

**Retrospektive klinische Studie
zum Einfluss
niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure (ASS)
und atherosklerotischer Gefäßerkrankungen
auf die Überlebensrate
bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock**

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

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

von Janina Boettel
geboren am 17.03.1986 in Trier

Gutachter:

1. Hdoz Dr. med. Wolfgang Lösche, Jena
2. Prof. Dr. Mathias Pletz, Jena
3. PD Dr. Tobias Schürholz, Aachen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.06.2014

1 Abkürzungsverzeichnis

A

ACCP	American College of Chest Physicians
ADP	Adenosindiphosphat
ALI	Acute Lung Injury
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASS	Acetylsalicylsäure
ATL	Aspirin getriggertes 15-Epi-Lipoxin A4
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

C

°C	Celsius
CD14	Cluster of differentiation 14
COX-1	Cyclooxygenase 1
COX-2	Cyclooxygenase 2
CRP	C-reaktives Protein

D

DatID	Patienten zugeordnete Identifikationsnummer
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie

E

eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
-------------	-----------------------------------------

F

FGF-2	Fibroblast-derived-growth-factor 2
FPP	Farnesylpyrophosphat

G

GGPP	Geranylgeranylpyrophosphat
GTP	Guanosintriphosphat

H

HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HSP	Hitzeschockproteine

I

ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IEG	Immediate early gene
IKK	I kappa B Kinase
IL-1	Interleukin-1

INF-γ	Interferon- γ
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
ITS	Intensivstation
IQR	Interquartilbereich
K	
KI	Konfidenzintervall
KH	Krankenhaus
KHK	koronare Herzkrankheit
kPa	Kilopascal
L	
LBP	LPS-bindendes-Protein
LDL	Low Density Lipoprotein
LPS	Lipopolysaccharid
M	
m	männlich
MAPK	Mitogen-aktivierte-Proteinkinase
M-CSF	macrophage colony stimulating factor
MD-2	Myeloid Differentiation Protein-2
MHC	Major Histocompatibility Complex
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
N	
n	Anzahl
NF-κB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NO	Stickstoffmonoxid
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
O	
OR	Odds Ratio
oxLDL	oxidiertes Low Density Lipoprotein
P	
p	Signifikanzwert
PaCO₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAMP	Pathogen Associated Molecular Patterns
PaVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

PDGF	Platelet-derived-growth-factor
PI3K	Phosphoinositol-3 Kinase
PRR	Pattern Recognition Receptor
S	
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
T	
TGF-β	Transforming growth factor β
TF	Tissue Factor
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TLR	Toll-like receptor
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
TXA2	Thromboxan A2
V	
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
W	
w	weiblich

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Zusammenfassung	6
3	Einleitung	8
3.1	Sepsis	8
3.1.1	Definition der Sepsis	8
3.1.2	Inzidenz und Epidemiologie der Sepsis	9
3.1.3	Pathophysiologie der Sepsis	9
3.1.4	Gram-negative Sepsis	10
3.1.5	Gram-positive Sepsis	10
3.1.6	Sepsis und Koagulation: Die gestörte Hämostase	11
3.2	Atherosklerose – eine chronisch inflammatorische Gefäßerkrankung	12
3.3	Thrombozytenaggregationshemmer, NSAIDs und Statine - therapeutische Optionen bei Sepsis	15
3.3.1	Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs)	15
3.3.2	Die Cyclooxygenasen 1 und 2: Enzyme der Prostaglandin-Biosynthese	15
3.3.3	Die Prostaglandin-Biosynthese: Wirkungsort der NSAIDs	16
3.3.4	Klassische Thrombozytenaggregationshemmer - Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel	17
3.3.4.1	Acetylsalicylsäure (ASS)	17
3.3.4.2	Clopidogrel	18
3.3.5	Thrombozytenaggregationshemmer und Sepsis	19
3.3.6	Statine und ihre pleiotropen Effekte	20
3.3.6.1	Antiinflammatorische und immunmodulatorische Effekte	20
3.3.6.2	Antithrombotische und Endothel-schützende Effekte	21
3.3.7	Statine und Sepsis	21
4	Fragestellung und Ziele	23
5	Methoden	24
5.1	Patientenkollektiv	24
5.2	Patientenmerkmale	24
5.2.1	Allgemeine Charakterisierung	24
5.2.2	Klassifizierung des Erkrankungszustands durch den APACHE II Score	24
5.2.3	Ermittlung einer chronisch-atherosklerotischen Gefäßerkrankung nach ICD-10	24
5.2.4	Ermittlung der Medikation	25
5.3	Datenerfassung	25

5.4	Datenaufbereitung.....	26
5.4.1	Bestimmen und Extrahieren der Sepsispatienten unter Zuordnung einer Identifikationsnummer	26
5.4.2	Zuordnung einer Identifikationsnummer	26
5.4.3	Extraktion der benötigten Parameter und Erstellen einer Gesamtdatenbank in SPSS®.....	26
5.5	Statistische Analyse	27
5.6	Logistische Regression	27
6	Ergebnisse	28
6.1	Allgemeine Charakterisierung des Studienkollektivs.....	28
6.2	Der Einfluss einer chronisch-atherosklerotischen Gefäßerkrankung auf das Outcome einer Sepsis	30
6.3	Einfluss der Medikation mit ASS, Clopidogrel, NSAIDs und Statinen auf das Outcome einer Sepsis.....	32
6.4	Effekte der ASS- und Clopidogrel-Medikation auf das Outcome einer Sepsis.....	33
6.5	Effekte der ASS- und NSAID-Medikation auf das Outcome einer Sepsis.....	36
6.6	Effekte der ASS- und Statinmedikation auf das Outcome einer Sepsis.....	38
7	Diskussion.....	41
7.1	Methodendiskussion	41
7.2	Einfluss einer chronisch-atherosklerotischen Gefäßerkrankung auf das Outcome einer Sepsis	42
7.3	Einfluss von Einzel- und Kombinationsmedikationen auf die ITS- und Krankenhausmortalität.....	43
7.3.1	Effekte der Medikation von ASS auf das Outcome einer Sepsis.....	43
7.3.2	Effekte der Clopidogrel-Monotherapie.....	44
7.3.3	Effekte der NSAID-Monotherapie.....	45
7.3.4	Effekte der Kombinationsmedikationen mit ASS und einem weiteren Thrombozytenaggregationshemmer (NSAID oder Clopidogrel)	45
7.3.5	Effekte der Statinmedikation als Monotherapie und in Kombination mit ASS	47
8	Schlussfolgerung.....	50
9	Literatur.....	51
10	Anhang.....	63
10.1	Tabellarischer Anhang	63
10.2	Bisherige Veröffentlichungen der in der Dissertation aufgeführten Daten.....	65
10.3	Ehrenwörtliche Erklärung.....	66

2 Zusammenfassung

Hintergrund: Die Sepsis ist mit einer Inzidenz zwischen 51 und 300 pro 100.000 Personen, bei steigender Tendenz, eines der bedeutendsten Krankheitsbilder weltweit. Trotz größter Bemühungen in Forschung und Klinik stellt sie noch immer ein schlecht kontrollier- und behandelbares Krankheitsbild dar. Dies zeigen Mortalitätsraten zwischen 38 und 59%. Da eine Sepsis zusätzlich zum inflammatorischen Geschehen mit einer vermehrten Aktivierung von Thrombozyten und einer Störung der Hämostase assoziiert ist, rückten in der jüngeren Vergangenheit Thrombozytenaggregationshemmer, wie Clopidogrel und ASS, aber auch antiinflammatorisch wirksame Medikamente, wie Non-ASS-NSAIDs oder Statine, mit ihren pleiotropen Effekten in den Fokus des Interesses. Mehrere retrospektive und prospektive Beobachtungsstudien konnten bisher den Benefit der Thrombozytenaggregationshemmer bei der Behandlung von kritisch-kranken Patienten bestätigen. Ebenso wurde Statinen ein antiinflammatorisches Potential bestätigt. Studien mit Ibuprofen zeigten bei der Behandlung einer Sepsis keine einheitlichen Ergebnisse. Es stellte sich des Weiteren die Frage, ob Patienten mit chronisch-atherosklerotischer Gefäßerkrankung möglicherweise einen Vorteil im Rahmen einer Sepsis haben, da ihr Immunsystem durch die bestehende chronische Inflammation an veränderte Spiegel von Entzündungszellen und -mediatoren adaptiert ist und gemäßiger auf einen septischen Prozess reagiert.

