidivierende Sigmadivertikulitis, Z.n. Colon-Karzinom, COPD |
| KON | 2 | Z.n. Splenektomie bei Morbus Hodgkin 1976; |
| KON | 3 | D.m. Typ 2, Adipositas, arterielle Hypertonie, Psoriasis vulgaris |
| KON | 11 | Cholezystolithiasis, Z.n. Prostata-Karzinom, Adipositas |
| KON | 14 | Alkoholabusus, D.m. Typ 2, rezidivierende perianale Fisteln, Spina bifida, Adipositas |

Abkürzungen: FFP Fresh Frozen Plasma, BSK Biseko, KON Kontrolle, D.m. Diabetes mellitus, COPD Chronic Obstruktive Pulmonary Disease, Z.n. Zustand nach, CMV Cytomegalie-Virus

Die APACHE II-Scores der 15 Patienten lagen im Bereich von minimal 11 bis maximal 44 Punkten. Die leichter und schwerer erkrankten Patienten verteilten sich gut über die drei Gruppen. In der Biseko-Gruppe lag der Median bei 26 (24; 35), in der FFP-Gruppe bei 28 (18,5; 30,5) und in der Kontrollgruppe bei 32 (22,5; 32) Punkten. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Die Abbildung 4-2 zeigt die Verteilung der APACHE II-Scores.

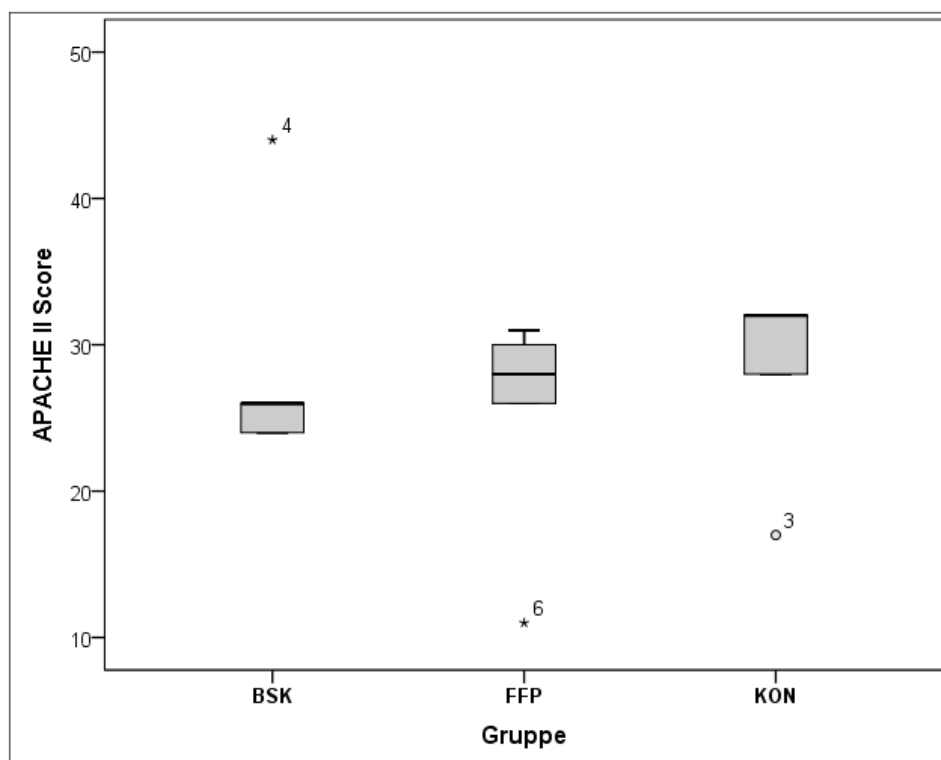


Abbildung 4-2: Boxplots APACHE II-Scores bei Einschluss nicht signifikant, APACHE Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, * Extremwert, ° Ausreißer mit Patientenummer, FFP Fresh Frozen Plasma, BSK Biseko, KON Kontrolle

Die Werte für die SOFA-Scores lagen für alle eingeschlossenen Patienten im Bereich von 10 – 19 Punkten. Die Patienten in der Biseko-Gruppe hatten im Median 13 (11,5; 17,5) Punkte und ebenso die FFP-Gruppe 13 (11,5; 19) Punkte. In der Kontrollgruppe lag der Median bei 15 (11,5; 17) Punkten. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Die Lage und Streuung dieses Scores ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

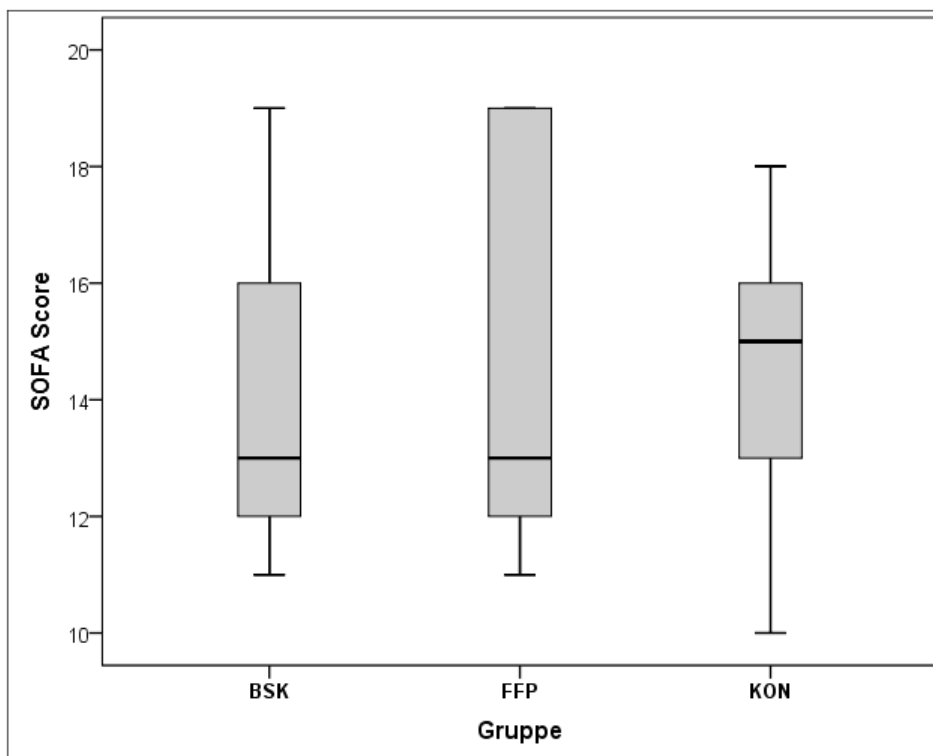


Abbildung 4-3: Boxplots SOFA Score bei Einschluss nicht signifikant, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, FFP Fresh Frozen Plasma, BSK Biseko, KON Kontrolle

Ausgewählte Laborwerte bei Einschluss

Die Tabelle 4-2 gibt eine Zusammenfassung über Lage und Streuung ausgewählter Laborwerte bei Einschluss. Das CRP zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der FFP- und der Kontrollgruppe. Alle übrigen untersuchten Parameter zu Organfunktion, Entzündung und Metabolismus zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei den Entzündungswerten, im Säure-Basen-Haushalt und der Leber- und Nierenfunktion ist für die Kontrollgruppe eine Tendenz zu schlechteren Werten erkennbar. Die Gerinnungsfunktion ist in der Biseko-Gruppe am deutlichsten beeinträchtigt.

Tabelle 4-2: Ausgewählte Laborwerte bei Einschluss

| Parameter [Einheit] | BSK-Gruppe x̄ (Min.; Max.) | FFP-Gruppe x̄ (Min.; Max.) | KON-Gruppe x̄ (Min.; Max.) | Signifikanz |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| CRP [mg/l] | 217 (84,7; 459,0) | 144 (83,8; 198,0) | 333 (186,0; 460,0) | FFP vs. KON p = 0,035 |
| Leukozyten [Gpt/l] | 9,1 (0,7; 25,7) | 14,8 (7,8; 38,9) | 18,9 (9,1; 23,3) | n.s. |
| Hämoglobin [mmol/l] | 6,5 (5,6; 7,4) | 6,3 (5,35; 7,45) | 6,0 (5,2; 7,1) | n.s. |
| Procalcitonin [ng/ml] | 31,6 (12,6; 178,0) | 11,1 (3,9; 66,5) | 47,9 (40,8; 471,0) | n.s. |
| HLA-DR [geb. AK/Zelle] | 9763 (5811; 24285) | 11925 (11366; 18478) | 7581 (4279; 18959) | n.s. |
| | | | | |
| pH | 7,30 (7,12; 7,36) | 7,32 (7,21; 7,46) | 7,31 (7,16; 7,43) | n.s. |
| BE [mmol/l] | -3,6 (-13,1; 5,1) | -1,4 (-7,3; 2,2) | -5,4 (-11,0; -4,5) | n.s. |
| Laktat [mmol/l] | 3,6 (0,8; 7,6) | 3,8 (2,1; 9,9) | 5,3 (1,6; 14,9) | n.s. |
| | | | | |
| Kreatinin [μmol/l] | 196 (47,9; 613,0) | 155 (88,2; 299,0) | 333 (195,0; 776,0) | n.s. |
| Harnstoff [mmol/l] | 17,2 (4,8; 23,4) | 13,9 (5,4; 18,5) | 24,3 (8,2; 26,6) | n.s. |
| gesamt Bilirubin [μmol/l] | 17,9 (9,6; 68,1) | 20,6 (12,8; 34,6) | 12,7 (11,4; 79,7) | n.s. |
| ASAT [U/l] | 88,5 (34,0; 238,0) | 96,6 (10,4; 234,0) | 256,0 (24,1; 3733,0) | n.s. |
| ALAT [U/l] | 51,5 (20,3; 62,0) | 29,9 (9,1; 54,2) | 90,4 (8,1; 2384,0) | n.s. |
| | | | | |
| Thrombozyten [Gpt/l] | 50 (13; 174) | 88 (42; 165) | 123 (30; 259) | n.s. |
| Thromboplastinzeit n. Quick [%] | 67 (37; 106) | 75 (55; 103) | 64 (33; 87) | n.s. |
| AT [%] | 31 (26; 71) | 54,5 (28; 81) | 42 (25; 59) | n.s. |

Abkürzungen: FFP Fresh Frozen Plasma, BSK Biseko, KON Kontrolle, CRP C-Reaktives Protein; HLA-DR Human Leukocyte Antigen - Antigen-D Related; AK Antikörper; BE Base Excess; ASAT Aspartataminotransferase; ALAT Alaninaminotransferase; AT Antithrombin; Min. Minimum; Max. Maximum; x̄ Median; n.s. nicht signifikant

Katecholamine bei Einschluss

Alle Patienten hatten bei Einschluss Katecholamine, da dies Einschlusskriterium war. In der Biseko-Gruppe betrug die mediane Noradrenalin (NA)-Dosierung bei Einschluss: 0,19 (0,0; 0,44) $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, zwei Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch kein Noradrenalin, sondern wurden mit Dopamin bzw. einer Kombination aus Adrenalin, Dopamin und Dobutamin geführt. Bei den Patienten der FFP-Gruppe betrug die mediane NA-Dosierung 0,3 (0,145; 1,45) $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, zwei Patienten erhielten zusätzlich Dopamin bzw. Dobutamin. In der Kontrollgruppe betrug die mediane NA-Dosierung 0,11 (0,068; 0,70) $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$. Alle Patienten der Gruppe erhielten zusätzlich Dopamin oder Dobutamin. Zwei Patienten hatten schon bei Einschluss extrem hohe NA-Dosen mit 1,0 bzw. 2,4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ einer in der FFP-Gruppe und einer in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede in den 3 Gruppen sind nicht signifikant. Die Abbildung 4-4 zeigt die Werte als Boxplots.

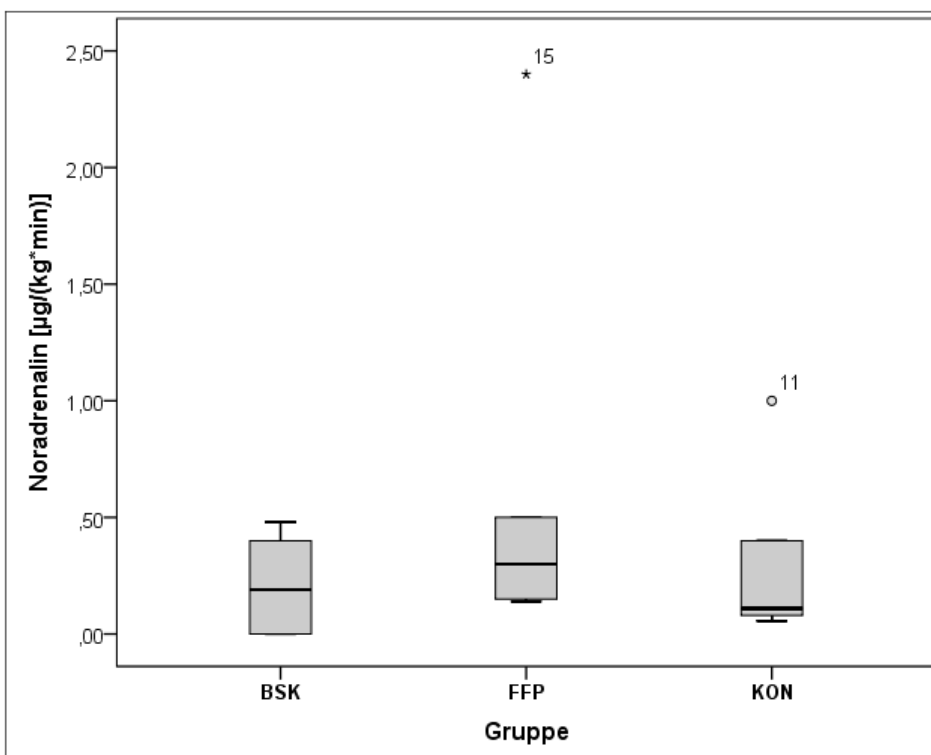


Abbildung 4-4: Boxplots Noradrenalin dosierung bei Einschluss nicht signifikant, FFP Fresh Frozen Plasma, BSK Biseko, KON Kontrolle, * Extremwert ° Ausreißer mit Patientenummer

Fokus der Sepsis und nachgewiesene Erreger

Die folgende Tabelle 4-3 zeigt die 15 Studienpatienten mit klinischem Fokus und den klinisch relevanten nachgewiesenen Erregern.

Tabelle 4-3: Sepsisfoci und nachgewiesene Erreger (Tag 1 bis Tag 7)

| Gruppe | Patient | Sepsisfokus nach Klinik oder Obduktion | nachgewiesene Erreger | Material |
|--------|---------------------------------|--|--|-------------------------------|
| BSK | 4 | Transplantat-Pyelonephritis* | • | |
| | 5 | Aortenklappen- Endokarditis | Staphylococcus aureus | BK |
| | 8 | Pneumonie | • | |
| | 10 | Pneumonie; Kathetersepsis | Staphylococcus epidermidis | BK; KS |
| | 12 | Pneumonie | Streptococcus pneumoniae | BAL |
| FFP | 6 | perforierte Sigmadivertikulitis mit Peritonitis | Escherichia coli, Bacteroides spec. | intraoperativ; Ascitespunktat |
| | | | Candida albicans | Ascitespunktat |
| | | | Corynebacterium amycolatum | TS, WA, später auch in BK |
| | 7 | Bronchopneumonie | Propionibacterium species (V.a. Kontamination) | BK |
| | 9 | Pneumonie | Staphylococcus aureus | BK , BAL |
| | | | Hämophilus parainfluenzae | BAL |
| | 13 | Aspirations-Pneumonie | Clostridium difficile Toxin | Stuhl |
| | | | Candida albicans | BK, KU |
| 15 | Perikarditis, Tracheobronchitis | V.a. EBV Reaktivierung | Serologie | |
| KON | 1 | bilaterale Pneumonie | Chlamydomyces pneumoniae | serologisch |
| | | diabetischer Fuß | Staphylococcus aureus | WA |
| | | | Corynebacterium jeikeium | BK |
| | 2 | abszedierende Tonsillitis* | • | |
| | 3 | eitrige Adnexitis mit Peritonitis | Streptococcus anginosus, Prevotella species | Punktat; OP Abstrich |
| | | Lungenembolie mit Pneumonie | Stenotrophomonas maltophilia | BAL |
| | 11 | nekrotisierende Pankreatitis nach ERCP | • | |
| | 14 | chronisch abszedierender Prozess im kleinen Becken | Clostridium difficile Toxin | Stuhl |

Abkürzungen: V.a. Verdacht auf, EBV Epstein Barr Virus, WA Wundabstrich, TS Trachealsekret, BAL bronchoalveoläre Lavage, BK Blutkultur, KS Katheterspitze, • kein relevanter Erregernachweis, ERCP Endoskopische Retrograde Cholangio-Pankreatikographie, *Obduktionsbefund

Positive Blutkulturen konnten bei 7 der insgesamt 15 Studienpatienten (46,7 %) nachgewiesen werden.

| | |
|------------------------|---------------------------------|
| BSK: 2 von 5 Patienten | (2x Gram-positiv) |
| FFP: 4 von 5 Patienten | (3 x Gram-positiv, 1 x Candida) |
| KON: 1 von 5 Patienten | (1 x Gram-positiv) |

Der häufigste klinische Fokus war die Pneumonie mit insgesamt sieben Patienten, von denen je zwei zur KON-Gruppe und zur BSK-Gruppe und drei zur FFP-Gruppe gehörten. Bei den zwei Patienten in der Kontrollgruppe, die gleichzeitig einen intraabdominellen Fokus hatten, ist die Pneumonie eher sekundär entstanden. Ein intraabdomineller Fokus bestand bei fünf Patienten. Davon waren drei Patienten in der KON-Gruppe und je ein Patient in der FFP- und der BSK-Gruppe.

4.2 Vergleich der Behandlungen

Alle Patienten in der FFP-Gruppe konnten wie geplant an drei aufeinanderfolgenden Tagen behandelt werden. Daraus ergaben sich 15 Behandlungen in dieser Gruppe. In der BSK-Gruppe konnte eine Patientin nur einmal behandelt werden, da sie noch am Aufnahmetag verstarb. Alle anderen Patienten wurden wie geplant behandelt, so dass in dieser Gruppe 13 TPA-Behandlungen durchgeführt wurden. In der BSK-Gruppe wurden aufgrund der geringeren durchschnittlichen Körpermasse alle Patienten mit dem Plasmafilter PF1000 behandelt. In der FFP-Gruppe wurden sechs Behandlungen mit dem PF1000 und sieben Behandlungen durchgehend mit dem PF2000 durchgeführt. Bei zwei Behandlungen von Patient-7 erfolgte wegen Clottings jeweils ein Filterwechsel von PF2000 auf PF1000 für das verbleibende Austauschvolumen. Die erzielten Austauschvolumina lagen im Bereich der geplanten 50 ml/kg Körpermasse. In der FFP-Gruppe wurden im Median 48 (44; 50) ml/kg und in der BSK-Gruppe im Median 50 (48; 54) ml/kg ausgetauscht. Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich nicht signifikant in den Austauschvolumina.

4.3 Verträglichkeit des therapeutischen Plasmaaustausches im Gruppenvergleich

Zur Beurteilung der Verträglichkeit der Behandlungen wurden Indikatoren für Kreislaufstabilität, Blutverlust, Hämolyse und Gerinnungssituation untersucht. Hinweise auf sonstige unerwünschte Reaktionen wurden ebenfalls erfasst.

4.3.1 Verträglichkeit bezüglich der Kreislaufstabilität

Zur Beurteilung der Kreislaufstabilität wurden die Veränderungen der NA-Dosierung über drei Zeitspannen untersucht: bei Anschluss des extrakorporalen Kreislaufs, nach im Vergleich zu vor TPA und Tag 4 vs. Tag 1. Weiterhin wurde die Gabe kolloidaler Infusionslösungen im Zusammenhang mit der Austauschbehandlung verglichen.

Änderung der NA-Dosierung innerhalb 30 min nach Start des Plasmaaustausches

Erfasst wurde die Änderung der NA-Dosierung innerhalb von 30 min nach Anschluss des Patienten. Bei der ersten Behandlung der Serie entsprechend der Frühphase des septischen Schocks musste die NA-Dosierung bei drei Patienten gesteigert werden. Dies betraf zwei Patienten der BSK-Gruppe und einen Patienten der FFP-Gruppe. Die maximale Erhöhung betrug + 0,13 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$. Ab dem 2. Behandlungstag musste die NA-Dosierung bei keinem Patienten während der Behandlung erhöht werden. Teilweise war unter der Behandlung eine Reduktion möglich. Die Laufraten vor Behandlung und nach 30 min unterschieden sich in der BSK-Gruppe und in der FFP-Gruppe nicht signifikant. In Tabelle 4-4 sind Median, Min/Max und Perzentilen der Laufratenänderungen angegeben. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gibt es sowohl bei Betrachtung der einzelnen Behandlungstage als auch aller Behandlungen je Gruppe zusammengefasst nicht.

Tabelle 4-4: Änderung der Noradrenalin-Dosierung 30 min nach Start TPA vs. vor der Behandlung

| Gruppe | Behandlung | Δ NA-Dosierung in µg/(kg·min) | | | Signifikanz |
|--------|-------------|-------------------------------|----------------|----------------|-----------------------|
| | | \tilde{x} | Min/Max | Q0,25; Q0,75 | |
| BSK | 1. TPA | ±0 | - 0,05 / +0,13 | -0,025; +0,125 | s.u. |
| | 2. TPA | ±0 | 0,0 / 0,0 | 0,0; 0,0 | |
| | 3. TPA | ±0 | - 0,14 / 0,0 | -0,105; 0,0 | |
| | alle 13 TPA | ±0 | - 0,14 / +0,13 | 0,0; 0,0 | |
| FFP | 1. TPA | ±0 | 0 / +0,1 | 0,0 ; 0,675 | vs. 1.TPA BSK n.s. |
| | 2. TPA | ±0 | -0,05 / 0 | -0,025; 0,0 | vs. 2.TPA BSK n.s. |
| | 3. TPA | ±0 | -0,1 / 0 | -0,07; 0,0 | vs. 3.TPA BSK n.s. |
| | alle 15 TPA | ±0 | -0,1 / +0,1 | 0,0; 0,0 | vs. alle TPA BSK n.s. |

Abkürzungen: BSK Biseko, FFP Fresh Frozen Plasma, TPA therapeutischer Plasmaaustausch, \tilde{x} Median, Q 0,25 25. Perzentile, Q 0,75 75. Perzentile, + Erhöhung der Laufrate, - Reduktion der Laufrate; Min Minimum, Max Maximum

Änderung der NA-Dosierung nach Ende vs. vor Beginn des Plasmaaustausches

Berücksichtigt wurden Änderungen der Laufrate bis maximal 30 min nach Ende der Behandlung im Vergleich zu vor der Behandlung. Im Vergleich der NA-Dosierung vor und nach der Behandlung waren Dosiserhöhungen nur beim ersten Plasmaaustausch nötig. Bei der jeweils zweiten und dritten Behandlung blieb die Dosierung entweder unverändert oder konnte reduziert werden. Die Laufraten vor und nach Behandlung unterschieden sich in der BSK-Gruppe und in der FFP-Gruppe nicht signifikant. Zwischen den Behandlungsgruppen gibt es sowohl bei Betrachtung der einzelnen Behandlungstage als auch aller Behandlungen je Gruppe zusammengefasst keine signifikanten Unterschiede. Die Werte sind in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Änderung der NA-Dosierung nach Ende vs. vor Beginn des TPA

| Gruppe | Behandlung | Δ NA-Dosierung in µg/(kg·min) | | | Signifikanz |
|--------|-------------|-------------------------------|---------------|---------------|-----------------------|
| | | \tilde{x} | Min/Max | Q0,25; Q0,75 | |
| BSK | 1. TPA | -0,105 | -0,15 / + 0,1 | -0,143; 0,053 | s.u. |
| | 2. TPA | -0,01 | -0,1 / 0,00 | -0,08; 0,0 | |
| | 3. TPA | -0,02 | -0,24/ 0,00 | -0,19; 0,0 | |
| | alle 13 TPA | -0,03 | -0,24 / + 0,1 | -0,115; 0,0 | |
| FFP | 1. TPA | +0,05 | ±0 / + 0,1 | 0,0175; 0,075 | vs. 1.TPA BSK n.s. |
| | 2. TPA | ± 0 | -0,1 / 0,0 | -0,065; 0,00 | vs. 2.TPA BSK n.s. |
| | 3. TPA | -0,10 | -0,15/ 0,0 | -0,125; 0,00) | vs. 3.TPA BSK n.s. |
| | alle 15 TPA | ± 0 | -0,15/ + 0,1 | -0,1; 0,035 | vs. alle TPA BSK n.s. |

Abkürzungen: BSK Biseko; FFP Fresh Frozen Plasma; TPA therapeutischer Plasmaaustausch; \tilde{x} Median; Q 0,25 25. Perzentile; Q 0,75 75. Perzentile; + Erhöhung der Laufrate; - Reduktion der Laufrate; Min Minimum Max Maximum

Änderung der NA-Dosierung Tag 4 vs. Tag 1

In der Kontrollgruppe hatten die vier überlebenden Patienten am Tag 4 im Vergleich zum Zeitpunkt des Einschlusses eine deutlich höhere NA-Dosierung, im Median +0,61 (0,17; 0,78) $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$. In der FFP-Gruppe war bei zwei von fünf Patienten die NA-Dosierung deutlich reduziert worden, bei drei Patienten musste sie gesteigert werden. Im Median betrug die Änderung + 0,035 (-0,2; 0,1) $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$. In der Biseko-Gruppe konnte bei drei Patienten die Dosierung deutlich reduziert werden, bei einem Patienten war sie unverändert und eine Patientin war verstorben. Im Median betrug die Änderung -0,24 (-0,39; -0,048) $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$. Die Verteilungen der absoluten Dosierungen an Tag 4 zwischen den Gruppen und Tag 1 und Tag 4 innerhalb der Gruppen unterschieden sich, jedoch nicht signifikant (Abbildung 4-5). Die Verteilungen der Dosisänderungen (Δ) ergaben einen signifikanten Unterschied ($p=0,016$) zwischen der Biseko- und der Kontrollgruppe (Abbildung 4-6).

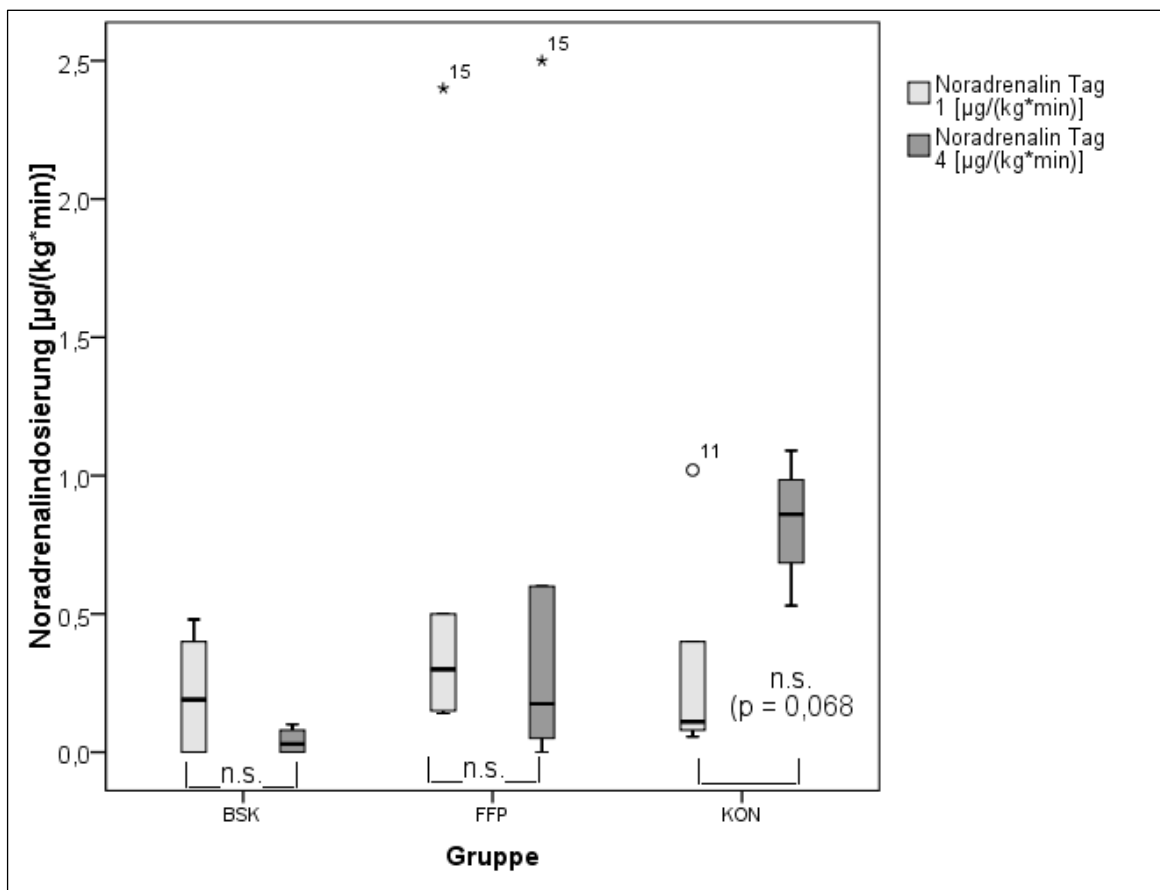


Abbildung 4-5: Boxplots NA-Dosierungen an Tag 1 und Tag 4
 FFP Fresh Frozen Plasma BSK Biseko KON Kontrolle, n.s nicht signifikant,
 * Extremwert °Ausreißer mit Patientennummer

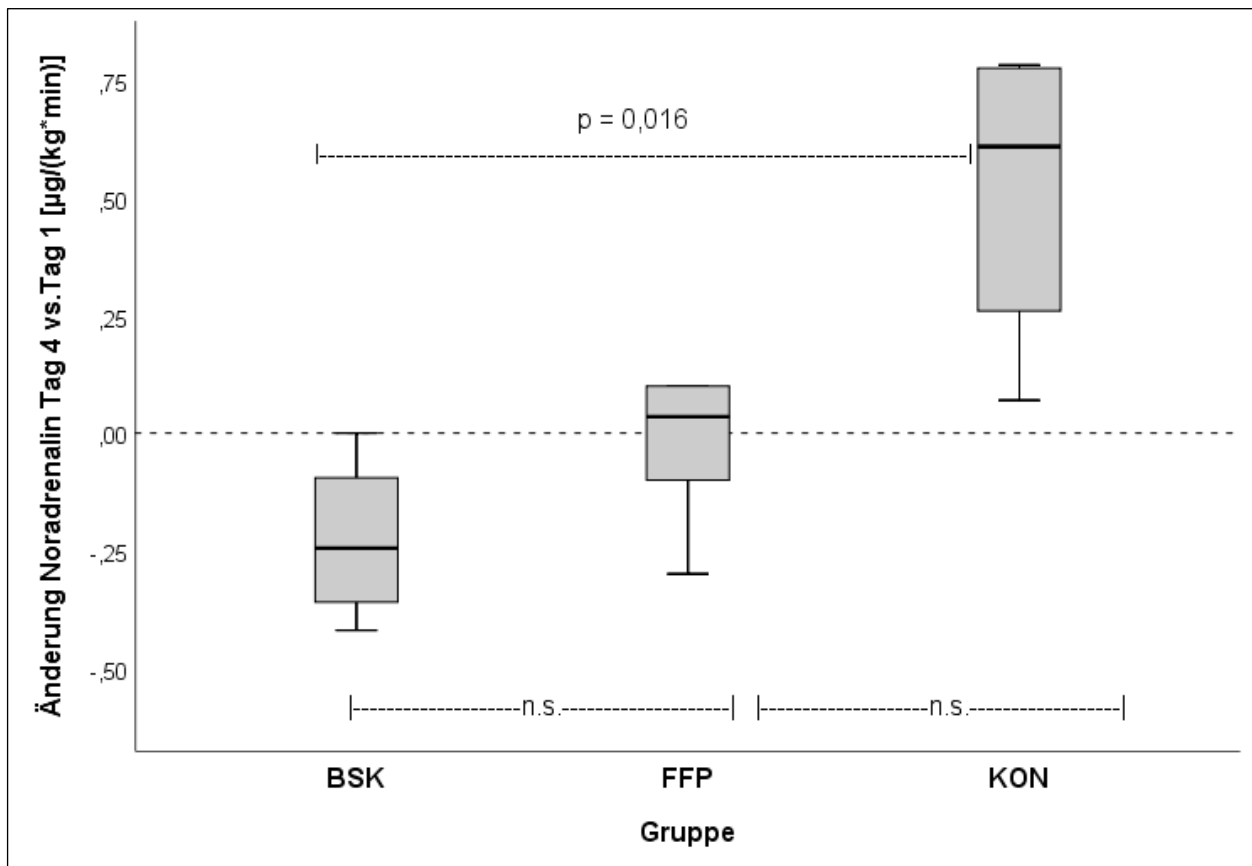


Abbildung 4-6: Boxplots Änderung (Δ) der NA-Dosierung Tag 4 vs. Tag 1
Abkürzungen: BSK Biseko, FFP Fresh Frozen Plasma, KON Kontrolle

Einsatz künstlicher Kolloide zur TPA-Behandlung und in den ersten drei Studientagen

Zur Therapie der Hypotonie im Zusammenhang mit den TPA-Behandlungen wurden neben der Veränderung der Katecholamindosierungen und Infusion von Vollelektrolytlösungen auch Volumenersatzmittel gegeben. Zu diesem Zweck wurden HES-6% Zubereitungen verwendet (Voluven bzw. Volulyte, Fresenius, Bad Homburg, Deutschland). Im Median wurden in der Biseko-Gruppe 500 (0; 1375) ml und in der FFP-Gruppe 500 (0; 1250) ml pro Patient und TPA gegeben. Zu Beginn der Behandlungsserie, entsprechend der Frühphase des septischen Schocks, war der Verbrauch höher. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und zwischen Behandlung 1, 2 und 3 waren nicht signifikant.

Zum Vergleich mit der Kontrollgruppe, wurde der Verbrauch an HES-6% an den ersten drei Studientagen erfasst (Tabelle 4-6). Der Verbrauch nimmt in allen drei Gruppen zum 3. Studientag deutlich ab. Der Gesamtverbrauch pro Patient ist in der Kontrollgruppe am höchsten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen und zwischen Tag 1, 2 und 3 waren nicht signifikant.

Tabelle 4-6: Kolloidgaben (HES-6%) Tag 1 bis Tag 3

| Gruppe | Tag 1 je Patient HES-6% in ml | Tag 2 je Patient HES-6% in ml | Tag 3 je Patient HES-6% in ml | Gesamt je Patient HES-6% in ml |
|--------------------------------|---|---|---|--|
| BSK \tilde{x} (Q0,25; Q0,75) | 1000 (250; 1250) | 500 (125; 500) | 0 (0; 375) | 1500 (500; 2000) |
| FFP \tilde{x} (Q0,25; Q0,75) | 500 (250; 610) | 500 (250; 860) | 0 (0; 625) | 1000 (250; 1845) |
| KON \tilde{x} (Q0,25; Q0,75) | 500 (0; 1000) | 1000 (0; 1125) | 0 (0; 750) | 2000 (0; 2625) |
| Signifikanz | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| | n.s. | | | |

Abkürzungen: TPA Therapeutischer Plasma-Austausch, HES Hydroxyethylstärke, n.s. nicht signifikant
BSK Biseko, FFP Fresh Frozen Plasma, KON Kontrolle

4.3.2 Verträglichkeit bezüglich Blutverlust und Hämolyse

Änderung der Hämoglobinkonzentration nach vs. vor Plasmaaustausch

Um die Veränderung der Hämoglobinkonzentration durch die TPA-Behandlungen zu ermitteln, wurden alle Wertepaare vor und nach Behandlung in die Auswertung einbezogen, die nicht durch eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten beeinflusst worden sind. In der Biseko-Gruppe lagen 12 und in der FFP-Gruppe 13 solcher Wertepaare vor. In der Biseko-Gruppe zeigten 6 von 12 (50 %) Wertepaaren einen Abfall der Hämoglobin-Konzentration und in der FFP-Gruppe 10 von 13 (77%). In der FFP-Gruppe lag die Differenz nach vs. vor TPA im Median bei -0,3 (-0,55; 0,05) mmol/l und in der Biseko-Gruppe bei -0,15 (-0,78; 0,0) mmol/l. Die Verteilung der Differenzen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (Abbildung 4-7).