Fragestellung und Ziele: Ziel dieser Arbeit war es, durch die retrospektive Analyse der Daten von 979 chirurgischen Intensivpatienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock folgende Fragen zu beantworten:

1. Haben atherosklerotische Gefäßerkrankungen als Indikation für eine Medikation mit ASS, Clopidogrel oder Statinen Einfluss auf die Mortalität?
2. Senkt eine prä- und intrahospitale Medikation mit ASS die Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock?
3. Beeinflusst eine Medikation mit Clopidogrel, Statinen oder NSAIDs parallel zu einer ASS-Therapie den Benefit von ASS?

Methoden: In einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von 979 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, welche im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2009 mehr als 48 Stunden auf den chirurgischen Intensivstationen ITS I und ITS II in der Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin des Uniklinikums Jena aufgenommen waren, ausgewertet. Um den Einfluss der Medikation mit ASS, Clopidogrel, NSAIDs und Statinen sowie den der atherosklerotischen Gefäßerkrankung auf die Intensiv- und Krankenhausmortalität zu untersuchen, wurden mehrere logistische Regressionen durchgeführt. In diese wurden bekannte Risikofaktoren

für die Mortalität bei Sepsis (männliches Geschlecht, Alter und APACHE II Score am Tag der ITS-Aufnahme zur Einschätzung des Krankheitszustands) sowie bei der Untersuchung der Medikation die Vorgeschichte atherosklerotischer Gefäßerkrankungen als weitere unabhängige Variable eingeschlossen. Zur Analyse der Interaktionen zwischen Medikamenten wurden diese jeweils als Einzel- und Kombinationsmedikation als unabhängige Variablen im Modell berücksichtigt.

Ergebnisse: Um den möglichen Einfluss von ASS, Clopidogrel, Non-ASS-NSAIDs und Statinen sowie einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung auf die Mortalität abzuschätzen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt und die bekannte Risikofaktoren Alter, männliches Geschlecht und APACHE II Score in das Modell aufgenommen. Sowohl die Medikation mit ASS als auch Atherosklerose waren mit einer verringerten Krankenhausmortalität assoziiert. Odds Ratios (OR mit 95% Konfidenzintervall) betragen 0,68 (0,48 – 0,97) bzw. 0,68 (0,50 – 0,93). Clopidogrel, Non-ASS-NSAIDs oder Statine hatten keinen signifikanten Einfluss. Um mögliche Interaktionen zwischen den verschiedenen Medikamenten zu prüfen, wurden Regressionsanalysen in Subgruppen der Patienten durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass Clopidogrel und Non-ASS-NSAIDs den Benefit von ASS auf die Mortalität aufheben und Statine den ASS-Effekt nicht verändern. Andererseits war eine Medikation mit Non-ASS-NSAIDs ohne gleichzeitige Gabe von ASS auch mit einer erniedrigten Mortalität assoziiert (OR = 0,49 (0,26 - 0,93)). Ob eine alleinige Medikation mit Clopidogrel ebenfalls die Mortalität verringert, kann aus den geringen Fallzahlen nicht abgeleitet werden.

Diskussion und Schlussfolgerung: Die vorliegenden Daten bestätigen die Hypothesen, dass atherosklerotische Gefäßerkrankungen eine Medikation mit ASS, aber auch mit Non-ASS-NSAIDs, das Mortalitätsrisiko bei Patienten schwerer Sepsis oder septischem Schock verringern. Der Benefit von ASS und Non-ASS-NSAIDs ist wahrscheinlich auf eine Hemmung der Thrombozytenaktivierung und/oder eine antiinflammatorische Wirkung zurückzuführen. Der fehlende Benefit der Kombination von ASS mit Clopidogrel oder Non-ASS-NSAIDs könnte durch additive Effekte mit erhöhtem Blutungsrisiko und/oder zu starker antiinflammatorischer Wirkung bedingt sein. Ein fehlender Benefit von Statinen bei schwerer Sepsis und septischem Schock wurde inzwischen auch durch andere Autoren berichtet.

ASS und andere NSAIDs könnten eine neue und kostengünstige therapeutische Option bei kritisch kranken Patienten darstellen. Deshalb sind prospektive Interventionsstudien dringend nötig und auch in verschiedenen Zentren in Planung.

3 Einleitung

3.1 Sepsis

3.1.1 Definition der Sepsis

Hippokrates erwähnte ca. 400 v. Chr. „ein Fieber, das verursacht wird durch eine Materie, die fault.“ So erklärte er, wie die Infektion einer Wunde auf den gesamten Körper übergreift und häufig zum Tod führt.

1914 formulierte Schottmüller die erste infektiologisch-klinische Definition der Sepsis: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“(Schottmüller, 1914)

1992 entwickelte das American College of Chest Physicians (ACCP) und die Society of Critical Care Medicine (SCCM) bei einer Konsensuskonferenz die bis heute geltende Definition des SIRS (= Systemic Inflammatory Response Syndrome bzw. systemische Entzündungsreaktion).(Bone et al., 1992a)

SIRS zeichnet sich durch mindestens zwei der folgenden vier Kriterien aus:

1. Fieber ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36,0^{\circ}\text{C}$), bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesikale Messung
2. Tachykardie mit Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
3. Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation (bestätigt durch Abnahme einer arteriellen Blutgasanalyse mit $\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{kPa}$ bzw. 33mmHg)
4. Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder $> 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild.(Levy et al., 2003, Bone et al., 1992a)

Die Diagnose einer Sepsis wird bei klinisch oder mikrobiologisch gesichertem Nachweis einer Infektion im Zusammenhang mit mindestens zwei der SIRS-Kriterien und ohne Organkomplikation gestellt. Ist eine Sepsis mit einer Organdysfunktion, einer Organhypoperfusion oder einer sepsis-induzierten Hypotension assoziiert, spricht man von einer schweren Sepsis. Die Sepsis-induzierte Hypotension kann hierbei zu einer Hypoxämie-bedingten Enzephalopathie, einer renalen

Dysfunktion mit Oligurie oder einer metabolischen Azidose führen.

Von einem septischen Schock spricht man, wenn die drei folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Entzündung
2. Nachweis eines SIRS
3. Nachweis einer arteriellen Hypotonie (systolischer Druck < 90 mmHg oder mittlerer Druck < 70 mmHg) trotz angemessener Flüssigkeitszufuhr und unter Ausschluss anderer Ursachen.(Bone et al., 1992a)

3.1.2 Inzidenz und Epidemiologie der Sepsis

Die Sepsis ist eines der bedeutendsten Krankheitsbilder weltweit. Es existieren zahlreiche Studien, die sich mit der Epidemiologie der Sepsis auseinandersetzen. Allerdings verwenden diese häufig unterschiedliche Methoden und variieren deshalb in ihren Ergebnissen. Die Inzidenz der Sepsis beträgt zwischen 51 und 300 pro 100.000 Personen pro Jahr.(Brun-Buisson et al., 1995, Angus et al., 2001, Padkin et al., 2003) Die Mortalitätsrate liegt zwischen 38 und 59%.(Finfer et al., 2004, Brun-Buisson et al., 1995) Sowohl Inzidenz als auch Mortalität steigen weltweit an.(Angus et al., 2001, Martin et al., 2003) Die Prävalenz wurde in Deutschland auf 12,4% bei Sepsis und 11% bei schwerer Sepsis inklusive septischem Schock untersucht, wobei das Auftreten unabhängig von Alter und Geschlecht war. Die Prävalenz schwerer Sepsis steigt zudem signifikant mit der Größe des Krankenhauses (kleine Kliniken 6%; große Kliniken 19,3%).(Engel et al., 2007)

3.1.3 Pathophysiologie der Sepsis

Eine Sepsis entwickelt sich zumeist durch eine bakterielle- oder Pilzinfektion. Mikroorganismen besitzen bestimmte Pathogene (z.B Zellwandbestandteile wie Lipoteichonsäure oder Endotoxin), welche zur Aktivierung des Immunsystems führen. Über primäre Mediatoren (z.B. TNF- α , Interleukine, Interferone, Chemokine) wird das humorale und zelluläre Immunsystem aktiviert und moduliert.(Janeway and Medzhitov, 2002, Bochud and Calandra, 2003) Bestimmte Signalkaskaden bewirken die Transkription von Genen und damit die Produktion weiterer Zytokine, Adhäsionsmoleküle, Chemokine und anderer Mediatoren. Außerdem können Bakterien und deren Bestandteile das Komplement und Koagulationssystem direkt aktivieren.(Calandra et al., 2002)

Das Dilemma der Sepsis besteht in der zum einen notwendigen Bekämpfung der Infektion und zum

anderen in der Problematik einer überschießenden Immunantwort. Durch die Störung der Immunhomöostase kann der Patient in einen Schockzustand gelangen, der zum Multiorganversagen (MODS) und schlimmstenfalls zum Tod führen kann.(Hotchkiss and Karl, 2003)

3.1.4 Gram-negative Sepsis

Die drei wichtigsten Erreger der gram-negativen Sepsis sind E.coli, Klebsiellen und Pseudomonas aeruginosa. Am häufigsten von gram-negativen Infektionen betroffen sind Respirationstrakt, Abdomen, Blutkreislauf (primäre Sepsis) und Urogenitaltrakt.(Bochud et al., 2001)

Die Induktion der Sepsis beginnt mit der Aktivierung von „Pattern Recognition Receptors“ (PRR) durch PAMP's (pathogen associated molecular patterns), die sich auf einer Vielzahl von Mikroorganismen befinden. Die PRR's befinden sich auf Zellen des angeborenen Immunsystems und insbesondere auf Antigen-präsentierenden Zellen. (Tsujimoto et al., 2009) Am besten wurde bis heute der Weg über den Lipopolysaccharid-Rezeptor verstanden, welcher durch die Interaktion des CD14-Rezeptors auf Monozyten und Makrophagen, TLR4 und dem MD-2 Protein entsteht.(Christiansen et al., 2012)

Lipopolysaccharid (LPS) ist ein Bestandteil der äußeren Membran gramnegativer Bakterien. Im Blut zirkulierendes LPS-bindendes-Protein (LBP) bindet LPS und bildet einen LPS-LBP-Komplex. Dieser bindet schließlich den CD14-Rezeptor auf Monozyten und Makrophagen und aktiviert so TLR4. Auf diesem Weg wird eine Signalkaskade ausgelöst, welche Transkriptionsfaktoren, wie u.a. den Nuclear-Factor-kappa-B(NF-κB) aktiviert.(Heumann and Roger, 2002) NF-κB aktiviert wiederum die Genexpression proinflammatorischer Mediatoren. Außerdem werden durch NF-κB verschiedene Entzündungszellen aktiviert und rekrutiert.(Tornatore et al., 2012) Durch diese und weitere Mechanismen kommt es zur Entwicklung, Aufrechterhaltung und Progression eines septischen Entzündungsprozesses durch gram-negative Erreger.

3.1.5 Gram-positive Sepsis

Die häufigsten Erreger der gram-positiven Sepsis sind Staphylokokken (v.a. Staph. Aureus und Koagulase-negative Staphylokokken) und Streptokokken (v.a. Strep. pyogenes, viridans streptococci und Strep. pneumoniae).(Bochud et al., 2001)

Gram-positive Erreger verursachen eine Sepsis über zwei Mechanismen. Zum einen aktivieren sie Zellen des Immunsystems durch ihre Zellwandbestandteile, z.B. über TLR2.(Bochud and Calandra, 2003, Calandra, 2001, Takeuchi et al., 1999) Zum anderen können sie Exotoxine produzieren, welche als Superantigene wirken.(Bochud and Calandra, 2003, Calandra, 2001) Superantigene (wie

z.B. Staphylokokken Enterotoxin, toxic shock syndrome toxin-1 oder Streptococcus pyogenes Exotoxine) binden MHC-Klasse-II-Moleküle und den T-Zell-Rezeptor. Hieraus resultiert die Aktivierung vieler Antigen-präsentierender Zellen und T-Zellen und wiederum die Produktion und Ausschüttung von Zytokinen.(Herman et al., 1991)

3.1.6 Sepsis und Koagulation: Die gestörte Hämostase

Eine Sepsis ist immer mit Veränderungen der Hämostase assoziiert. Diese reichen von klinisch unauffälligen Laborwertveränderungen, über die Hyperreagibilität mit erhöhtem Thromboserisiko, vor allem im mikrozirkulatorischen Bereich, zu der Ausbildung einer manifesten disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) mit der Gefahr einer lebensbedrohlichen Blutung.(Levi et al., 2010) Die Störung der Hämostase wird durch die überschießende Immunantwort der Patienten im septischen Entzündungsprozess ausgelöst. Diese Störung wird durch die massive Ausschüttung von Zytokinen, Sepsis-auslösenden Agentien (z.B. Endotoxinen) und weiteren, von Endothelzellen und mononukleäre Zellen ausgeschütteten, proinflammatorischen Mediatoren vermittelt.(Levi et al., 2003) Die gesteigerte Expression von *Tissue Factor* (TF) durch Zellen wie Monozyten/Makrophagen führt zur Aktivierung des Gerinnungssystems.(Osterud and Bjorklid, 2001) Zusätzlich dazu führt eine Herunterregulierung der physiologischen Antikoagulationsmechanismen und die Hemmung der Fibrinolyse zu einer vaskulären Ablagerung von Fibrin mit der Gefahr der mikrovaskulären Thrombenbildung und des Multiorganversagens.(Semeraro et al., 2012) Bisherige Versuche durch Substanzen wie Antithrombin III, TFPI oder aktiviertes Protein C in die Hämostase einzugreifen und ein Organversagen zu verhindern sowie die Mortalität zu senken, waren nicht oder nur in begrenztem Maße erfolgreich.(Dellinger et al., 2008, Warren et al., 2001, Minneci et al., 2006) Normalerweise werden gerinnungshemmende Vorgänge über die folgenden Wege vermittelt: durch die Hemmung des Aktivierungskomplexes aus Thrombin und Faktor Xa, durch Antithrombin und durch den *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI) sowie die proteolytische Spaltung der Cofaktoren Va und VIIIa durch aktiviertes Protein C. Während eines Sepsisgeschehens werden diese gerinnungshemmenden Vorgänge durch proinflammatorische Mediatoren und aktivierte Zellen modifiziert und herabgesetzt. Die Folge ist eine Störung des hämostatischen Gleichgewichts hin zu einem prokoagulatorischen Zustand.(Anas et al., 2010) Eine wichtige Gruppe von Vermittlern in dieser Sepsis-induzierten Gerinnungsaktivierung stellen die Endothelzellen dar. Von Zytokinen aktiviert, setzen sie diese zur Weiterführung der inflammatorischen Antwort auch selbst frei. Außerdem verfügen die Endothelzellen über Oberflächenrezeptoren und sezernieren Wachstumsfaktoren, die sowohl den Entzündungsprozess aufrechterhalten, als auch zur weiteren Aktivierung des

Gerinnungssysteme führen.(Schouten et al., 2008) Thrombozyten zählen zu den Hauptakteuren des plasmatischen Gerinnungsprozesses. Zum einen erfolgt die direkte Aktivierung der Thrombozyten im Sepsisgeschehen durch Pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMPs) (vgl. 3.1.4), wie zum Beispiel den Endotoxinen, zum anderen werden Thrombozyten indirekt durch die Entzündungsmediatoren (Zytokine, Komplementfaktoren und Akute-Phase-Proteine, wie den von-Willebrand-Faktor) aktiviert.(Kalsch et al., 2007, Levi et al., 2003) Umgekehrt sind diese an der Modulation des systemischen Inflammationsprozesses beteiligt, indem sie mit Leukozyten interagieren und selber proinflammatorische Mediatoren sezernieren.(Klinger and Jelkmann, 2002) Da Thrombozytenaggregationshemmer sowohl in Gerinnungsprozesse als auch in inflammatorische Vorgänge eingreifen und bisher einige positive Ergebnisse in Studien mit Sepsispatienten erzielt wurden, könnte der Einsatz von ASS bei der Behandlung einer Sepsis einen neuen Ansatz zur besseren Kontrolle der Hämostase darstellen.(Winning et al., 2009, Winning et al., 2010, Eisen et al., 2012) Die Beachtung der aufgezeigten Interdependenzen zwischen Hämostase und Inflammation ist entscheidend für die Entwicklung weiterer Therapieoptionen, zur Verhinderung von Multiorganversagen bei Sepsispatienten und zur Senkung der Mortalität einer Sepsis.