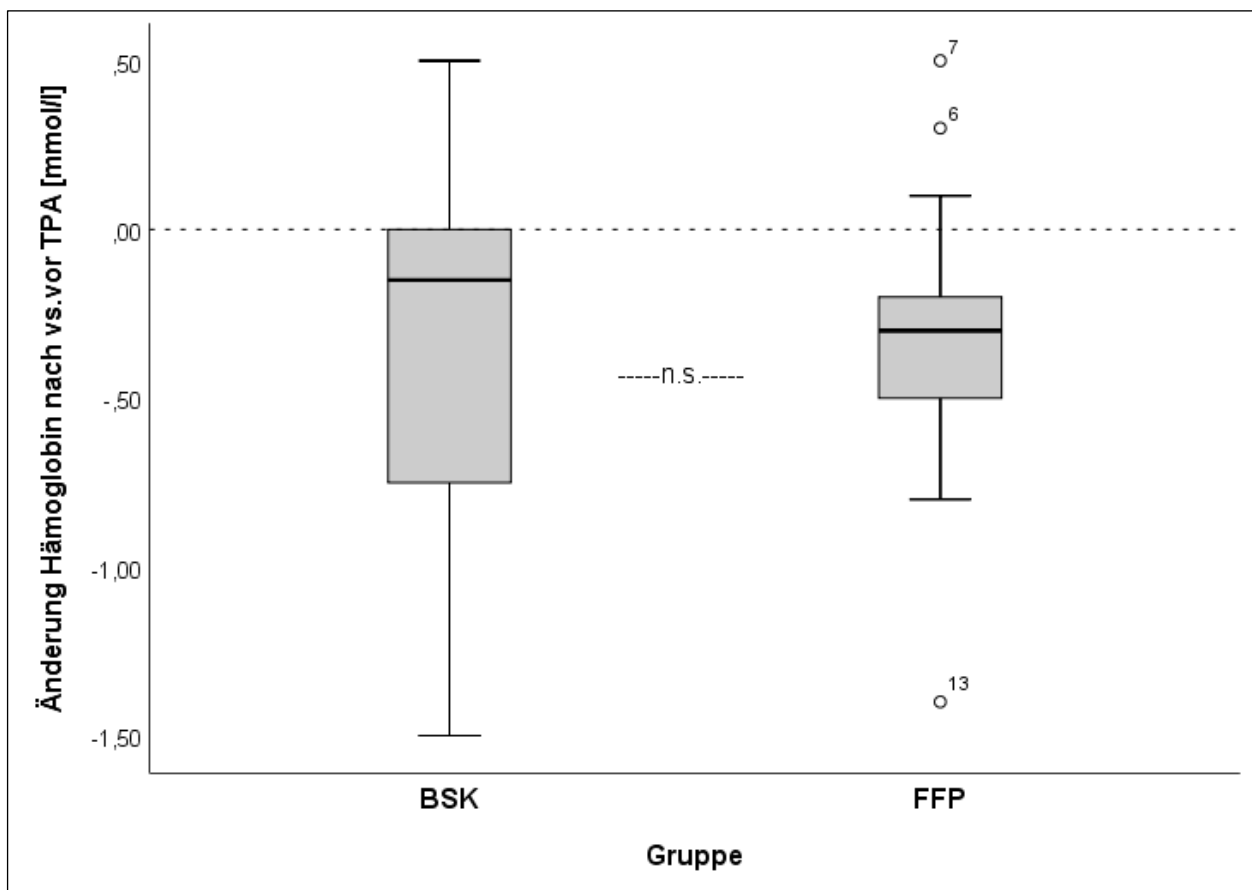


Abbildung 4-7: Boxplots Änderung (Δ) der Hämoglobinkonzentration nach vs. vor TPA
 BSK Biseko, FFP Fresh Frozen Plasma, TPA Therapeutischer Plasma-Austausch; n.s. nicht signifikant;
 ° Ausreißer mit Patientenummer

Änderung der Hämoglobinkonzentration Tag 4 vs. Tag 1

In der Biseko-Gruppe waren die Hämoglobinwerte an Tag 4 niedriger als an Tag 1, jedoch nicht signifikant (6,0 (5,1; 6,2) mmol/l vs. 6,4 (5,7; 7,4) mmol/l). Die übrigen Unterschiede waren ebenfalls nicht signifikant (Abbildung 4-8). Der Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten an Studientag 1 – 3 wird in Kapitel 4.3.4 beschrieben.

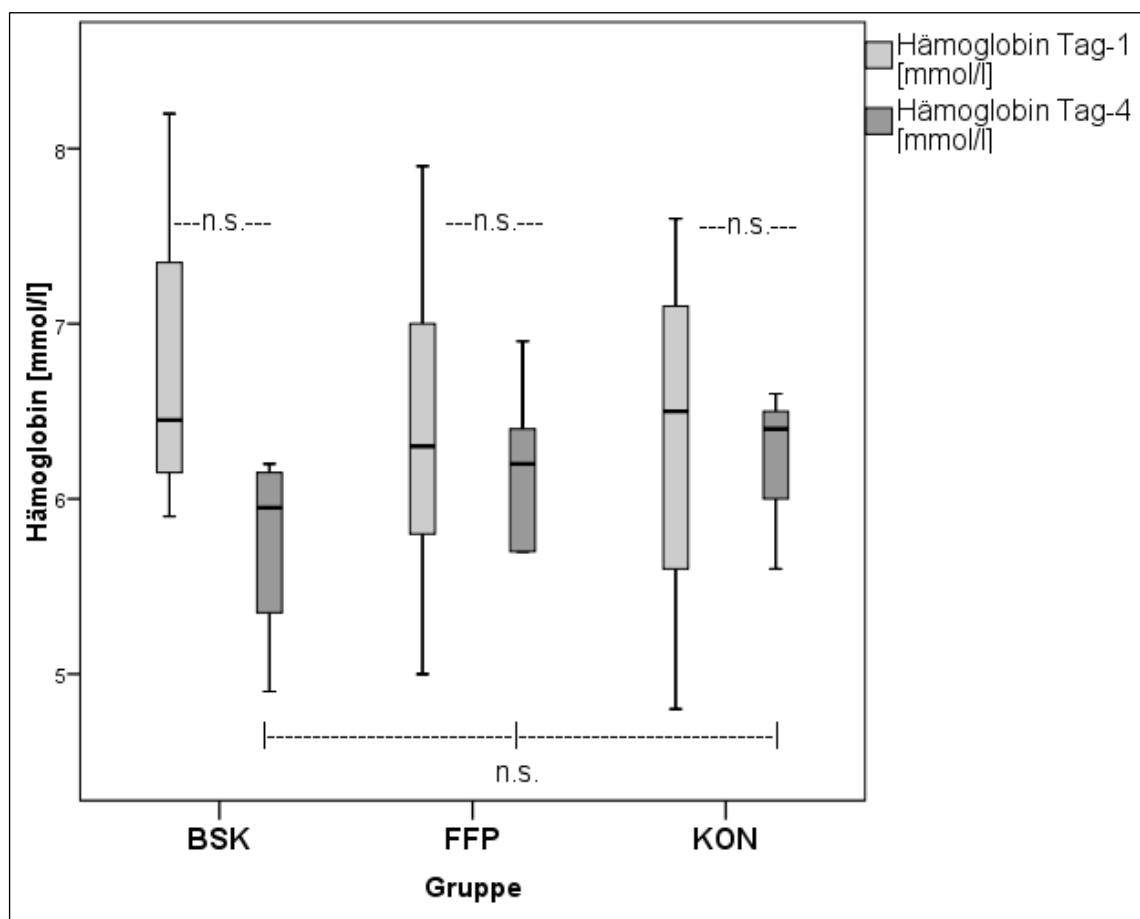


Abbildung 4-8: Boxplots Hämoglobinkonzentration Tag 4 vs. Tag 1
BSK Biseko, FFP Fresh Frozen Plasma, KON Kontrolle; n.s. nicht signifikant

Änderung der LDH-Aktivität im Serum Tag 4 vs. Tag 1

Alle 15 Patienten hatten im Verlauf mindestens moderat erhöhte LDH-Werte. Der Median lag in allen Gruppen an Tag 4 höher als an Tag 1. Patientin-2 aus der Kontrollgruppe startete mit einem Extremwert von 7807 U/l und verstarb am dritten Studientag. Die Unterschiede Tag 4 vs. Tag 1 innerhalb der Gruppen waren ebenso wie der Gruppenvergleich an Tag 4 nicht signifikant (Abbildung 4-9).

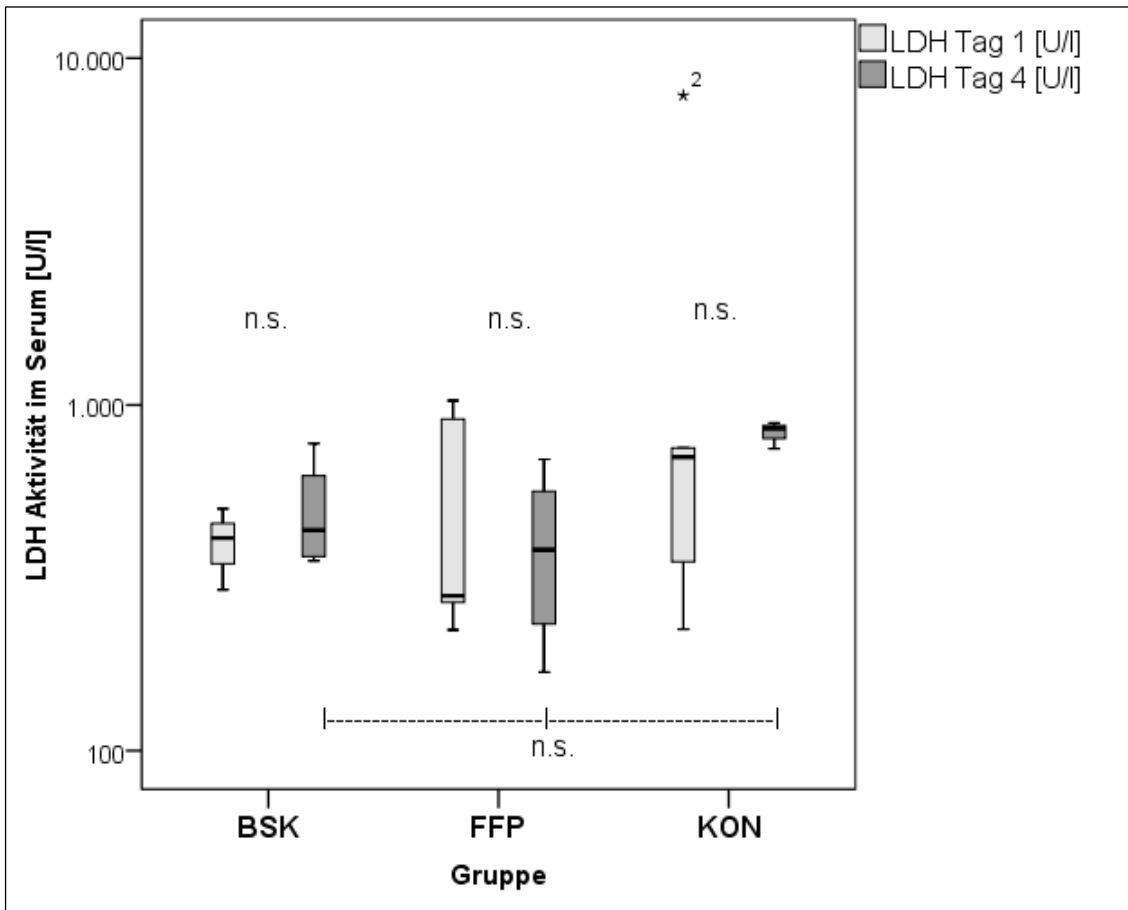


Abbildung 4-9: Boxplots LDH-Aktivität im Serum Tag 4 vs. Tag 1

LDH Laktatdehydrogenase, KON Kontrolle, FFP Fresh Frozen Plasma, BSK Biseko, n.s. nicht signifikant

*Extremwert mit Patientennummer

4.3.3 Verträglichkeit bezüglich der Gerinnungssituation

Je zwei Patienten aus der Kontroll- und aus der Biseko-Gruppe zeigten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses klinische und paraklinische Zeichen einer manifesten disseminierten intravasalen Gerinnung (eng. DIC) als Komplikation der Sepsis. Diese Patienten hatten einen DIC-Score ≥ 5 und klinisch eine Blutungsneigung. Bei Patient-14 aus der Kontrollgruppe war die Thrombozytopenie führend. Patient-5 der Biseko-Gruppe bot neben einer Blutungsneigung auch arterielle Gefäßverschlüsse. In diesem Kapitel werden der Einfluss der Plasmaaustauschbehandlungen auf Laborparameter der Blutgerinnung sowie die Substitution von Frischplasma und Gerinnungsfaktoren dargestellt.

Änderung der Thrombozytenzahl nach vs. vor Plasmaaustausch

In der Biseko-Gruppe lagen bei 13 durchgeführten Behandlungen 10 Wertepaare ohne Interferenz mit TK-Gaben vor. Bei 7 von 10 Wertepaaren (70%) lag ein Abfall der Thrombozytenzahl vor. Die Differenz lag im Median bei -24,5 (-47; 19) Gpt/l. Die Extremwerte (-107 und +99 Gpt/l) gehörten zum gleichen Patienten und wurden mehrfach auf andere Einflussfaktoren überprüft. Für die FFP-Gruppe lagen bei 15 durchgeführten Behandlungen 14 Wertepaare ohne Interferenz mit TK-Gabe vor. Bei 9 von 14 Wertepaaren (64%) zeigte sich ein Thrombozytenabfall. Der Median lag bei -12,5 (-23; 0) Gpt/l. Die Verteilung der Differenzen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (Abbildung 4-10).

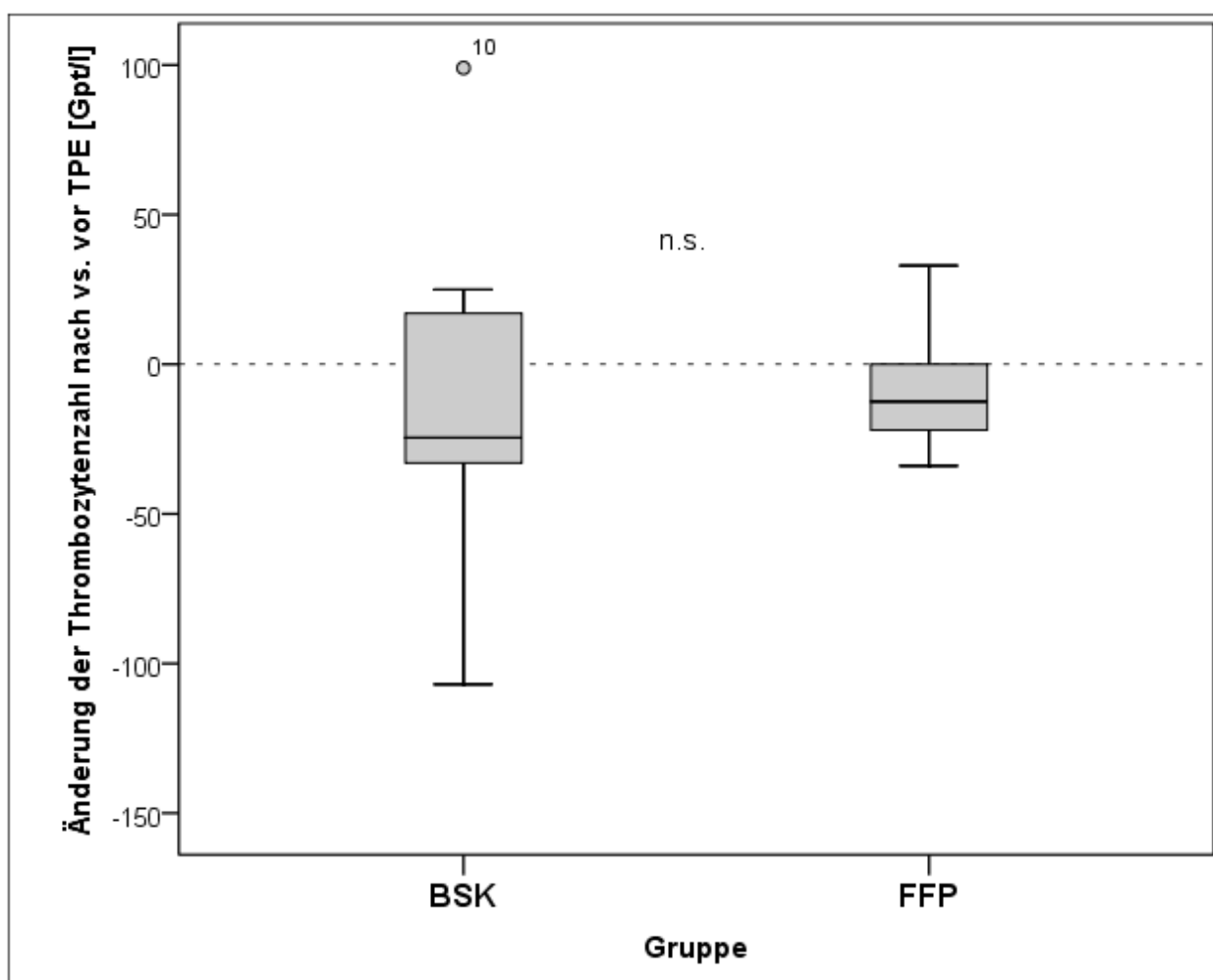


Abbildung 4-10: Boxplots Änderung (Δ) der Thrombozytenzahlen nach vs. vor TPA-Behandlung
 BSK Biseko, FFP Fresh Frozen Plasma, TPA Therapeutischer Plasma-Austausch, °Ausreißer mit Patientennummer,
 n.s. nicht signifikant

Änderung der Thrombozytenzahlen Tag 4 vs. Tag 1

In der Kontrollgruppe waren die Thrombozytenzahlen im Median an Tag 4 deutlich niedriger als an Tag 1 (41,5 Gpt/l (12; 121) vs. 123 Gpt/l (68; 244)). Die Unterschiede der Verteilungen Tag 4 vs. Tag 1 innerhalb der Gruppen waren nicht signifikant, ebenso wie der Vergleich an Tag 1 und Tag 4 zwischen den Gruppen (Abbildung 4-11).

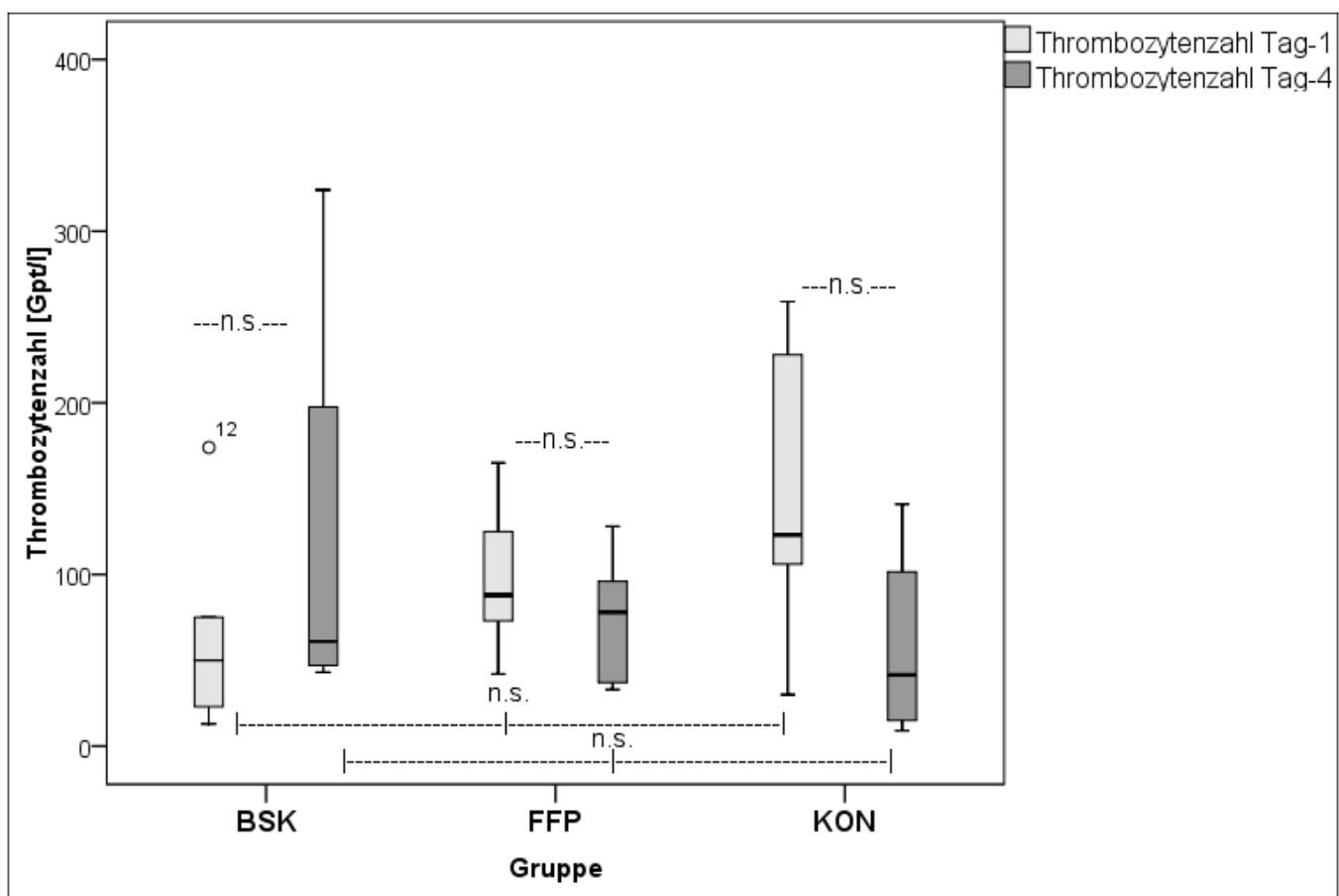


Abbildung 4-11: Boxplots Thrombozytenzahlen Tag 4 vs. Tag 1
 BSK Biseko, FFP Fresh Frozen Plasma; KON Kontrolle,
 n.s. nicht signifikant, ° Ausreißer mit Patientenummer

Änderung des Quick-Wertes nach vs. vor Plasmaaustausch

Zur Beurteilung der Veränderung des Quick-Wertes durch die Behandlung wurden alle Wertepaare vor und nach TPA herangezogen, bei denen keine Interferenz mit der Substitution von PPSB oder zusätzlichem Frischplasma bestand. In der Biseko-Gruppe lagen 8 und in der FFP Gruppe 10 solcher Wertepaare vor. In der Biseko-Gruppe zeigten sich bei allen untersuchten Behandlungen (100 %) deutliche Abfälle des Quick-Wert. Der Unterschied vor und nach TPA lag im Median bei -31,5 (-45; -19) %. Der stärkste Abfall war -61 %, der geringste -18 %. In der FFP-Gruppe zeigte der Quick-Wert keine klinisch relevanten Änderungen. Es war keine Substitution erforderlich. Die Änderung des Quickwertes betrug hier im Median -0,5 (-6; +4) %. Die maximalen Änderungen waren -14 bis +13 %. Die Verteilungen der Differenzen waren signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$; Abbildung 4-12).

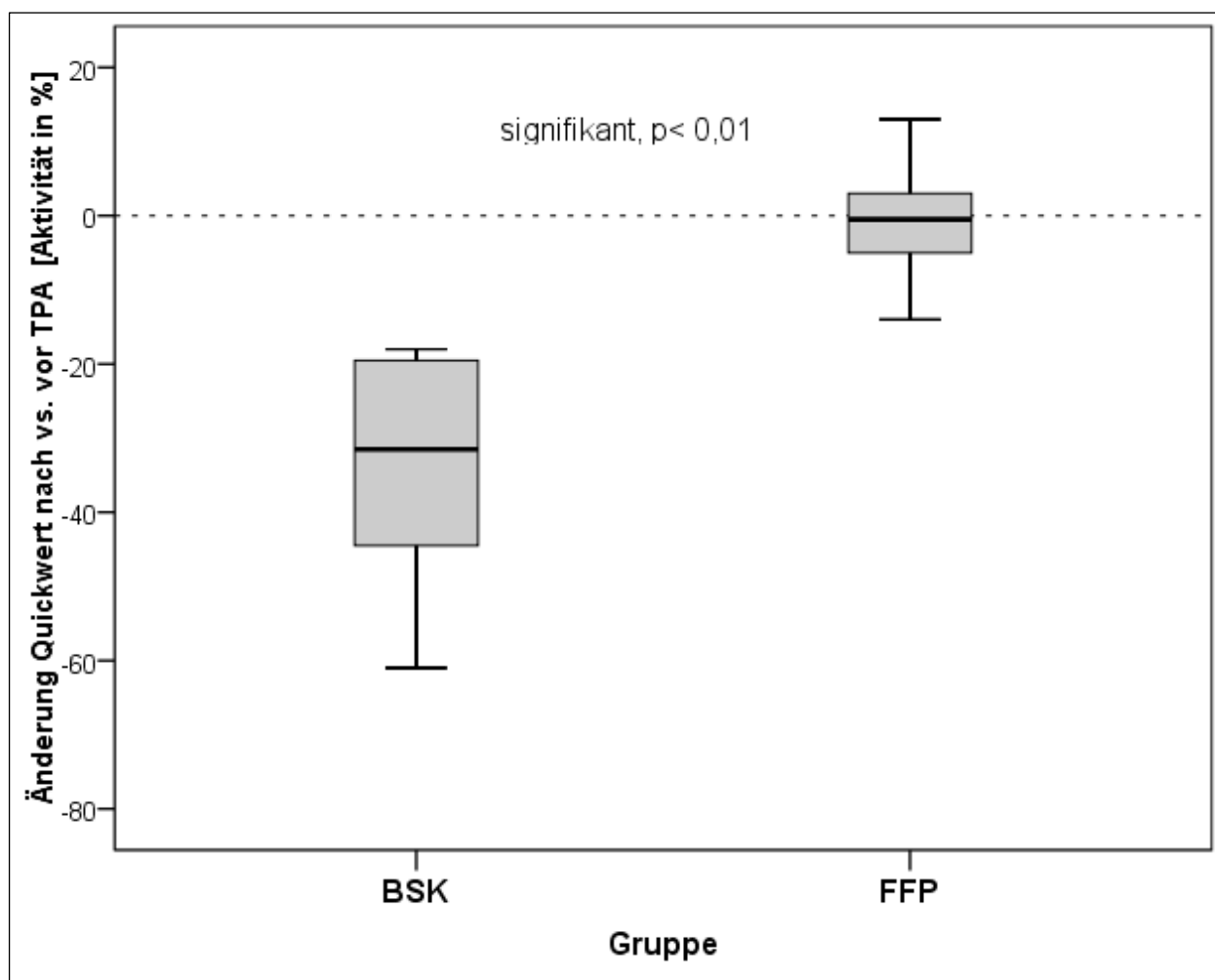


Abbildung 4-12: Boxplots Änderung (Δ) des Quick-Wertes nach vs. vor Plasmaaustausch
BSK Biseko, FFP Fresh Frozen Plasma, TPA Therapeutischer Plasmaaustausch

Änderung des Quick-Wertes Tag 4 vs. Tag 1

Im Median ist in allen 3 Gruppen von Tag 1 zu Tag 4 ein Anstieg zu verzeichnen. Die Unterschiede im Quickwert Tag 4 vs. Tag 1 innerhalb der Gruppen waren ebenso wie der Gruppenvergleich Tag 1 und Tag 4 nicht signifikant (Abbildung 4-13).

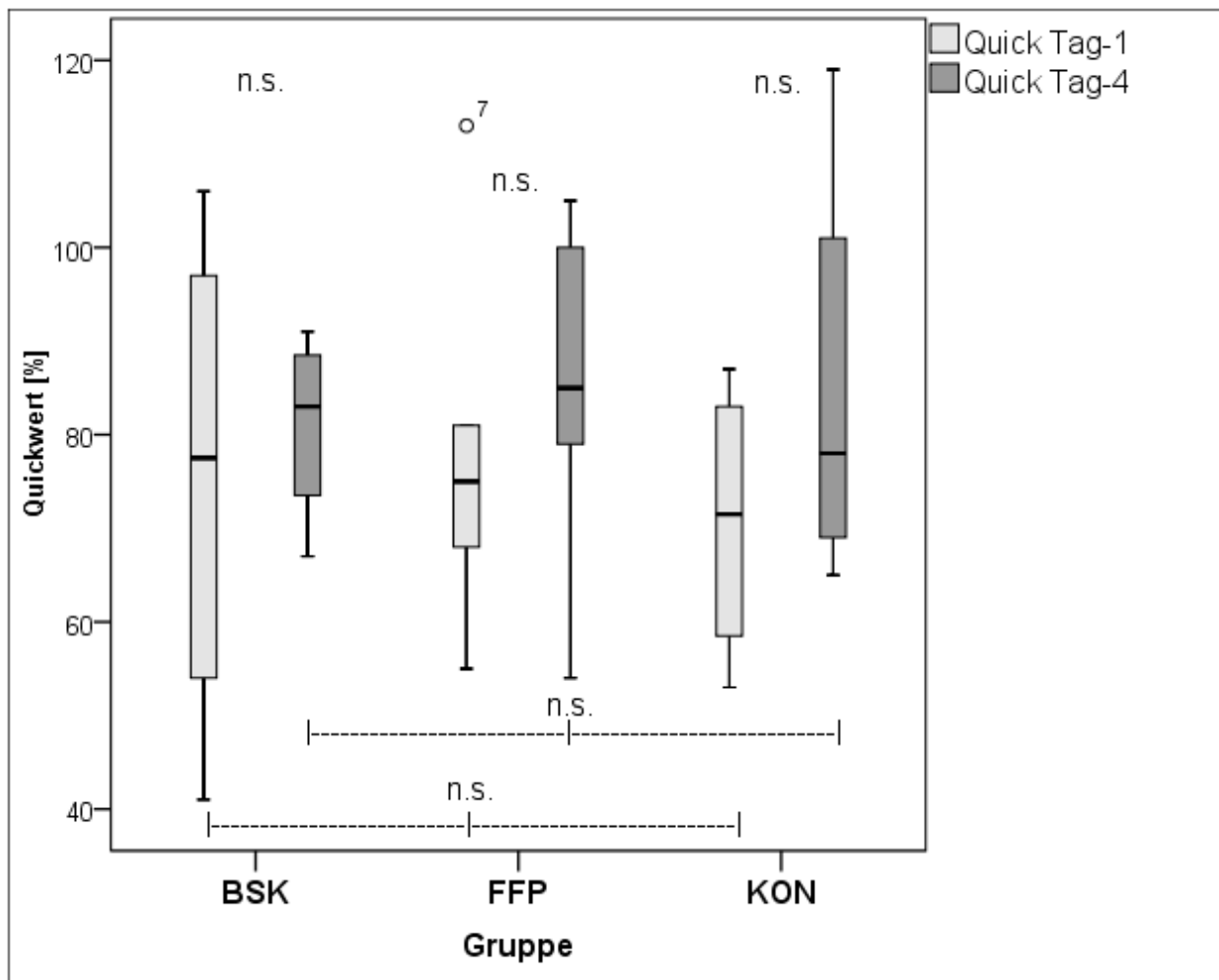


Abbildung 4-13: Boxplots Quick-Werte Tag 1 vs. Tag 4

BSK Biseko, FFP Fresh Fozen Plasma, KON Kontrolle, n.s. nicht signifikant, °Ausreißer mit Patientenummer

Änderung Antithrombinaktivität nach vs. vor Plasmaaustausch

Für die Erfassung der Änderung der Antithrombin-Aktivität vor und nach TPA-Behandlung lagen in der Biseko-Gruppe 6 und in der FFP-Gruppe 10 Wertepaare ohne Interferenz mit Antithrombin-Gabe oder zusätzlicher FFP-Gabe vor. Bei 5 von 6 Wertepaaren in der Biseko-Gruppe zeigte sich ein deutlicher Abfall der AT-Aktivität. Der maximale Anstieg war +4 %, der größte Abfall -35 %, der Median der Differenz war -11 (-25; -3) %. In der FFP-Gruppe zeigten 3 von 10 Wertepaaren einen Abfall der AT-Aktivität. Die Differenz betrug im Median +5 (-11; +11) %, die größten beobachteten Änderungen waren -19 % und +30 %. Die Differenzen nach zu vor der Behandlung unterschieden sich nicht signifikant zwischen FFP- und BSK-Gruppe ($p=0,073$; Abbildung 4-14).

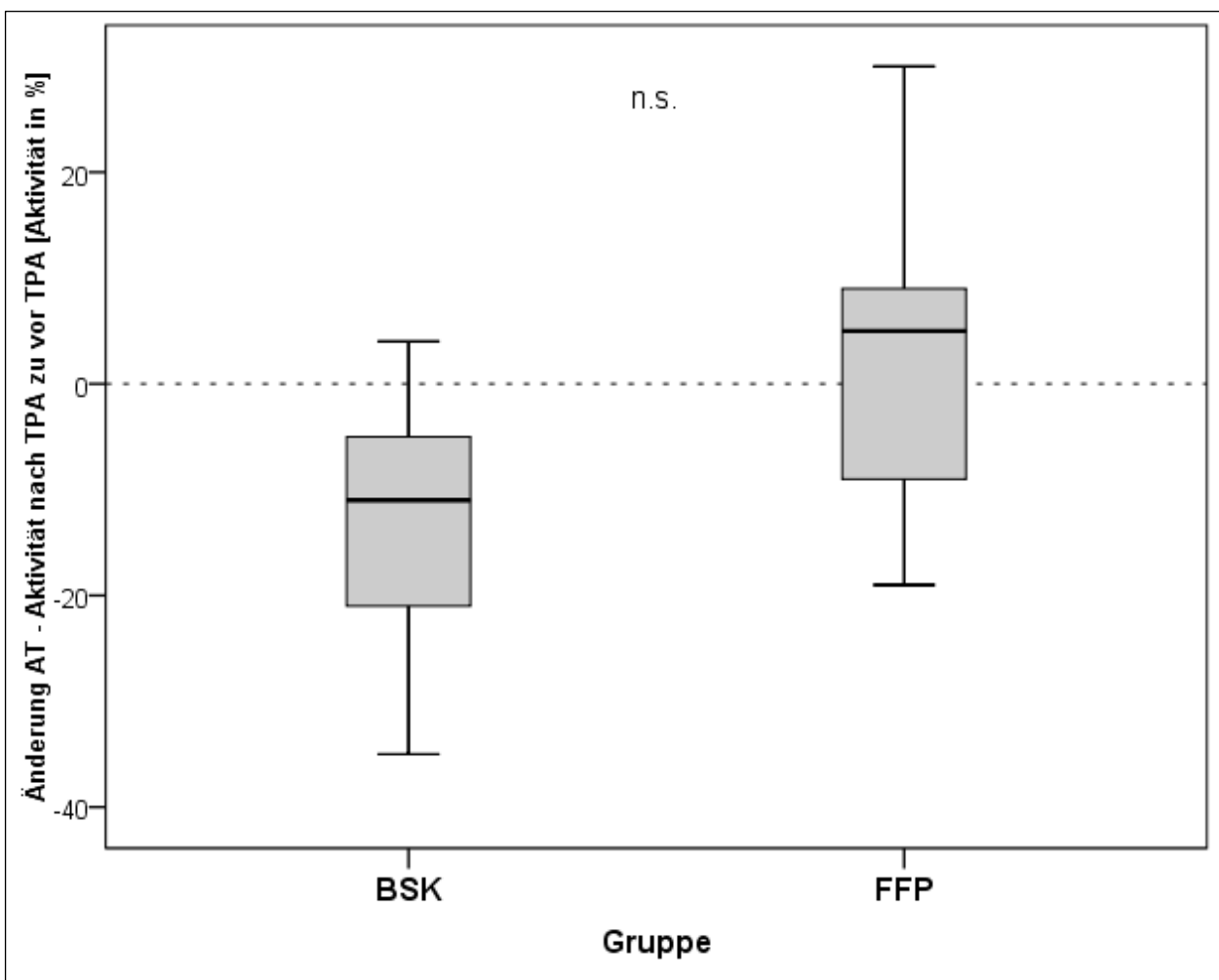


Abbildung 4-14: Boxplots Änderung (Δ) der Antithrombin-Aktivität nach vs. vor TPA
 BSK Biseko, FFP Fresh Frozen Plasma, KON Kontrolle, n.s. nicht signifikant, TPA Therapeutischer Plasmaaustausch, AT Antithrombin

Änderung der Antithrombinaktivität Tag 4 vs. Tag 1

Bei niedrigen Ausgangswerten in der Biseko-Gruppe zeigte die Antithrombin-Aktivität Tag 4 vs. Tag 1 im Median einen deutlichen Anstieg. In der Kontrollgruppe und der FFP-Gruppe waren die Veränderungen geringer ausgeprägt. Die Unterschiede Tag 4 vs. Tag 1 waren jedoch in allen Gruppen nicht signifikant. Die Unterschiede zwischen den Gruppen an Tag 4 waren ebenfalls nicht signifikant (Abbildung 4-15).