3.2 Atherosklerose – eine chronisch inflammatorische Gefäßerkrankung

Atherosklerose, die führende Ursache von Herzinfarkt und Schlaganfall, ist eine Erkrankung entzündlicher Genese. Experimentelle, klinische und epidemiologische Studien der vergangenen Jahre bestätigen, dass der Entzündungsprozess eine große Rolle in der Entwicklung einer Atherosklerose spielt.(Galkina and Ley, 2009) Im Rahmen der Bemühungen das kardiovaskuläre Risiko voraussagen zu können und Risikopatienten herauszufiltern, hat sich die Forschung mit der Identifikation verschiedener Biomarker beschäftigt, deren Konzentration mit der Gefahr des Auftretens eines möglicherweise tödlichen Herz-Kreislauf-Ereignisses korreliert. Die Serumkonzentrationen von CRP und Fibrinogen sowie von IL-6 und IL-18 stellen solche aussagekräftige Prädiktoren für das Auftreten tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit KHK dar.(Blankenberg et al., 2002, Pearson et al., 2003) Die dauerhaft moderate Erhöhung dieser Entzündungsmarker bei Risikopatienten unterstreicht die Parallelen zwischen Atherosklerose und sonstigen inflammatorischen Prozessen. CRP beispielsweise, welches zu den Akute-Phase-Proteinen gehört, wird im Klinikalltag auf Intensivstationen auch zur Einschätzung eines Sepsisverlaufs zu Rate gezogen. Die ständige moderate Erhöhung von CRP bei betroffenen Patienten zeigt die systemische Komponente der Atherosklerose, deren inflammatorischer Prozess multiple komplexe Vorgänge impliziert. Vergleichbar mit anderen systemischen Entzündungsprozessen (inklusive einer Sepsis) sind an der Atherogenese sowohl das unspezifische,

als auch das spezifische Immunsystem beteiligt. Das unspezifische Immunsystem ist vor allem durch Monozyten/Makrophagen, in geringerer Anzahl durch Granulozyten, Mastzellen und Natural-Killer-Zellen vertreten. Beteiligte Zellen des spezifischen Immunsystems sind überwiegend T-Zellen und wenige B-Zellen.(Hansson, 2001) Zu Beginn der Entstehung einer Atherosklerose steht die Entwicklung des sogenannten *fatty streaks*. Er besteht hauptsächlich aus der subendothelialen Ablagerung von oxLDL-haltigen Makrophagen, sogenannten Schaumzellen und eingewanderten T-Zellen.(Falk, 2006) Hypercholesterinämie und Hypertonie sowie weitere Risikofaktoren der Atherosklerose induzieren die endotheliale Dysfunktion und Aktivierung im Gefäß.(Mudau et al., 2012) Durch erhöhte Plasmaspiegel von VLDL und LDL kommt es zur Ablagerung in der Extrazellulärmatrix des Gefäßes und dort zur enzymatischen oder nicht-enzymatische Umwandlung von LDL in oxidiertes LDL.(Leitinger, 2003) Die Folge ist eine erhöhte Gefäßpermeabilität und die Expression verschiedener Leukozyten-Adhäsionsmoleküle, wie z.B. VCAM-1.(Huo and Ley, 2001) Diese rekrutieren verschiedene Klassen von Leukozyten (speziell Monozyten und T-Lymphozyten). Zudem haften auch Plättchen durch diese Adhäsionsmoleküle an das vorgeschädigte Epithel.(Drouet et al., 2010) Chemokine verursachen einen chemotaktischen Stimulus, welcher die Leukozyten dazu veranlasst in die Intima einzuwandern.(Boring et al., 1998) Durch die Stimulation mit M-CSF (*macrophage colony stimulating factor*), einem von der entzündlichen Intima produzierten Wachstumsfaktor, entwickeln sich die eingewanderten Monozyten zu Makrophagen. Diese bilden *Pattern-Recognition-Receptors* wie den *Scavenger-Rezeptor* und TLR-4.(Hansson et al., 2002) Über den *Scavenger-Rezeptor* nehmen die Makrophagen modifizierte Lipoproteine auf, speichern diese im Zytoplasma und entwickeln sich zu sogenannten Schaumzellen.(Ashraf and Gupta, 2011) Die Makrophagen proliferieren in der Intima und erhalten den inflammatorischen Prozess durch die Produktion von verschiedenen Wachstumsfaktoren z.B. dem *Tissue Factor* (TF) oder Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und proinflammatorischen Zytokinen aufrecht.(Libby et al., 2010) Wachstumsfaktoren, wie Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), können die Extrazellulärmatrix des Gefäßes proteolytisch beschädigen. Dies kann zur Instabilität des Plaques führen und das Risiko für eine Plaqueruptur und Thrombose erhöhen.(Chow et al., 2007) Außer den sich aus Monozyten differenzierenden Makrophagen spielt eine weitere Leukozytenuntergruppe eine große Rolle in der Entwicklung einer Atherosklerose: Die T-Lymphozyten. T-Zellen werden, wie die Monozyten, in Begleitung von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen rekrutiert und wandern in die Intima ein. Dort werden ihnen verschiedene Antigene, wie z.B. oxidiertes LDL (oxLDL) oder Hitzeschockproteine (HSPs), auf dendritischen Zellen oder via MHC-II-Molekülen auf Makrophagen präsentiert.(Hansson, 2009) Ein ähnlicher Mechanismus zeigt sich bei der Entwicklung einer Sepsis. MHC-II-Moleküle präsentieren Exotoxine gram-positiver Erreger und bewirken so die Aktivierung Antigen-präsentierender Zellen und T-Zellen und wiederum die

Produktion und Ausschüttung von Zytokinen (vgl. 3.1.5). (Bochud and Calandra, 2003, Calandra, 2001, Herman et al., 1991) Bei der Atherogenese werden durch die Bindung der präsentierten Antigene an spezielle Antigenrezeptoren und an sogenannten Corezeptoren naive T-Zelle aktiviert und zur klonalen Expansion und weiteren Differenzierung angeregt.(Gotsman et al., 2008) Je nachdem welchen Antigenrezeptor die T-Zellen tragen und wie die Antigene präsentiert werden, kommt es zur Differenzierung in T1- oder T2-Helferzellen oder regulatorische T-Zellen.(Libby, 2002) Die in der Atherogenese vorherrschenden T-Zellen sind die T1-Helferzellen. Sie sezernieren proinflammatorische Zytokine wie $\text{INF-}\gamma$ und $\text{TNF-}\alpha$ und können ihrerseits die Aktivierung von Makrophagen und Endothelzellen induzieren. T2-Helferzellen sezernieren IL-4, IL-5 und IL-13 und regulieren so eosinophile Entzündungsreaktionen. Die regulatorischen T-Zellen dagegen hemmen proinflammatorische Aktivitäten anderer Immunzellen.(Wigren et al., 2012) Durch die ständige Aufrechterhaltung der Inflammationsreaktion durch aktiviertes, dysfunktionales Endothel und multiple Entzündungszellen kann sich aus dem *fatty streak* eine sogenannte *Advanced Lesion* entwickeln. Im fortgeschrittenen Stadium des *fatty streaks* führt die Ausschüttung von PDGF (Platelet-derived-growth-factor), FGF-2 (Fibroblast-derived-growth-factor) und TGF- β (Transforming-growth-factor β) zur Einwanderung glatter Gefäßmuskelzellen in die Intima. Im Stadium der *Advanced Lesion* kommt es zur Progression der Akkumulation subendothelialer Makrophagen, der Entwicklung einer fibrösen Kappe und der Formation eines nekrotischen Kerns im Innern des fortgeschrittenen Atheroms.(Ross, 1999) Die weitere Größenzunahme des Atheroms kann nun zu einer Einengung des Gefäßlumens und so zur Minderperfusion lebenswichtiger Organe führen. Eine zweite gefürchtete Komplikation der Atherosklerose ist die Destabilisierung und Ruptur der fibrösen Kappe des fortgeschrittenen, atheromatösen Plaques.(Insull, 2009) Eine Verletzung der fibrösen Kappe ist die häufigste Ursache für einen thrombotischen Verschluss.(Libby and Aikawa, 2002) Ihre Ruptur hat den Kontakt von Koagulationsfaktoren mit dem Lipidkern des Plaques zur Folge.(Sakakura et al., 2013) Der von Makrophagen produzierte prothrombotische *Tissue Factor* triggert die Entstehung eines Thrombus. (Hansson and Libby, 2006) Die Plaqueruptur führt zur Aktivierung von Thrombozyten durch Matrixproteine, wie Kollagen. Es kommt zur Plättchenaggregation.(Jennings, 2009) Das weitere Thrombuswachstum kann im Folgenden zu ischämischen Komplikationen führen. Thrombozyten spielen nicht nur im Endstadium der Atherosklerose eine Rolle, sie sind auch an der Initiation und Progression der Atherosklerose beteiligt. Durch die Interaktion mit Endothelzellen und Leukozyten sowie durch die Sezernierung verschiedener Mediatoren tragen sie ständig zur Aufrechterhaltung und Weiterentwicklung des Inflammationsprozesses bei.(Li, 2013) In der Atherogenese zeigen Thrombozyten somit ein ähnliches inflammatorisches Potenzial wie im Verlauf einer Sepsis (vgl. 3.1.6). All diese Vorgänge, die Beteiligung von multiplen klassischen Entzündungszellen, Thrombozyten und den