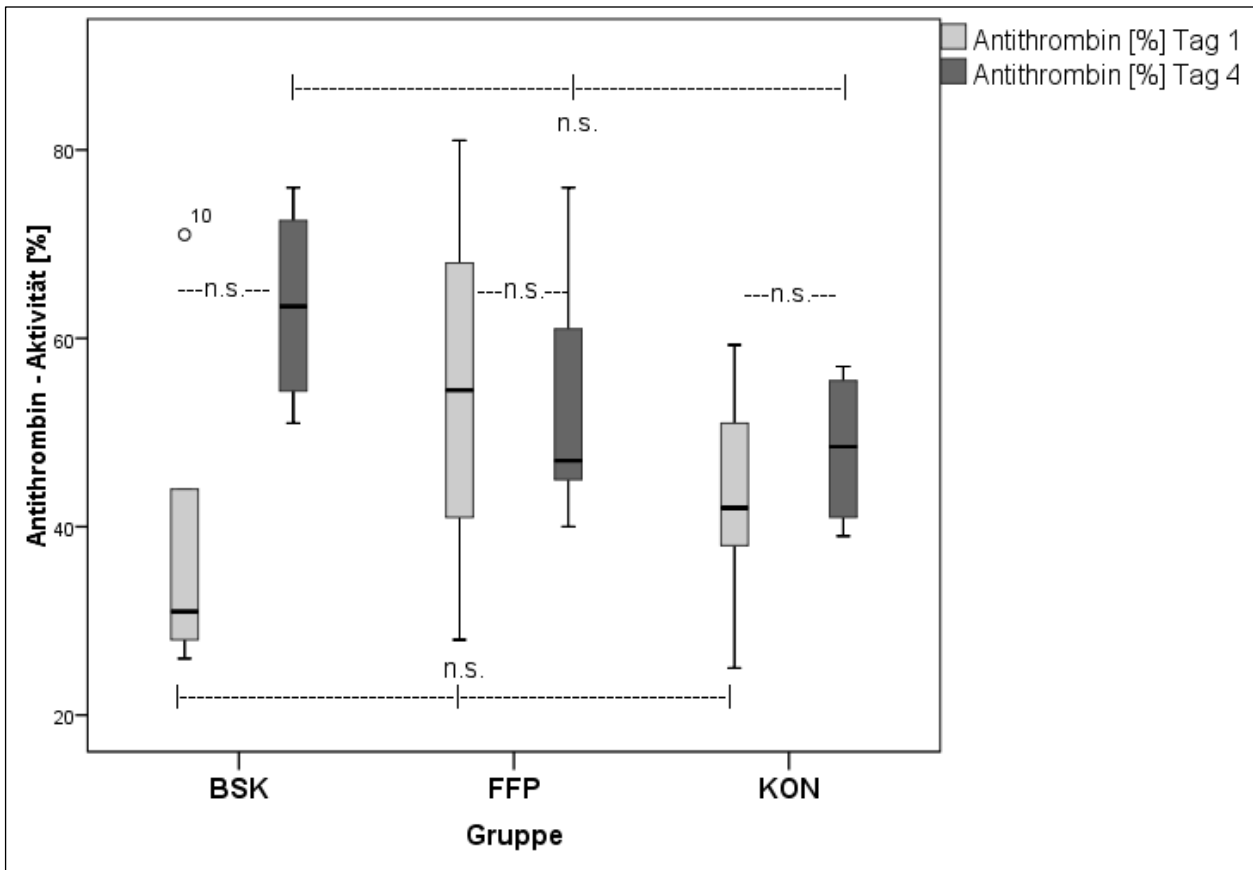


Abbildung 4-15: Boxplots Antithrombin-Aktivität Tag 4 und Tag 1

BSK Biseko, FFP Fresh Frozen Plasma, KON Kontrolle, n.s. nicht signifikant, °Ausreißer mit Patientennummer

4.3.4 Substitution von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren

Die Tabelle 4-7 zeigt die an den ersten drei Studientagen verabreichten Blutprodukte und Gerinnungsfaktoren. In der Biseko-Gruppe wurden insgesamt weniger Erythrozytenkonzentrate transfundiert als in der Kontroll- und FFP-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. Zusätzlich zum Plasmaaustausch mit Frischplasma war in der FFP-Gruppe keine Substitution der plasmatischen Gerinnung notwendig bis auf einmalig 1000 IE Antithrombin bei einem Patienten. In der Kontrollgruppe war eine umfangreiche Substitution von insgesamt 33 Transfusionseinheiten (TE) FFP nötig, die hauptsächlich auf drei Patienten entfielen. Insgesamt 13 Einheiten FFP erhielt Patient-1 im zeitlichen Zusammenhang mit einer Laparotomie am zweiten Studientag. Patientin-2 erhielt 14 und Patient-14 6 Einheiten FFP bei septischer Gerinnungsstörung im Sinne einer DIC. Thrombozytenkonzentrate (TK) wurden in allen drei Gruppen verwendet. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gab es hierbei wie auch bei der Verwendung von Prothrombinkonzentrat (PPSB) und Fibrinogen nicht. Die Antithrombinsubstitution unterschied sich deutlich in den drei Gruppen. Der Unterschied FFP-BSK war signifikant (0,046). Der Unterschied FFP-KON war knapp nicht signifikant (0,074).

Tabelle 4-7: Substitution von Frischplasma und Gerinnungsfaktoren Studientag 1-3

| Gruppe: | BSK | FFP | KON | Signifikanz |
|--|----------------------|-------------|----------------|------------------------|
| Erythrozyten | | | | |
| Σ [TE] | 4 | 10 | 8 | n.s. |
| \bar{x} (Min; Max) in TE pro Patient | 0 (0; 2) | 2 (0; 4) | 0 (0; 4) | |
| Frischplasma | | | | |
| Σ [TE] | 2 | 0 | 33 | n.s. p = 0,07 |
| \bar{x} (Min; Max) in TE pro Patient | 0 (0; 2) | - | 6 (0; 14) | |
| Thrombozyten | | | | |
| Σ [TE] | 4 | 2 | 4 | n.s. |
| \bar{x} (Min; Max) in TE pro Patient | 0 (0; 2) | 0 (0; 1) | 0 (0; 3) | |
| Prothrombinkonzentrat (PPSB) | | | | |
| Σ [IE] | 6000 | 0 | 4000 | n.s. |
| \bar{x} (Min; Max) in IE pro Patient | 0 (0; 6000) | - | 0 (0; 2000) | |
| Antithrombin | | | | |
| Σ [IE] | 13500 | 1000 | 12000 | FFP vs. BSK p=0,046 |
| \bar{x} (Min; Max) in IE pro Patient | 2000 (1000; 6000) | 0 (0; 1000) | 2000 (0; 5000) | |
| Fibrinogen | | | | |
| Σ [g] | 2 | 0 | 2 | n.s. |
| \bar{x} (Q0,25; 0,75) in g pro Patient | 0 (0; 1) | - | 0 (0; 1) | |
| (Min; Max) in IE g Patient | (0; 2) | - | (0; 2) | |

Abkürzungen: TE Transfusionseinheiten; IE Internationale Einheiten; n.s. nicht signifikant
BSK Biseko, FFP Fresh Frozen Plasma, KON Kontrolle

4.3.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und sonstige Verträglichkeit

Eine Patientin (Patientin-4) der Biseko-Gruppe verstarb kurz nach Beginn der ersten Behandlung im septischen Multiorganversagen. Dies war nach Einschätzung der behandelnden Ärzte nicht auf die Austauschbehandlung zurückzuführen. Die Patientin wurde mit sehr schlechter Prognose (APACHE II-Score 44) im fortgeschrittenen septischen Schock mit Multiorganversagen eingeschlossen. Die Ethikkommission wurde informiert. Der weitere Studienablauf hat sich dadurch nicht verändert. Ein Patient (Patient-7, FFP) bot bei Beginn der dritten Austauschbehandlung tachykarde Herzrhythmusstörungen, welche jedoch auch bei anderen Manipulationen und Lagerungsmanövern im Tagesverlauf auftraten. Alle weiteren Austauschbehandlungen verliefen unkompliziert. Es ergaben sich keine Hinweise für immunologisch bedingte Komplikationen wie transfusionsassoziierte Lungenschädigung oder allergische Reaktionen. Blutungsereignisse im Zusammenhang mit der extrakorporalen Behandlung wurden nicht beobachtet.

4.4 Vergleich des 28 Tage-Verlaufs anhand klinischer und laborchemischer Parameter

4.4.1 Überleben

Insgesamt überlebten acht von fünfzehn Patienten (53%) den Studienzeitraum von 28 Tagen. In der FFP-Gruppe überlebten zwei von fünf Patienten (40%), in der Biseko- und Kontrollgruppe drei von fünf Patienten (60 %) den Studienzeitraum. Lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden fünf von fünfzehn Patienten (33%). In der FFP-Gruppe verstarben vier, in der Biseko- und in der Kontrollgruppe je drei von fünf Patienten im gleichen Krankenhausaufenthalt. Die Abbildung 4-16 zeigt das Krankenhausüberleben aller 15 Studienpatienten. Das mediane Krankenhausüberleben ab Studieneinschluss auf ganze Tage gerundet mit Minimum und Maximum war in der Biseko-Gruppe 28 (1; 103) Tage, in der FFP-Gruppe 26 (16; 141) Tage und in der Kontrollgruppe 31 (2; 47) Tage. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

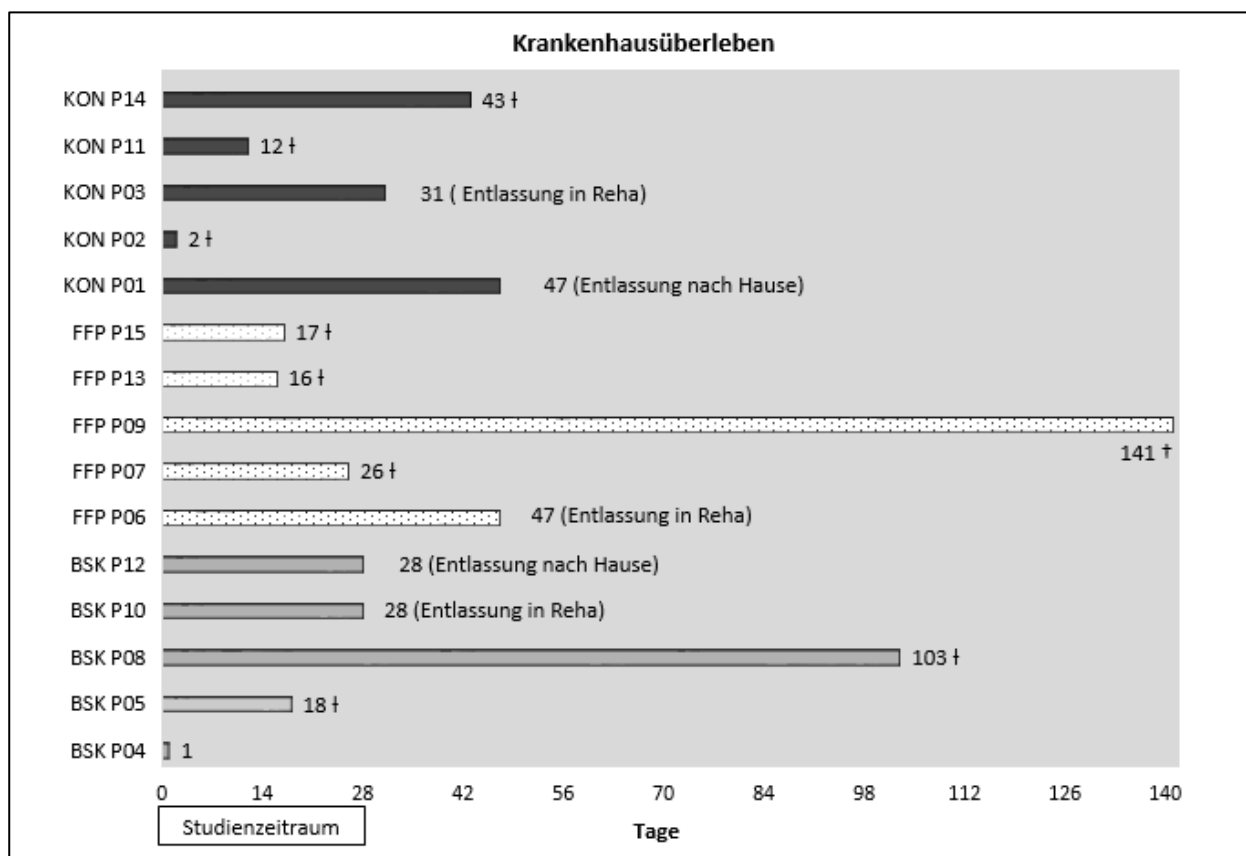


Abbildung 4-16: Krankenhausüberleben aller Studienpatienten (auf ganze Tage aufgerundet);
Abkürzungen: Pxx Patient, KON Kontrollgruppe, BSK Biseko-Gruppe, FFP FFP-Gruppe; † verstorben; Reha
medizinische Rehabilitation

4.4.1 Organfunktion

Im folgenden Abschnitt soll das Ausmaß der Organversagen in den drei Studiengruppen dargestellt werden. Dazu wurden SOFA-Score, Zahl der Einzelorganversagen, Dauer der Katecholaminpflicht, Dauer der Beatmung und Dauer der Nierenersatztherapie verglichen.

28-Tage-Verlauf SOFA-Score

Die Abbildung 4-17 zeigt den Median der SOFA-Score-Punkte an den Tagen 1, 4, 7, 12, 18 und 25 im Gruppenvergleich. Da der Tag 25 der letzte Tag mit 3 überlebenden Patienten je Gruppe war, wurde dieser Tag als letzter Vergleichszeitpunkt gewählt. Signifikante Unterschiede im Verlauf und zwischen den Gruppen gab es nicht. Die BSK-Gruppe hatte tendenziell bessere Werte.

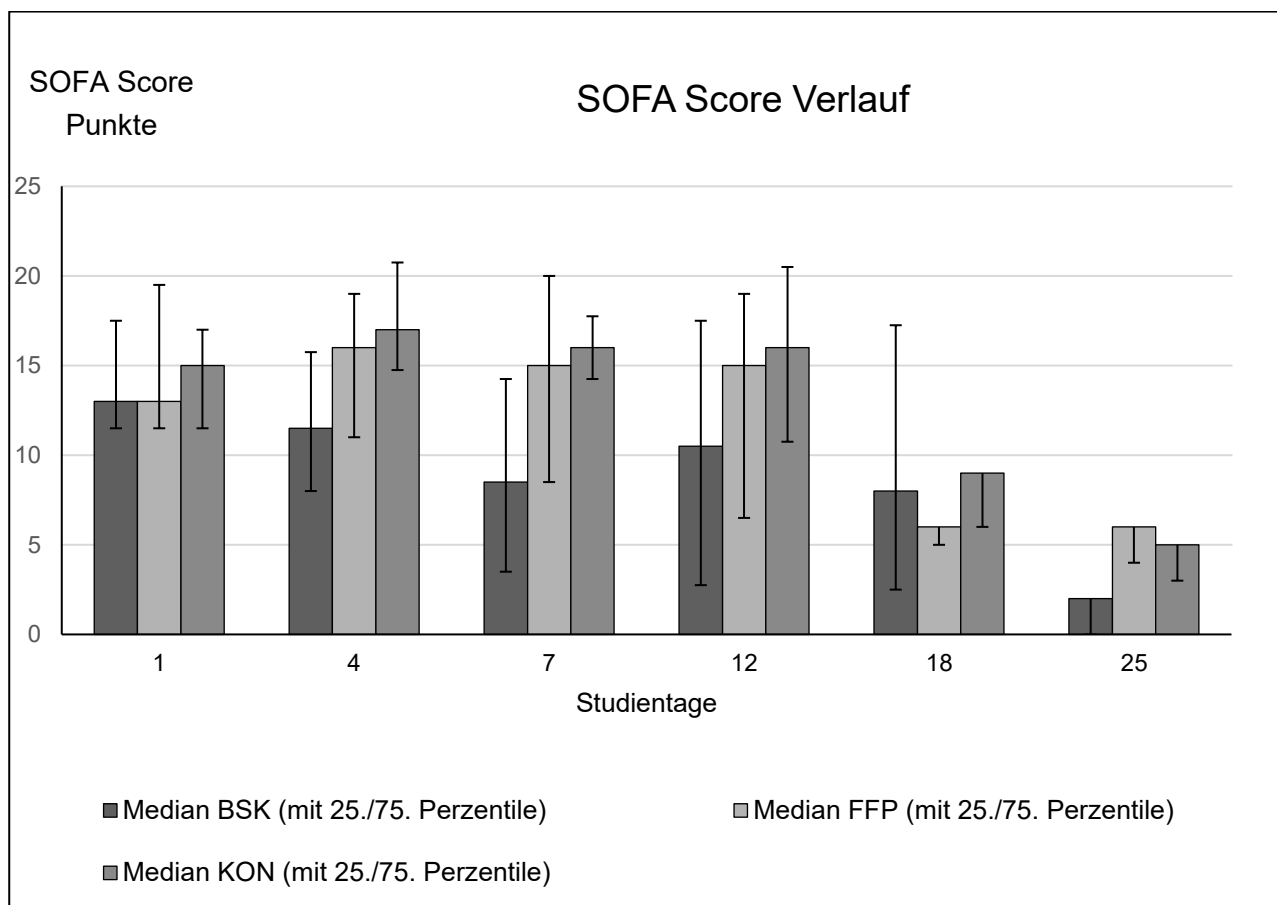


Abbildung 4-17: 28 Tage Verlauf SOFA-Score

Abkürzungen: BSK Biseko-Gruppe, FFP FFP-Gruppe; KON Kontrollgruppe, Unterschiede nicht signifikant

Die Tabelle 4-8 zeigt nach Organsystem aufgeschlüsselt, wie viele Patienten je Gruppe eine schwere Funktionsstörung mit mindestens 3 Organpunkten im SOFA-Score im Studienzeitraum hatten.

Tabelle 4-8: Schwere Organdysfunktion (≥ 3 Organpunkte im SOFA Score im Studienzeitraum) nach Organsystemen im Gruppenvergleich

| Organsystem (Kriterien entsprechend ≥ 3 Punkte im SOFA Score) | BSK | FFP | KON |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| Lunge ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ [mmHg] < 200) | 4 von 5 Patienten | 5 von 5 Patienten | 5 von 5 Patienten |
| Niere (Kreatinin > 300 μmol oder < 500 ml Urin/24h) | 4 von 5 Patienten | 3 von 5 Patienten | 5 von 5 Patienten |
| Kreislauf (Dopamin > 5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ od. Adrenalin od. Noradrenalin) | 5 von 5 Patienten | 5 von 5 Patienten | 5 von 5 Patienten |
| ZNS (GCS <6 Punkte) | 4 von 5 Patienten | 5 von 5 Patienten | 5 von 5 Patienten |
| Gerinnung Thrombozyten < 50 Gpt/l) | 2 von 5 Patienten | 4 von 5 Patienten | 4 von 5 Patienten |
| Leber (gesamt Bilirubin > 102 $\mu\text{mol/l}$) | 0 von 5 Patienten | 2 von 5 Patienten | 1 von 5 Patienten |

Abkürzungen: SOFA Sepsis-related Organ Failure Assessment, ZNS Zentrales Nervensystem, GCS Glasgow Coma Scale, BSK Biseko, FFP Fresh Frozen Plasma, KON Kontrolle

Gemäß dem Einschlusskriterium septischer Schock mit Vasopressorbedarf hatten alle Patienten ein Kreislaufversagen. Von einem mindestens moderaten ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), Nierenversagen und schlechter Glasgow Coma Scale waren die Mehrzahl der Patienten betroffen. Ein massiver Bilirubinanstieg > 102 $\mu\text{mol/l}$ (≥ 3 Organpunkte im SOFA-Score) trat selten auf. Einen deutlichen Bilirubinanstieg (33–101 $\mu\text{mol/l}$; $\cong 2$ Punkte im SOFA Score) als Zeichen einer intrahepatischen Cholestase bei septischem Schock hatten jedoch vier von fünf Patienten der Kontrollgruppe und drei von fünf Patienten in der Biseko- und der FFP-Gruppe.

Dauer von Noradrenalintherapie, Nierenersatzverfahren und Beatmung

Im 28-tägigen Beobachtungszeitraum und während des gesamten Krankenhausaufenthaltes wurden alle Tage mit Noradrenalintherapie, Beatmung und Nierenersatztherapie der Patienten erfasst. Die Tabelle 4-9 bis Tabelle 4-11 zeigen die deskriptive Statistik getrennt nach Studienzeitraum bis Tag 28 und gesamtem Krankenhausaufenthalt. Zum Vergleich wurden die überlebten Studien- bzw. Krankenhaustage als maximal mögliche Tage für die Anwendung der Therapieverfahren aufgeführt. Die Biseko-Gruppe hatte weniger Tage mit Noradrenalintherapie bzw. Dialyse. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich nicht.

Tabelle 4-9: Tage mit Noradrenalintherapie im Gruppenvergleich

| | NA-Tage pro Patient bis Tag 28 \bar{x} (Min; Max) | Σ NA-Tage je Gruppe bis Tag 28 /überlebte Studientage | NA-Tage pro Patient im Krankenhaus \bar{x} (Min; Max) | Σ NA-Tage je Gruppe im Krankenhaus /überlebte Krankenhaustage |
|----------------|---|---|--|--|
| Biseko-Gruppe | 5 (1; 28) | 56/103 | 5 (1; 54) | 82 /178 |
| FFP-Gruppe | 17 (7; 28) | 94/115 | 17 (14; 32) | 105 /247 |
| Kontrollgruppe | 15 (2; 28) | 73/98 | 15 (2; 42) | 87 /135 |
| Statistik | n.s. | | n.s. | |

Tabelle 4-10: Dauer Nierenersatztherapie im Gruppenvergleich

| | Dialysetage pro Patient bis Tag 28 \bar{x} (Min; Max) | Σ Dialysetage je Gruppe bis Tag 28 /überlebte Studientage | Dialysetage pro Patient im Krankenhaus \bar{x} (Min; Max) | Σ Dialysetage je Gruppe im Krankenhaus /überlebte Krankenhaustage |
|----------------|--|---|--|--|
| Biseko-Gruppe | 3 (0; 17) | 27 /103 | 3 (0; 24) | 45 /178 |
| FFP-Gruppe | 12 (0; 25) | 55/115 | 17 (1; 96) | 151 /247 |
| Kontrollgruppe | 12 (2; 25) | 70/98 | 15 (2; 36) | 84 /135 |
| Statistik | n.s. | | n.s. | |

Tabelle 4-11: Beatmungstage pro Patient im Gruppenvergleich

| | Beatmungstage pro Patient bis Tag 28 \bar{x} (Min; Max) | Σ Beatmungstage je Gruppe bis Tag 28 /überlebte Studententage | Beatmungstage pro Patient im Krankenhaus \bar{x} (Min; Max) | Σ Beatmungstage je Gruppe im Krankenhaus /überlebte Krankenhaustage |
|----------------|--|--|--|--|
| Biseko-Gruppe | 18 (1; 28) | 84/103 | 18 (1; 103) | 159 /178 |
| FFP-Gruppe | 17 (16; 28) | 113/115 | 26 (16; 99) | 205 /247 |
| Kontrollgruppe | 23 (2; 28) | 90/98 | 23 (2; 43) | 105 /135 |
| Statistik | n.s. | | n.s. | |

4.4.2 28-Tage-Verlauf ausgewählter Laborwerte

Im folgenden Abschnitt werden einige paraklinische Werte im Studienverlauf beschrieben und verglichen. Bis auf die HLA-DR-Expression handelt es sich um routinemäßig verfügbare Organfunktionsparameter. Der Grad der Entzündung wurde durch Leukozytenzahl, das C-reaktive Protein und das Procalcitonin beschrieben. Die Ausprägung der HLA-DR-Expression diente als Parameter für den Grad der Immunsuppression. Die Nierenfunktion wurde mit Kreatinin und Harnstoff, die Leberfunktion mit den Transaminasen (ALAT, ASAT) und Bilirubin, die Gerinnungsfunktion mit Quick-Wert, Thrombozytenzahl und Antithrombin erfasst. Als globale metabolische Parameter dienten Base-Excess, Laktat und pH. Diese Laborparameter wurden an Tag 1, 4, 7, 12, 18 und 25 innerhalb der Gruppen und zwischen den Gruppen auf Unterschiede getestet (Tabelle 4-12). Der Tag 25 als letzter Vergleichszeitpunkt wurde gewählt, weil bis dahin jeweils wenigstens drei Überlebende pro Gruppe zur Auswertung blieben.

Tabelle 4-12: Ausgewählte Laborwerte im Verlauf, Ergebnisse der statistischen Tests auf Unterschiede

| Parameter | Vergleich BSK vs. FFP vs. KON Tag 4/7/12/18/25 | Vergleich Zeitpunkte Tag 1-4-7- 12-18-25 |
|----------------------------|---|---|
| C-reaktives Protein | Tag 4 BSK - KON p = 0,033 | n.s. |
| Procalcitonin | n.s. | n.s. |
| Leukozytenzahl | n.s. | n.s. |
| HLA-DR Expression | n.s. | n.s. |
| Kreatinin | n.s. | KON Tag1-Tag25 0,034 |
| Harnstoff | n.s. | n.s. |
| ALAT | n.s. | n.s. |
| ASAT | n.s. | n.s. |
| Bilirubin | n.s. | n.s. |
| pH-Wert | n.s. | n.s. |
| Base-Excess | Tag 4 KON-FFP p = 0,02 | n.s. |
| Laktat | n.s. | n.s. |
| Quick | n.s. | n.s. |
| Thrombozyten | n.s. | n.s. |
| Antithrombin | n.s. | n.s. |

Abkürzungen: KON Kontrollgruppe, FFP FFP-Gruppe, BSK Biseko-Gruppe, ALAT Alaninaminotransferase, ASAT Aspartataminotransferase, HLA Humanes Leukozyten Antigen

Die CRP-Werte in der Kontrollgruppe zeigten im Median eine fallende Tendenz. In der FFP- und Biseko-Gruppe zeigte sich ein angedeutet zweigipfliger Verlauf. An Tag 4 hatte die Biseko-Gruppe signifikant niedrigere Werte als die Kontrollgruppe (Abbildung 4-18).

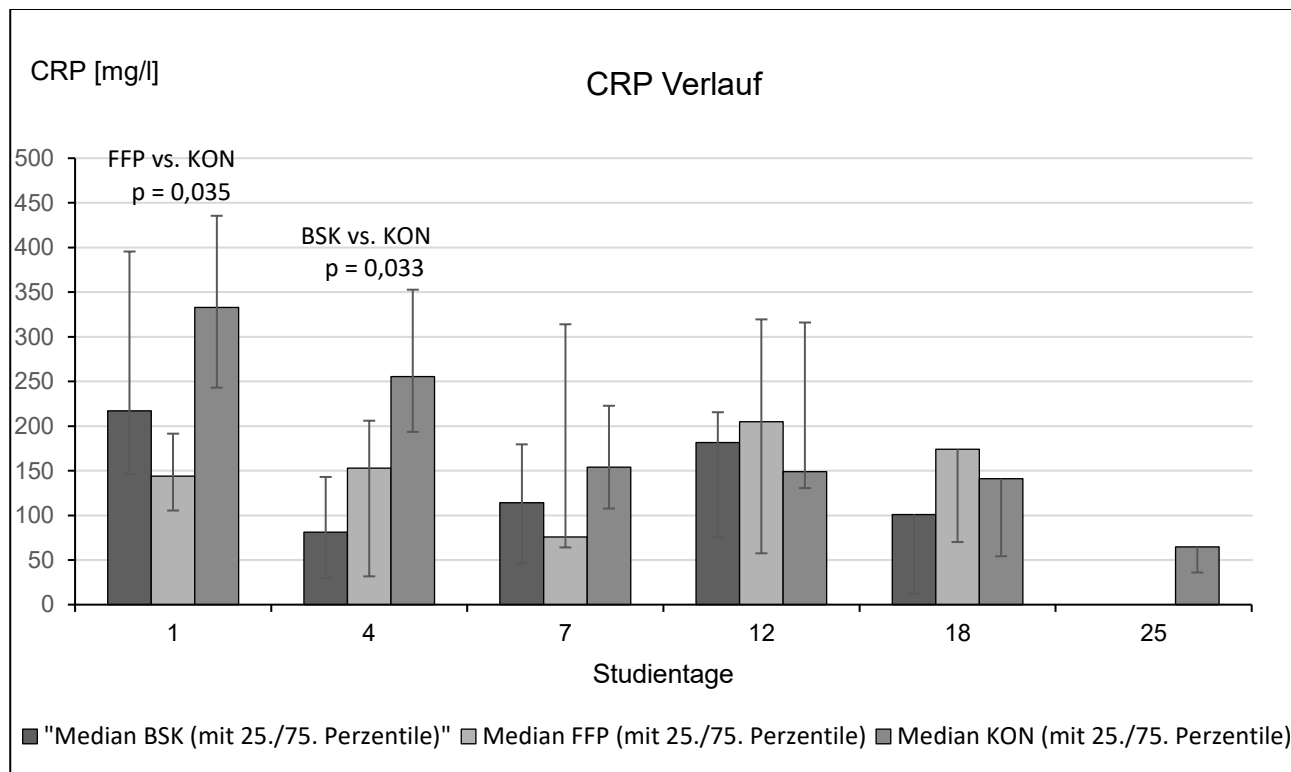


Abbildung 4-18: CRP im Verlauf

Abkürzungen: CRP C-reaktives Protein, BSK Biseko-Gruppe, FFP FFP-Gruppe, KON Kontrollgruppe

Die Leukozytenzahlen waren in der Biseko-Gruppe schon zu Beginn niedriger und erreichten nach einer Woche Normwerte. In der FFP-Gruppe war dieser Abfall weniger ausgeprägt, aber auch hier erreichte der Median den Normbereich. Die Kontrollgruppe erreichte erst zum Ende des Studienzeitraumes im Median Normwerte und hatte bis Tag 18 durchgehend höhere Werte als die Behandlungsgruppen (Abbildung 4-19). Signifikante Unterschiede wurden nicht ermittelt.

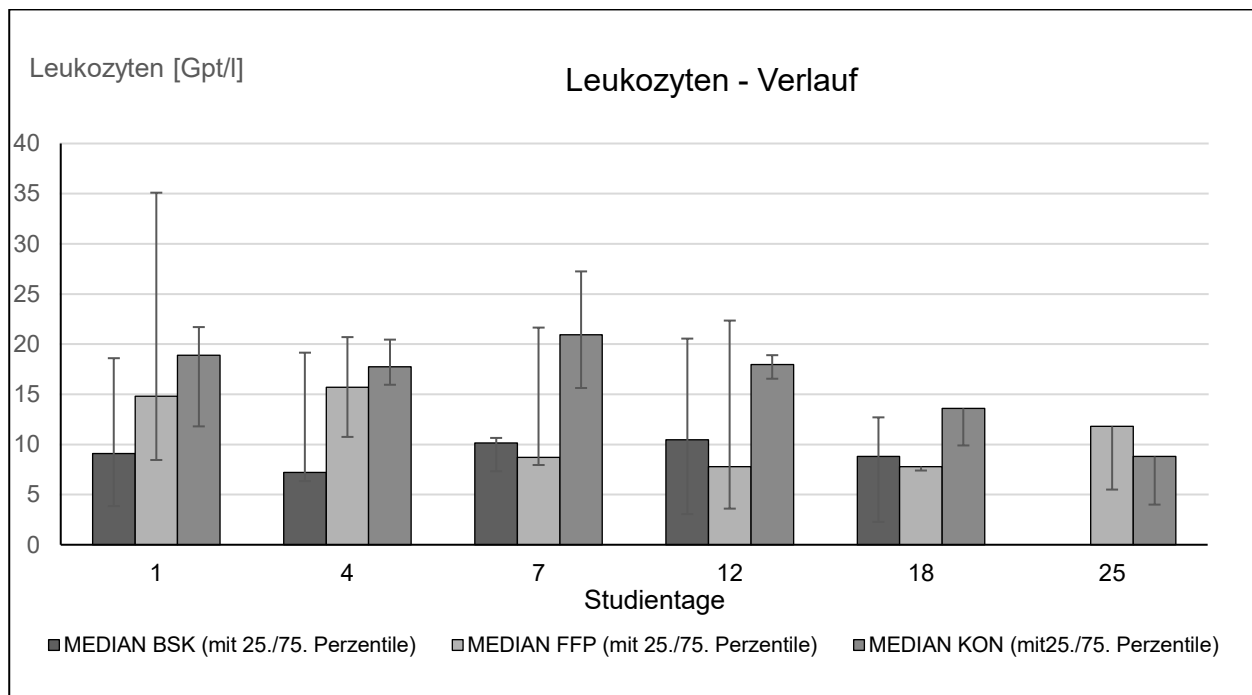


Abbildung 4-19: Leukozyten im Verlauf

keine signifikanten Unterschiede; BSK Biseko-Gruppe, FFP FFP-Gruppe, KON Kontrollgruppe

Für die HLA-DR-Expression gab es nur wenige verwertbare Messungen. Die Proben wurden teilweise zu lange gelagert und daher die Werte nachträglich zurückgezogen. Bei einigen Proben war die Zahl der Monozyten für die Messung zu gering. Als Parameter für den Immunstatus stehen Werte von <15.000 AK/Zelle für Immundepression und <5.000 AK/Zelle für eine Immunparalyse. Bei den vorhandenen Werten waren die der FFP-Gruppe im Median an allen untersuchten Zeitpunkten am höchsten. Die Mehrzahl aller gemessenen Werte befand sich im Grenzbereich zwischen Immunsuppression und Immunparalyse (Abbildung 4-20). Es konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

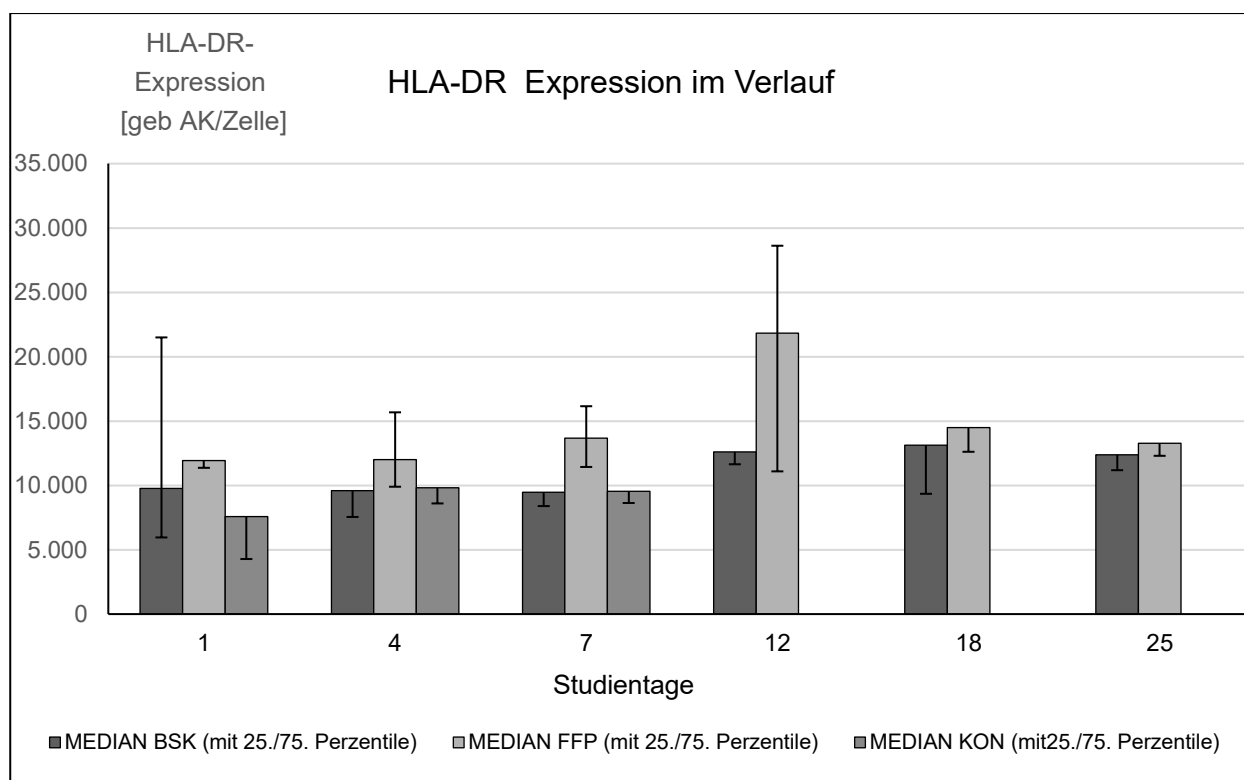


Abbildung 4-20: HLADR-Expression auf Monozyten im Verlauf
keine signifikanten Unterschiede; BSK Biseko-Gruppe, FFP FFP-Gruppe, KON Kontrollgruppe, AK Antikörper, HLA Humanes Leukozyten Antigen; sehr wenige gültige Werte, Darstellung ab 2 Werten pro Gruppe und Zeitpunkt

Die Patienten der Kontrollgruppe hatten zu Beginn mehrheitlich deutlich erhöhte Kreatininwerte, die unter Therapie einschließlich Nierenersatzverfahren im Beobachtungszeitraum signifikant rückläufig waren (Abbildung 4-21). Alle anderen Unterschiede waren nicht signifikant.

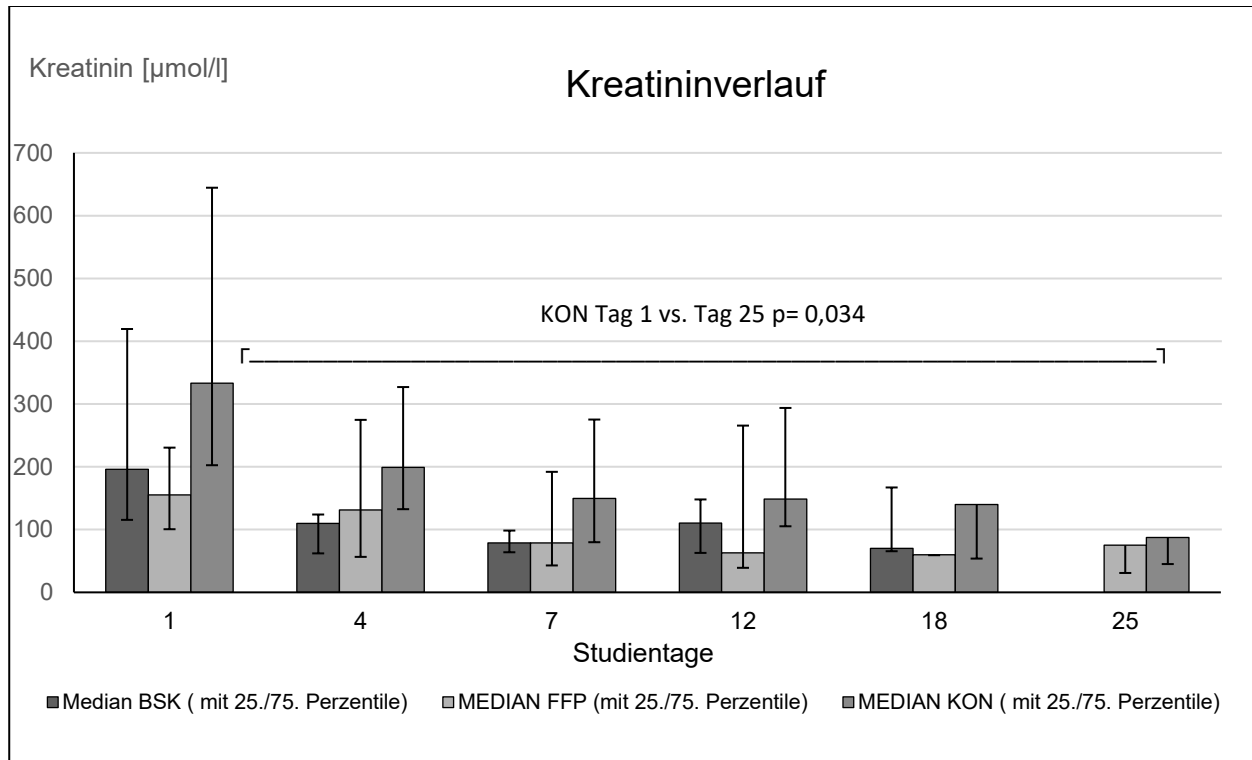


Abbildung 4-21: Kreatinin im Verlauf
 BSK Biseko-Gruppe, FFP FFP-Gruppe, KON Kontrollgruppe

In den Behandlungsgruppen sank das Laktat zu Tag 4 im Median auf Normalwerte ($< 2,2$ mmol/l). Die Kontrollgruppe hatte an Tag 4 – bei etwas höheren Ausgangswerten – noch deutlich pathologische Werte um 4 mmol/l (Abbildung 4-22).

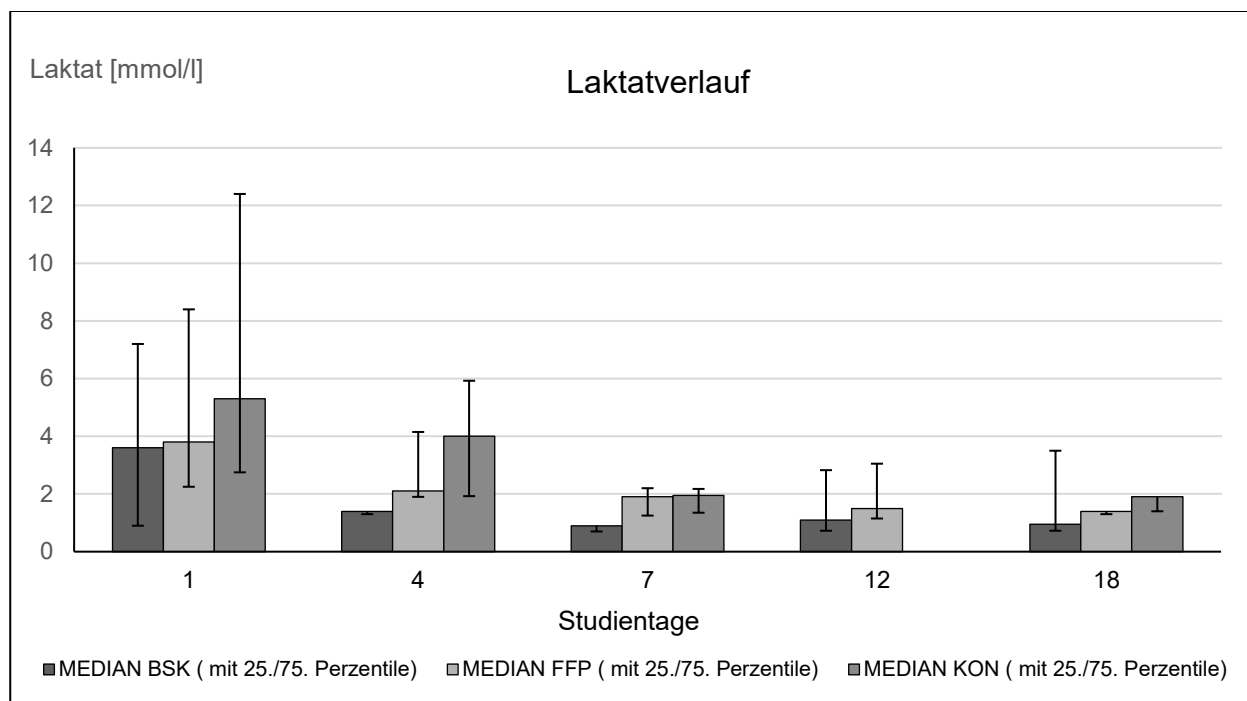


Abbildung 4-22: Laktat im Verlauf

keine signifikanten Unterschiede, BSK Biseko-Gruppe, FFP FFP-Gruppe, KON Kontrollgruppe

Der Base-Excess war bei Studienbeginn in allen drei Gruppen im Median negativ im Sinne einer metabolischen Azidose. In den Behandlungsgruppen zeigte sich eine Veränderung in Richtung positiver BE-Werte, während sich die Kontrollgruppe nur wenig veränderte. Der Unterschied zwischen der Biseko-Gruppe und der Kontrollgruppe am Tag 4 war signifikant (Abbildung 4-23).

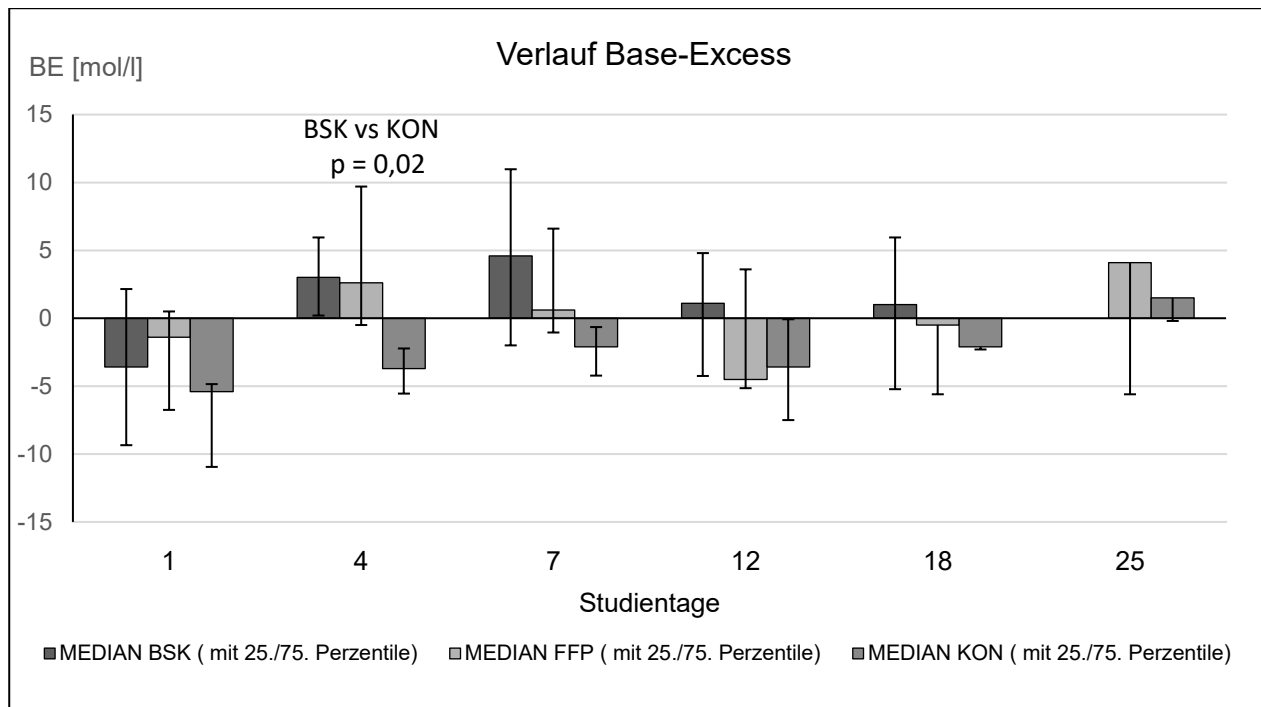


Abbildung 4-23: Base-Excess im Verlauf
BE Base Excess, BSK Biseko-Gruppe, FFP FFP Gruppe, KON Kontrollgruppe

Die Thrombozytenzahlen stiegen in der Biseko-Gruppe zügig an und erreichten nach einer Woche überwiegend Normalwerte. Die Thrombozytenzahlen in der FFP-Gruppe und in der Kontrollgruppe zeigten zunächst weiter fallende Tendenz und stiegen danach verzögert an (Abbildung 4-24). Die Unterschiede waren nicht signifikant.

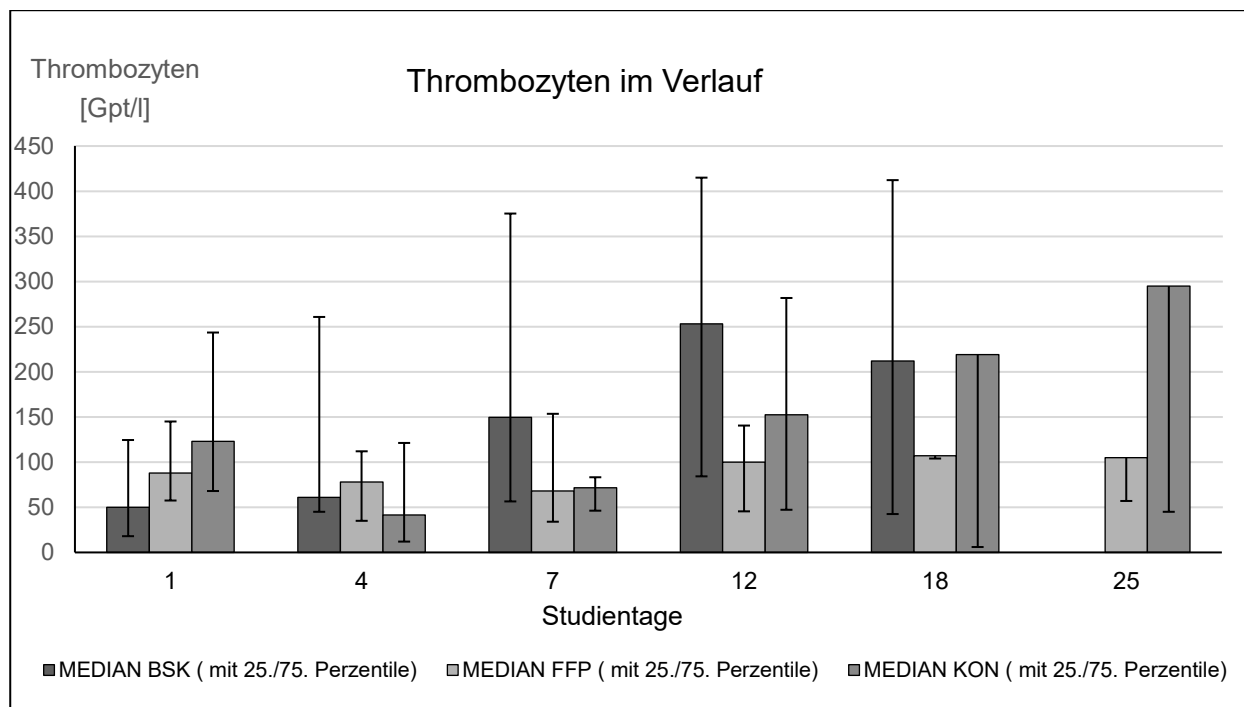


Abbildung 4-24: Thrombozytenzahl im Verlauf
keine signifikanten Unterschiede, BSK Biseko-Gruppe, FFP FFP-Gruppe, KON Kontrollgruppe

Die Antithrombinwerte zeigten für die Biseko-Gruppe ebenfalls in der ersten Woche einen deutlichen Anstieg, jedoch ohne Signifikanz (Abbildung 4-25).

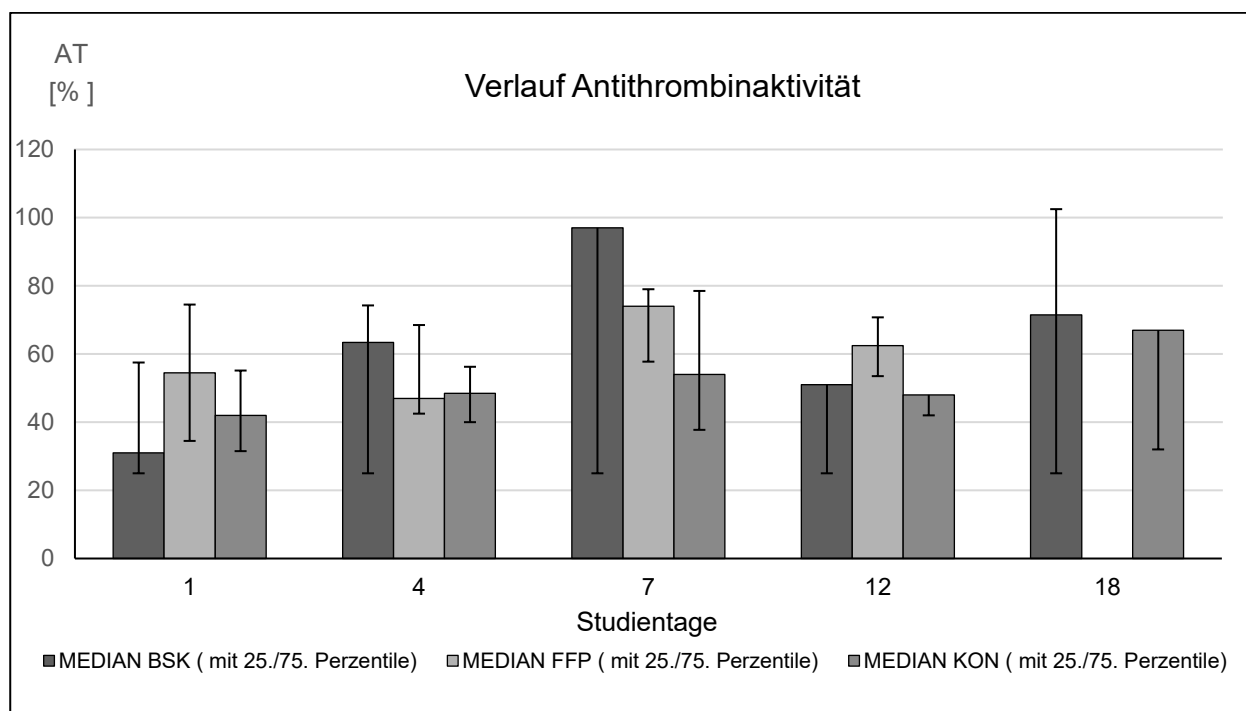


Abbildung 4-25: Antithrombinaktivität im Verlauf
keine signifikanten Unterschiede; BSK Biseko-Gruppe, FFP FFP-Gruppe, KON Kontrollgruppe; AT Antithrombin

5 Diskussion

Die Behandlung des septischen Schocks beziehungsweise entgleister systemischer Entzündungsreaktionen zählen zu den schwierigen Aufgaben der heutigen Medizin. Die Jahrzehnte der Sepsisforschung seit dem Bestehen international anerkannter Definitionen [1] haben nur wenig an der Bedrohlichkeit des Krankheitsbildes verändert. Die Sterblichkeit der schweren Sepsis und des septischen Schocks ist nach wie vor bei über 50% [7]. Bei den überlebenden Patienten schließt sich an den Intensivaufenthalt oft eine lange Zeit der Rekonvaleszenz an. Nur sehr wenige Patienten können im Anschluss an ihr voriges Leben ohne schwere Einschränkungen anknüpfen [66].

In zahlreichen Studien wurde versucht, spezifisch einzelne Mediatorstoffe (z.B. Interleukin-1, TNF α) oder bakterielle Endotoxine auszuschalten [67] oder mit Einzelfaktoren das Überleben zu verbessern (z.B. Antithrombin [68]; Tifacogin [69]; aktiviertes Protein-C [70]). Der Komplexität der beteiligten Regulations- und Abwehrsysteme steht jedoch ein noch unvollständiges Wissen über deren Bestandteile und Zusammenspiel gegenüber. Daher scheint es vorerst nicht sinnvoll, einzelne Bausteine des Systems nach einem einfachen Ursache-Wirkung Prinzip beeinflussen zu wollen. Einige Arbeiten aus den letzten Jahren haben gezeigt, dass der Plasmaaustausch zusätzlich zur Standardtherapie die Überlebenschancen der Patienten verbessern kann [31, 51]. Mit ihrem unspezifischen Ansatz, das Plasma samt aller enthaltenen Mediatoren auszutauschen, unterscheidet sie sich von den oben erwähnten Verfahren. Diese Arbeit knüpfte an die vorausgegangenen Erfahrungen mit dem Plasmaaustausch bei Sepsis an.

In den bisherigen Studien zum Plasmaaustausch wurden, ausgehend von der Anwendung bei Meningokokkensepsis, häufig ausschließlich [33, 34, 47] oder anteilig [45, 51] Kinder oder aber chirurgische Patienten [31, 32] behandelt. In dieser Untersuchung wurden ausschließlich erwachsene und primär internistische Patienten behandelt. Die bei Studienbeginn zunächst geplanten engeren Einschlusskriterien mit Ausschluss von Patienten über 65 Jahren, Alkohol- und Drogenabhängigkeit, höhergradiger Herzinsuffizienz und respiratorischer Globalinsuffizienz führten dazu, dass ein Großteil der Patienten mit septischem Schock auf den teilnehmenden Intensivstationen die Kriterien nicht erfüllten und die Rekrutierung nur langsam fortschritt. Mit Änderung der Ausschlusskriterien, besonders der Öffnung der Studie für Patienten mit Alkoholanamnese, konnte die Rekrutierung dann deutlich zügiger abgeschlossen werden, um den Preis der geringeren Homogenität. Die Patienten waren häufig älter und multimorbide. Der Median

des Alters lag in allen Gruppen zwischen 50 und 60 Jahren. Die jüngste Patientin war 41, der älteste Patient 67 Jahre, wobei die Einschlusskriterien das Patientenalter auf 75 Jahre begrenzten. Fast alle Patienten hatten risikoerhöhende Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Alkoholabusus bzw. Lebererkrankungen, maligne Tumoren in der Anamnese oder eine immunsuppressive Therapie. Fettleibigkeit spielt in unserer Gesellschaft eine zunehmende Rolle, so auch bei den Studienpatienten. Adipös mit einem BMI von über 30kg/m^2 waren 8 von 15 Patienten. In der Literatur wurde z.B. für die Herzinsuffizienz ein Phänomen beschrieben, was als Adipositasparadoxon bezeichnet wurde. Das Risiko die betrachtete Erkrankung zu bekommen, ist durch Adipositas erhöht, von den Erkrankten haben aber die Adipösen bessere Überlebenschancen [71]. Es gibt auch für den septischen Schock Hinweise, dass Adipöse im Falle der Erkrankung während und nach der Intensivtherapie bessere Überlebenschancen haben, als normal- oder untergewichtige Patienten [72, 73]. Die Nachanalyse des BMI bei Einschluss ergab für die im Krankenhaus Verstorbenen ($n = 10$) einen Median von $28,2$ ($20,8; 34,1$) kg/m^2 und für die Überlebenden ($n = 5$) $34,8$ ($28,3; 50,4$) kg/m^2 . Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,075$). Wenn man das Adipositasparadoxon auch für die Sepsis annimmt, hätten die Patienten der FFP-Gruppe, die nur aus mehr oder weniger übergewichtigen Patienten bestand, möglicherweise einen Überlebensvorteil gehabt, auch wenn die Unterschiede im BMI zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant waren.

Die Schwere der Erkrankung, gemessen am APACHE-II Score bei Einschluss war mit Werten von minimal 11 Punkten (geschätzte Letalität 30%) bis maximal 44 Punkten (geschätzte Letalität 85%) breit gestreut [63]. Die Kontrollgruppe hatte – ohne signifikanten Unterschied – im Median höhere Werte und damit etwas schwerer erkrankte Patienten.

Die Paraklinik bei Einschluss zeigte nur für das C-reaktive Protein einen signifikanten Unterschied zum Nachteil der Kontrollgruppe, jedoch deuteten auch PCT und Leukozytenzahl auf eine stärker ausgeprägte Inflammation hin. Die HLA-DR-Expression auf CD14-positiven Monozyten zeigte bei Einschluss in der Kontrollgruppe die geringsten Werte. Die Hauptaufgabe dieses Oberflächenrezeptors, die Antigenpräsentation, ist bei verminderter Expression eingeschränkt. Die verminderte Expression von HLA-DR auf Monozyten korreliert mit erhöhten Plasmaspiegeln antiinflammatorischer Zytokine (z.B. Il-10) und erhöhtem Il-10/TNF Quotienten [65, 74]. Derart deaktivierte Monozyten zeigen eine deutlich verminderte Bildung von TNF α bei Endotoxinstimulation [75]. Es resultiert eine Immundepression. Patienten mit dieser Konstellation bei Sepsis haben eine schlechtere Prognose. Bei den Parametern für Azidose, Nieren- und Leberfunktion zeigte die Kontrollgruppe ebenfalls eine Tendenz zu schlechteren Werten, während

die FFP-Gruppe in den Bereichen Entzündung, Niere, Azidose und Gerinnung die geringste pathologische Auslenkung hatten. Die hohen PCT-Werte (niedrigster Wert 3,9 ng/ml; übrige > 10 ng/ml) bei den eingeschlossenen Patienten bestätigten paraklinisch die klinische Sepsisdiagnose. Der SOFA-Score als Sepsis assoziierter Organfunktionsscore unterschied sich nicht relevant in den drei Gruppen. Die Punktzahlen waren mit minimal 10 und maximal 19 Punkten bei Einschluss hoch. Der Score erlaubt keine Unterscheidung zwischen akuter potentiell reversibler und chronischer Organschädigung.

Der Vergleich der Noradrenalin dosierung bei Einschluss ergab keine signifikanten Unterschiede. Die Katecholamintherapie bei Einschluss war jedoch wegen der initialen Verwendung von Dopamin bei zwei Patienten inhomogen. Sehr hohe Vasopressordosierungen wie bei je einem Patienten pro Gruppe schon bei Einschluss sind mit einer Letalität von über 80% assoziiert [76]. Die nachgewiesenen Sepsisfoci entsprachen der in der Literatur beschriebenen typischen Verteilung mit überwiegend Pneumonien, gefolgt von intraabdominellen und sonstigen Foci. Die Rate an positiven Blutkulturen von 47% (7 von 15 Patienten) ist im Vergleich zu multizentrischen Sepsisstudien mit ca. 30-40% Bakteriämieraten [69, 77] hoch, allerdings wurden keine Gram-negativen Erreger in Blutkulturen nachgewiesen. Der anteilig höhere Nachweis in der FFP-Gruppe (4 von 5) ermöglichte eine gezielte Therapie, so dass dies ein Vorteil gegenüber der Biseko- und der Kontrollgruppe gewesen sein könnte. Die etwas ungünstigere Prognose von intraabdominellen Infektionen könnte nachteilig für die Kontrollgruppe sein, da dieser Focus hier überwog.

Die Plasmaaustauschbehandlungen fanden im intensivmedizinischen Routinebetrieb auf zwei universitären Intensivstationen statt. Durch den frühen Tod einer Patientin in der Biseko-Gruppe standen in dieser Gruppe nur 13 und in der FFP-Gruppe die geplanten 15 Behandlungen zur Auswertung zur Verfügung. Das ausgetauschte Volumen in ml/kg pro Behandlung war in der FFP-Gruppe geringfügig niedriger als die geplanten 50 ml/kg KM. Bei den deutlich übergewichtigen Patienten wurde die Zahl der verwendeten Transfusionseinheiten abgerundet. Da das Plasmavolumen nicht linear mit dem Körpergewicht steigt, ist eine solche Begrenzung auch sinnvoll. Schmidt et al. zeigten allerdings, dass besonders bei Patienten mit niedrigem Hämatokrit und hohem Körpergewicht durch unzureichende Berücksichtigung dieser Faktoren bei der Berechnung die Gefahr der Unterdosierung besteht [55]. Eine nachträgliche Bestimmung des ausgetauschten Plasmaanteils unter Berücksichtigung des aktuellen Hämatokrit (Nomogramme nach Sprenger in [78]) ergab im Median über alle Behandlungen den Austausch des 1,2(1,0; 1,5)-fachen des Plasmavolumens ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Entgegen der ursprünglichen Planung wurde bei den großen Austauschvolumina in der FFP-Gruppe bei 9 von 15 Behandlungen der PF 2000 statt des PF 1000 eingesetzt. Die Filter unterschieden sich in der Gesamtoberfläche ($0,16 \text{ m}^2$ vs. $0,36 \text{ m}^2$), nicht aber in Material und Porengröße. Bei größerer Oberfläche konnte damit in der gleichen Zeitspanne mehr Plasma filtriert und ausgetauscht werden, ohne dass ein relevanter Einfluss auf Zusammensetzung des Filtrates zu erwarten war. Dadurch konnten die Behandlungszeiten auf etwa 3 – 4 h begrenzt werden. Die andernfalls deutlich längeren Behandlungszeiten und notwendigen Filterwechsel während der Sitzung hätten zu einer vermehrten Gerinnungsaktivierung und Hämolyse führen können. Dies musste gegen die Verwendung eines anderen Filtermodells abgewogen werden.

Bei extrakorporalen Verfahren kommt es besonders bei Behandlungsbeginn z.B. durch Volumenverschiebungen oder den Kontakt zu körperfremdem Material zu Kreislaufreaktionen z.B. arterieller Hypotonie. Bei Patienten im septischen Schock ist durch die Vasoplegie und septische Myokardiopathie mit ausgeprägten Reaktionen zu rechnen. Diese müssen mit intensivmedizinischen Maßnahmen wie Flüssigkeits- und Volumenersatz oder Erweiterung der Katecholamintherapie ausgeglichen werden. Die Kreislaufstabilität war bei den behandelten Patienten sehr gut. Bei keiner Behandlung kam es zu einer intensivmedizinisch bedeutsamen Erhöhung der Noradrenalin-dosierung. Dosissteigerungen waren nur bei der jeweils ersten Behandlung der Serie zu verzeichnen. Die Patienten der Behandlungsgruppen hatten am Tag 4 schon mehrheitlich fallenden Vasopressorbedarf, während dieser in der Kontrollgruppe noch deutlich zugenommen hatte. Die Stabilisierung der Makrozirkulation als Grundlage für eine verbesserte Mikrozirkulation und Organperfusion konnte in den Behandlungsgruppen damit früher erreicht werden. Entsprechend der zum Studienzeitpunkt gängigen klinischen Praxis wurde als Volumenersatzmittel HES-6% verwendet. Erwartungsgemäß war der Verbrauch in der Frühphase des septischen Schocks in allen drei Gruppen am höchsten. Die verwendeten Mengen lagen unterhalb der vom Hersteller angegebenen Höchstdosen von 33 ml/kg am Tag. Bei den TPA-Patienten wurde HES-6% mehrfach, zeitlich unmittelbar vor der ersten Behandlung verabreicht, vermutlich um die erwartete Hypotonie bei Anschluss des extrakorporalen Kreislaufs abzumildern. Die Gesamtmenge in den ersten drei Studientagen zeigte aber keinen signifikanten Unterschied zwischen TPA-Patienten und Kontrollgruppe. Über die Dauer der Rekrutierungsphase nahm die Verwendung von HES-6% insgesamt ab. Die Analyse ergab, dass die ersten 7 rekrutierten Patienten an Tag 1-3 signifikant mehr ($p 0,021$) HES-6% erhielten als die folgenden 8 Patienten. Die Verwendung spiegelte den Wandel der Verordnungspraxis wider. Aktuell wird die Verwendung von HES bei kritisch Kranken nicht mehr empfohlen [13].

Beim Vergleich der Noradrenalin-Dosierung Tag 1 und Tag 4 als Parameter für den Vasopressorbedarf im septischen Schock zeigten die TPA-Gruppen einen deutlichen Rückgang. Dies kann nicht nur als Zeichen für die gute Verträglichkeit der Behandlungen, sondern auch als Hinweis auf die klinische Wirksamkeit des Plasmaaustausches gewertet werden. Die verbesserte Kreislaufsituation könnte auf die Reduktion schockauslösender Mediatoren wie IL-1 β , IL-6 und TNF α durch den Plasmaaustausch zurückgeführt werden. Eine Reduktion von TNF α beispielsweise könnte dessen negativen Einfluss auf den Gefäßtonus und das Myokard [79] vermindern. Garlund et al. zeigten 1995, dass der Plasmaaustausch die TNF α -Clearance bei Patienten im septischen Schock signifikant verbessert [80]. In einer neueren Arbeit konnte keine signifikante Verminderung der untersuchten proinflammatorischen Zytokine (IL-1 β , IL-6, TNF α) nach TPA nachgewiesen werden [81]. Es bleibt unklar, ob die von Garlund et al. beobachtete Reduktion von TNF α durch den Plasmaaustausch verursacht wurde, oder auf die einsetzende antiinflammatorische Gegenregulation zurückzuführen ist.

Da kritisch Kranke häufig eine Hypoproteinämie haben, könnte die Nettoproteinsubstitution beim Plasmaaustausch über die Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks die Kreislaufstabilisierung unterstützen. Eine Bestimmung von Gesamteiweiß bzw. Albumingehalt war im Studienprotokoll nicht vorgesehen, daher standen nicht genug Werte für eine Auswertung zur Verfügung, um dieser Frage nachzugehen.

Durch Hämolyse, Clotting des extrakorporalen Systems, Blutungen durch die Antikoagulation und zusätzliche Blutentnahmen sind Blutverluste und damit auch ein Verlust des Sauerstoffträgers Hämoglobin nicht ganz zu vermeiden. Die beobachteten Verringerungen der Hämoglobinkonzentration nach vs. vor der Plasmaaustauschbehandlung von im Median -0,3 bzw. -0,15 mmol/l sind für die einzelne Behandlung gesehen klinisch nicht relevant. Bei den jedoch meist niedrigen Ausgangswerten und einer Behandlungsserie können in der Summe zusätzliche Transfusionen mit den assoziierten Risiken notwendig werden. Der Vergleich der Hämoglobinwerte von Tag 4 vs. Tag 1 erlaubt einen Vergleich mit der Kontrollgruppe. Hier zeigen sich die Hämoglobin-Werte in der FFP- und Kontrollgruppe stabil, während in der Biseko-Gruppe zu Tag 4 ein Abfall zu verzeichnen ist auf im Median 6,0 mmol/l. Betrachtet man die Zahl der in diesem Zeitraum transfundierten EK, fällt auf, dass in der Biseko-Gruppe mit nur 4 TE EK in diesem Zeitraum wenig transfundiert wurde. In der FFP-Gruppe waren es 10 und in der Kontrollgruppe 8 TE EK bei allerdings auch höherer medianer Körpermasse. In den letzten Jahren gibt es vermehrt Hinweise, dass ein liberales Transfusionsregime das Outcome der Patienten verschlechtern könnte z.B. durch höhere Infektionsraten [82], kardiovaskuläre Ereignisse [83]

oder Begünstigung von malignen Erkrankungen [84]. Daher wird in den letzten Jahren versucht die Zahl der Transfusionen durch verschiedene Maßnahmen zu reduzieren (Patient Blood Management [85]). Ein eher restriktives Transfusionsregime, wie in der Biseko-Gruppe ist möglicherweise von Vorteil. Bei Patienten im septischen Schock unterschied sich das Outcome der Patienten mit restriktivem Transfusionsregime mit einer Grenze von 4,35 mmol/l jedoch nicht von Patienten mit einer Grenze von 5,6 mmol/l [86].

Höhe und Verlauf der LDH-Werte waren in allen drei Gruppen ähnlich, so dass daraus kein Anhalt für eine Hämolyse durch das extrakorporale Verfahren abgeleitet werden konnte. Andere Hämolyseparameter wie Haptoglobin oder freies Hämoglobin wurden nicht bestimmt.

Die extrakorporale Behandlung beeinflusst vielfältig das Gerinnungssystem. Die Antikoagulation mit Heparin, Verlust von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten sowie eine Aktivierung der Gerinnung durch die körperfremden Oberflächen beeinflussen das Gleichgewicht zwischen Blutungsneigung und Koagulation. Dies ist besonders kritisch, wenn Patienten schon vor der Behandlung Zeichen einer Koagulopathie haben. Von den 15 Studienpatienten hatten zwei Patienten der Kontrollgruppe und zwei Patienten der Biseko-Gruppe bei Einschluss Zeichen einer manifesten DIC als Komplikation der Sepsis.

Bei der Betrachtung der Thrombozytenzahlen direkt vor und nach jeder Behandlung, zeigt sich mehrheitlich ein Verlust in beiden Behandlungsgruppen. Dies könnte bei niedrigen Ausgangswerten zusätzliche Gaben von Thrombozytenkonzentraten erfordern. Vergleicht man jedoch die Thrombozytenzahlen von Tag 4 vs. Tag 1 über alle Gruppen hatte die Kontrollgruppe mit im Median -99 Gpt/l eine deutliche Verschlechterung, während die Zahlen in den Behandlungsgruppen nur wenig verändert waren. Die Substitution mit Thrombozyten war in allen drei Gruppen nur vereinzelt erforderlich. Eine Aussage zum Einfluss auf die Thrombozytenfunktion war anhand der erhobenen Daten nicht möglich. Dazu wären Thrombozytenfunktionstests nötig gewesen.

Biseko als Austauschflüssigkeit enthält keine Gerinnungsfaktoren, so dass ein Abfall der plasmatischen Gerinnungsaktivität gemessen am Quickwert und auch eine Verminderung der gerinnungshemmenden Komponenten wie z.B. Antithrombin zu erwarten waren. Der Quickwert in der Biseko-Gruppe war nach der Behandlung signifikant, die Antithrombinaktivität deutlich aber nicht signifikant niedriger als vor der Behandlung. In der FFP-Gruppe blieben diese Parameter erwartungsgemäß stabil. Die Sorge, dass es bei den septischen Patienten insbesondere mit vorbestehender Gerinnungsstörung bei Verwendung von Biseko zu Blutungskomplikationen kommen könnte, hat sich in dieser Untersuchung nicht bestätigt. Nur ein Patient der Biseko-

Gruppe erhielt PPSB, in der Kontrollgruppe waren es zwei. Das Monitoring globaler Gerinnungsparameter und die Möglichkeit zur gezielten Substitution sind aber beim Plasmaaustausch mit Biseko unerlässlich. Im Zeitraum der Studie war die in den aktuellen Leitlinien [13] nicht mehr empfohlene Substitution von Antithrombin noch Teil der klinischen Praxis [87, 88]. Die antiinflammatorische Wirkung des Antithrombin einerseits und die positive Beeinflussung der DIC andererseits sollten die Prognose der Sepsis verbessern. Dieser Ansatz erklärt die recht großzügige Substitution bei den Studienpatienten. Die Kybersept-Studie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben durch die Antithrombin-Substitution, allerdings in Kombination mit Heparin ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko [68].

Der Bedarf an gerinnungsaktivem Frischplasma unterschied sich in den Gruppen sehr stark. In der FFP-Gruppe musste in den ersten drei Studientagen kein weiteres Plasma substituiert werden. Interessant ist hier der Vergleich zwischen der Biseko-Gruppe mit nur 2 TE FFP und der Kontrollgruppe mit 33 TE FFP in den ersten 3 Tagen. Die Ausgangslage mit je zwei Patienten mit laborchemischen Zeichen einer manifesten DIC ist vergleichbar. Obwohl in Biseko keine Gerinnungsfaktoren enthalten sind, war eine nur geringe Substitution notwendig. Ein positiver Einfluss des Plasmaaustausches auf die Gerinnungsfunktion kann vermutet werden.