verschiedensten Entzündungsmediatoren sowie die ständige Präsenz von Entzündungsmarkern im Serum identifizieren die Atherosklerose als chronische, systemische, moderate Inflammation, welche durchaus Parallelen zu septischen Entzündungsprozessen besitzt. Patienten die von dieser langsam, aber kontinuierlich voranschreitenden und lange klinisch stumm bleibenden Erkrankung betroffen sind, sind dauerhaft erhöhten Spiegel von Entzündungszellen und Entzündungsmediatoren ausgesetzt. Ihr Immunsystem ist ständig moderat aktiviert.

3.3 Thrombozytenaggregationshemmer, NSAIDs und Statine - therapeutische Optionen bei Sepsis

3.3.1 Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs)

Gegenwärtig gehören nichtselektive NSAIDs, wie ASS, Diclofenac, Ibuprofen und Indomethacin, zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln unserer Zeit. Durch ihre antiinflammatorischen, analgetischen und antipyretischen Effekte verfügen sie über ein sehr breites Anwendungsspektrum. (Rainsford, 2007) Nicht-ASS NSAIDs werden vor allem zur Behandlung akuter und chronischer Schmerzen, speziell im Bereich von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und aufgrund ihrer antipyretischen Wirkung zur Fiebersenkung eingesetzt. (Hochberg et al., 2012, Guindon et al., 2007, Lee et al., 2012) ASS hingegen spielt eine große Rolle als Low-Dose-Medikament im Bereich der Primär- und Sekundärprävention vaskulärer Erkrankungen. (Casado-Arroyo et al., 2012) Dabei wird ihre Hauptwirkung über die Hemmung der Cyclooxygenase 1 und 2 und die dadurch verminderte Prostaglandin-Biosynthese vermittelt. (Ricciotti and FitzGerald, 2011)

3.3.2 Die Cyclooxygenasen 1 und 2: Enzyme der Prostaglandin-Biosynthese

Die Cyclooxygenase ist das Schlüsselenzym der Prostanoid-Biosynthese. Sie kommt in mindestens zwei verschiedenen Isoformen in menschlichen Körperzellen vor: Als Cyclooxygenase 1 (COX-1) und 2 (COX-2). (Santovito et al., 2009) Die beiden Isoenzyme unterscheiden sich in ihrem Aminosäureaufbau, besitzen aber strukturell gleiche aktive Zentren, welche als Substratbindungsstellen und Ansatzpunkte für die Wirkung der NSAIDs fungieren. (Smith et al., 2000) Beide Isoformen der Cyclooxygenase sind membranständige Enzyme des endoplasmatischen Retikulums. (Otto and Smith, 1994) Die Cyclooxygenase-1 ist weit verbreitet, ihr Gen wird in den betreffenden Zellen konstitutiv exprimiert. (Zidar et al., 2009) Das Cyclooxygenase-2-Gen hingegen tritt hauptsächlich als ein sogenanntes *Immediate early gene* (IEG) in Erscheinung. Seine Expression wird durch die Stimulation der Zellen mit verschiedenen proinflammatorischen und proliferativen Mediatoren, wie z.B. Lipopolysacchariden (LPS), Interleukin-1 (IL-1) oder

Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), aktiviert. In Gehirn, Niere und weiblichem Reproduktionstrakt wird das COX-2-Gen dagegen auch konstitutiv exprimiert.(Botting, 2006) Ihre unterschiedliche Genexpression ist ein Hinweis auf die verschiedenen Aufgaben der beiden Cyclooxygenasen. Die COX-1 ist hauptsächlich für die Produktion von Prostaglandinen verantwortlich, die für die Aufrechterhaltung der Homöostase erforderlich sind. Zum Beispiel haben die von der COX-1 produzierten Prostaglandine, Prostaglandin E₂ und Prostacyclin, einen zytoprotektiven Effekt auf die Mukosa des Gastrointestinaltrakts. Sie hemmen die Magensäuresekretion und stimulieren die Schleimsekretion. Im Gegensatz zur COX-1, die überwiegend mit physiologischen Prozessen assoziiert wird, wird die COX-2 vorwiegend mit pathophysiologischen Prozessen in Verbindung gebracht. Sie spielt eine wichtige Rolle bei Entzündungsgeschehen, wie Atherosklerose und Sepsis, aber auch in der Tumorgenese.(Rouzer and Marnett, 2009)

3.3.3 Die Prostaglandin-Biosynthese: Wirkungsort der NSAIDs

Arachidonsäure, eine vierfach ungesättigte Fettsäure, ist in veresterter Form als Lipidbestandteil in Zellmembranen zu finden und die Ausgangssubstanz der Prostaglandinsynthese. Die Freisetzung von Arachidonsäure aus der Phospholipidmembran wird durch die sekretorische oder zytoplasmatische Phospholipase katalysiert.(Smyth et al., 2009) In den folgenden zwei Cyclooxygenase-abhängigen Schritten wird die freigesetzte Arachidonsäure daraufhin in Prostaglandin G₂ umgewandelt. Mittels ihrer Peroxidase-Aktivität reduziert die COX außerdem Prostaglandin G₂ zu Prostaglandin H₂. Prostaglandin H₂ wird dann von verschiedenen zellspezifischen Isomerasen und Synthasen in fünf verschiedene biologisch aktive Prostaglandine umgewandelt: Prostaglandin D₂, Prostaglandin E₂, Prostaglandin F_{2 α} , Prostacyclin und Thromboxan A₂.(Bos et al., 2004) Diese Stoffe bewirken über die Aktivierung eines prostanoiden G-Protein-gekoppelten Rezeptors die weitere Signaltransduktion. (Smith et al., 2000) Prostaglandine sind an multiplen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen beteiligt. Prostaglandin E₂ spielt beispielsweise eine große Rolle bei der Initiation und Progression von Inflammations- und Schmerzprozessen, während Thromboxan A₂ durch die Aktivierung von Thrombozyten an der Thrombozytenaggregation beteiligt ist und prothrombotische Eigenschaften hat. (Kalinski, 2012, Kawabata, 2011, Nakahata, 2008)

Aspirin, Diclofenac, Ibuprofen und Indomethacin greifen über die Hemmung der Cyclooxygenase-1 und Cyclooxygenase-2 in die Prostaglandin-Biosynthese ein.(Rao and Knaus, 2008) Sie hemmen die Cyclooxygenaseaktivität, indem sie der Arachidonsäure den Zugang zur Substratbindungsstelle und damit zum aktiven Zentrum des Enzyms versperren.(Bertolini et al., 2001) Während der Interaktion der NSAIDs mit der Cyclooxygenase kommt es zur Ausbildung verschiedenartiger

Bindungsmodi zwischen Enzym und Wirkstoff:

(a) zur schnellen reversiblen Bindung (z.B. Ibuprofen)

(b) zur schnellen, reversiblen Bindung mit geringer Affinität zum aktiven Zentrum, gefolgt von einer zeitabhängigen, langsamen reversiblen Bindung mit höherer Affinität (z.B. Indomethacin, Diclofenac) (Laneuville et al., 1994)

(c) zur schnellen, reversiblen Bindung mit kovalenter Modifikation des Enzyms (z.B. ASS). (Rao and Knaus, 2008)

Das Ergebnis ist in jedem Fall die Hemmung der Cyclooxygenaseaktivität und der Prostanoidsynthese. Dadurch kommt es zur Unterbrechung proinflammatorischer und schmerzvermittelnder Signalwege und zur Ausbildung ihrer antithrombotischen Wirkung. (Bertolini et al., 2001)

3.3.4 Klassische Thrombozytenaggregationshemmer - Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel

3.3.4.1 Acetylsalicylsäure (ASS)

ASS vermittelt seinen vorrangig antithrombotischen Effekt durch die Hemmung der Cyclooxygenase durch irreversible Acetylierung eines Serinbausteins. Im Fall der COX-1 betrifft dies den Serinbaustein 530, im Fall der COX-2 den Serinbaustein 516. ASS hemmt dabei die COX-1 mit einer 50- bis 100-fach höheren Affinität im Vergleich zur COX-2. (Shahid et al., 2013) Die Acetylierung führt zu einer irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenaseaktivität. (Vane and Botting, 2003) Aufgrund der fehlenden Fähigkeit der Thrombozyten zur Regeneration der Cyclooxygenase hält die ASS-Wirkung für die gesamte Lebensdauer des Thrombozyten (ca. 10 Tage) an. Die antithrombotischen Effekte von ASS resultieren hauptsächlich aus der verminderten Produktion von Thromboxan A₂ (TXA₂). Dadurch entfällt die TXA₂-abhängige Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktion. (Eikelboom et al., 2012) Die Hemmung der COX-1 abhängigen Thrombozytenfunktion kann bereits durch tägliche Gabe von Low-Dose-ASS (Dosen zwischen 75 und 100 mg) erreicht werden. Dagegen verlangt die Hemmung COX 2-abhängiger teils pathophysiologischer Prozesse (z.B. Hyperalgesie und Inflammation) eine High-Dose-ASS-Medikation (Einzeldosen über 650 mg sowie Tagesdosen von 3000 bis 5000 mg) und die Anwendung kürzerer Dosisintervalle. (Patrono et al., 2008) Antithrombotische Effekte entstehen ab einer Tagesdosis von ca. 100 mg ASS, analgetische und antipyretische ab Dosen von 500 mg täglich. Antiphlogistische/Antirheumatische Wirkungen erfordern bis zu 5000 mg pro Tag. (Karow Thomas, 2012) Neben dem antithrombotischen Effekt vermittelt ASS seinen potentiellen antiinflammatorischen Benefit im Sepsisgeschehen (neben der Hemmung der Prostaglandin-

Synthese) durch das Aspirin getriggerte 15-Epi-Lipoxin A4 (ATL). Die Acetylierung der Cyclooxygenase 2 fördert die Entstehung von 15R-Hydroxyeicosatetraensäure (15R-HETE) aus Arachidonsäure und führt zur Produktion von 15-Epi-Lipoxin A4.(Romano, 2010) Dabei verfügt ATL über ähnliche Eigenschaften wie Lipoxin A4. Aspirin getriggertes Lipoxin modifiziert die Aktivitäten von Lymphozyten, Makrophagen und Neutrophilen und kann die Apoptose dieser Zellen vermitteln. Diese Mechanismen werden zum Teil über die ATL-bedingte, gesteigerte Ausschüttung von Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt.(Paul-Clark et al., 2004) Es kommt zur Reduktion proinflammatorischer Zytokine und verschiedener Wachstumsfaktoren. Damit hat ATL antiinflammatorische und die Sepsiskaskade-beendende Eigenschaften.(Chiang et al., 2005) Ein weiterer Mechanismus durch den ASS einen positiven Einfluss auf die Entwicklung einer Sepsis haben könnte, ist über die Verhinderung der Aktivierung des Nuklear Faktor kappa B(NF-κB) durch Hemmung eines bestimmten Kinasekomplexes (IKK).(Yin et al., 1998) Allerdings werden zur Hemmung des Nuklear Faktor kappa B (NF-κB) höhere Dosen von ASS benötigt.(Takada et al., 2004) Die ATL-vermittelte Wirkung erfolgt hingegen schon bei niedrig dosierter ASS-Gabe. (Morris et al., 2009)

3.3.4.2 Clopidogrel

Clopidogrel allein oder in Kombination mit Aspirin ist ein etabliertes Medikament in der Behandlung und Prävention von Patienten mit akutem Koronarsyndrom, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder PaVK.(Close, 2011) Clopidogrel ist ein inaktives Prodrug, welches durch intestinale Aufnahme und Biotransformation in der Leber, Cytochrom-P450-abhängig, zu einem aktiven Metaboliten umgewandelt wird.(Lerner et al., 2000) Es gehört zur Wirkstoffklasse der Thrombozytenaggregationshemmer und zur Gruppe der Thienopyridine. Durch die Blockade des P2Y₁₂-Rezeptors, verhindert es die Bindung von ADP und die Expression des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptors. Clopidogrel hemmt so die ADP-abhängige Ausschüttung von Granula durch Thrombozyten, verhindert die prokoagulatorische Veränderung der Thrombozytenoberfläche und hemmt die Expression von P-Selektin und letztendlich die Thrombozytenaggregation.(Bailey et al., 2011, Becker and Gurbel, 2010) Neben Clopidogrel werden seit einigen Jahren neue P2Y₁₂-Antagonisten zur Thrombozytenaggregationshemmung eingesetzt: Ticagrelor und Prasugrel. Aufgrund der deutlich höheren Kosten werden sie nicht als Routinemedikament, sondern nur in besonderen Fällen eingesetzt. Laut aktueller Studienlage haben sie den Vorteil, dass bis dato keine gravierenden Medikamenteninteraktionen bekannt sind und keine Medikamentenresistenz gegen sie besteht.(Mahla et al., 2012)

3.3.5 Thrombozytenaggregationshemmer und Sepsis

ASS, NSAIDs und Clopidogrel gehören zur Wirkstoffklasse der Thrombozytenaggregationshemmer. ASS ist aufgrund seiner potenten präventiven Eigenschaften eines der weltweit verbreitetsten Medikamente.(Redberg et al., 2009) Dabei wird es häufig auch in Kombination mit Clopidogrel zur dualen Plättchenhemmung zum Beispiel nach Stentimplantation verabreicht.(Wright et al., 2011) NSAIDs spielen vor allem in der Behandlung von chronischen Schmerzen und chronisch-inflammatorischen Erkrankungen, speziell im Bereich des rheumatischen Formenkreises eine Rolle.

Die Störung des hämostatischen Gleichgewichts im Verlauf einer Sepsis haben diese Medikamente zu interessanten Wirkstoffen im Bereich der Sepsisbehandlung werden lassen und zu ihrer Untersuchung in mehreren klinischen Studien geführt.

Mehrere jüngste Beobachtungsstudien haben einen potentiellen Benefit von Low-Dose-ASS bei der Behandlung einer Sepsis bestätigt. Eine 2009 veröffentlichte multizentrische Fall-Kontrollstudie widerlegte Befürchtungen, dass die Behandlung mit Low-Dose-ASS oder NSAIDs möglicherweise das Entstehen einer Sepsis begünstigen könnte.(Legras et al., 2009) Winning et al. zeigten, dass die Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern (Low-Dose-ASS, Clopidogrel) im Rahmen der Sekundärprävention von chronisch atherosklerotischen Gefäßerkrankungen zu einer Mortalitätssenkung bei Sepsispatienten führen kann.(Winning et al., 2010) Eine weitere Studie zeigte eine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, welche zur Sekundärprävention von kardiovaskulären, zerebrovaskulären und peripheren arteriellen Erkrankungen eine Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern (ASS, Clopidogrel, Ticlopidin) erhielten.(Winning et al., 2009) Eine große retrospektive Kohortenstudie bestätigte eine signifikante Mortalitätssenkung bei SIRS- oder Sepsispatienten, welche eine Behandlung mit Low-Dose-ASS erhielten.(Eisen et al., 2012) Damit spielt die Medikation mit Low-Dose-ASS, neben ihrem Einsatz in der Primär- und Sekundärprävention vaskulärer Erkrankungen, möglicherweise auch in der Behandlung einer Sepsis eine besondere Rolle.