Die übrige klinische Verträglichkeit der Plasmaaustauschbehandlungen im intensivmedizinischen Setting erwies sich ebenfalls als gut. Transfusions- oder allergische Reaktionen und andere Komplikationen der Behandlungen wurden nicht berichtet. Bei einem Patienten musste bei zwei Behandlungen der Filter wegen Clotting gewechselt werden. Eine Patientin verstarb am Aufnahmetag im fulminanten septischen Schock unter der zügig begonnenen TPA-Behandlung mit Biseko. Die Patientin war sehr schwer vorerkrankt u.a. mit Zustand nach Nierentransplantation mit Immunsuppression, chronischer Hepatitis-C und koronarer Herzkrankheit mit Angina pectoris. Die Patientin wollte zunächst nicht ins Krankenhaus, was die Behandlung verzögert hat. Bei Aufnahme auf der Intensivstation hatte Sie einen APACHE II-Score von 44 und SOFA-Score von 19 und damit auch mit Maximaltherapie eine sehr schlechte Prognose. Der Obduktionsbefund ergab eine Transplantatpyelonephritis und typische Organveränderungen bei septischem Schock mit Zeichen der DIC. Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Tod der Patientin und dem extrakorporalen Verfahren wurden nicht gefunden. Der Plasmaaustausch ist ein invasives Verfahren. Schwere, teils lebensbedrohliche Komplikationen sind möglich. Beschrieben sind Probleme durch den zentralen Venenzugang (Blutung, Infektion, Fehlpunktion), Nebenwirkungen der Antikoagulation, des extrakorporalen Kreislaufs (Gerinnungsaktivierung, Hämolyse, Hypotonie) und unerwünschte Wirkungen der Ersatzflüssigkeit (immunologische

Komplikationen, Infektion, Hypokalziämie). Eine engmaschige Überwachung des technischen Ablaufes sowie der klinischen und paraklinischen Parameter ist zwingend erforderlich. Überschneidungen mit Komplikationen der laufenden Intensivtherapie (z.B. Katheterkomplikationen) und der Dynamik der Grunderkrankung (z.B. Hypotonie bei Sepsis) erschweren die Zuordnung zur Plasmaaustauschbehandlung. In einer aktuellen Untersuchung von 998 TPA-Behandlungen [89] in Filtrationstechnik bei überwiegend neurologischen Indikationen konnten 86% der TPA ohne Probleme abgeschlossen werden. Die häufigsten Komplikationen waren das Clotting des Filters (7,7%) während der Behandlung und Fehlfunktionen des Venenzugangs (4,1%). Über Unwohlsein, Schwindel oder Schmerzen klagten die Patienten bei 2,8% der Behandlungen. Ausgeprägte Kreislaufreaktionen waren bei 1,1 % der Behandlungen zu verzeichnen. Bei den paraklinischen Parametern waren die Verminderung der Thrombozytenzahl und des Serumkaliums sowie die PTT Verlängerung signifikant. Ein schwerkranker Patient starb in o.g. Untersuchung während der Behandlung an seiner Grunderkrankung. Andere schwerwiegende Ereignisse z.B. Blutungen, Transfusionsreaktionen oder Kathetersepsis traten nicht auf. Eine andere Untersuchung von 370 TPA-Behandlungen [90] beschrieb die milde Hypotonie und Tachykardie bei 10% der Behandlungen als häufigste Nebenwirkungen und insgesamt acht (2,1%) potentiell lebensbedrohliche Ereignisse (1x Hämolyse, 3x Arrhythmien, 4x Vasopressorbedarf). Im Vergleich zur Komplikationsrate bei anderen Indikationen zeigt die vorliegende Untersuchung, dass der therapeutische Plasmaaustausch unter den Bedingungen der Intensivstation auch bei Patienten im septischen Schock sicher durchgeführt werden kann.

Die Krankenhaussterblichkeit von 66% (10 von 15 Patienten) entsprach der in der Literatur beschriebenen hohen Letalität des septischen Schocks von 35 – 70% abhängig von Alter und Vorerkrankungen und anderen Faktoren [7, 91, 92]. Seit Erfassung mit eigenem ICD-Code 2010 lag die Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit der Diagnose Septischer Schock bei 60% [93]. Zwei Patienten verstarben in der frühen Schockphase, eine Patientin der Kontrollgruppe und eine Patientin der Biseko-Gruppe. In der Biseko-Gruppe haben sich zwei Patienten vergleichsweise schnell erholt und konnten nach 28 Tagen entlassen werden. Beide Patienten hatten mit einem APACHE II Score von je 26 bei Einschluss ein Sterberisiko von über 50%. Ein signifikanter Effekt der Plasmaaustauschbehandlung auf das 28-Tage-Überleben und auf das Krankenhausüberleben konnte nicht gezeigt werden. Der Effekt der Behandlung auf das Überleben wurde bei der Studienplanung überschätzt.

Der SOFA-Score als Parameter für die Organfunktionen in der Sepsis zeigte einen tendenziell günstigeren Verlauf in der Biseko-Gruppe. Nach einzelnen Organsystemen aufgeschlüsselt war die Entwicklung von Lungenversagen, Leberschädigung, Thrombopenie und Enzephalopathie in der Biseko-Gruppe etwas weniger häufig als in der FFP- und Kontrollgruppe. Patienten in der Biseko-Gruppe hatten in der Summe weniger Tage mit Nierenersatzverfahren und mit Noradrenalin als Vasopressor. Dies kann ein Hinweis auf eine positive Wirkung des Plasmaaustausches mit Biseko auf die sepsisbedingten Organdysfunktionen sein. Möglicherweise ist das Fehlen von Gerinnungsfaktoren in der Serumkonserve im Vergleich zum Frischplasma von Vorteil. Die Zufuhr von Gerinnungsfaktoren könnte die DIC und Mikrothrombosierung fördern. Das Gerinnungslabor der FFP-Patienten zeigte darauf jedoch keinen Hinweis.

Die Leukozytenzahl und das CRP und auch Laktat fallen in den Behandlungsgruppen zügig ab, besonders deutlich in der BSK-Gruppe. In der Kontrollgruppe fallen diese Werte langsamer ab. Die Laktatclearance gilt als positiver prognostischer Parameter in der Sepsis [94, 95]. Ein fallendes Laktat spricht für eine verbesserte Mikrozirkulation mit erhöhtem Sauerstoffangebot an das Gewebe und eine ausreichende Leberfunktion für den Abbau des anfallenden Laktats. Der Abfall initial erhöhter Leukozytenzahlen und des C-reaktiven Proteins kann ein Hinweis auf die positive Beeinflussung der entgleisten Entzündungsreaktion sein. Ursache hierfür könnte die Entfernung des septischen Plasmas mit proinflammatorischen Mediatoren sein oder auch die Zufuhr normoergen Plasmas und von Immunglobulinen. Für die HLA-DR-Expression auf Monozyten standen nur wenige Werte zur Auswertung zur Verfügung. Einige Proben konnten nicht ausgewertet werden, da zu wenige Monozyten vorhanden waren und einige wurden vom Labor zurückgezogen, weil der zeitliche Abstand zwischen Abnahme und Analyse zu lang war. Drei Patienten – einer je Gruppe – hatten Normwerte >15.000 gebundener AK/Zelle [96], was für eine gute Immunfunktion sprach. Alle drei Patienten haben das Krankenhaus lebend verlassen. Von den vier Patienten mit Werten im Bereich der Immunparalyse um 5.000 AK/Zelle überlebte der Patient, der im weiteren Verlauf täglich steigende Werte zu verzeichnen hatte. Ein Einfluss der Behandlung konnte nicht nachgewiesen werden. Reinke [49] veröffentlichte 1996 eine Studie, bei der die flowzytometrisch gemessene HLA-DR-Expression auf Monozyten berücksichtigt wurde. Nur Patienten im Stadium der Immunparalyse wurden mit Plasmaaustausch behandelt. Die Letalität der behandelten Gruppe war mit 46% deutlich niedriger, als die in der historischen Kontrollgruppe mit 85%. Die Selektion der Patienten für eine TPA-Behandlung nach Parametern für ein hohes Letalitätsrisiko wie z.B. SOFA Score, APACHE II-Score, Laktatclearance oder Immunstatus könnte von Vorteil sein.

Die nur moderat erhöhten Ausgangswerte für Kreatinin und Harnstoff sanken in den Behandlungsgruppen zügig ab und blieben dann stabil. Zusätzlich zu den TPA Behandlungen, bei denen auch harnpflichtige Stoffe entfernt werden, wurden Nierenersatzverfahren nach klinischer Indikation angewendet. In der Kontrollgruppe kam es nach initial ansteigenden Werten mit dem Einsatz von Nierenersatzverfahren ebenfalls zu einem Abfall Richtung Normwerte. Der Anstieg der Retentionswerte im Zeitraum vom 10. – 15. Studientag ist durch in diesem Zeitraum stattfindende Auslassversuche der Nierenersatztherapie bei drei Patienten zu erklären.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Plasmaaustauschbehandlung im septischen Schock, sowohl mit FFP als auch mit Biseko als Austauschflüssigkeit, bei der untersuchten internistischen multimorbiden Patientenklientel verträglich war. Das Fehlen von Gerinnungsfaktoren in der Serumproteinlösung machte keine Schwierigkeiten. Blutungskomplikationen und die erwartete massive Substitution von Gerinnungspräparaten blieben aus. Die Patienten in den Behandlungsgruppen zeigten in vielen klinischen Parametern (Laktatclearance, Azidoserückgang, Noradrenalinbedarf, Gerinnungsparameter) im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich bessere Werte. Diese positiven Veränderungen, besonders in der Frühphase des septischen Schocks, lassen eine Verbesserung der Prognose durch den TPA vermuten. FFP verbindet die Vorteile von schneller Kreislaufstabilisierung und stabiler Gerinnungsfunktion. So musste auch in dieser Studie in der FFP Gruppe keine zusätzliche Substitution von Gerinnungsfaktoren erfolgen und die Noradrenalinindosierung war an Tag 4 deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe.

Im Vergleich zu anderen extrakorporalen Verfahren, wie Hämofiltration oder Absorption ist der therapeutische Plasmaaustausch unselektiv in der Entfernung potentieller Pathogene. Unabhängig vom Auslöser wird beim TPA das septische Plasma entfernt und in dieser Untersuchung durch Frischplasma bzw. Serum gesunder Spender ersetzt. Bei der Hämofiltration können nur Moleküle mittlerer Größe entfernt werden. Bei kontinuierlicher Hämofiltration mit hohen Flussraten steigt zudem das Risiko für Komplikationen durch Gerinnungsaktivierung, Hämolyse und Verlust von Medikamenten und anderen erwünschten Bestandteilen. Die Behandlungszeiten von etwa 2 – 4 h je TPA könnten hier vorteilhaft sein. Der therapeutische Plasmaaustausch in Zentrifugationstechnik könnte zusätzliche Vorteile bringen durch noch kürzere Behandlungszeiten, verminderte Gerinnungsaktivierung sowie die Entfernung besonders hochmolekularer Pathogene [53, 54, 57]. Für Hämofiltrationsverfahren konnte bisher keine Vorteil für das Überleben zusätzlich zum Nierenersatz gezeigt werden [22]. Sehr umfangreich wurde in den letzten Jahren die Adsorption von Endotoxin an Polymyxin-B beschichteten Oberflächen

untersucht. Die größte Studie mit 360 Patienten war die EUPHRATES-Studie [24]. Die bisher veröffentlichten Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Überlebensvorteil [97].

Bei der vorliegenden als Pilotstudie konzipierten Untersuchung stand die prinzipielle Verträglichkeit der Behandlung, besonders bei der ausschließlichen Plasmasubstitution mit einer Serumproteinlösung im septischen Schock, im Vordergrund. Durch die kleine Patientenzahl konnte kein Vorteil der Behandlung auf das 28-Tage-Überleben und das Krankenhausüberleben gezeigt werden. Der Effekt auf das Überleben der multimorbiden internistischen Patientenklientel wurde bei der Planung überschätzt. Eine weitere Limitation der Studie ist der lange Rekrutierungszeitraum von gut vier Jahren. Der Wandel der Behandlungspraxis z.B. die Anwendung von HES-Präparaten, Dopamin oder die Antithrombinsubstitution können einen Einfluss auf die Studienergebnisse gehabt haben.

Zum Nachweis eines Überlebensvorteils durch den therapeutischen Plasmaaustausch müssen in Folgestudien mehr Patienten eingeschlossen werden. Dazu ist eine Fallzahlabeschätzung erforderlich, wobei diese Studie dafür eine erste Datengrundlage darstellen könnte. Für die Selektion der Patienten sollten neben den Kriterien des septischen Schocks zusätzlich Prognosefaktoren z.B. Laktatclearance oder Immunstatus mit einbezogen werden. Eine möglichst genaue Bestimmung des tatsächlichen Plasmavolumens sollte angestrebt werden. Neben dem Überleben als Zielkriterium sollte der Einfluss des TPA auf die Verhinderung bzw. schnelle Überwindung des Zustands der Immunsuppression hin untersucht werden.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertationsschrift beschreibt eine Studie zum therapeutischen Plasmaaustausch bei Menschen mit septischem Schock. Dieser hat eine sehr hohe Letalität von etwa 60% und die Überlebenden tragen oft eine dauerhafte Beeinträchtigung der Gesundheit davon. Die untersuchten Patienten spiegeln die typische Patientenklientel auf internistischen Intensivstationen in Deutschland wieder. Die Patienten sind häufig älter, übergewichtig und haben in der Regel mehrere, teils schwere chronische Erkrankungen. Dies ist ein wichtiger Unterschied zu bisherigen TPA-Studien im septischen Schock, die mehrheitlich Kinder oder chirurgische Patienten eingeschlossen hatten.

Die Aufgabenstellung war zu untersuchen, ob bei diesen Patienten im septischen Schock der therapeutische Plasmaaustausch mit gerinnungsaktivem Frischplasma oder der Serumproteinlösung Biseko sicher durchführbar ist und ob diese Behandlung das Überleben oder den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst.

Die Behandlungen wurden gut vertragen. Ab der zweiten Behandlung zeigte sich überwiegend eine Kreislaufstabilisierung mit einem verminderten Vasopressorbedarf nach der Behandlung. Die Verringerung der Noradrenalin-Dosierung zum Tag 4 war signifikant zwischen der Kontrollgruppe und der Biseko-Gruppe. Zusammen mit der deutlich schnelleren Laktatclearance in den Behandlungsgruppen sprach dies für eine verbesserte Mikrozirkulation und damit Organperfusion. Hinweise für eine verbesserte Organfunktion der TPA-Patienten zeigten auch der SOFA-Score und die geringe Zahl an Tagen mit Noradrenalintherapie bzw. Nierenersatzverfahren in diesen Gruppen. Obwohl Biseko keine Gerinnungsfaktoren enthält und eine kurzfristige teils signifikante Verringerung von Quick, Thrombozyten und Antithrombin festgestellt wurde, kam es in dieser Gruppe zu keinen Blutungskomplikationen. Die befürchtete massive zusätzliche Substitution von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren blieb aus. Der Plasmaaustausch konnte auch bei Patienten mit septischen Schock mit Zeichen einer DIC mit Biseko durchgeführt werden. Bei den Patienten mit FFP als Austauschflüssigkeit blieben die Gerinnungsparameter erwartungsgemäß stabil und eine zusätzliche Substitution war nicht erforderlich. Die Risiken und Kosten durch zusätzliche Gabe von Gerinnungsfaktoren entfielen in dieser Gruppe. Im Vergleich dazu war in der Kontrollgruppe bei drei Patienten eine umfangreiche FFP-Substitution nötig. Transfusionsreaktionen, Hämolyse oder andere unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet.

Ein Vorteil für das 28-Tage- und das Krankenhausüberleben konnte bei der geringen Patientenzahl pro Gruppe nicht gezeigt werden. Die vorliegenden Ergebnisse ermutigen zu weiteren Studien zum therapeutischen Plasmaaustausch in einem größeren und homogeneren Patientenkollektiv.

7 Anhang

7.1 Daten zum Abschnitt Charakterisierung des Studienkollektivs

Alter der Patienten

| Gruppe | Pat.Nr. | Alter (Jahre) | Gruppe | Pat.Nr. | Alter (Jahre) | Gruppe | Pat.Nr. | Alter (Jahre) |
|-------------------------|---------|------------------|-------------------------|---------|------------------|-------------------------|---------|------------------|
| FFP | 6 | 44 | BSK | 4 | 62 | KON | 1 | 59 |
| FFP | 7 | 62 | BSK | 5 | 44 | KON | 2 | 41 |
| FFP | 9 | 63 | BSK | 8 | 50 | KON | 3 | 47 |
| FFP | 13 | 57 | BSK | 10 | 51 | KON | 11 | 67 |
| FFP | 15 | 52 | BSK | 12 | 57 | KON | 14 | 52 |
| \bar{x} (Q0,25;Q0,75) | | | \bar{x} (Q0,25;Q0,75) | | | \bar{x} (Q0,25;Q0,75) | | |
| 57(46,5;62,5) | | | 51(47,0;59,5) | | | 52(44,0; 63,0) | | |

Körpergröße, Körpermasse und Body Mass Index

| Gruppe | Pat.Nr. | Körperlänge (m) | Körpermasse (kg) | BMI (kg/qm) gerundet |
|-------------------------|---------|------------------|-------------------|-------------------------|
| FFP | 6 | 1,60 | 140 | 54,8 |
| FFP | 7 | 1,70 | 100 | 34,6 |
| FFP | 9 | 1,75 | 90 | 29,4 |
| FFP | 13 | 1,65 | 104 | 38,2 |
| FFP | 15 | 1,90 | 97 | 26,8 |
| \bar{x} (Q0,25;Q0,75) | | 1,7 (1,63; 1,83) | 100 (93,5; 122,0) | 34,6 (28,2; 46,5) |
| BSK | 4 | 1,65 | 48 | 17,6 |
| BSK | 5 | 1,75 | 65 | 21,2 |
| BSK | 8 | 1,75 | 60 | 19,6 |
| BSK | 10 | 1,72 | 103 | 34,8 |
| BSK | 12 | 1,52 | 75 | 32,5 |
| \bar{x} (Q0,25;Q0,75) | | 1,72 (1,58;1,75) | 65 (54,0; 89,0) | 21,2 (18,6; 33,7) |
| KON | 1 | 1,85 | 82 | 24,0 |
| KON | 2 | 1,65 | 60 | 22,0 |
| KON | 3 | 1,53 | 107 | 46,0 |
| KON | 11 | 1,76 | 105 | 33,9 |
| KON | 14 | 1,75 | 95 | 31 |
| \bar{x} (Q0,25;Q0,75) | | 1,75(1,59;1,81) | 95 (71,0;106,0) | 31 (23,0;40,0) |

APACHE II Score bei Studieneinschluss:

| Gruppe | Pat. | APACHE II | | Gruppe | Pat. | APACHEII | | Gruppe | Pat. | APACHEII | |
|---------------------------|------|-----------|---------------------------|--------|------|---------------------------|----------|--------|------|----------|----------|
| | | Werte | Σ | | | Werte | Σ | | | Werte | Σ |
| FFP | 6 | 11+0+0 | 11 | BSK | 4 | 36+3+5 | 44 | KON | 1 | 27+3+2 | 32 |
| FFP | 7 | 22+3+5 | 30 | BSK | 5 | 19+0+5 | 24 | KON | 2 | 27+0+5 | 32 |
| FFP | 9 | 23+3+0 | 26 | BSK | 8 | 22+2+0 | 24 | KON | 3 | 15+2+0 | 17 |
| FFP | 13 | 25+3+0 | 28 | BSK | 10 | 24+2+0 | 26 | KON | 11 | 23+5+0 | 28 |
| FFP | 15 | 24+2+5 | 31 | BSK | 12 | 23+3+0 | 26 | KON | 14 | 30+2+0 | 32 |
| \tilde{x} (Q0,25;Q0,75) | | | \tilde{x} (Q0,25;Q0,75) | | | \tilde{x} (Q0,25;Q0,75) | | | | | |
| 28 (18,5; 30,5) | | | 26 (24,0; 35,0) | | | 32 (22,5; 32,0) | | | | | |

Die Tabelle zeigt die einzelnen Werte für die drei Bereiche des Scores (Abweichung physiologischer Parameter+Alter+Vorerkrankungen)

SOFA Score bei Studieneinschluss:

| Gruppe | Pat. | SOFA Score | Gruppe | Pat. | SOFA Score | Gruppe | Pat. | SOFA Score |
|---------------------------|------|------------|---------------------------|------|------------|---------------------------|------|------------|
| FFP | 6 | 19 | BSK | 4 | 19 | KON | 1 | 13 |
| FFP | 7 | 11 | BSK | 5 | 11 | KON | 2 | 18 |
| FFP | 9 | 12 | BSK | 8 | 13 | KON | 3 | 10 |
| FFP | 13 | 13 | BSK | 10 | 12 | KON | 11 | 16 |
| FFP | 15 | 19 | BSK | 12 | 16 | KON | 14 | 15 |
| \tilde{x} (Q0,25;Q0,75) | | | \tilde{x} (Q0,25;Q0,75) | | | \tilde{x} (Q0,25;Q0,75) | | |
| 13 (11,5; 19,0) | | | 13 (11,5; 17,5) | | | 15 (11,5; 17,0) | | |

Katecholamindosierungen bei Einschluss:

| | | | | | |
|------|-----|--------------------|-----|------------------|--------------------|
| KON: | | | | | |
| 1) | NA | 0,08 µg/(kg·min); | DOP | 4,75 µg/(kg·min) | |
| 2) | NA | 0,4 µg/(kg·min); | DOP | 12 µg/(kg·min) | |
| 3) | NA | 0,11 µg/(kg·min); | DOB | 2,9 µg/(kg·min) | |
| 11) | NA | 1,02 µg/(kg·min) | | | |
| 14) | NA | 0,056 µg/(kg·min); | DOB | 2,8 µg/(kg·min) | |
| FFP: | | | | | |
| 6) | NA | 0,14 µg/(kg·min); | DOB | 6 µg/(kg·min) | |
| 7) | NA | 0,15 µg/(kg·min); | DOP | 6 µg/(kg·min) | |
| 9) | NA | 0,3 µg/(kg·min) | | | |
| 13) | NA | 0,5 µg/(kg·min) | | | |
| 15) | NA | 2,4 µg/(kg·min) | | | |
| BSK: | | | | | |
| 4) | DOP | 9 µg/(kg·min) | | | |
| 5) | ADR | 0,1 µg/(kg·min); | DOB | 12 µg/(kg·min) ; | DOP 12 µg/(kg·min) |
| 8) | NA | 0,48 µg/(kg·min); | DOB | 1,25 µg/(kg·min) | |
| 10) | NA | 0,19 µg/(kg·min) | | | |
| 12) | NA | 0,4 µg/(kg·min); | DOB | 4,7 µg/(kg·min) | |

7.2 Daten zum Abschnitt Vergleich der Behandlungen

Austauschvolumina

| Gruppe | PatientNr._Behandlung | Körpermasse [kg] | ausgetauschtes Volumen [ml] | ausgetauschtes Volumen in [ml/kg] |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| BSK | 4_1 | 48 | 3.000 | 63 |
| BSK | 5_1 | 65 | 3.500 | 54 |
| BSK | 5_2 | 65 | 3.500 | 54 |
| BSK | 5_3 | 65 | 3.500 | 54 |
| BSK | 8_1 | 60 | 3.000 | 50 |
| BSK | 8_2 | 60 | 3.000 | 50 |
| BSK | 8_3 | 60 | 3.000 | 50 |
| BSK | 10_1 | 103 | 5.000 | 49 |
| BSK | 10_2 | 103 | 5.000 | 49 |
| BSK | 10_3 | 103 | 5.000 | 49 |
| BSK | 12_1 | 75 | 3.500 | 47 |
| BSK | 12_2 | 75 | 3.500 | 47 |
| BSK | 12_3 | 75 | 3.500 | 47 |
| FFP | 6_1 | 140 | 5.200 | 37 |
| FFP | 6_2 | 140 | 5.200 | 37 |
| FFP | 6_3 | 140 | 5.200 | 37 |
| FFP | 7_1 | 100 | 5.000 | 50 |
| FFP | 7_2 | 100 | 5.000 | 50 |
| FFP | 7_3 | 100 | 5.000 | 50 |
| FFP | 9_1 | 90 | 4.000 | 44 |
| FFP | 9_2 | 90 | 4.000 | 44 |
| FFP | 9_3 | 90 | 4.000 | 44 |
| FFP | 13_1 | 104 | 5.000 | 48 |
| FFP | 13_2 | 104 | 5.000 | 48 |
| FFP | 13_3 | 104 | 5.000 | 48 |
| FFP | 15_1 | 97 | 5.000 | 52 |
| FFP | 15_2 | 97 | 5.000 | 52 |
| FFP | 15_3 | 97 | 5.000 | 52 |
| FFP \tilde{x} (Q0,25;Q0,75) | | 100 kg (93,5 kg; 122 kg) | 5000 ml (5000 ml; 5000 ml) | 48 ml/kg KM (44 ml/kg; 50 ml/kg) |
| BSK \tilde{x} (Q0,25;Q0,75) | | 65 kg (54 kg; 89kg) | 3500 ml (3000 ml; 4250 ml) | 50 ml/kg KM (48 ml/kg; 54 ml/kg) |

7.3 Daten zum Abschnitt Verträglichkeit des therapeutischen Plasmaaustausches

Veränderung der Noradrenalinindosierung innerhalb von 30 min nach Behandlungsbeginn

| Pat_Nr | Gruppe | Änderung zum Beginn der 1. TPA ±[µg/(kg·min)] | Änderung zum Beginn der 2. TPA ±[µg/(kg·min)] | Änderung zum Beginn der 3. TPA ±[µg/(kg·min)] |
|--------|--------|---|---|---|
| 4 | BSK | 0,13 | † | † |
| 5 | BSK | ±0 | ±0 | -0,14 |
| 8 | BSK | 0,12 | ±0 | ±0 |
| 10 | BSK | -0,05 | ±0 | ±0 |
| 12 | BSK | ±0 | ±0 | ±0 |
| 6 | FFP | -0,035 | ±0 | ±0 |
| 7 | FFP | ±0 | -0,05 | -0,04 |
| 9 | FFP | ±0 | ±0 | -0,1 |
| 13 | FFP | ±0 | ±0 | ±0 |
| 15 | FFP | 0,1 | ±0 | ±0 |

† Patient verstorben

Veränderung der Noradrenalinindosierung nach vs. vor TPA

| Pat_Nr | Gruppe | Änderung NA Dosierung nach vs. vor 1. TPA ±[µg/(kg·min)] | Änderung NA Dosierung nach vs. vor 2. TPA ±[µg/(kg·min)] | Änderung NA Dosierung nach vs. vor 3. TPA ±[µg/(kg·min)] |
|--------|--------|---|---|---|
| 4 | BSK | † | † | † |
| 5 | BSK | 0,1 | -0,1 | -0,24 |
| 8 | BSK | -0,12 | -0,02 | -0,04 |
| 10 | BSK | -0,09 | ±0 | ±0 |
| 12 | BSK | -0,15 | ±0 | ±0 |
| 6 | FFP | 0,035 | ±0 | ±0 |
| 7 | FFP | 0,05 | -0,03 | -0,15 |
| 9 | FFP | ±0 | -0,1 | -0,1 |
| 13 | FFP | 0,05 | ±0 | ±0 |
| 15 | FFP | 0,1 | ±0 | -0,1 |

† Patient verstorben

Noradrenalindosierung Tag 4 vs. Tag 1

| Pat_Nr | Gruppe | NA_Tag_1 [$\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$] | NA_Tag_4 [$\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$] |
|--------|--------|--|--|
| 4 | BSK | 0 | † |
| 5 | BSK | 0 | 0 |
| 8 | BSK | 0,48 | 0,06 |
| 10 | BSK | 0,19 | 0 |
| 12 | BSK | 0,4 | 0,1 |
| 6 | FFP | 0,14 | 0,175 |
| 7 | FFP | 0,15 | 0,05 |
| 9 | FFP | 0,3 | 0 |
| 13 | FFP | 0,5 | 0,6 |
| 15 | FFP | 2,4 | 2,5 |
| 1 | KON | 0,08 | 0,53 |
| 2 | KON | 0,4 | † |
| 3 | KON | 0,11 | 0,88 |
| 11 | KON | 1,02 | 1,09 |
| 14 | KON | 0,056 | 0,84 |

† Patient verstorben

Zusätzliche HES-6% Gaben zum TPA

| Pat. Nr. | Gruppe | 1. TPA HES-6% [ml] | 2. TPA HES-6% [ml] | 3. TPA HES-6% [ml] |
|----------|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 4 | BSK | 1000 | † | † |
| 5 | BSK | 500 | 500 | 0 |
| 8 | BSK | 1000 | 500 | 0 |
| 10 | BSK | 0 | 0 | 0 |
| 12 | BSK | 0 | 0 | 0 |
| 6 | FFP | 0 | 0 | 0 |
| 7 | FFP | 500 | 0 | 0 |
| 9 | FFP | 0 | 0 | 0 |
| 13 | FFP | 500 | 500 | 500 |
| 15 | FFP | 500 | 500 | 0 |

† Patient verstorben

Verbrauch HES-6% Tag 1-3

| Pat. Nr. | Gruppe | 1. Tag HES-6% [ml] | 2. Tag HES-6% [ml] | 3. Tag HES-6% [ml] | Gesamt Tag 1 – 3 [ml] |
|----------|--------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| 1 | KON | 500 | 1000 | 1000 | 2500 |
| 2 | KON | 1000 | 1000 | 0 | 2000 |
| 3 | KON | 1000 | 1250 | 500 | 2750 |
| 4 | BSK | 1000 | † | † | 1000 |
| 5 | BSK | 1500 | 500 | 0 | 2000 |
| 6 | FFP | 720 | 1220 | 250 | 2190 |
| 7 | FFP | 500 | 500 | 0 | 500 |
| 8 | BSK | 1000 | 500 | 500 | 2000 |
| 9 | FFP | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | BSK | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | KON | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 12 | BSK | 500 | 500 | 0 | 1000 |
| 13 | FFP | 500 | 500 | 1000 | 1500 |
| 14 | KON | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | FFP | 500 | 500 | 0 | 1000 |

† Patient verstorben

Hämoglobin vor vs. nach TPA

| Pat. Nr. | Gruppe | vor TPA 1 [mmol/l] | nach TPA 1 [mmol/l] | vor TPA 2 [mmol/l] | nach TPA 2 [mmol/l] | vor TPA 3 [mmol/l] | nach TPA 3 [mmol/l] |
|----------|--------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| 4 | BSK | 5,4 | † | † | † | † | † |
| 5 | BSK | 8,5 | 7 | 6,6 | 6,3 | 6,7 | 6,3 |
| 8 | BSK | 6,2 | 6,2 | 7 | 7,4 | 7,4 | 6,5 |
| 10 | BSK | 6,5 | 7 | 6,7 | 6,7 | 6,4 | 6,4 |
| 12 | BSK | 6,4 | 5,7 | 5,7 | 5,7 | 5,7 | 4,9 |
| 6 | FFP | 6,2 | 5,9 | 6,4 | 6 | 5,4 | 5,7 |
| 7 | FFP | 7,6 | 8,1 | 8,1 | 7,9 | 7,6 | 7,4 |
| 9 | FFP | 5,8 | n.a. | 6,3 | 6,4 | 6,3 | 5,9 |
| 13 | FFP | 5,1 | n.a. | 5,9 | 4,5 | 4,5 | 4,3 |
| 15 | FFP | 7 | 6,2 | 6,5 | 5,8 | 5,6 | 5,1 |

n.a. nicht auswertbar, Interferenz mit EK Gabe, † Patient verstorben

Hämoglobin Tag 4 vs. Tag 1

| Pat. Nr. | Gruppe | Hämoglobin Tag 1 [mmol/l] | Hämoglobin Tag 4 [mmol/l] |
|----------|--------|---------------------------------|---------------------------------|
| 4 | BSK | 5,4 | † |
| 5 | BSK | 8,2 | 5,8 |
| 8 | BSK | 5,9 | 6,2 |
| 10 | BSK | 6,5 | 6,1 |
| 12 | BSK | 6,4 | 4,9 |
| 6 | FFP | 6,3 | 6,2 |
| 7 | FFP | 7,9 | 6,9 |
| 9 | FFP | 5,8 | 6,4 |
| 13 | FFP | 5,0 | 5,7 |
| 15 | FFP | 7,0 | 5,7 |
| 1 | KON | 4,8 | 6,6 |
| 2 | KON | 5,6 | † |
| 3 | KON | 7,6 | 6,4 |
| 11 | KON | 6,6 | 6,4 |
| 14 | KON | 6,4 | 5,6 |

† Patient verstorben

LDH Tag 4 vs. Tag 1

| Pat. Nr. | Gruppe | LDH Tag 1 [U/l] | LDH Tag 4 [U/l] |
|----------|--------|-----------------|-----------------|
| 4 | BSK | k.A. | † |
| 5 | BSK | 502 | 774 |
| 8 | BSK | 293 | 355 |
| 10 | BSK | 413 | 376 |
| 12 | BSK | k.A. | 504 |
| 6 | FFP | 1030 | k.A. |
| 7 | FFP | 281 | 321 |
| 9 | FFP | 269 | 169 |
| 13 | FFP | 910 | 455 |
| 15 | FFP | 224 | 697 |
| 1 | KON | 225 | k.A. |
| 2 | KON | 7807 | k.A. |
| 3 | KON | 353 | 888 |
| 11 | KON | 752 | 748 |
| 14 | KON | 708 | 856 |

k.A. keine Angabe, † Patient verstorben

Thrombozytenzahl nach vs. vor TPA

| Pat. Nr. | Gruppe | vor TPA 1 [Gpt/l] | nach TPA 1 [Gpt/l] | vor TPA 2 [Gpt/l] | nach TPA 2 [Gpt/l] | vor TPA 3 [Gpt/l] | nach TPA 3 [Gpt/l] |
|----------|--------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| 4 | BSK | 13 | † | † | † | † | † |
| 5 | BSK | 75 | 47 | 36 | 24 | 13 | n.a. |
| 8 | BSK | 50 | 17 | 70 | n.a. | 84 | 51 |
| 10 | BSK | 240 | 133 | 95 | 194 | 252 | 277 |
| 12 | BSK | 174 | 86 | 86 | 65 | 54 | 71 |
| 6 | FFP | 42 | n.a. | 72 | 85 | 63 | 96 |
| 7 | FFP | 167 | 145 | 145 | 134 | 145 | 128 |
| 9 | FFP | 125 | 91 | 93 | 79 | 87 | 69 |
| 13 | FFP | 66 | 42 | 42 | 33 | 33 | 33 |
| 15 | FFP | 88 | 89 | 68 | 37 | 30 | 20 |

n.a. nicht auswertbar wg. TK Gabe, † Patient verstorben

Thrombozyten Tag 1 vs. Tag 4

| Pat_Nr | Gruppe | PLT Tag 1 [Gpt/l] | PLT Tag 2 [Gpt/l] |
|--------|--------|-------------------|-------------------|
| 4 | BSK | 13 | † |
| 5 | BSK | 75 | 43 |
| 8 | BSK | 50 | 51 |
| 10 | BSK | 23 | 324 |
| 12 | BSK | 174 | 71 |
| 6 | FFP | 42 | 96 |
| 7 | FFP | 165 | 128 |
| 9 | FFP | 125 | 78 |
| 13 | FFP | 73 | 37 |
| 15 | FFP | 88 | 33 |
| 1 | KON | 259 | 62 |
| 2 | KON | 30 | † |
| 3 | KON | 228 | 141 |
| 11 | KON | 123 | 21 |
| 14 | KON | 106 | 9 |

† Patient verstorben

Quick nach vs. vor TPA

| Pat. Nr. | Gruppe | vor TPA 1 [%] | nach TPA 1 [%] | vor TPA 2 [%] | nach TPA 2 [%] | vor TPA 3 [%] | nach TPA 3 [%] |
|----------|--------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| 4 | BSK | 37 | † | † | † | † | † |
| 5 | BSK | 41 | 19 | 43 | 22 | 84 | 39 |
| 8 | BSK | 113 | 52 | 94 | k.A. | 109 | 91 |
| 10 | BSK | 99 | 55 | 86 | 68 | 102 | 61 |
| 12 | BSK | 67 | k.A. | 66 | k.A. | 76 | k.A. |
| 6 | FFP | 81 | 79 | k.A. | k.A. | 86 | 88 |
| 7 | FFP | 113 | k.A. | 96 | 82 | 87 | 93 |
| 9 | FFP | 75 | 71 | 79 | 74 | 90 | 82 |
| 13 | FFP | 68 | k.A. | 62 | k.A. | k.A. | 79 |
| 15 | FFP | 55 | 68 | 58 | 61 | 61 | 62 |

k.A. keine Angabe, † Patient verstorben

Quick 1 vs. Tag 4

| Pat. Nr. | Gruppe | Quick Tag 1 [%] | Quick Tag 4 [%] |
|----------|--------|-----------------|-----------------|
| 4 | BSK | 37 | † |
| 5 | BSK | 41 | 86 |
| 8 | BSK | 106 | 91 |
| 10 | BSK | 88 | 80 |
| 12 | BSK | 67 | 67 |
| 6 | FFP | 81 | 100 |
| 7 | FFP | 113 | 105 |
| 9 | FFP | 75 | 85 |
| 13 | FFP | 68 | 79 |
| 15 | FFP | 55 | 54 |
| 1 | KON | 53 | 65 |
| 2 | KON | 33 | † |
| 3 | KON | 79 | 83 |
| 11 | KON | 87 | 119 |
| 14 | KON | 64 | 73 |