In weiteren klinischen Studien wurde der Einfluss von Non-ASS-NSAIDs auf Entzündungsgeschehen wie SIRS und Sepsis untersucht. Nach der ersten kleineren Pilotstudie zur Untersuchung des Einflusses von NSAIDs auf eine Sepsis durch Haupt et al. in 1991, führte Bernard et al. eine größere randomisierte Doppelblindstudie mit 455 Sepsispatienten unter i.v. Gabe von Ibuprofen durch.(Haupt et al., 1991, Bernard et al., 1997) Diese zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Ibuprofen- und der Placebo-Gruppe in der 30-Tage-Überlebensrate, jedoch eine absolute Mortalitätsreduktion in der Ibuprofen-Gruppe. (Bernard et al., 1997)

3.3.6 Statine und ihre pleiotropen Effekte

3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase Inhibitoren oder Statine führen über die Hemmung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes der Cholesterinbiosynthese zu einer Senkung des Cholesterinspiegels. Außerdem führt diese Hemmung zu einer vermehrten Expression von LDL-Rezeptoren in den Hepatozyten und zur Aufnahme von LDL-Cholesterin in die Zellen und damit zur weiteren Senkung des Cholesterins im Plasma (Jain and Ridker, 2005, Istvan, 2002, Goldstein and Brown, 1990). Durch Bindung der Statine an das aktive Zentrum der HMG-CoA-Reduktase, verhindern sie die Transformation des Enzyms in den Substrat-Produkt-Übergangszustand und somit die Umwandlung von HMG-CoA in Mevalonat. (Zhou and Liao, 2010, Istvan and Deisenhofer, 2001, Liao and Laufs, 2005) Neben der Beeinflussung des Cholesterinstoffwechsels können Statine die Synthese von wichtigen Isoprenoid-Zwischenprodukten, wie zum Beispiel Farnesyl- (FPP) und Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP), hemmen. Die Aufgabe dieser Intermediärprodukte ist unter anderem die Aktivierung von kleinen GTP-bindenden Proteinen, wie z.B. Ras, Roc und Rho. (Zhou and Liao, 2010, Van Aelst and D'Souza-Schorey, 1997, De Loecker and Preiser, 2012) Im aktivierten Zustand bewirken diese Proteine eine Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren. Die Hemmung dieser Mechanismen durch Statine führt zu ihren sogenannten „pleiotropen Effekten“. (Liao and Laufs, 2005, Takemoto and Liao, 2001, Blanco-Colio et al., 2003) Diese umfassen antiinflammatorische und immunmodulatorische, antioxidative, antithrombotische und Endothel-schützende Effekte und die Aktivierung von Vitamin D. (Liao and Laufs, 2005, De Loecker and Preiser, 2012)

3.3.6.1 Antiinflammatorische und immunmodulatorische Effekte

Die Hemmung der kleinen GTP-bindenden Proteine durch Statine (s.o.) führt zu einer verminderten intrazellulären, inflammatorischen Signaltransduktion und somit zu einer verminderten Aktivierung von Nuklear Faktor kappa B (NF- κ B), der Mitogen-aktivierten-Proteinkinase (MAPK) und des Phosphoinositol-3 Kinase (PI3K) Systems. (Terblanche et al., 2007) Dadurch erfolgt eine partielle Hemmung der Expression von Zytokinen, Akute-Phase-Proteinen, Chemokinen, Adhäsionsmolekülen und Enzymen. Über die verminderte Produktion von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen wird außerdem die Leukozytenfunktion, z.B. mittels Hemmung des MHC-II-Komplexes auf Antigen-präsentierenden Zellen, moduliert. (Ghittoni et al., 2006) Außerdem kommt es zu einer Reduktion der Aktivierung und Expression des Toll-like-Receptor-4 (TLR4). (Calisto et al., 2010)

3.3.6.2 Antithrombotische und Endothel-schützende Effekte

Im Fokus der Wirkung von Statinen im vaskulären Bereich standen in den letzten Jahren vor allem die Lipid-senkenden Eigenschaften der Statine und ihr effektiver Einsatz zur primären und sekundären Prävention kardiovaskulärer Ereignisse.(Redberg et al., 2009) Allerdings verfügen Statine über zusätzliche Mechanismen antithrombotisch und Endothel-schützend zu wirken. Zum Beispiel bewirken sie eine Abnahme der Plättchenaktivität, eine Zunahme des gewebespezifischen Plasminogenaktivators und eine Abnahme seiner Inhibitoren. Zusätzlich kommt es zu einer Steigerung der Expression von Thrombomodulin, einem wichtigen Cofaktor zur Aktivierung von Protein C.(De Loecker and Preiser, 2012, Shi et al., 2003) Außerdem wird durch die Hemmung der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) eine überschießende Vasodilation und damit ein ungewollter Widerstands- und Flüssigkeitsverlust im Gefäßsystem verhindert. (Huang et al., 2003, Giusti-Paiva et al., 2004) Andererseits wird die ausreichende Verfügbarkeit von NO durch die Hochregulation der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) sichergestellt.(Laufs et al., 1998)

3.3.7 Statine und Sepsis

Ähnlich wie ASS werden Statine zur Primär- und Sekundärprävention von vaskulären Erkrankungen v.a. atherosklerotischen Ursprungs eingesetzt.(Vreecer et al., 2003) Da die Sepsis, genauso wie die Atherosklerose, eine inflammatorische Erkrankung ist, haben sich in den vergangenen Jahren mehrere klinische Studien mit einem eventuellen Benefit von Statinen zur Verbesserung der Behandlung einer Sepsis auseinandergesetzt. In einer Metaanalyse wurden insgesamt 20 Studien untersucht. 15 Studien zeigten eine Abnahme der Sepsismortalität unter der Behandlung mit Statinen, vier Studien bestätigten diesen Trend ohne statistische Signifikanz. Nur eine Studie zeigte eine gesteigerte Mortalitätsrate.(Janda et al., 2010) Allerdings besteht bei mehreren der mit einbezogenen Studien die Gefahr eines *Indication Bias* und eines Healthy-User-Effekts, welche eventuell zu einer verbesserten Mortalitätsrate geführt haben könnten. Eine neuere Studie, welche besonderen Wert auf die Minimierung der Bias legte, konnte den protektiven Effekt von Statinen bei Sepsis nicht bestätigen.(Yende et al., 2011) Eine weitere randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie ergab keinen Einfluss einer bereits bestehenden und innerklinisch fortgeführten Medikation mit Statinen auf den Verlauf einer Sepsis.(Kruger et al., 2011) Eine kürzlich veröffentlichte, multizentrische randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-II-Doppelblindstudie ergab eine tendenziellen Benefit bei Fortführung der vorbestehenden Statinmedikation auf das

Outcome einer Sepsis.(Kruger et al., 2013)

Aktuell befassen sich die randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie, SIMSEPT, sowie drei weitere laufende Phase-II-Studien mit der Rolle von Statinen bei der Behandlung einer Sepsis um eine eindeutige Aussage über ihren Einfluss treffen zu können.(De Loecker and Preiser, 2012)

4 Fragestellung und Ziele

Die Behandlung einer Sepsis stellt die Medizin bis heute vor ungelöste Probleme. Einige Versuche, mit Substanzen wie Antithrombin III, TFPI oder aktiviertes Protein C in die Hämostase einzugreifen und besser zu kontrollieren, sind bisher wenig erfolgreich verlaufen. Einen neuen, vielversprechenden Ansatz stellt die Therapie mit klassischen Thrombozytenaggregationshemmern (ASS und Clopidogrel) dar, deren Benefit in einigen Studien bereits gezeigt werden konnte. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob ASS und Clopidogrel zu einer Mortalitätsenkung bei Sepsispatienten führt. Des Weiteren wurde in dieser Studie untersucht, ob die Therapie mit NSAIDs oder Statinen möglicherweise zur Prognoseverbesserung einer Sepsis beiträgt.

Ziel der vorliegenden Studie war die Prüfung folgender Hypothesen:

1. Eine prä- und intrahospitale Medikation mit ASS senkt die Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis.
2. Eine Medikation mit Clopidogrel, Statinen oder NSAIDs parallel zu einer ASS-Therapie beeinflusst den Benefit von ASS.
3. Atherosklerotische Gefäßerkrankungen als Indikation für eine Medikation mit ASS, Clopidogrel oder Statinen haben selbst Einfluss auf die Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis.

Zur Prüfung der Hypothesen wurden die Daten von 979 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock der chirurgischen Intensivstationen des Universitätsklinikums Jena retrospektiv analysiert.

5 Methoden

5.1 Patientenkollektiv

Es wurden die Daten von 979 Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock definiert nach den Kriterien der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz 1992 erfasst.(Bone et al., 1992a) Die Untersuchung umfasste den Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2009. Eingeschlossen waren alle Patienten, die zu diesem Zeitraum länger als 48 Stunden auf den chirurgischen Intensivstationen ITS I und ITS II in der Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin des Uniklinikums Jena aufgenommen waren. Die Datenerfassung eines Patienten wurde entweder mit dessen Verlegung, der Entlassung oder mit dessen Versterben abgeschlossen.