† Patient verstorben

Antithrombinaktivität nach vs. vor TPA

| Pat. Nr. | Gruppe | vor TPA 1 [%] | nach TPA 1 [%] | vor TPA 2 [%] | nach TPA 2 [%] | vor TPA 3 [%] | nach TPA 3 [%] |
|----------|--------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| 4 | BSK | 26 | † | † | † | † | † |
| 5 | BSK | k.A. | k.A. | 22 | 17 | 51 | 30 |
| 8 | BSK | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. |
| 10 | BSK | 71 | 36 | 61 | 47 | 57 | 49 |
| 12 | BSK | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | 47 | 51 |
| 6 | FFP | k.A. | 53 | k.A. | k.A. | 36 | 45 |
| 7 | FFP | 81 | 62 | 62 | 53 | 42 | 49 |
| 9 | FFP | 54,00 | 70 | 69 | 69 | 73 | 76 |
| 13 | FFP | 55 | 40 | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. |
| 15 | FFP | 26 | 56 | k.A. | k.A. | 41 | 49 |

k.A. keine Angabe, † Patient verstorben

Antithrombinaktivität Tag 4 vs. Tag 1

| Pat_Nr | Gruppe | Tag1 | Tag4 |
|--------|--------|------|------|
| 4 | BSK | 26 | † |
| 5 | BSK | 28 | 76 |
| 8 | BSK | 31 | 58 |
| 10 | BSK | 71 | 69 |
| 12 | BSK | 44 | 51 |
| 6 | FFP | k.A. | 45 |
| 7 | FFP | 81 | 47 |
| 9 | FFP | 54 | 76 |
| 13 | FFP | 55 | 61 |
| 15 | FFP | 28 | 40 |
| 1 | KON | 25 | 39 |
| 2 | KON | 51 | † |
| 3 | KON | 59 | 54 |
| 11 | KON | 42 | 57 |
| 14 | KON | 38 | 43 |

k.A. keine Angabe, † Patient verstorben

7.4 Daten zum Abschnitt 28-Tage-Verlauf

SOFA-Score:

| Pat. | Gruppe | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | Tag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | |
| 4 | BSK | 19 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 5 | BSK | 11 | 18 | 18 | 17 | 15 | 16 | 15 | 16 | 18 | 19 | 18 | 18 | 19 | 19 | 18 | 18 | 17 | 19 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 8 | BSK | 13 | 12 | 10 | 11 | 12 | 12 | 12 | 12 | 13 | 13 | 15 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 12 | 12 | 13 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 10 | 11 | 11 | 11 | 13 |
| 10 | BSK | 12 | 8 | 7 | 7 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 4 | 2 | 4 | 3 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 0 | 1 | 4 | 1 | |
| 12 | BSK | 16 | 17 | 16 | 12 | 12 | 7 | 3 | 2 | 2 | 3 | 2 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | FFP | 20 | 15 | 14 | 13 | 12 | 12 | 11 | 11 | 11 | 9 | 8 | 7 | 7 | 8 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 | |
| 7 | FFP | 11 | 17 | 16 | 16 | 15 | 14 | 15 | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 16 | 17 | 16 | 17 | 17 | 18 | 17 | 18 | 17 | 18 | 18 | - | - | |
| 9 | FFP | 12 | 11 | 11 | 9 | 7 | 7 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 8 | 5 | 9 | 11 | 10 | 9 | 5 | 6 | 4 | 4 | 3 | 2 | |
| 13 | FFP | 13 | 14 | 14 | 17 | 20 | 18 | 19 | 19 | 19 | 20 | 18 | 19 | 21 | 20 | 22 | 22 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 15 | FFP | 19 | 19 | 21 | 21 | 23 | 21 | 21 | 21 | 19 | 19 | 20 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 13 | 15 | 16 | 17 | 16 | 15 | 14 | 14 | 14 | 11 | 9 | 10 | 9 | 11 | 11 | 11 | 11 | 9 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 1 | 3 | 2 | 3 | 2 | |
| 2 | KON | 18 | 20 | 21 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 3 | KON | 10 | 15 | 14 | 14 | 14 | 17 | 18 | 16 | 17 | 14 | 13 | 13 | 13 | 12 | 10 | 9 | 9 | 6 | 7 | 7 | 7 | 6 | 8 | 6 | 5 | 6 | 3 | 4 | |
| 11 | KON | 16 | 16 | 17 | 17 | 16 | 17 | 17 | 16 | 18 | 18 | 19 | 19 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 14 | KON | 15 | 22 | 19 | 22 | 21 | 22 | 15 | 17 | 16 | 16 | 16 | 21 | 21 | 22 | 21 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 21 | 19 | 18 | 19 | 17 | 19 | 18 | 17 | 18 |

(fehlende Bilirubinwerte wurden anhand der Nachbarwerte ergänzt)

CRP in mg/ml:

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
|-------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 4 | BSK | 84,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | 208 | 208 | 200 | 131 | 113 | 120 | 127 | 145 | 154 | 174 | 184 | 196 | 189 | 173 | 181 | 166 | 164 | 150 | | | | | | | | | | |
| 8 | BSK | 217 | 182 | 98,5 | 147 | 194 | 194 | 197 | 214 | 210 | 200 | 214 | 167 | 149 | 150 | 138 | 130 | 125 | | 111 | 92,1 | 79,1 | 61,5 | 67,8 | 60 | 42,6 | 81,8 | 73,1 | 55 |
| 10 | BSK | 459 | 357 | 119 | 31,5 | 22,1 | 44 | 101 | 119 | 146 | 186 | 221 | 222 | 317 | 274 | 227 | 186 | 125 | 101 | 66 | 36 | 19,7 | 16,1 | 12,5 | 8,2 | 8,1 | 21,1 | | |
| 12 | BSK | 332 | 125 | 110 | 29,3 | 16,3 | 20,7 | 28 | 42,1 | 46,8 | 39,8 | 38,5 | 44,6 | 36,2 | 29 | 18,4 | 14,8 | 9,1 | 12,2 | 13,2 | | | | | | | | | |
| 6 | FFP | 144 | 155 | 195 | 217 | 391 | 369 | 443 | 372 | 314 | 340 | 338 | 349 | 315 | 212 | 216 | 204 | 186 | 177 | 164 | 164 | 160 | 196 | 197 | 182 | 162 | 164 | 180 | 170 |
| 7 | FFP | 83,8 | 213 | 327 | 195 | 101 | 43,1 | 53,3 | 143 | 193 | 195 | 207 | 205 | 175 | 154 | 146 | 154 | 155 | 174 | 143 | 118 | 102 | 114 | 137 | 150 | | 134 | | |
| 9 | FFP | 127 | 161 | 57,3 | 17 | 14,1 | 43,8 | 74,9 | 90,7 | | 71,9 | 84,4 | 66,4 | 56 | 42,8 | 38,6 | 42 | 70 | 70,1 | 120 | 277 | 197 | 112 | 68 | 46,4 | 42 | 49,3 | 46,3 | 58,9 |
| 13 | FFP | 198 | 48,5 | 38,1 | 46,4 | 131 | 147 | 185 | 176 | 281 | 279 | 312 | 290 | 286 | 283 | 250 | 240 | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | 185 | 176 | 176 | 153 | 177 | 144 | 75,8 | 49,9 | 40,4 | 40,2 | 30,3 | 48,6 | 65,7 | 86,1 | 122 | 116 | 177 | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 300 | 349 | 175 | 228 | 213 | 188 | 152 | 103 | 99,4 | 160 | 156 | 127 | 127 | 116 | 154 | 173 | 166 | 141 | 105 | 85,5 | 90,1 | 92 | 92 | 76,1 | 64,6 | 99,6 | 166 | 175 |
| 2 | KON | 186 | 177 | 171 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | 411 | 377 | 410 | 283 | 328 | 321 | 156 | 202 | 155 | 135 | 150 | 157 | 142 | 117 | 88,1 | 80,5 | 66,1 | 54,2 | | 80,2 | 82,8 | 71,8 | 60,9 | 49,1 | 36 | 33 | 32,9 | 19,9 |
| 11 | KON | 460 | 368 | 422 | 376 | 319 | 241 | 245 | 244 | 184 | 298 | 305 | 369 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | 333 | 223 | 233 | 182 | 148 | 110 | 92,9 | 66,9 | 43,9 | 56 | 68,1 | 141 | 203 | 204 | 187 | 216 | 237 | 297 | 253 | 134 | 98,5 | 125 | 147 | 121 | 171 | 205 | 251 | 283 |
| Median | BSK | 217 | 195 | 115 | 81,3 | 67,6 | 82 | 114 | 132 | 150 | 180 | 199 | 182 | 169 | 162 | 160 | 148 | 125 | 101 | 66 | 64,1 | 49,4 | 38,8 | 40,2 | 34,1 | 25,4 | 51,5 | | |
| Median | FFP | 144 | 161 | 176 | 153 | 131 | 144 | 75,8 | 143 | 237 | 195 | 207 | 205 | 175 | 154 | 146 | 154 | 166 | 174 | 143 | 164 | 160 | 114 | 137 | 150 | 102 | 134 | 113 | 114 |
| Median | KON | 333 | 349 | 233 | 256 | 266 | 215 | 154 | 153 | 127 | 148 | 153 | 149 | 142 | 117 | 154 | 173 | 166 | 141 | 179 | 85,5 | 90,1 | 92 | 92 | 76,1 | 64,6 | 99,6 | 166 | 175 |

PCT in ng/ml:

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
|-------------|-----|-------|-------|-------|------|-------|------|------|-------|------|------|-------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|------|-----|-----|-----|------|-----|
| 4 | BSK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | 50,2 | 308 | 151 | 113 | 78,4 | 41,4 | 26,6 | 17,2 | 17,3 | 18,5 | | 29,2 | | | 29,6 | | 24,5 | | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| 8 | BSK | 12,9 | 10,9 | 6,7 | 4,3 | 3,1 | | | | 3,8 | | | | | 5,2 | 4,3 | 3,5 | | | | 3,4 | | | | | | 1,1 | | |
| 10 | BSK | 12,6 | 10,1 | 5,4 | 2,8 | 1,5 | 0,6 | 0,5 | | 0,2 | | | | 0,2 | 0,5 | | 0,4 | | | 0,3 | | 0,5 | 0,4 | | | | | 0,2 | |
| 12 | BSK | 178 | 81 | 47 | | 20 | 8,9 | 4,5 | 3,3 | 2,5 | 2,1 | 1,3 | | | 0,5 | 0,4 | | | | 0,2 | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | FFP | | | | | | 2,2 | 2,1 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | FFP | | | | | 4,5 | 2,6 | | 1,3 | | | | | 3,9 | 4,4 | | 5,2 | 6,8 | 7,7 | 6,3 | 4,6 | 3,1 | 2,4 | | 1 | | | | |
| 9 | FFP | 66,5 | 30,6 | 14,3 | 6,3 | 2,9 | 1,8 | | | | 0,5 | | 0,4 | | 0,3 | | | | 0,2 | | 13,9 | | | | | | 0,8 | | |
| 13 | FFP | 3,9 | 3,7 | 2,2 | | 2,9 | 5,9 | 6,1 | 6,6 | 4,8 | 4,3 | 3,2 | 3,2 | 3,7 | 3,6 | 5,3 | 9,5 | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | 11,1 | 15,8 | 12,7 | 10,7 | 8,8 | 6,5 | 4,8 | 3,8 | 3,9 | 3,7 | | 2,6 | 2,7 | 2,1 | 2,1 | 1,9 | 2,2 | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 40,8 | 59,2 | | 22,5 | 16,7 | 12,5 | 7,4 | | 5 | 4 | | | | | 2,6 | 3,3 | 2 | 1,2 | 0,8 | 0,6 | 0,5 | 0,3 | 0,3 | 0,1 | | | 0,1 | |
| 2 | KON | 471 | 195 | 210 | 471 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | | 161 | 87,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | KON | 47,9 | 39,7 | 32,3 | 26,3 | 20,2 | 13,7 | | 7,1 | 7 | 10,7 | 16,9 | 45,5 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | | 84,1 | 39,9 | 27,7 | 13,9 | 9,8 | | 7,4 | 5,9 | | 5,8 | 8,5 | | | | | | 12,1 | 9,9 | 9,3 | | 6,2 | 5,5 | 4,3 | 6,6 | 8 | 8,5 | 8,4 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median | BSK | 31,55 | 45,95 | 26,85 | 4,3 | 11,55 | 8,9 | 4,5 | 10,25 | 3,15 | 10,3 | | | | 0,5 | 4,3 | 1,95 | | 0,25 | | 3,4 | 75,7 | | | | | 1,1 | | |
| Median | FFP | 11,1 | 15,8 | 12,7 | 8,5 | 3,7 | 2,6 | 4,8 | 3,8 | 4,35 | 2,35 | | 2,6 | 3,7 | 2,85 | 3,7 | 5,2 | 4,5 | 3,95 | | 9,25 | | | | | | | | |
| Median | KON | 47,9 | 84,1 | 63,6 | 27 | 16,7 | 12,5 | | 7,25 | 5,9 | 7,35 | 11,35 | 27 | | | | | | | 6,65 | 5,35 | 4,95 | | 3,25 | 2,9 | 2,2 | | 4,25 | |

* in der eingereichten Promotionsschrift befanden sich in der Tabelle fehlerhaft eingefügte Werte (Dopplung der Tage 1-10)

Leukozytenzahl in Gpt/l:

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | |
|-------------|-----|------|------|------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| 4 | BSK | 0,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | 9,1 | 16,6 | 9,5 | 6,1 | 7,8 | 9 | 9,8 | 13,1 | 18 | 17,8 | 14,6 | 23,4 | 11,3 | 15,5 | 16,7 | 14,8 | 13,1 | 13,4 | | | | | | | | | | | |
| 8 | BSK | 7 | 7,3 | 7,3 | 7,1 | 9,1 | 8,2 | 6,5 | 1,7 | 1,1 | 1,1 | 1,3 | 1,1 | 1,4 | 1,1 | 0,8 | 0,8 | | 0,7 | 0,8 | 1,5 | 1,5 | 0,8 | 1,2 | 1,5 | 1,4 | 1,2 | 0,6 | 0,7 | |
| 10 | BSK | 11,5 | 9,8 | 9,1 | 7,3 | 8,5 | 8,4 | 10,7 | 10,7 | 9,9 | 9,7 | 10 | 12 | 13,4 | 10,4 | 10,2 | 10,2 | 10,8 | 10,6 | 13,1 | 11,7 | 11,5 | 10,4 | 14,3 | 13,8 | 13,3 | 12,9 | 12,5 | 15,1 | |
| 12 | BSK | 25,7 | 27,5 | 28,6 | 23,1 | 14,7 | 12,8 | 10,5 | 11,4 | 9,3 | 8,1 | 8,1 | 8,9 | 6,9 | 7,2 | 9,6 | 7,9 | 6,6 | 7 | 5,4 | 5,7 | 6,1 | | | | | | | 6,9 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | FFP | 14,8 | 17,4 | 16,6 | 16,3 | 15,1 | 12,7 | 11 | 9,6 | 8,3 | 8,8 | 8,5 | 7,8 | 6,7 | 6,8 | 7,9 | 7,8 | 7,4 | 7,8 | 7,9 | 8,3 | 8,8 | 12,4 | 10,9 | 11,2 | 11,8 | 11,4 | 11,9 | 14,1 | |
| 7 | FFP | 9,1 | 10,7 | 13 | 11,8 | 8,8 | 7,6 | 8,7 | 13,5 | 11,6 | 14,8 | 17,9 | 19,6 | 20,1 | 25,5 | 20,2 | 22,7 | 21,5 | 23,5 | 17,5 | 16,7 | 12,2 | 14,5 | 9,6 | 11 | 13,3 | 11,4 | | | |
| 9 | FFP | 38,9 | 27,9 | 18,1 | 9,7 | 7 | 8,1 | 7,5 | 7 | 5,6 | 4,2 | 5,7 | 6 | 6,1 | 3,7 | 3,2 | 2,8 | 4,9 | 7,4 | 12,4 | 14,9 | 14 | 10,3 | 5,6 | 6 | 5,5 | | 5,9 | 6,1 | |
| 13 | FFP | 31,3 | 23,4 | 17,1 | 15,7 | 12,2 | 10,3 | 8,4 | 6,6 | 2,2 | 1,6 | 1,6 | 1,2 | 1,2 | 0,9 | 1,5 | 3 | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | 7,8 | 32,9 | 29 | 25,1 | 35 | 40,7 | 32,3 | 26,9 | 26,4 | 27,7 | 27,9 | 25,1 | 21,9 | 15,8 | 13,9 | 16 | 13,6 | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 23,3 | 26,4 | 20,8 | 15,9 | 17,6 | 19 | 18,7 | 17,4 | 21,4 | 19,2 | 16,4 | 16,4 | 17,5 | 17,4 | 19,8 | 22,5 | 15,9 | 15,4 | 13,9 | | 13,5 | 12,5 | 10,5 | 10,3 | 10,4 | 12,6 | 11,2 | 11,7 | |
| 2 | KON | 18,9 | 18,8 | 17,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | 14,5 | 21 | 25,3 | 19,4 | 21,7 | 18 | 23,2 | 22,9 | 16,2 | 12,4 | 13,8 | 17 | 17,1 | 11,8 | 11,4 | 10,2 | 8,1 | 9,9 | 9,8 | 8,6 | 7,9 | 7,1 | 5,9 | 5,2 | 4 | 3 | 1,9 | 1,9 | |
| 11 | KON | 9,1 | 10 | 19,2 | 20,8 | 20,8 | 23,4 | 28,6 | 24,6 | 21,3 | 26,9 | 19,9 | 18,9 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | 20,1 | 26,6 | 21,4 | 16,1 | 17,4 | 14,4 | 14,6 | 20,9 | 23,2 | 23,7 | 23,8 | 18,9 | 14,5 | 16 | 14,2 | 15,8 | 12,6 | 13,6 | 12,2 | 11,4 | 9,1 | 9,4 | 9 | 6,7 | 8,8 | 8,5 | 9,2 | 10,5 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median | BSK | 9,1 | 13,2 | 9,3 | 7,2 | 8,8 | 8,7 | 10,15 | 11,05 | 9,6 | 8,9 | 9,05 | 10,45 | 9,1 | 8,8 | 9,9 | 9,05 | 10,8 | 8,8 | 5,4 | 5,7 | 6,1 | 5,6 | 7,75 | 7,65 | 7,35 | 7,05 | 6,55 | 6,9 | |
| Median | FFP | 14,8 | 23,4 | 17,1 | 15,7 | 12,2 | 10,3 | 8,7 | 9,6 | 8,3 | 8,8 | 8,5 | 7,8 | 6,7 | 6,8 | 7,9 | 7,8 | 10,5 | 7,8 | 12,4 | 14,9 | 12,2 | 12,4 | 9,6 | 11 | 11,8 | 11,4 | 8,9 | 10,1 | |
| Median | KON | 18,9 | 21 | 20,8 | 17,75 | 19,2 | 18,5 | 20,95 | 21,9 | 21,35 | 21,45 | 18,15 | 17,95 | 17,1 | 16 | 14,2 | 15,8 | 12,6 | 13,6 | 12,2 | 10 | 9,1 | 9,4 | 9 | 6,7 | 8,8 | 8,5 | 9,2 | 10,5 | |

HLA-DR Expression [geb.AK/ Monozyt]:

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
|-------------|-----|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------------|-------|-------|-------|-------------|-------------|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------------|-------|-------|-------------|-------|-------------|----|
| 4 | BSK | 5811 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | 13133 | 7297 | 8403 | 9601 | 9404 | 9173 | 9478 | 8311 | 8271 | | 12543 | | 10064 | | | | 9442 | | | | | | | | | | | |
| 8 | BSK | 6393 | 5110 | 6937 | 7548 | 7960 | 10081 | 8393 | 7740 | | 8047 | | 11641 | | 15683 | | | | 16879 | | | 19265 | | | | 13549 | | 11458 | |
| 10 | BSK | 24285 | 16503 | 23863 | 13969 | 12611 | 9378 | 14756 | 13428 | | 12555 | | 13560 | | 12411 | | | | 9346 | | | 12874 | | | | 11182 | | 11163 | |
| 12 | BSK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | FFP | 11366 | 9289 | 7545 | 8517 | 8847 | 10474 | 11427 | 10701 | | 18378 | | 18104 | | 17244 | | | | 12611 | | | 14345 | | | | 12299 | | 14664 | |
| 7 | FFP | 11925 | 10131 | 10919 | 11275 | 8616 | 9989 | 11444 | 9876 | | 13638 | | 8752 | | 8670 | | | | 14500 | | | 21569 | | | | 25973 | | | |
| 9 | FFP | 18478 | 17900 | 9960 | 12456 | 13043 | 19353 | 16235 | 18035 | | 28187 | | 29638 | | 16500 | | | | 22902 | | | 11287 | | | | 13283 | | 17236 | |
| 13 | FFP | | | 7130 | 11999 | 10326 | 15318 | | | 10120 | 9891 | | 25573 | 33281 | | | 33396 | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | | | | 18900 | 19600 | 24800 | 15900 | 23400 | | | 11600 | | 10100 | | 12000 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 18958 | 16169 | 11292 | 11022 | 9911 | 9436 | 10460 | 12020 | 11033 | 10571 | 8204 | 10995 | 13324 | 12269 | 12435 | 14624 | 20380 | 24527 | 19049 | 20069 | 22536 | 23937 | 24753 | | | 23469 | | |
| 2 | KON | 7581 | 6012 | 5444 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | 4279 | 5253 | 7905 | 8598 | 8801 | 5762 | 8632 | 11857 | 14749 | | 10844 | | 10187 | | 13056 | | 23836 | | | 28253 | | | | 20510 | | 18038 | | |
| 11 | KON | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | | | * | * | * | | | * | * | * | | * | | | * | | | | * | | | 20604 | | | | 11345 | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median | BSK | 9763 | 7297 | 8403 | 9601 | 9404 | 9378 | 9478 | 8311 | | 10301 | | 12600, 5 | | 14047 | | | | 13112, 5 | | | 16069, 5 | | | | 12365, 5 | | 11310, 5 | |
| Median | FFP | 11925 | 10131 | 8752,5 | 11999 | 10326 | 15318 | 13672 | 14368 | | 16008 | | 21838, 5 | 21690, 5 | 16500 | | | | 14500 | | | 14345 | | | | 13283 | | 15950 | |
| Median | KON | 7581 | 6012 | 7905 | 9810 | 9356 | 7599 | 9546 | 11938, 5 | 12891 | | 9524 | | 11755, 5 | | 12745, 5 | | 22108 | 24527 | | 24161 | | 22270, 5 | | | | 17407 | | |

* nicht auswertbar, zu geringe Monozytenzahlen; Bewertung: >15000 AK/Zelle Normalbefund; 10000–15 000 AK/Zelle Immundepression; 5000-10000 AK/Zelle Grenzbereich

Immunparalyse; <5000 AK/Zelle Immunparalyse

Kreatinin in $\mu\text{mol/l}$:

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
|-------------|-----|------|------------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|------|------|------|-------|------|-------|------|------|------------|------------|------------|-------|------------|------------|------------|------------|
| 4 | BSK | 613 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | 183 | 268 | 138 | 102 | 88 | 78,2 | 76,1 | 68 | 72,4 | 71,9 | 88,5 | 145 | 99,8 | 77,2 | 77,3 | 69 | 64,9 | 68,6 | | | | | | | | | | |
| 8 | BSK | 47,9 | 57,9 | 53,7 | 48,8 | 58,2 | 66,7 | 59,8 | 97,1 | 148 | 224 | 191 | 149 | 134 | 131 | 113 | 115 | 140 | 199 | 244 | 273 | 310 | 327 | 350 | 344 | 341 | 341 | 337 | 326 |
| 10 | BSK | 196 | 173 | 150 | 118 | 98 | 86,7 | 81,6 | 82,1 | 71,9 | 69,8 | 70,2 | 76,2 | 76 | 81,2 | 73,7 | 83,1 | 80,9 | 71,3 | 80 | 74,7 | 67,3 | 62,3 | 63,1 | 59 | 60,1 | 51,7 | 49,9 | 54,9 |
| 12 | BSK | 226 | 89,9 | 72,5 | 126 | 148 | 120 | 104 | 86,3 | 74,4 | 73,8 | 63,5 | 58,4 | 61 | 55,4 | 50,2 | 57,8 | 64,8 | 64,5 | 65,5 | 74 | | | | | | | | |
| 6 | FFP | 88,2 | 120 | 126 | | 123 | 92 | 78,9 | 69 | 83,6 | 85,7 | 78,4 | 62,7 | 58,4 | 60,4 | 68,7 | 59,4 | 64 | 59,2 | 63,1 | 57,1 | 53,7 | 51,3 | 48,2 | 34,9 | 30,9 | 27,9 | 27,7 | 31,2 |
| 7 | FFP | 155 | 243 | 347 | 310 | 29,3 | 216 | 237 | 238 | 301 | 344 | 365 | 448 | 449 | 473 | 447 | 406 | 337 | 300 | 234 | 281 | 250 | 245 | 254 | 239 | 272 | 332 | | |
| 9 | FFP | 113 | 60 | 40,4 | 44 | | 53,3 | 39,1 | 40,3 | 37,1 | 44,6 | 42,4 | 42,3 | 43,6 | 57,8 | 50,3 | 57,6 | 54,5 | 60 | 76,4 | 90,5 | 13,3 | 90,1 | 82,7 | 78,5 | 75 | 68,2 | 70,6 | 78,8 |
| 13 | FFP | 162 | 152 | 113 | 94 | 85,6 | 55,4 | 46,7 | 46,5 | 37,1 | 43,3 | 31,9 | 35,9 | 35,6 | 30,4 | 28,9 | 29,8 | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | 299 | 275 | 204 | 169 | 155 | 162 | 147 | 133 | 113 | 107 | 98,2 | 83,2 | 71,7 | 67,8 | 66,4 | 69,3 | 60 | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 776 | 613 | 512 | 362 | 253 | 286 | 296 | 308 | 319 | 334 | 331 | 332 | 324 | 346 | 379 | 269 | 177 | 140 | 147 | 134 | 113 | 110 | 104 | 93,3 | 87,2 | 93,2 | 88,8 | 92,3 |
| 2 | KON | 210 | 141 | 152 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | 333 | 432 | 288 | 222 | 215 | 196 | 213 | 197 | 164 | 161 | 167 | 179 | 180 | 215 | 221 | 198 | 245 | 277 | 273 | 227 | 220 | 213 | 199 | 199 | 198 | 198 | 236 | 251 |
| 11 | KON | 195 | 134 | 122 | 118 | 96 | 97 | 77,8 | 79,8 | 88,7 | 132 | 119 | 118 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | 513 | 478 | 239 | 176 | 108 | 83 | 86,2 | 59,7 | 120 | 121 | 89,4 | 101 | 131 | 76 | 58,1 | 49,6 | 59,8 | 53,8 | 67,1 | 52,9 | 39 | 40,7 | 42,6 | 34,7 | 45,1 | 42,5 | 62,4 | 66,7 |
| Median | BSK | 196 | 131,4 5 | 105,2 5 | 110 | 93 | 82,45 | 78,85 | 84,2 | 73,4 | 72,85 | 79,35 | 110,6 | 87,9 | 79,2 | 75,5 | 76,05 | 72,9 | 69,95 | 80 | 74,7 | 188,6 5 | 194,6 5 | 206,5 5 | 201,5 | 200,5 5 | 196,3 5 | 193,4 5 | 190,4 5 |
| Median | FFP | 155 | 152 | 126 | 131,5 | 104,3 | 92 | 78,9 | 69 | 83,6 | 85,7 | 78,4 | 62,7 | 58,4 | 60,4 | 66,4 | 59,4 | 62 | 60 | 76,4 | 90,5 | 53,7 | 90,1 | 82,7 | 78,5 | 75 | 68,2 | 49,15 | 55 |
| Median | KON | 333 | 432 | 239 | 199 | 161,5 | 146,5 | 149,6 | 138,4 | 142 | 146,5 | 143 | 148,5 | 180 | 215 | 221 | 198 | 177 | 140 | 147 | 134 | 113 | 110 | 104 | 93,3 | 87,2 | 93,2 | 88,8 | 92,3 |

Harnstoff in mmol/l

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | |
|-------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| 4 | BSK | 23,4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | 11 | 15 | 8,81 | 7,21 | | 8,82 | 10,6 | 11,1 | 8,28 | 7,13 | 8,3 | 13,7 | 11,6 | 8,97 | 9,34 | 11,2 | 9,87 | 13,5 | | | | | | | | | | | |
| 8 | BSK | 4,81 | 4,24 | 5,9 | 4,9 | 4,6 | 4,7 | 3,76 | 5,57 | 7,72 | 12,6 | 11,6 | 8,7 | 6,08 | 5,2 | 4,1 | 2,3 | 3,9 | 6,6 | 9,28 | 10,9 | 12,8 | 12,2 | 14,6 | 15,3 | 17 | 19,4 | 19 | 20,3 | |
| 10 | BSK | 17,2 | 13,2 | 13,7 | 12,9 | 11,8 | 10,4 | 10 | 14,7 | 8,21 | 6,83 | 7,29 | 8,65 | 10,4 | 11,7 | 10,6 | 11,3 | 11,7 | 10,3 | 10,9 | 10,4 | 9,5 | 9,74 | 8,41 | 8,63 | 8,15 | 7,63 | 6,86 | 5,33 | |
| 12 | BSK | 22,4 | 9,04 | 6,48 | 14,6 | 20 | 20 | 18,3 | 16,7 | 16,5 | 15,3 | 13,5 | 13,7 | 11,4 | 9,97 | 9,47 | 10,7 | 10,1 | 8,33 | 8,07 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | FFP | 5,38 | 9,74 | 12,9 | 0 | 14,5 | 12,7 | 12,3 | 13,1 | 14,8 | 15,4 | 15,6 | 11,6 | 10,3 | 9,47 | 9,3 | 9,23 | 8,85 | 8,1 | 8,48 | 7,5 | 7 | 5,3 | 4,6 | 3,12 | 2,3 | 0,8 | 1,6 | 2,4 | |
| 7 | FFP | 5,73 | 11 | 10,4 | 10 | 9,94 | 10,2 | 10,9 | 10,6 | 10,8 | 12,6 | 14,3 | 16,2 | 16 | 18,1 | 16,9 | 14,7 | 13,8 | 13,3 | 9,91 | 12 | 12,3 | 11,9 | 13 | 11,7 | 14,3 | 18,6 | | | |
| 9 | FFP | 13,9 | 14,5 | 11,6 | 13,5 | 17,5 | 17,1 | 10,1 | 6,81 | 4,51 | 4,06 | 5,6 | 7,15 | 7,2 | 8,46 | 7,68 | 6,95 | 6,78 | 7,5 | 8,3 | 12,3 | 7 | 13,4 | 17,5 | 9,73 | 10 | 8,18 | 7,06 | 6,56 | |
| 13 | FFP | 16,5 | 15,5 | 14,2 | 14,5 | 16,4 | 10,2 | 10 | 8,42 | 6,23 | 6,66 | 4,76 | 4,27 | 3,51 | 5,74 | 6,57 | 7,48 | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | 18,5 | 17,3 | 14,6 | 14,4 | 16,3 | 21,4 | 21,8 | 23 | 23,9 | 25,1 | 21,5 | 18,6 | 16,6 | 16,1 | 15,8 | 15 | 15,1 | | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 24,7 | 20 | 19,1 | 15,2 | 11,2 | 13,8 | 18,6 | 22,5 | 27,4 | 33,6 | 40,2 | 42,6 | 44,4 | 45,9 | 50,9 | 33,4 | 21,2 | 14,9 | 15,3 | 14,5 | 13,2 | 13,3 | 14,9 | 14,6 | 12,4 | 9,44 | 6,4 | 6,19 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | KON | 8,22 | 5,88 | 5,59 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | 24,3 | 27,3 | 15,4 | 11,4 | 10,6 | 8,5 | 9,31 | 9,38 | 9,66 | 8,14 | 7,25 | 7,7 | 7,23 | 7,63 | 8,52 | 7,81 | 8,56 | 10,8 | 11,2 | 9,7 | 8,65 | 6,9 | 6,25 | 5,31 | 5,71 | 5,87 | 7,56 | 9,07 | |
| 11 | KON | 8,78 | 8,12 | 7,41 | 10,5 | 11,9 | 13 | 13,4 | 13,1 | 16 | 28,3 | 24,9 | 20,9 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | 26,6 | 23,7 | 14,5 | 9,94 | 7,2 | 8,98 | 13,3 | 20,7 | 26,1 | 30,7 | 34,2 | 27,8 | 33 | | 16,6 | 12,5 | 10,7 | 9,44 | 10,8 | 12,3 | 11,8 | 12,6 | 13,8 | 14,1 | 12,9 | 12,6 | 11,4 | 13,6 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median | BSK | 17,20 | 11,12 | 7,65 | 10,06 | 11,80 | 9,61 | 10,30 | 12,90 | 8,25 | 9,87 | 9,95 | 11,20 | 10,90 | 9,47 | 9,41 | 10,95 | 9,99 | 9,32 | 9,28 | 10,65 | 11,15 | 10,97 | 11,51 | 11,97 | 12,58 | 13,52 | 12,93 | 12,82 | |
| Median | FFP | 13,90 | 14,50 | 12,90 | 13,50 | 16,30 | 12,70 | 10,90 | 10,60 | 10,80 | 12,60 | 14,30 | 11,60 | 10,30 | 9,47 | 9,30 | 9,23 | 11,33 | 8,10 | 8,48 | 12,00 | 7,00 | 11,90 | 13,00 | 9,73 | 10,00 | 8,18 | 4,33 | 4,48 | |
| Median | KON | 24,30 | 20,00 | 14,50 | 10,95 | 10,90 | 10,99 | 13,35 | 16,90 | 21,05 | 29,50 | 29,55 | 24,35 | 33,00 | 26,77 | 16,60 | 12,50 | 10,70 | 10,80 | 11,20 | 12,30 | 11,80 | 12,60 | 13,80 | 14,10 | 12,40 | 9,44 | 7,56 | 9,07 | |

ALAT in U/l:

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | |
|-------------|-----|------|------|------|------|-------|-------|-------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| 4 | BSK | 42,9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | 60,1 | 58,5 | 56,3 | 60 | 80,2 | 88,6 | 84,2 | 66,5 | 59,8 | 57,1 | 47 | 42,4 | 37,9 | | | 31,6 | 32 | 33,8 | | | | | | | | | | | |
| 8 | BSK | 20,3 | 16,6 | | | | 17,4 | | 17,5 | 16,7 | | | | | | 19,8 | 18,9 | | | 14,9 | | | | | | | 13,2 | | | |
| 10 | BSK | 62 | 49,2 | 53,3 | 75,5 | 159 | 232 | 211 | | | 83,2 | | 74,1 | | 70 | | 79,4 | | 122 | 106 | | 236 | | | | | 82,6 | 58,8 | | |
| 12 | BSK | | | 31,1 | 107 | 162 | 143 | 118 | 112 | | 101 | 89,6 | 63,3 | | 54,8 | | | | 34,4 | | 34,8 | | | | | | | | | |
| 6 | FFP | 54,2 | 28,5 | | | | | | | | 27,7 | | 21,8 | 20,9 | | | | | | | | 27,7 | | 28 | | | | | | |
| 7 | FFP | 15 | 14,6 | 15 | 15,8 | 18,3 | 30 | 30,4 | 45,5 | | 64,5 | | 48,1 | | 77,2 | | 86,8 | | 80,1 | 59,9 | 60,4 | 55,4 | | | | | 38,7 | 31,8 | | |
| 9 | FFP | 9,1 | 10,9 | 8,47 | | 8,81 | 12,2 | 12,6 | 14,9 | | 11 | | 13,9 | | 11,5 | 13,5 | | | 12,5 | | | | 16,9 | | | | 12,9 | | | |
| 13 | FFP | 29,9 | 22,5 | 15 | 9,54 | 12,2 | | 19,7 | 21,8 | 29,8 | 55,6 | | 48,4 | | 45,3 | | 68,4 | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | 43,9 | 52,8 | | 147 | 189 | 175 | 136 | 174 | | 224 | 235 | 229 | | 215 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 8,1 | 7,3 | 14,8 | 22,3 | 22,5 | 13,5 | 10,6 | 10,5 | 9,8 | 10,2 | 8,5 | 12,8 | 14,2 | 11,8 | 10,9 | 9,3 | | 10,5 | 11,3 | 9,4 | 10,7 | 13,6 | 12,8 | 12 | 14,9 | 13,6 | | 13,7 | |
| 2 | KON | 2384 | 1509 | 732 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | 19,1 | 40,1 | 78,4 | 85,6 | 91,9 | 75 | 45 | | | 42,8 | | | | | | | | | | | | | | | 15,8 | | | 15,6 | |
| 11 | KON | 372 | | 214 | 128 | 86,1 | 68 | 72 | 62,6 | 47 | 43,4 | | 50,4 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | 90,4 | 57,8 | 59,9 | 49,3 | 140 | | 60,4 | 57,5 | 53 | | | | | | 47,5 | 38,1 | | | | | | 57,4 | | | | 79,7 | | | |
| Median | BSK | 51,5 | 49,2 | 53,3 | 75,5 | 159,0 | 115,8 | 118,0 | 66,5 | 38,3 | 83,2 | 68,3 | 63,3 | | 62,4 | | 31,6 | | 34,4 | 60,5 | | | | | | | | | | |
| Median | FFP | 29,9 | 22,5 | 15,0 | 15,8 | 15,3 | 30,0 | 25,1 | 33,7 | 28,8 | 60,1 | 128,4 | 48,1 | | 61,3 | | 77,6 | | 46,3 | | | 41,6 | | | | 25,8 | | | | |
| Median | KON | 90,4 | 49,0 | 78,4 | 67,5 | 89,0 | 68,0 | 52,7 | 57,5 | 47,0 | 42,8 | | 31,6 | | | 29,2 | 23,7 | | | | | | 35,5 | | 13,9 | | 46,7 | | 14,7 | |

ASAT in U/l:

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
|-------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 4 | BSK | 119 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | 238 | 216 | 165 | 137 | 132 | 97,4 | 67,3 | 79,1 | 57,5 | 60,5 | 56,9 | 75,5 | 71,3 | | | 50,6 | 45,8 | 50,7 | | | | | | | | | | |
| 8 | BSK | 34 | 56,8 | | | | 27,4 | | 53,5 | 44,9 | | | | | | 32,6 | 27,6 | | | 17,1 | | | | | | 24,2 | | | |
| 10 | BSK | 57,9 | 88,3 | 84,2 | 137 | 208 | 215 | 129 | | | 54,6 | | 57,2 | | 51,2 | | 53,6 | | 43,4 | 37,6 | | 125 | | | | | 15,6 | 10,7 | |
| 12 | BSK | | 67,2 | 70,4 | 220 | 232 | 119 | 111 | 103 | | 78,5 | 56,6 | 20,7 | | 21,9 | | | | 24,8 | | 27,6 | | | | | | | | |
| 6 | FFP | 234 | 93,5 | | | | | | | 72,9 | | 57,5 | 52,6 | | | | | | | | | 30,5 | | 31,4 | | | | | |
| 7 | FFP | 10,4 | 17,2 | 27,8 | 19 | 16,3 | 38,9 | 23,7 | 39,3 | | 61,8 | | 36 | | 92,5 | | 75,7 | | 52,9 | 38,2 | 54,5 | 50,9 | | | | 37,2 | 23 | | |
| 9 | FFP | 22,6 | 12,3 | 11,6 | | 12,2 | 21,1 | 20,4 | 13,6 | | 15,6 | | 19,2 | | 15,1 | 17,8 | | | 18,7 | | | | 26,2 | | | 20,3 | | | |
| 13 | FFP | 96,6 | 63,7 | 55,1 | 64,1 | 56,5 | | 49,3 | 36 | 42,2 | 92,4 | | 45 | | 32,4 | | 81,8 | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | 117 | 225 | 435 | 537 | 575 | 418 | 289 | 311 | | 248 | 236 | 226 | | 215 | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 24,1 | 34,3 | 123 | 123 | 91,9 | 39,5 | 22,6 | 22 | 26,3 | 25,5 | 34,4 | 25 | 25,8 | 21,8 | 22,2 | 21,3 | | 25,5 | 25,5 | 23,3 | 26,5 | 28,1 | 21,4 | 23,1 | 24,9 | 24,5 | | 17,3 |
| 2 | KON | 3733 | 2117 | 718 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | 29,5 | 167 | 346 | 278 | 231 | 156 | 106 | | | 65,3 | | | | | | | | | | | | | | 20,6 | | | | 20,5 |
| 11 | KON | 441 | 370 | 419 | 273 | 224 | 208 | 222 | 226 | 184 | 179 | | 134 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | 256 | 153 | 141 | 95,7 | 64 | | 94,7 | 83,6 | 76,8 | | | | | | 94,4 | 110 | | | | | | 130 | | 81,7 | | 155 | | |
| Median | BSK | 88,5 | 77,8 | 84,2 | 137,0 | 208,0 | 108,2 | 111,0 | 79,1 | 51,2 | 60,5 | 56,8 | 57,2 | 71,3 | 36,6 | | 50,6 | 45,8 | 43,4 | 27,4 | | | | | | | | | |
| Median | FFP | 96,6 | 63,7 | 41,5 | 64,1 | 36,4 | 38,9 | 36,5 | 37,7 | 57,6 | 77,1 | 146,8 | 45,0 | | 62,5 | | 78,8 | | 35,8 | | | 40,7 | | | | 28,8 | | | |
| Median | KON | 256,0 | 167,0 | 346,0 | 198,0 | 158,0 | 156,0 | 100,4 | 83,6 | 76,8 | 65,3 | | 79,5 | 25,8 | | 58,3 | 65,7 | | | | | | 79,1 | | 23,1 | | 89,8 | | 18,9 |

Bilirubin in $\mu\text{mol/l}$:

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | |
|-------------|-----|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| 4 | BSK | 68,1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | 17,9 | 34,7 | 57,1 | 47,0 | 36,3 | 31,5 | 23,8 | | 20,3 | | 24,4 | | 31,6 | 50,4 | | 61,1 | 64,7 | 72,3 | | | | | | | | | | | |
| 8 | BSK | 9,6 | 19,6 | | | | 11,1 | | | | | | | | | 16,5 | | | | 12,5 | | | | | | | | | | |
| 10 | BSK | 10,8 | 8,4 | 12,2 | 6,9 | 6,6 | 5,1 | 6,7 | | | 6,4 | | 7,5 | | 9,3 | | 3,1 | | | 8,3 | | 8,4 | | | | | 6,8 | | | |
| 12 | BSK | 19,4 | 33,0 | 64,1 | 33,9 | 39,8 | 25,4 | 19,4 | 16,7 | | | 12,6 | 9,2 | | 9,3 | | | | 11,3 | | 7,7 | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | FFP | | 47,6 | | | | | | | | | | 17,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | FFP | 16,6 | 26,3 | 19,5 | 15,4 | 13,6 | 9,6 | 6,8 | 7,7 | | 13,3 | | 15,5 | | 17,8 | | 25,4 | | 16,2 | 21,3 | 24,3 | 22,0 | | | | | 31,6 | | | |
| 9 | FFP | 12,8 | 14,5 | 10,9 | 14,3 | 13,4 | 15,0 | 15,2 | 16,7 | | 12,9 | | 9,4 | | 13,0 | 14,9 | | | 15,5 | | | | 16,9 | | | 9,1 | | | | |
| 13 | FFP | 24,6 | 25,1 | 36,4 | 43,6 | | 30,7 | 30,8 | 27,1 | 30,7 | 39,6 | 34,7 | 41,4 | 51,2 | 43,3 | 56,8 | 83,3 | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | 34,6 | 77,7 | 148,0 | 198,0 | 291,0 | 306,0 | 288,0 | 207,0 | 185,0 | 161,0 | 148,0 | 132,0 | 155,0 | 164,0 | 158,0 | 146,0 | 191,0 | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 11,4 | 22,5 | 20,1 | 25,1 | 29,1 | 27,3 | 21,8 | 23,1 | 33,0 | 25,6 | 21,0 | 26,3 | 21,0 | 17,5 | 21,0 | 18,9 | 18,3 | 13,8 | 14,2 | 14,0 | 10,2 | 12,4 | 16,6 | 16,2 | 13,1 | 17,0 | 14,5 | 11,5 | |
| 2 | KON | 79,7 | 77,4 | 84,9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | 27,5 | 36,9 | 25,8 | 38,9 | 50,3 | 47,5 | 48,8 | | | 30,4 | | | 28,7 | | | | | | | | | | | 12,3 | | | | 12,5 | |
| 11 | KON | 12,7 | | 11,2 | 9,8 | 10,4 | 14,5 | 27,6 | 31,8 | 33,0 | 51,5 | | 81,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | 12,0 | 46,8 | 67,2 | 107,0 | 133,0 | | 181,0 | 206,0 | 204,0 | | 274,0 | | 336,0 | | 327,0 | 313,0 | | 257,0 | 243,0 | 258,0 | 260,0 | 241,0 | 276,0 | 268,0 | 241,0 | 227,0 | 211,0 | 193,0 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median | BSK | 17,9 | 26,3 | 57,1 | 33,9 | 36,3 | 18,3 | 19,4 | | | 6,4 | 18,5 | 8,4 | | 9,3 | | 32,1 | | 41,8 | 10,4 | | | | | | | | | | |
| Median | FFP | 20,6 | 26,3 | 28,0 | 29,5 | 13,6 | 22,9 | 23,0 | 21,9 | 107,9 | 26,5 | 91,4 | 17,7 | 103,1 | 30,6 | 56,8 | 83,3 | | 15,9 | 21,3 | | | | | | | | | | |
| Median | KON | 12,7 | 41,9 | 25,8 | 32,0 | 39,7 | 27,3 | 38,2 | 31,8 | 33,0 | 30,4 | 147,5 | 54,0 | 28,7 | | 174,0 | 166,0 | 18,3 | 135,4 | 128,6 | 136,0 | 135,1 | 126,7 | 146,3 | 16,2 | 127,1 | 122,0 | 112,8 | 12,5 | |

pH – Wert:

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | |
|-------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| 4 | BSK | 7,12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | 7,36 | 7,38 | 7,25 | 7,31 | 7,39 | 7,36 | 7,39 | 7,34 | 7,27 | 7,27 | 7,29 | 7,22 | 7,29 | 7,30 | 7,21 | 7,30 | 7,29 | 7,17 | | | | | | | | | | | |
| 8 | BSK | 7,35 | 7,49 | 7,44 | 7,34 | 7,47 | 7,30 | 7,29 | 7,30 | 7,27 | 7,26 | 7,34 | 7,34 | 7,40 | 7,46 | 7,45 | 7,50 | 7,42 | 7,34 | 7,28 | 7,38 | 7,37 | 7,46 | 7,37 | 7,40 | 7,33 | 7,34 | 7,29 | 7,29 | |
| 10 | BSK | 7,30 | 7,39 | 7,43 | 7,42 | 7,40 | 7,43 | 7,39 | 7,38 | 7,36 | 7,35 | 7,38 | 7,38 | 7,35 | 7,39 | 7,38 | 7,38 | 7,39 | 7,40 | 7,43 | 7,38 | 7,38 | 7,43 | 7,44 | 7,45 | 7,40 | 7,39 | 7,44 | 7,34 | |
| 12 | BSK | 7,29 | 7,39 | 7,48 | 7,39 | 7,39 | 7,47 | 7,44 | 7,42 | 7,37 | 7,35 | 7,34 | 7,31 | 7,33 | 7,39 | 7,41 | 7,42 | 7,49 | 7,52 | 7,50 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | FFP | 7,39 | 7,33 | 7,37 | 7,36 | 7,42 | 7,43 | 7,43 | 7,41 | 7,38 | 7,36 | 7,29 | 7,30 | 7,33 | 7,31 | 7,30 | 7,39 | 7,37 | 7,39 | 7,39 | 7,37 | 7,44 | 7,45 | 7,44 | 7,45 | 7,43 | 7,45 | 7,46 | 7,44 | |
| 7 | FFP | 7,32 | 7,35 | 7,35 | 7,30 | 7,25 | 7,29 | 7,29 | 7,33 | 7,22 | 7,16 | 7,23 | 7,26 | 7,18 | 7,11 | 7,20 | 7,21 | 7,18 | 7,17 | 7,30 | 7,26 | 7,31 | 7,29 | 7,36 | 7,24 | 7,20 | 7,27 | | | |
| 9 | FFP | 7,46 | 7,32 | 7,38 | 7,51 | 7,52 | 7,55 | 7,54 | 7,51 | 7,52 | 7,42 | 7,44 | 7,43 | 7,41 | 7,40 | 7,45 | 7,35 | 7,45 | 7,47 | 7,48 | 7,47 | 7,38 | 7,37 | 7,43 | 7,45 | 7,46 | 7,49 | 7,47 | 7,46 | |
| 13 | FFP | 7,29 | 7,28 | 7,40 | 7,44 | 7,46 | 7,39 | 7,39 | 7,39 | 7,39 | 7,39 | 7,34 | 7,32 | 7,28 | 7,22 | 7,10 | 7,04 | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | 7,21 | 7,24 | 7,24 | 7,32 | 7,33 | 7,33 | 7,31 | 7,39 | 7,36 | 7,34 | 7,35 | 7,32 | 7,30 | 7,32 | 7,30 | 7,30 | 7,22 | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 7,31 | 7,26 | 7,34 | 7,31 | 7,32 | 7,36 | 7,32 | 7,39 | 7,37 | 7,42 | 7,47 | 7,41 | 7,46 | 7,40 | 7,34 | 7,43 | 7,48 | 7,51 | 7,50 | 7,50 | 7,46 | 7,47 | 7,42 | 7,55 | 7,57 | 7,55 | 7,58 | 7,53 | |
| 2 | KON | 7,16 | 7,19 | 7,14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | 7,31 | 7,24 | 7,34 | 7,42 | 7,37 | 7,34 | 7,30 | 7,30 | 7,33 | 7,38 | 7,34 | 7,32 | 7,32 | 7,32 | 7,29 | 7,35 | 7,37 | 7,30 | 7,33 | 7,32 | 7,33 | 7,36 | 7,35 | 7,37 | 7,37 | 7,34 | 7,32 | 7,33 | |
| 11 | KON | 7,31 | 7,30 | 7,34 | 7,34 | 7,35 | 7,36 | 7,29 | 7,37 | 7,32 | 7,25 | 7,28 | 7,27 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | 7,43 | 7,27 | 7,21 | 7,28 | 7,30 | 7,37 | 7,46 | 7,34 | 7,30 | 7,31 | 7,31 | 7,21 | 7,26 | 7,30 | 7,38 | 7,34 | 7,36 | 7,37 | 7,35 | 7,33 | 7,35 | 7,40 | 7,35 | 7,35 | 7,36 | 7,34 | 7,32 | 7,30 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Media n | BSK | 7,30 | 7,39 | 7,44 | 7,37 | 7,40 | 7,40 | 7,39 | 7,36 | 7,32 | 7,31 | 7,34 | 7,33 | 7,34 | 7,39 | 7,40 | 7,40 | 7,41 | 7,37 | 7,43 | 7,38 | 7,38 | 7,45 | 7,41 | 7,42 | 7,36 | 7,37 | 7,37 | 7,31 | |
| Media n | FFP | 7,32 | 7,32 | 7,37 | 7,36 | 7,42 | 7,39 | 7,39 | 7,39 | 7,38 | 7,36 | 7,34 | 7,32 | 7,30 | 7,31 | 7,30 | 7,30 | 7,29 | 7,39 | 7,39 | 7,37 | 7,38 | 7,37 | 7,43 | 7,45 | 7,43 | 7,45 | 7,47 | 7,45 | |
| Media n | KON | 7,31 | 7,26 | 7,34 | 7,33 | 7,34 | 7,36 | 7,31 | 7,36 | 7,33 | 7,34 | 7,33 | 7,30 | 7,32 | 7,32 | 7,34 | 7,35 | 7,37 | 7,37 | 7,35 | 7,33 | 7,35 | 7,40 | 7,35 | 7,37 | 7,37 | 7,34 | 7,32 | 7,33 | |

Base Excess in mmol/l

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | |
|-------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|--|
| 4 | BSK | -13,1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | -5,6 | -2,6 | -1,8 | 0,5 | 2,1 | 2,0 | 3,1 | 2,1 | -1,5 | -3,4 | -4,8 | -5,2 | -4,4 | -2,0 | -4,8 | -4,6 | -4,3 | -7,0 | | | | | | | | | | | |
| 8 | BSK | 5,1 | 4,8 | 2,6 | 0,1 | 1,4 | 1,4 | -3,7 | -5,9 | -8,4 | -8,8 | -4,7 | -1,4 | 1,6 | 2,9 | 3,2 | 4,3 | 2,6 | 0,1 | 1,8 | -1,0 | -1,8 | -0,4 | -1,8 | -1,7 | -4,5 | -5,1 | | -6,7 | |
| 10 | BSK | -0,8 | 3,7 | 7,1 | 5,5 | 8,5 | 9,5 | 6,1 | 5,2 | 4,1 | 5,6 | 5,2 | 5,2 | 3,6 | 1,6 | 1,2 | 0,8 | 1,5 | 1,9 | 3,1 | -0,5 | 0,3 | 1,0 | 3,7 | 2,5 | 0,9 | 1,0 | 1,6 | 1,0 | |
| 12 | BSK | -3,6 | 1,6 | 6,8 | 6,1 | 6,2 | 12,5 | 12,6 | 9,8 | 7,9 | 4,5 | 6,7 | 3,6 | 4,9 | 8,4 | 6,8 | 5,7 | 7,5 | 7,3 | 6,9 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | FFP | -1,2 | -0,2 | 1,2 | 2,6 | 2,8 | 3,6 | 3,2 | 1,9 | -0,6 | -3,9 | -6,4 | -5,5 | -5,2 | -5,7 | -2,7 | -2,0 | -1,9 | -0,5 | -0,6 | -0,2 | 1,0 | 1,7 | 2,3 | 4,6 | 4,1 | 6,0 | 5,9 | 4,0 | |
| 7 | FFP | 2,2 | 0,8 | 0,8 | 0,8 | -2,2 | -0,9 | -0,9 | -1,2 | -4,0 | -5,6 | 5,2 | -4,8 | -4,7 | -7,1 | -4,5 | -5,6 | -4,6 | -5,6 | -1,6 | -4,1 | -3,8 | -2,8 | -3,1 | -4,1 | -5,6 | -5,1 | | | |
| 9 | FFP | -1,4 | 3,2 | 9,4 | 13,2 | 11,7 | 9,4 | 10,0 | 10,2 | 8,7 | 7,6 | 6,7 | 6,3 | 5,2 | 4,1 | 6,7 | 5,9 | 8,7 | 9,3 | 9,5 | 10,1 | 8,6 | 9,3 | 15,8 | 17,4 | 17,8 | 18,0 | 19,7 | 15,9 | |
| 13 | FFP | -6,2 | -5,7 | 1,9 | 6,2 | 5,6 | 1,4 | 0,6 | 0,9 | 0,0 | 0,5 | 0,4 | 0,9 | -0,9 | -2,0 | -9,0 | -7,5 | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | -7,3 | -7,0 | -7,4 | -1,8 | 1,9 | -1,7 | -1,2 | -0,2 | -2,2 | -4,1 | -3,1 | -4,5 | -4,1 | -3,3 | -4,0 | -5,2 | -7,7 | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | -5,2 | -8,9 | -6,0 | -6,0 | -1,0 | 1,0 | -2,0 | -2,0 | -3,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | -2,0 | -3,0 | -3,0 | 1,0 | 6,0 | 5,0 | 7,0 | 7,0 | 6,0 | 3,0 | 8,0 | 10,0 | 10,0 | 13,0 | 14,0 | |
| 2 | KON | -10,9 | -6,4 | -6,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | -4,5 | -8,1 | -4,1 | -1,9 | -2,1 | -3,2 | -4,9 | -3,9 | -2,2 | 0,1 | 0,4 | -0,3 | 0,0 | -1,2 | -1,7 | 0,1 | 0,0 | -2,3 | -1,0 | -0,7 | -0,4 | -0,2 | 0,1 | 0,4 | 1,5 | 0,0 | -1,5 | -0,7 | |
| 11 | KON | -5,4 | 4,9 | -1,2 | -3,2 | -2,6 | -0,8 | -2,2 | -1,4 | -2,4 | -6,5 | -5,0 | -7,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | -11,0 | -8,0 | -4,3 | -4,2 | -1,5 | -0,3 | -0,2 | -2,3 | -4,0 | -4,5 | -6,3 | -6,9 | -7,8 | -3,2 | 0,0 | -1,9 | -3,9 | -2,1 | -3,7 | -1,4 | -0,1 | -0,3 | -1,4 | -0,2 | -0,2 | -1,8 | -2,2 | -2,3 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Media n | BSK | -3,60 | 2,65 | 4,70 | 3,00 | 4,15 | 5,75 | 4,60 | 3,65 | 1,30 | 0,55 | 0,25 | 1,10 | 2,60 | 2,25 | 2,20 | 2,55 | 2,05 | 1,00 | 3,10 | -0,75 | -0,75 | 0,30 | 0,95 | 0,40 | -1,80 | -2,05 | | -2,85 | |
| Media n | FFP | -1,40 | -0,20 | 1,20 | 2,60 | 2,80 | 1,40 | 0,60 | 0,90 | -0,60 | -3,90 | 0,40 | -4,50 | -4,10 | -3,30 | -4,00 | -5,20 | -3,25 | -0,50 | -0,60 | -0,20 | 1,00 | 1,70 | 2,30 | 4,60 | 4,10 | 6,00 | 12,80 | 9,95 | |
| Media n | KON | -5,40 | -8,00 | -4,30 | -3,70 | -1,80 | -0,55 | -2,10 | -2,15 | -2,70 | -2,20 | -2,50 | -3,60 | 0,00 | -2,00 | -1,70 | -1,90 | 0,00 | -2,10 | -1,00 | -0,70 | -0,10 | -0,20 | 0,10 | 0,40 | 1,50 | 0,00 | -1,50 | -0,70 | |

Laktat in mmol/l

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | |
|-------------|-----|------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|-----|------|-----|------|------|------|-----|-----|------|------|-----|------|-----|------|------|------|------|-----|-----|--|
| 4 | BSK | 7,6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | 6 | 4,5 | 1,4 | 1,4 | 1,8 | 1,2 | 0,9 | | 2 | 2,6 | 4 | 3,4 | 2,6 | 2,2 | 2,5 | 3,1 | 2,7 | 4,3 | | | | | | | | | | | |
| 8 | BSK | 1,2 | 1,8 | 1,5 | 1,3 | 1,4 | 1 | 1,2 | 1,7 | 1,1 | 1,1 | 1,3 | 1,1 | 1,4 | 1,1 | 0,8 | 0,8 | | 0,7 | 0,8 | 1,5 | 1,5 | 0,8 | 1,2 | 1,5 | 1,4 | 1,2 | 0,6 | 0,7 | |
| 10 | BSK | 0,8 | 1,4 | 2,1 | 1,9 | 1,4 | 0,9 | 0,7 | | | 0,7 | | 0,6 | | 0,7 | | 0,7 | | 0,8 | | | 0,6 | | | | | | | | |
| 12 | BSK | | 1,6 | 1,5 | | 1,8 | | | 0,8 | | 0,7 | 1,1 | | 0,8 | | | | | 1,1 | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | FFP | 6,9 | 4,2 | 5 | 3,5 | 3 | 2,4 | 2,1 | 2 | 1,6 | 1,6 | 1,4 | 1,3 | 1,2 | 1,2 | 0,9 | 1,1 | 1,5 | 1,4 | 1,3 | 1 | 1 | 1,2 | 1,7 | 1,1 | 2 | 1,3 | 1,5 | 2,7 | |
| 7 | FFP | 2,1 | 2 | 2,8 | 2,1 | 1,3 | 1,2 | 1,3 | 0,9 | 0,8 | 1 | | 1,5 | 1,6 | 1,5 | 1,6 | 1,2 | 1,6 | 1,3 | 1,4 | 1,6 | 2 | 1,6 | 1,2 | 1 | 1,2 | 1,2 | | | |
| 9 | FFP | 3,8 | 1 | 1,2 | 2 | 1,6 | 0 | 1,2 | 1 | | 0,8 | | 1 | | 1,2 | | | | 1,8 | | | | | | | 1,3 | | | | |
| 13 | FFP | 2,4 | 2,9 | 2,4 | 1,8 | 1,9 | 1,6 | 1,9 | 2,3 | 2,7 | 1,5 | 2,1 | 1,9 | 1,5 | 1,9 | 1,7 | 2 | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | 9,9 | 14,3 | 12 | 4,8 | 2,5 | 2,9 | 2,3 | 2,5 | 3 | 3,8 | 3,2 | 4,2 | 3 | 2,8 | 3,2 | 4,6 | 5,2 | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 3,9 | 5 | 3,1 | 5,4 | 3,2 | 2,4 | 1,2 | 1,5 | 1,4 | 1,6 | | | | | | | | 1,9 | 1,9 | 1,2 | 1,3 | 1,2 | | 0,5 | 0,9 | | | 0,9 | |
| 2 | KON | 14,9 | 9 | 6,6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | 1,6 | 1,5 | 1,6 | 1,7 | 2,2 | 1,8 | 2,2 | 1,3 | 1,1 | 0,9 | 0,9 | 1 | 0,9 | 0,9 | 1 | 1,1 | 1,2 | 1,4 | 0,9 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,5 | 0,4 | 0,5 | 0,6 | 0,7 | |
| 11 | KON | 5,3 | 3,2 | 3,1 | 2,6 | 2,1 | 2 | 1,8 | 1,8 | 1,9 | 1,7 | 2,1 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | 9,9 | 8,9 | 3,3 | 6,1 | 2,9 | 2,1 | 2,1 | 1,1 | 1,5 | | | | | | 2,1 | 2,7 | | 3,5 | 4,7 | 1,7 | 1,3 | 1,7 | 1,1 | 1,3 | | 1 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median | BSK | 3,6 | 1,7 | 1,5 | 1,4 | 1,6 | 1 | 0,9 | 1,25 | 1,55 | 0,9 | 2,65 | 1,1 | 2 | 0,95 | 1,65 | 0,8 | | 0,95 | | | 1,05 | | | | | | | | |
| Median | FFP | 3,8 | 2,9 | 2,8 | 2,1 | 1,9 | 1,6 | 1,9 | 2 | 2,15 | 1,5 | 2,1 | 1,5 | 1,55 | 1,5 | 1,65 | 1,6 | 1,6 | 1,4 | 1,35 | 1,3 | 1,5 | 1,4 | 1,45 | 1,05 | 1,3 | 1,25 | | | |
| Median | KON | 5,3 | 5 | 3,1 | 4 | 2,55 | 2,05 | 1,95 | 1,4 | 1,45 | 1,6 | 1,5 | 3 | | | 1,55 | 1,9 | | 1,9 | 1,9 | 1,2 | 1,3 | 1,2 | 0,85 | 0,5 | 0,65 | 0,75 | | 0,8 | |

Quick [%]:

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | |
|-------------|-----|-----|----|-----|-----|-----|------|-----|------|-------|-----|------|------|------|------|----|-----|------|-----|-------|-----|------|-----|------|-----|-----|------|----|----|--|
| 4 | BSK | 37 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | 41 | 43 | 84 | 86 | 94 | 101 | 98 | 97 | 91 | 96 | 84 | 86 | 85 | 89 | 93 | 92 | 91 | 80 | | | | | | | | | | | |
| 8 | BSK | 106 | 94 | 109 | 91 | 96 | 91 | 86 | 87 | 77 | 63 | 67 | 74 | 82 | 82 | 81 | 74 | 86 | 78 | 62 | 56 | 60 | 60 | 72 | 77 | 85 | 81 | 78 | 74 | |
| 10 | BSK | 88 | 86 | 102 | 80 | 104 | 100 | 106 | | 108 | 116 | 109 | 103 | | 108 | | 106 | | 91 | 95 | | 98 | | 97 | | | 86 | | | |
| 12 | BSK | 67 | 66 | 76 | 67 | 78 | 87 | 92 | 93 | | 102 | 103 | 98 | | 91 | | | | 80 | | 82 | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | FFP | 81 | 99 | 86 | 100 | 100 | 97 | 95 | 110 | 105 | 103 | 96 | 100 | 110 | 102 | 98 | 99 | 94 | 94 | 91 | 97 | 90 | 87 | 85 | 79 | 86 | 87 | 71 | 58 | |
| 7 | FFP | 113 | 96 | 87 | 105 | 107 | 108 | 126 | 115 | 126 | 105 | | 117 | | 117 | | 116 | 110 | 109 | 112 | 111 | 107 | 114 | 109 | 109 | 101 | 110 | | | |
| 9 | FFP | 75 | 79 | 90 | 85 | 85 | 73 | 92 | 95 | | 92 | | 97 | | 86 | 88 | | | 84 | | 83 | | 97 | | | 97 | | | | |
| 13 | FFP | 68 | 62 | 84 | 79 | 86 | 105 | 110 | 102 | 102 | 97 | 102 | 102 | 101 | 98 | | 99 | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | 55 | 58 | 61 | 54 | 49 | 55 | 69 | 62 | 60 | 50 | 56 | 55 | 60 | 56 | 58 | 59 | 54 | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 53 | 64 | 76 | 65 | 81 | 77 | 86 | 87 | 90 | 93 | 88 | 81 | 87 | 80 | 77 | 76 | 85 | 89 | 87 | 84 | 86 | 82 | 84 | 89 | 88 | 82 | 82 | 77 | |
| 2 | KON | 33 | 45 | 63 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | 79 | 81 | 76 | 83 | 81 | 90 | 71 | 71 | 59 | 99 | 106 | 100 | 98 | 99 | 97 | 94 | 90 | 89 | 93 | 88 | 83 | 86 | 89 | 72 | 77 | 59 | 66 | 69 | |
| 11 | KON | 87 | 99 | 111 | 119 | 117 | 112 | 113 | 114 | 108 | 118 | 113 | 102 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | 64 | 36 | 66 | 73 | 87 | 86 | 84 | 84 | 84 | | | 85 | | | 80 | | | 69 | 81 | 87 | 83 | 84 | 86 | 83 | 79 | 79 | 82 | 81 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median | BSK | 67 | 76 | 93 | 83 | 95 | 95,5 | 95 | 93 | 91 | 99 | 93,5 | 92 | 83,5 | 90 | 87 | 92 | 88,5 | 80 | 78,5 | 69 | 79 | | 84,5 | | | 83,5 | | | |
| Median | FFP | 75 | 79 | 86 | 85 | 86 | 97 | 95 | 102 | 103,5 | 97 | 96 | 100 | 101 | 98 | 88 | 99 | 94 | 94 | 101,5 | 97 | 98,5 | 97 | 97 | 94 | 97 | 98,5 | | | |
| Median | KON | 64 | 64 | 76 | 78 | 84 | 88 | 85 | 85,5 | 87 | 99 | 106 | 92,5 | 92,5 | 89,5 | 87 | 80 | 87,5 | 89 | 87 | 87 | 83 | 84 | 86 | 83 | 79 | 79 | 82 | 77 | |

Thrombozyten in Gpt/l:

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|------|------|-------|-------|-----|-------|-----|-------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-------|-----|-------|-------|-------|-----|--|
| 4 | BSK | 13 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | 75 | 36 | 13 | 43 | 30 | 29 | 40 | 32 | 50 | 43 | 43 | 78 | 23 | 33 | 21 | 21 | 25 | 28 | | | | | | | | | | | |
| 8 | BSK | 50 | 70 | 84 | 51 | 57 | 78 | 106 | 122 | 109 | 124 | 121 | 103 | 101 | 75 | 69 | 70 | 67 | 86 | 119 | 134 | 191 | 207 | 216 | 219 | 202 | 190 | 200 | 166 | |
| 10 | BSK | 23 | 195 | 252 | 324 | 403 | 403 | 436 | 411 | 396 | | 410 | 419 | 401 | 340 | 375 | 361 | 339 | 338 | 389 | 374 | 379 | 364 | 315 | 335 | 321 | 304 | 271 | 311 | |
| 12 | BSK | 174 | 86 | 54 | 71 | 56 | 133 | 193 | 264 | 286 | 304 | 352 | 403 | 407 | 445 | 502 | 461 | 427 | 437 | 333 | 406 | 311 | | | | | | | 277 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | FFP | 42 | 72 | 63 | 96 | 120 | 93 | 110 | 130 | 140 | 145 | 169 | 170 | 191 | 192 | 234 | 244 | 275 | 252 | 265 | 285 | 304 | 366 | 340 | 353 | 337 | 344 | 343 | 342 | |
| 7 | FFP | 165 | 145 | 145 | 128 | 127 | 174 | 197 | 216 | 207 | 164 | 134 | 111 | 80 | 117 | 111 | 116 | 108 | 107 | 67 | 56 | 40 | 62 | 42 | 64 | 57 | 51 | | | |
| 9 | FFP | 125 | 93 | 87 | 78 | 82 | 76 | 68 | 80 | 79 | 66 | 69 | 81 | 91 | 81 | 86 | 83 | 108 | 104 | 99 | 89 | 99 | 105 | 104 | 98 | 105 | | 125 | 120 | |
| 13 | FFP | 73 | 42 | 33 | 37 | 32 | 23 | 17 | 14 | 12 | 8 | 23 | 10 | 4 | 3 | 2 | 1 | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | 88 | 68 | 30 | 33 | 29 | 52 | 51 | 58 | 66 | 85 | 94 | 100 | 115 | 115 | 124 | 115 | 95 | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 259 | 198 | 153 | 62 | 41 | 51 | 75 | 109 | 138 | 165 | 255 | 292 | 311 | 363 | 417 | 426 | 466 | 476 | 482 | 498 | 522 | 492 | 465 | 455 | 429 | 400 | 380 | 380 | |
| 2 | KON | 30 | 7 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | 228 | 241 | 174 | 141 | 150 | 112 | 86 | 125 | 127 | 148 | 169 | 251 | 273 | 236 | 274 | 238 | 230 | 219 | 255 | 275 | 272 | 276 | 286 | 286 | 295 | 280 | 294 | 307 | |
| 11 | KON | 123 | 66 | 32 | 21 | 47 | 38 | 39 | 45 | 62 | 70 | 60 | 54 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | 106 | 14 | 66 | 9 | 35 | 18 | 68 | 44 | 76 | 68 | 67 | 45 | 35 | 19 | 29 | 28 | 5 | 6 | 10 | 15 | 20 | 20 | 28 | 54 | 45 | 35 | 50 | 61 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median | BSK | 50 | 78 | 69 | 61 | 56,5 | 105,5 | 149,5 | 193 | 197,5 | 124 | 236,5 | 253 | 251 | 207,5 | 222 | 215,5 | 203 | 212 | 333 | 374 | 311 | 285,5 | 265,5 | 277 | 261,5 | 247 | 235,5 | 277 | |
| Median | FFP | 88 | 72 | 63 | 78 | 82 | 76 | 68 | 80 | 79 | 85 | 94 | 100 | 91 | 115 | 111 | 115 | 108 | 107 | 99 | 89 | 99 | 105 | 104 | 98 | 105 | 197,5 | 234 | 231 | |
| Median | KON | 123 | 66 | 66 | 41,5 | 44 | 44,5 | 71,5 | 77 | 101,5 | 109 | 118 | 152,5 | 273 | 236 | 274 | 238 | 230 | 219 | 255 | 275 | 272 | 276 | 286 | 286 | 295 | 280 | 294 | 307 | |

Antithrombinaktivität [%]

| Pat/ Tag | Gr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
|-------------|-----|------|----|----|------|------|------|-----|----|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|-----|------|----|------|------|-----|-----|----|
| 4 | BSK | 26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | BSK | 28 | 22 | 51 | 76 | 69 | 67 | 67 | 66 | 50 | 52 | 55 | 45 | 33 | 51 | 40 | 42 | 40 | 35 | | | | | | | | | | |
| 8 | BSK | 31 | 83 | 64 | 57,8 | | | | | | 39 | | 51 | 54 | 60 | 58 | 55 | 53 | 42 | 35 | | | | 37 | | | | | |
| 10 | BSK | 71 | 61 | 57 | 69 | 91 | 97 | 102 | | 94 | 94 | 103 | | | 97 | | 97 | | 103 | 106 | | 100 | | | | | 100 | 102 | |
| 12 | BSK | 44 | | 47 | 51 | 80 | 98 | 97 | 96 | | 93 | 88 | 85 | | 86 | | | | 101 | | | | | | | | | | |
| 6 | FFP | | 32 | 36 | 45 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | FFP | 81 | 62 | 42 | 47 | 58 | 72 | 76 | 78 | 71 | 58 | | 67 | | 51 | | 62 | 50 | 42 | 39 | 51 | 53 | 46 | 88 | 75 | 65 | 61 | | |
| 9 | FFP | 54 | 69 | 73 | 76 | 77 | 68 | 72 | 75 | | 58 | | 58 | | 66 | 60 | | | 61 | | 59 | | 61 | | | 71 | | | |
| 13 | FFP | 55 | 40 | 59 | 61 | 75 | 67 | 80 | 75 | 83 | 72 | 63 | 72 | 52 | 56 | | 57 | | | | | | | | | | | | |
| 15 | FFP | 28 | 42 | 41 | 40 | 31 | 28 | 53 | 58 | 50 | 47 | 42 | 52 | 40 | 47 | 45 | 62,8 | 30 | | | | | | | | | | | |
| 1 | KON | 25 | 56 | 50 | 39 | 46 | 35 | 36 | 35 | 57 | 58 | | 63 | 71 | 62 | 66 | 64 | 60 | 67 | 72 | | | 71 | | 76 | 83 | 72 | | 69 |
| 2 | KON | 51 | 75 | 40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | KON | 59,3 | | 57 | 54 | 52 | 66 | 43 | | | | | | 53 | 69 | 56 | | | 69 | | 69 | | | 63 | | | | | 92 |
| 11 | KON | 42 | 48 | 67 | 57 | 59 | 83 | 83 | 70 | 60 | 61 | 50 | 42 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | KON | 38 | 19 | 59 | 43 | 57 | 58 | 65 | 59 | 61 | | | 48 | | | 48 | 44 | | 32 | 39 | 45 | 58 | 65 | 59 | 75 | 60 | 52 | 47 | 41 |
| Median | BSK | 31 | 61 | 54 | 63,4 | 80 | 97 | 97 | 81 | 72 | 72,5 | 88 | 51 | 43,5 | 73 | 49 | 55 | 46,5 | 71,5 | 70,5 | | 100 | | 37 | | | 100 | 102 | |
| Median | FFP | 54,5 | 42 | 42 | 47 | 66,5 | 67,5 | 74 | 75 | 71 | 58 | 52,5 | 62,5 | 46 | 53,5 | 52,5 | 62 | 40 | 51,5 | 39 | 55 | 53 | 53,5 | 88 | 75 | 68 | 61 | | |
| Median | KON | 42 | 52 | 57 | 48,5 | 54,5 | 62 | 54 | 59 | 60 | 59,5 | 50 | 48 | 62 | 65,5 | 56 | 54 | 60 | 67 | 55,5 | 57 | 58 | 68 | 61 | 75,5 | 71,5 | 62 | 47 | 69 |

7.5 Zusammensetzung Biseko laut Herstellerinformation

1 Liter Biseko® enthält folgende arzneilich wirksame Bestandteile:

Humane Serumproteine 50 g

davon: Albumin ca. 31 g

Immunglobulin vom Menschen ca. 10 g

davon: Immunglobulin G ca. 7,1 g

Immunglobulin A ca. 1,55 g

Immunglobulin M ca. 0,48 g

Weitere Bestandteile:

Natrium-Ionen (3,56 g), Kalium-Ionen (0,16 g), Calcium-Ionen (0,08 g),

Magnesium-Ionen (0,02 g), Chlorid-Ionen (3,65 g), Wasser für Injektionszwecke

7.6 APACHE II-, SOFA-, DIC- Score

APACHE II – Score = 1. + 2. + 3. (aus Erhebungsbogen von [64] nach [63])

1. Acute Physiology Score

| Parameter | Punkte | | | | | | | | |
|------------------------------------|--|----------|---------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|--------|
| | +4 | +3 | +2 | +1 | 0 | +1 | +2 | +3 | +4 |
| Temperatur °C | ≥41° | 39-40,9 | | 38,5-38,9 | 36-38,4° | 34-35,9° | 32-33,9° | 30-31,9° | ≤29,9° |
| Arterieller Mitteldruck [mmHg] | ≥160 | 130-159 | 110-129 | | 70-109 | | 50-69 | | ≤49 |
| Herzfrequenz /min | ≥180 | 140-179 | 110-139 | | 70-109 | | 55-69 | 40-54 | ≤39 |
| Atemfrequenz ¹⁾ [1/min] | ≥50 | 35-49 | | 25-34 | 12-24 | 10-11 | 6-9 | | ≤5 |
| Oxygenierung ²⁾ [mmHg] | ≥500 | 350-499 | 200-349 | | <200 | | | | |
| | | | | | >70 | 61-70 | | 55-60 | <55 |
| pH | ≥7,7 | 7,6-7,69 | | 7,5-7,59 | 7,33-7,49 | | 7,25-7,32 | 7,15-7,24 | <7,15 |
| Na ⁺ [mmol/l] | ≥180 | 160-179 | 155-159 | 150-154 | 130-149 | | 120-129 | 111-119 | ≤110 |
| K ⁺ [mmol/l] | ≥7 | 6,6-6,69 | | 5,5-5,59 | 3,5-5,4 | 3,0-3,4 | 2,5-2,9 | | ≤2,5 |
| Kreatinin ³⁾ [mg/dl] | ≥3,5 | 2,0-3,4 | 1,5-1,9 | | 0,6-1,4 | | <0,6 | | |
| Hämatokrit % | ≥0,6 | | 50-59,9 | 46-49,9 | 30-45,9 | | 20-29,9 | | <20 |
| Leukozyten [Gpt/l] | ≥40 | | 20-39,9 | 15-19,9 | 3-14,9 | | 1-2,9 | | <1 |
| GCS | Punkte = 15 - aktueller GCS (Glasgow Coma Score) | | | | | | | | |

¹⁾ Beatmung oder Spontanatmung; ²⁾ FiO₂ ≥ 0,5: obere Zeile, alveo-arterielle Sauerstoffdifferenz (AaDO₂); FiO₂ < 0,5 untere Zeile, paO₂; ³⁾ bei akutem Nierenversagen Punkte verdoppeln; berücksichtigt werden die schlechtesten Werte innerhalb von 24 h

+

2. Alterspunkte: ≤44 Jahre = 0 Punkte; 45-54 Jahre = 2 Punkte; 55-64 Jahre = 3 Punkte; 65-74 Jahre = 5 Punkte; ≥75 Jahre = 6 Punkte

+

3. Gesundheitspunkte (Vorerkrankungen/ Risikofaktoren)

| Operativer Status | Gesundheitsstatus | Punkte |
|-------------------|--|--------|
| Nicht operiert | Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche ⁴⁾ | +5 |
| | keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetent | +0 |
| nach Notfall-OP | Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche | +5 |
| | keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetent | +0 |
| nach Wahleingriff | Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche | +2 |
| | keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetent | +0 |

⁴⁾ gesicherte Leberzirrhose mit Komplikationen, vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz; Herzinsuffizienz New York Health Association Class IV; Lungenerkrankungen mit respiratorischer Insuffizienz; chronische Dialyse; Immunschwäche

SOFA – Score aus [3] nach [61]

| System <i>Parameter [Einheit]</i> | Score | | | |
|---|----------------------|--|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Atmung <i>PaO₂/FIO₂ [mmHg(kPa)]</i> | < 400 (53.3) | < 300 (40) | < 200 (26.7) mit Beatmung | < 100 (13.3) mit Beatmung |
| Gerinnung Thrombozyten [Gpt/l] | < 150 | < 100 | < 50 | < 20 |
| Leber <i>Bilirubin [mg/dL (μmol/L)]</i> | 1.2–1.9 (20–32) | 2.0–15.9 (33–101) | 6.0–11.9 (102–204) | > 12.0 (204) |
| Herz/ Kreislauf <i>MAP [mmHg]</i> <i>Katecholamine [μg/(kg*min)]</i> | MAP < 70 | Dopamin < 5 oder Dobutamin (jede Dosis) | Dopamin 5.1-15 oder Adrenalin ≤ 0.1 oder Noradrenalin ≤ 0.1 | Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0.1 oder Noradrenalin > 0.1 |
| Zentrales Nervensystem GCS | 13 – 14 | 10 – 12 | 6 – 9 | < 6 |
| Niere <i>Kreatinin [mg/dL(μmol/L)]</i> <i>Urin [ml/d]</i> | 1.2–1.9 (110–170) | 2.0–3.4 (171–299) | 3.5–4.9 (300–440) < 500 | > 5.0 (440) < 200 |

DIC – Score nach [62];

| Parameter | Grenzen | Punkte |
|--------------|---------------------|--------|
| Thrombozyten | > 100.000/μl | 0 |
| | 50.000 - 100.000/μl | 1 |
| | < 50.000/μl | 2 |
| D-Dimere | < 500 μg/l | 0 |
| | 500 - 2000 μg/l | 2 |
| | > 2000 μg/l | 3 |
| Quick | 70 – 100 % | 0 |
| | 50 – 70 % | 1 |
| | < 50 % | 2 |
| Fibrinogen | > 1 g/l | 0 |
| | < 1 g/l | 1 |

manifeste DIC bei ≥ 5 Punkten;
DIC Dissiminated Intravascular Coagulation

8 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

| | |
|--|----|
| Abbildung 1-1: Pathogenese der Sepsis und des MODS nach [8] | 4 |
| Abbildung 3-1: Schema therapeutischer Plasmaaustausch | 22 |
| Abbildung 4-1: Boxplots Body-Mass-Index bei Einschluss | 26 |
| Abbildung 4-2: Boxplots APACHE II-Scores bei Einschluss | 28 |
| Abbildung 4-3: Boxplots SOFA Score bei Einschluss..... | 29 |
| Abbildung 4-4: Boxplots Noradrenalin-Dosierung bei Einschluss | 31 |
| Abbildung 4-5: Boxplots NA-Dosierungen an Tag 1 und Tag 4 | 36 |
| Abbildung 4-6: Boxplots Änderung (Δ) der NA-Dosierung Tag 4 vs. Tag 1 | 37 |
| Abbildung 4-7: Boxplots Änderung (Δ) der Hämoglobinkonzentration nach vs. vor TPA..... | 39 |
| Abbildung 4-8: Boxplots Hämoglobinkonzentration Tag 4 vs. Tag 1 | 40 |
| Abbildung 4-9: Boxplots LDH-Aktivität im Serum Tag 4 vs. Tag 1 | 41 |
| Abbildung 4-10: Boxplots Änderung (Δ) der Thrombozytenzahlen nach vs. vor TPA-Behandlung | 43 |
| Abbildung 4-11: Boxplots Thrombozytenzahlen Tag 4 vs. Tag 1 | 44 |
| Abbildung 4-12: Boxplots Änderung(Δ) des Quick-Wertes nach vs. vor Plasmaaustausch | 45 |
| Abbildung 4-13: Boxplots Quick-Werte Tag 1 vs. Tag 4 | 46 |
| Abbildung 4-14: Boxplots Änderung (Δ) der Antithrombin-Aktivität nach vs. vor TPA..... | 47 |
| Abbildung 4-15: Boxplots Antithrombin-Aktivität Tag 4 und. Tag 1 | 48 |
| Abbildung 4-16: Krankenhausüberleben aller Studienpatienten (auf ganze Tage aufgerundet); . | 51 |
| Abbildung 4-17: 28 Tage Verlauf SOFA-Score | 52 |
| Abbildung 4-18: CRP im Verlauf | 57 |
| Abbildung 4-19: Leukozyten im Verlauf..... | 58 |
| Abbildung 4-20: HLADR-Expression auf Monozyten im Verlauf..... | 59 |
| Abbildung 4-21: Kreatinin im Verlauf..... | 60 |
| Abbildung 4-22: Laktat im Verlauf..... | 61 |
| Abbildung 4-23: Base-Excess im Verlauf..... | 62 |
| Abbildung 4-24: Thrombozytenzahl im Verlauf..... | 63 |
| Abbildung 4-25: Antithrombinaktivität im Verlauf..... | 64 |

Tabellen

| | |
|--|----|
| Tabelle 1-1: Diagnostische Kriterien der Sepsis nach [2] Grenzwerte für Erwachsene | 2 |
| Tabelle 1-2: Molekulargewicht ausgewählter Plasmabestandteile und Sepsismediatoren, ergänzt nach [19]..... | 8 |
| Tabelle 1-3: Übersicht extrakorporale Verfahren in der Sepsistherapie | 10 |
| Tabelle 1-4: Indikationen für den therapeutischen Plasmaaustausch (TPA) nach [39, 40] | 12 |
| Tabelle 1-5: Auswahl von Publikationen zum Plasmaaustausch bei Menschen mit schwerer Sepsis und septischem Schock, ergänzt nach [35, 46] | 14 |
| Tabelle 1-6: Vergleich von Plasmaersatzflüssigkeiten in Bezug auf physiologische Plasmafunktionen | 15 |
| Tabelle 3-1: Dokumentierte klinische Messwerte, Befunde und Medikation an Tag 1 – 28..... | 23 |
| Tabelle 3-2: Erhobene Laborwerte im Verlauf bei allen Patienten..... | 23 |
| Tabelle 3-3: Parameter für die Verträglichkeit der TPA–Behandlungen..... | 24 |
| Tabelle 4-1: Vorerkrankungen und Risikofaktoren | 27 |
| Tabelle 4-2: Ausgewählte Laborwerte bei Einschluss | 30 |
| Tabelle 4-3: Sepsisfoci und nachgewiesene Erreger (Tag 1 bis Tag 7)..... | 32 |
| Tabelle 4-4: Änderung der Noradrenalin-Dosierung 30 min nach Start TPA vs. vor der Behandlung..... | 35 |
| Tabelle 4-5: Änderung der NA-Dosierung nach Ende vs. vor Beginn des TPA | 35 |
| Tabelle 4-6: Kolloidgaben (HES-6%) Tag 1 bis Tag 3..... | 38 |
| Tabelle 4-7: Substitution von Frischplasma und Gerinnungsfaktoren Studientag 1-3 | 49 |
| Tabelle 4-8: Schwere Organdysfunktion (≥ 3 Organpunkte im SOFA Score im Studienzeitraum) nach Organsystemen im Gruppenvergleich | 53 |
| Tabelle 4-9: Tage mit Noradrenalintherapie im Gruppenvergleich | 54 |
| Tabelle 4-10: Dauer Nierenersatztherapie im Gruppenvergleich | 54 |
| Tabelle 4-11: Beatmungstage pro Patient im Gruppenvergleich | 55 |
| Tabelle 4-12: Ausgewählte Laborwerte im Verlauf, Ergebnisse der statistischen Tests auf Unterschiede..... | 56 |

9 Literaturverzeichnis

1. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.* Crit Care Med, 1992. **20**(6): p. 864-74.
2. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.* Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
3. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).* JAMA, 2016. **315**(8): p. 801-10.
4. Song, J.U., et al., *Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis.* Crit Care, 2018. **22**(1): p. 28.
5. Schmoch, T., et al., *[New Sepsis-3 definition : Do we have to treat sepsis before we can diagnose it from now on?].* Anaesthesist, 2017. **66**(8): p. 614-621.
6. Brunkhorst, F.M., *[Epidemiology, economy and practice -- results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet)].* Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2006. **41**(1): p. 43-4.
7. Engel, C., et al., *Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study.* Intensive Care Med, 2007. **33**(4): p. 606-18.
8. Martin, G.S., D.M. Mannino, and M. Moss, *The effect of age on the development and outcome of adult sepsis.* Crit Care Med, 2006. **34**(1): p. 15-21.
9. Bone, R.C., *Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS.* Crit Care Med, 1996. **24**(7): p. 1125-8.
10. Uhle, F., et al., *[Pathophysiology of sepsis].* Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2015. **50**(2): p. 114-22.
11. Wiersinga, W.J., et al., *Host innate immune responses to sepsis.* Virulence, 2014. **5**(1): p. 36-44.
12. Reinhart, K., et al., *[Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)].* Anaesthesist, 2010. **59**(4): p. 347-70.
13. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012.* Intensive Care Med, 2013. **39**(2): p. 165-228.
14. Sandiumenge, A., et al., *Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy".* Intensive Care Med, 2003. **29**(6): p. 876-83.
15. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.* N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1368-77.
16. Kellum, J.A., et al., *Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis.* Intensive Care Med, 2002. **28**(1): p. 29-37.
17. Tonelli, M., B. Manns, and D. Feller-Kopman, *Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery.* Am J Kidney Dis, 2002. **40**(5): p. 875-85.
18. Ronco, C., et al., *Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis.* Artif Organs, 2003. **27**(9): p. 792-801.
19. Werdan, K., *Sepsis und MODS. 4., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed. 2005,* Heidelberg: Springer. 628 S.

20. DeVriese, A.S., et al., *Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies?* Intensive Care Med, 1999. **25**(9): p. 903-10.
21. Payen, D., et al., *Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial.* Crit Care Med, 2009. **37**(3): p. 803-10.
22. Schefold, *Die extrakorporale Therapie septischer Patienten Gibt es eine extrarenale Indikation?* Intensivmed, 2007. **44**: p. 57-63.
23. van Deuren, M. and J.W. van der Meer, *Hemofiltration in septic patients is not able to alter the plasma concentration of cytokines therapeutically.* Intensive Care Med, 2000. **26**(9): p. 1176-8.
24. Klein, D.J., et al., *The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial.* Trials, 2014. **15**: p. 218.
25. Sauer, M., et al., *Extracorporeal cell therapy with granulocytes in a pig model of Gram-positive sepsis.* Crit Care Med, 2009. **37**(2): p. 606-13.
26. Altrichter, J., et al., *Extracorporeal cell therapy of septic shock patients with donor granulocytes: a pilot study.* Crit Care, 2011. **15**(2): p. R82.
27. Sauer, M., et al., *Bioartificial Therapy of Sepsis: Changes of Norepinephrine-Dosage in Patients and Influence on Dynamic and Cell Based Liver Tests during Extracorporeal Treatments.* Biomed Res Int, 2016. **2016**: p. 7056492.
28. Bellomo, R., et al., *Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients.* N Engl J Med, 2009. **361**(17): p. 1627-38.
29. Palevsky, P.M., et al., *Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury.* N Engl J Med, 2008. **359**(1): p. 7-20.
30. Huang, Z., et al., *Removal of humoral mediators and the effect on the survival of septic patients by hemoperfusion with neutral microporous resin column.* Ther Apher Dial, 2010. **14**(6): p. 596-602.
31. Busund, R., et al., *Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial.* Intensive Care Med, 2002. **28**(10): p. 1434-9.
32. Schmidt, J., et al., *Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis.* Intensive Care Med, 2000. **26**(5): p. 532-7.
33. Long, E.J., et al., *A randomised controlled trial of plasma filtration in severe paediatric sepsis.* Crit Care Resusc, 2013. **15**(3): p. 198-204.
34. Nguyen, T.C., et al., *Intensive plasma exchange increases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure.* Crit Care Med, 2008. **36**(10): p. 2878-87.
35. Rimmer, E., et al., *The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis.* Crit Care, 2014. **18**(6): p. 699.
36. Zhou, F., et al., *Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials.* Crit Care Med, 2013. **41**(9): p. 2209-20.
37. Sieberth, H.G., et al., *[Plasma separation with membranes--examinations in man (author's transl)].* Klin Wochenschr, 1980. **58**(11): p. 551-6.
38. Sieberth, H.G., *Apparative Detoxikation: Plasmaseparation.* Intensivmedizin, 1982. **19**(2): p. 74-78.
39. Schwartz, J., et al., *Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice--Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue.* J Clin Apher, 2016. **31**(3): p. 149-62.

40. Winters, J.L., *Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012. **2012**: p. 7-12.
41. Hafer, C. and J.T. Kielstein, *Pro: High dose of therapeutic plasma exchange-mind the gap!* Nephrol Dial Transplant, 2017. **32**(9): p. 1457-1460.
42. Larsen, F.S., et al., *High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial*. J Hepatol, 2016. **64**(1): p. 69-78.
43. Drenger, B., et al., *Plasmapheresis for streptococcal sepsis?* Lancet, 1985. **2**(8461): p. 943.
44. Stegmayr, B.G., *Plasma exchange in patients with septic shock including acute renal failure*. Blood Purif, 1996. **14**(1): p. 102-8.
45. Reeves, J.H., et al., *Continuous plasmfiltration in sepsis syndrome. Plasmfiltration in Sepsis Study Group*. Crit Care Med, 1999. **27**(10): p. 2096-104.
46. Stegmayr, B.G., *Plasmapheresis in severe sepsis or septic shock*. Blood Purif, 1996. **14**(1): p. 94-101.
47. van Deuren, M., et al., *Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis*. Clin Infect Dis, 1992. **15**(3): p. 424-30.
48. Gårdlund, B., et al., *Plasmapheresis in the treatment of primary septic shock in humans*. Scand J Infect Dis, 1993. **25**(6): p. 757-61.
49. Reinke, P., *Plasmapheresis in the therapy of septic disease*. Int J Artif Organs, 1996. **19**(2): p. 127-8.
50. Wiles, C.E., H.N. Reynolds, and Y. Bar-Lavie, *Flush resuscitation for group A streptococcus toxic shock: a possible role for continuous renal replacement therapy and plasmapheresis*. Md Med J, 1998. **47**(4): p. 188-90.
51. Stegmayr, B.G., et al., *Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure*. Crit Care Med, 2003. **31**(6): p. 1730-6.
52. Knaup, H., et al., *Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers*. Crit Care, 2018. **22**(1): p. 285.
53. Hafer, C., et al., *Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective crossover study*. Int Urol Nephrol, 2016. **48**(1): p. 133-8.
54. Puppe, B. and E.J. Kingdon, *Membrane and centrifugal therapeutic plasma exchange: practical difficulties in anticoagulating the extracorporeal circuit*. Clin Kidney J, 2014. **7**(2): p. 201-5.
55. Schmidt, J.J., et al., *Therapeutic plasma exchange in a tertiary care center: 185 patients undergoing 912 treatments - a one-year retrospective analysis*. BMC Nephrol, 2018. **19**(1): p. 12.
56. Korach, J.M., et al., *Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange. French Registry Cooperative Group*. Intensive Care Med, 1998. **24**(5): p. 452-8.
57. Stegmayr, B., *Apheresis of plasma compounds as a therapeutic principle in severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome*. Clin Chem Lab Med, 1999. **37**(3): p. 327-32.
58. Sauer, M., et al., *Role of different replacement fluids during extracorporeal treatment in a pig model of sepsis*. Ther Apher Dial, 2013. **17**(1): p. 84-92.
59. *Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. The International Sepsis Forum*. Intensive Care Med, 2001. **27 Suppl 1**: p. S1-134.
60. Bodmann, K.-F. and B. Grabein, *Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen Update 2010*. Chemother J, 2010. **19**(6): p. 179-255.

61. Vincent, J.L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 1996. **22**(7): p. 707-10.
62. Gando, S., et al., *A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria*. Crit Care Med, 2006. **34**(3): p. 625-31.
63. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.
64. Gerdes, A. <http://www.intensivcareunit.de/download/apache2.pdf>. [cited 2017 6/30].
65. Monneret, G., et al., *The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration*. Immunol Lett, 2004. **95**(2): p. 193-8.
66. Yende, S., et al., *Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials*. Crit Care Med, 2016. **44**(8): p. 1461-7.
67. Neugebauer, E., et al., *Thirty years of anti-mediator treatment in sepsis and septic shock--what have we learned?* Langenbecks Arch Surg, 1998. **383**(1): p. 26-34.
68. Warren, B.L., et al., *Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial*. Jama, 2001. **286**(15): p. 1869-78.
69. Abraham, E., et al., *Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial*. JAMA, 2003. **290**(2): p. 238-47.
70. Bernard, G.R., et al., *Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis*. N Engl J Med, 2001. **344**(10): p. 699-709.
71. Clark, A.L., J. Chyu, and T.B. Horwich, *The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure*. Am J Cardiol, 2012. **110**(1): p. 77-82.
72. Wurziinger, B., et al., *The association between body-mass index and patient outcome in septic shock: a retrospective cohort study*. Wien Klin Wochenschr, 2010. **122**(1-2): p. 31-6.
73. Prescott, H.C., et al., *Obesity and 1-year outcomes in older Americans with severe sepsis*. Crit Care Med, 2014. **42**(8): p. 1766-74.
74. Lekkou, A., et al., *Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections*. Clin Diagn Lab Immunol, 2004. **11**(1): p. 161-7.
75. Döcke, W.D., et al., *Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment*. Nat Med, 1997. **3**(6): p. 678-81.
76. Brand, D.A., et al., *Intensity of Vasopressor Therapy for Septic Shock and the Risk of In-Hospital Death*. J Pain Symptom Manage, 2017. **53**(5): p. 938-943.
77. Brunkhorst, F.M., et al., *Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial*. JAMA, 2012. **307**(22): p. 2390-9.
78. Fassbender, C., et al. *Standard der Therapeutischen Apherese 2018 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie in Zusammenarbeit mit dem Verband Deutscher Nierenzentren e.V.* 2018 03.12.2018]; Available from: https://www.dnev.de/site/assets/files/3393/standard_der_therapeutischen_apherese_2018_endversion-juni_2018.pdf.
79. Burgdorff, A.M., M. Bucher, and J. Schumann, *Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms*. J Int Med Res, 2018. **46**(4): p. 1303-1310.
80. Gårdlund, B., et al., *Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity*. J Infect Dis, 1995. **172**(1): p. 296-301.

81. Hamishehkar, H., et al., *Pro-inflammatory cytokine profile of critically ill septic patients following therapeutic plasma exchange*. Transfus Apher Sci, 2013. **48**(1): p. 75-8.
82. Glance, L.G., et al., *Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery*. Anesthesiology, 2011. **114**(2): p. 283-92.
83. Whitlock, E.L., H. Kim, and A.D. Auerbach, *Harms associated with single unit perioperative transfusion: retrospective population based analysis*. BMJ, 2015. **350**: p. h3037.
84. Wu, H.L., et al., *The Impact of Blood Transfusion on Recurrence and Mortality Following Colorectal Cancer Resection: A Propensity Score Analysis of 4,030 Patients*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 13345.
85. Meybohm, P., et al., *[Patient blood management: Current state of the literature]*. Chirurg, 2016. **87**(1): p. 40-6.
86. Rygård, S.L., et al., *Long-term outcomes in patients with septic shock transfused at a lower versus a higher haemoglobin threshold: the TRISS randomised, multicentre clinical trial*. Intensive Care Med, 2016. **42**(11): p. 1685-1694.
87. Giudici, D., et al., *Antithrombin replacement in patients with sepsis and septic shock*. Haematologica, 1999. **84**(5): p. 452-60.
88. Angstwurm, M., et al., *[Severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. Supplementation with antithrombin]*. Anaesthetist, 2009. **58**(2): p. 171-9.
89. Gashti, C.N., D.C. Andreoli, and D. Patel, *Membrane-based therapeutic plasma exchange (mTPE): Technical and clinical experience*. J Clin Apher, 2018. **33**(1): p. 38-45.
90. Szczeklik, W., et al., *Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit*. Anaesthesiol Intensive Ther, 2013. **45**(1): p. 7-13.
91. Levy, M.M., et al., *Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study*. Lancet Infect Dis, 2012. **12**(12): p. 919-24.
92. Annane, D., E. Bellissant, and J.M. Cavallion, *Septic shock*. Lancet, 2005. **365**(9453): p. 63-78.
93. Fleischmann, C., et al., *Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(10): p. 159-66.
94. Nguyen, H.B., et al., *Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med, 2004. **32**(8): p. 1637-42.
95. Nguyen, H.B., et al., *Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock*. J Inflamm (Lond), 2010. **7**: p. 6.
96. Venet, F., et al., *Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: Correlation with severity and secondary septic shock*. Crit Care Med, 2007. **35**(8): p. 1910-7.
97. Iba, T. and L. Fowler, *Is polymyxin B-immobilized fiber column ineffective for septic shock? A discussion on the press release for EUPHRATES trial*. J Intensive Care, 2017. **5**: p. 40.

10 Thesen

- 1) Die schwere Sepsis und der septische Schock haben auch nach Jahrzehnten der Forschung eine unverändert hohe Sterblichkeit mit über 50%. In Deutschland sterben jährlich ca. 60.000 Menschen im Zusammenhang mit diesem Krankheitsbild.
- 2) Da das Alter ein unabhängiger Risikofaktor ist, nimmt die Bedeutung des Krankheitsbildes in unserer alternden multimorbiden Bevölkerung zu.
- 3) Nach heutigem Verständnis ist die Ursache für die Organschäden im septischen Schock fehlregulierte Reaktionen auf den infektiösen Stimulus mit Hyperinflammation und Immunsuppression. Diese führen zu einer gestörten Mikro- und Makrozirkulation, intravasaler Gerinnung, systemischer Vaskulitis, interstitiellem Ödem und Apoptose.
- 4) Die Diagnose der Sepsis ist schwierig, da das klinische Bild sehr heterogen ist. Mit regelmäßig überarbeiteten diagnostischen Kriterien wird versucht, die Diagnostik, Therapie und Forschung effektiver zu machen.
- 5) Die Therapie der Sepsis setzt sich aus der kausalen Therapie mit Fokussanierung und antimikrobieller Therapie, supportiven Verfahren mit dem Ziel einer ausreichenden Gewebeoxygenierung und adjunktiven Verfahren zur Regulation der Inflammation. Der therapeutische Plasmaaustausch, der Gegenstand dieser Arbeit ist, gehört in den Bereich der adjunktiven Therapie.
- 6) Der therapeutische Plasmaaustausch ist ein extrakorporales Verfahren bei dem mittels Filter oder Zentrifugation das Patientenplasma von den zellulären Bestandteilen abgetrennt und mit Plasmaersatzflüssigkeiten ersetzt wird.
- 7) Die Wirkung setzt sich aus mehreren Einzelkomponenten zusammen: 1. Entfernung des Plasmas mit allen Mediatoren, Toxinen und Gerinnungsspaltprodukten, die an der Pathogenese der septischen Organdysfunktionen beteiligt sind, 2. den Wirkungen der Ersatzflüssigkeit und 3. unspezifischen Effekten. In der Summe soll das Verfahren durch eine Regulation der Abwehrreaktion und Entgiftung ein Fortschreiten der Organdysfunktion verhindern.

-
- 8) Der Plasmaaustausch ist ein invasives Verfahren. Schwere, potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen sind z.B. Katheterkomplikationen, Transfusionsreaktionen, allergische Reaktionen, Kreislaufinstabilität, Blutverlust, Hämolyse und Gerinnungsstörungen durch Fremdoberflächen im extrakorporalen System. Zur Sicherheit des Verfahrens bei Patienten im septischen Schock gibt es nur wenige Daten.
- 9) In der vorliegenden Arbeit werden die Verträglichkeit und die klinische Wirksamkeit des TPA bei Patienten im septischen Schock untersucht. Dazu wurden je fünf Patienten in zwei Behandlungsgruppen und eine Kontrollgruppe randomisiert. Alle erhielten die Therapie des septischen Schocks im Sinne der BMC Kriterien. Die Patienten der BSK-Gruppe und der FFP-Gruppe erhielten an den ersten drei Studientagen täglich zusätzlich eine TPA-Behandlung.
- 10) Als Plasmaersatzflüssigkeiten kamen in dieser Arbeit gefrorenes Frischplasma (FFP-Gruppe) und Biseko (BSK-Gruppe) zum Einsatz. Gefrorenes Frischplasma enthält alle Komponenten menschlichen Plasmas und ist gerinnungsaktiv. Biseko ist eine 5%-ige Serumproteinlösung, die keine Gerinnungsfaktoren und Lipoproteine enthält. Die übrigen Bestandteile entsprechen denen des menschlichen Plasmas.
- 11) Zielkriterien für die Verträglichkeit waren Kreislaufstabilität, Blutverlust/Hämolyse, Einfluss auf die Gerinnungsfunktion sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Komplikationen der Behandlungen.
- 12) Die klinische Wirksamkeit wurde anhand des Überlebens, des Einflusses auf die Organfunktionen und des Verlaufes von Laborparametern untersucht.
- 13) Die behandelten Patienten spiegeln die typische Patienten Klientel auf internistischen Intensivstationen in Deutschland wieder. Die Patienten waren mehrheitlich älter, multimorbide und häufig auch stark übergewichtig. Bisherige Studien zum Plasmaaustausch beim septischen Schock hatten vorwiegend Kinder oder chirurgische Patienten eingeschlossen.
- 14) Die TPA Behandlung zeigte sich in den Bereichen Kreislaufstabilität, Blutverlust/Hämolyse und Gerinnung auch bei Patienten in der Frühphase des septischen Schocks und bei Patienten mit Zeichen von septischen Gerinnungsstörungen als verträglich.

15) Die befürchteten Blutungskomplikationen durch das Fehlen von Gerinnungsfaktoren in Biseko blieben aus. Die Substitution mit Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren in den TPA-Gruppen fiel geringer aus als erwartet, obwohl Thrombozytenzahl und Quick-Wert in der Biseko-Gruppe durch die Behandlung signifikant abfielen. Die Thrombozytenzahlen blieben beim Vergleich von Tag 1 und 4 in den TPA-Gruppen stabil, während in der Kontrollgruppe ein deutlicher Abfall zu verzeichnen war. Ein positiver Effekt des Plasmaaustausches auf die Gerinnungsfunktion kann vermutet werden.

16) Der geringere Bedarf an Noradrenalin am Tag 4 im Vergleich zu Tag 1 in den TPA-Gruppen ist nicht nur Ausdruck einer guten Verträglichkeit, sondern auch ein klinisches Kriterium für die positive Wirksamkeit der Behandlung auf den septischen Schock.

17) Der Einfluss der Behandlung auf das 28-Tage- und das Krankenhausüberleben war geringer als bei der Studienplanung angenommen. Nur ein Patient der FFP-Gruppe und je zwei Patienten aus Biseko- und Kontrollgruppe verließen lebend das Krankenhaus.

18) Die Organfunktion gemessen am SOFA Score, Dialysetage und Tagen mit Noradrenalinbedarf zeigte eine Tendenz zu besseren Werten bzw. schnellerer Erholung für die Biseko-Gruppe. Das Fehlen von Gerinnungsfaktoren in der Serumproteinlösung führt möglicherweise zu weniger Mikrothrombosierung und damit besserer Perfusion.

19) Die Laktatwerte in den beiden TPA-Gruppen erreichen deutlich schneller Normalwerte, als in der Kontrollgruppe. Eine zügige Laktatclearance hat sich in vielen Studien und im klinischen Alltag als positiver prognostischer Faktor erwiesen.

20) Die Leukozytenzahl und das CRP als Entzündungsparameter fallen in den Behandlungsgruppen schneller ab, als in der Kontrollgruppe. Am Tag 4 wird beim CRP in BSK vs. KON- Gruppe Signifikanz erreicht. Die Entfernung proinflammatorischer Mediatoren oder die Zufuhr von normoerem Plasma und Immunglobulinen durch den Plasmaaustausch könnten Gründe dafür sein.

21) Der mögliche Vorteil des Plasmaaustausches auf das Überleben und bei der Verwendung einer Serumproteinlösung anstelle von gerinnungsaktivem Frischplasma muss in größeren Studien untersucht werden.

11 Erklärung

Ich, Christine Dellien, erkläre an Eides statt, dass die vorgelegte Dissertationsschrift von mir selbständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe. Wörtliche oder sinngemäße Textstellen anderer Autoren wurden als solche kenntlich gemacht.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Arbeit weder früher noch aktuell bei einer anderen als der genannten Fakultät zur Eröffnung eines Promotionsverfahrens eingereicht habe.

Rostock, im April 2019

Christine Dellien

12 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

- Name: Dellien, Christine
- Geburtsdatum: 09.12.1977 in Crivitz
- Familienstand: verheiratet, 3 Kinder

SCHULBILDUNG

- 1984 – 1992 1. – 7. Schuljahr an der POS „August-Bebel“ in Schwerin
- 1992 – 1996 8. – 12. Schuljahr am Gymnasium Fridericianum in Schwerin
- 1996 Schulabschluss mit dem Abitur

STUDIUM

- 1996 – 2002 Medizinstudium an der Universität Rostock
- 2003 – 2004 1. Elternzeit, Fernstudium BWL für Ärzte, Abschluss als Zertifizierter Gesundheitsökonom

BERUFSERFAHRUNG

- 2005 – 2007 Ärztin in Weiterbildung in den Helios-Kliniken Schwerin und KMG-Klinikum Güstrow, Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin; 2. Elternzeit
- 2007 – 2013 Ärztin in Weiterbildung in der Anästhesie/Intensivmedizin im Klinikum Südstadt Rostock und Rostock Universitätsmedizin; 6/2012 Facharztanerkennung Anästhesiologie; 3. Elternzeit
- seit 10/2013 Fachärztin für Anästhesie, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Universitätsmedizin Rostock

Rostock, im April 2019

Christine Dellien

13 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Schmidt (†2016) danke ich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas. Meiner ehemaligen Chefin Frau Prof. Gabriele Nöldge-Schomburg danke ich für die Ermutigung das Thema weiter zu bearbeiten und die Vermittlung der wissenschaftlichen Betreuung durch Dr. med. habil. Martin Sauer. Seiner kontinuierlichen, zuverlässigen und geduldigen Unterstützung während der Entstehung dieser Dissertationsschrift ist es zu verdanken, dass ich diese fertigstellen konnte. Besonderer Dank gilt auch den Kollegen Dr. med. Jörg Henschel und Dr. med. Martin Gloger, die als Prüfärzte auf der internistischen Intensivstation die Studie hauptverantwortlich geplant und in enger Zusammenarbeit mit der Dialyseabteilung durchgeführt haben. Der Fa. Biotest danke ich für die Bereitstellung der Studienmedikation Biseko. Meinen Eltern und meiner Familie möchte ich danken für Geduld, Verständnis und Unterstützung z.B. bei der Durchsicht des Manuskripts. Bedanken möchte ich mich auch bei allen nicht namentlich genannten, die mich in der langen Zeit begleitet haben und die mir durch ihre Arbeit Freiräume für die berufliche und wissenschaftliche Arbeit geschaffen haben.