5.2 Patientenmerkmale

5.2.1 Allgemeine Charakterisierung

Zunächst wurde die Basischarakterisierung mit der Beschreibung von Alter, Geschlecht, Liegezeit und Outcome des Patienten vorgenommen. Die Bestimmung des Outcomes erfolgte anhand einer Tabelle, welche die Verlegung auf Normalstation, die Entlassung oder den Tod des Patienten angab. Alle Parameter wurden durch eine Anfrage an das Patienten-Daten-Management-System COPRA® bestimmt und in Form von SPSS-Tabellen von Herrn Dr. Björn Kabisch zur Verfügung gestellt.

5.2.2 Klassifizierung des Erkrankungszustands durch den APACHE II Score

Zur näheren Einschätzung der Organfunktionen und des Erkrankungszustands wurde der APACHE II Score während der gesamten Liegezeit registriert.(Knaus et al., 1985) In der weiteren Untersuchung wurde jeweils der APACHE II Score am Aufnahmetag auf ITS verwendet. Für Gruppenvergleiche wurde der Median berechnet.

5.2.3 Ermittlung einer chronisch-atherosklerotischen Gefäßerkrankung nach ICD-10

Ein wesentlicher Bestandteil der Arbeit war die Zuordnung der Patienten zu der Gruppe mit oder ohne chronisch-atherosklerotische Gefäßerkrankung. Dazu wurden zunächst die Erkrankungen festgelegt, welche per Definition als chronisch-atherosklerotische Gefäßerkrankung verstanden wurden. Dazu wurde das ICD-10 Code Verzeichnis zu Rate gezogen. In die Arbeit als Patienten mit

chronisch-atherosklerotischer Gefäßerkrankung eingeschlossen waren alle, die in ihren Diagnosen eine der im Folgenden aufgezählten Krankheiten aufwiesen:

- Ischämische Herzerkrankungen (ICD-10 Code: I20.- bis I25.-)
- Zerebrovaskuläre Krankheiten (ICD-10 Code: I60.- bis 69.-)
- Atherosklerose (ICD-10 Code: I70.-)

5.2.4 Ermittlung der Medikation

Durch eine weitere Anfrage an COPRA® über das Klinische Rechenzentrum wurde eine Medikamentenliste erstellt, welche Auskunft über die Medikation mit Low-Dose-ASS (\leq 300mg/Tag), NSAIDs, Clopidogrel und Statinen gab. Im Einzelnen wurden die Medikamente:

- ASS (mg)
- Clopidogrel (mg)
- Ibuprofen (mg)
- Diclofenac (mg)
- Indomethacin (mg)
- Statine (mg)

in die Untersuchung mit einbezogen.

Im Folgenden werden die Medikamente Ibuprofen, Diclofenac und Indomethacin zu den NSAIDs gezählt.

5.3 Datenerfassung

Die zur Verfügung stehenden Daten wurden von den Studienschwestern der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin in COPRA®, dem elektronischen Patienten-Daten-Management-System des Universitätsklinikums Jena dokumentiert. Außerdem wurden Studiendatenbanken vom Klinischen Rechenzentrum bzw. der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin genutzt. Die Daten wurden zunächst aus dem Gesamtdatensatz von COPRA® und aus den Studiendatenbanken herausgefiltert, überprüft und in Form von Excel®- bzw. SPSS®-

Tabellen gesammelt, welche zur weiteren Verarbeitung ausgewählt wurden.

5.4 Datenaufbereitung

5.4.1 Bestimmen und Extrahieren der Sepsispatienten unter Zuordnung einer Identifikationsnummer

Zu Beginn stand unter anderem eine Patientenliste mit allen im Untersuchungszeitraum aufgenommenen Intensivpatienten und ihren während der gesamten ITS-Liegedauer aufgezeichneten Diagnosen zur Verfügung. Diese Liste wurde während der täglichen Arbeit auf Intensivstation von den Studienschwestern und Ärzten erstellt. Die Diagnosestellung „schwere Sepsis“ bzw. „septischer Schock“ erfolgte anhand der Kriterien der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz von 1992.(Bone et al., 1992b) Aus diesem Intensivpatientenkollektiv wurde nun eine Liste der Patienten mit der Diagnose „schwere Sepsis“ bzw. „septischer Schock“ angelegt. Die Diagnosen waren schriftlich sowie als ICD-10 Code verschlüsselt angegeben. Mittels einer vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information zur Verfügung gestellten Excel-Tabelle der ICD-10 Diagnosen wurden nun die Patienten mit der Diagnose Sepsis bzw. septischer Schock unter Verwendung von Microsoft Excel® aus dem Gesamtkollektiv extrahiert.

5.4.2 Zuordnung einer Identifikationsnummer

Zur weiteren Bearbeitung wurden die Patienten anonymisiert. Doppelnennungen wurden überarbeitet und korrigiert. Jedem Patienten wurde eine Identifikationsnummer (DatID) zugeordnet. Die dazu benötigten Daten wurden aus den bereits zur Verfügung gestellten Tabellen und dem elektronischen Patienten-Daten-Management-System COPRA® entnommen.

Die weitere Bearbeitung der Untersuchung erfolgte ausschließlich über die dem Patienten zugeordnete DatID.

5.4.3 Extraktion der benötigten Parameter und Erstellen einer Gesamtdatenbank in SPSS®

Aus einer Vielzahl von den auf Intensivstation erfassten Parametern wurden die für diese Untersuchung relevanten Patientenmerkmale extrahiert. Alle Parameter lagen in Form von Excel®- und SPSS®-Tabellen vor, die vom Klinischen Rechenzentrum bzw. der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin zur Verfügung gestellt wurden. Die extrahierten Parameter wurden dann in einer Gesamtdatenbank in SPSS importiert. Zur weiteren Vereinfachung und Veranschaulichung wurden

die Patienten gruppiert (z.B. Patientengruppe mit/ohne chronisch atherosklerotische Gefäßerkrankung, mit/ohne ASS-Medikation).

5.5 Statistische Analyse

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS® Version 19.0 bearbeitet. Um Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu finden, wurden diese mittels Kolmogorow-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft und mit ihren Mittelwerten \pm Standardabweichung bzw. Median und Interquartilbereich (IQR) angegeben. Die Gruppen wurden des Weiteren durch den zweiseitigen t-Test nach Student oder Kruskal-Wallis auf signifikante Unterschiede geprüft, wobei ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant galt. Ausserdem wurde eine logistische Regression durchgeführt, welche bei einem von p-Wert $< 0,05$ als signifikant und bei einem p-Wert $< 0,001$ als hochsignifikant bezeichnet wurde.

5.6 Logistische Regression

Die logistische Regression wurde angewandt, um den Einfluss der Medikation mit ASS, Clopidogrel, NSAIDs und Statinen, sowie den Einfluss der atherosklerotischen Gefäßerkrankung auf die Intensiv- und Krankenhausmortalität zu untersuchen. Dabei wurden bekannte Risikofaktoren für die Mortalität bei Sepsis (männliches Geschlecht, Alter, APACHE II Score am Tag der ITS-Aufnahme) sowie bei der Untersuchung der Medikation, die Vorgeschichte atherosklerotischer Gefäßerkrankungen als weitere unabhängige Variable in das Regressionsmodell eingeschlossen. Die Effekte der Variablen auf die Mortalität sind als Odds Ratio (OR) mit 95% Vertrauensintervall angegeben.

Wenn Interaktionen zwischen Medikamenten, z.B. zwischen ASS und Clopidogrel, analysiert werden sollten, wurden die Medikamente sowohl einzeln als auch in Kombination als Variable im Modell aufgenommen, d.h. ASS, Clopidogrel und ASS+Clopidogrel.

6 Ergebnisse

6.1 Allgemeine Charakterisierung des Studienkollektivs

In die Untersuchung eingeschlossen waren alle Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2009 länger als 48 Stunden auf den chirurgischen Intensivstationen ITS I und ITS II des Universitätsklinikums Jena lagen und in deren Anamnese die Diagnose „schwere Sepsis“ bzw. „septischer Schock“ laut den Kriterien der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz von 1992 auftrat. (Bone et al., 1992b) Von den im Patienten-Daten-Management-System COPRA® erfassten Patienten der ITS I und II erfüllten 979 Sepsispatienten die o.g. Einschlusskriterien. Die Studienpatienten waren zu 66,2% männlichen und zu 33,8% weiblichen Geschlechts. Die Patienten waren im Median 67 Jahre alt. 46,0% der Patienten wiesen eine chronisch-atherosklerotische Gefäßerkrankung als Vorerkrankung auf. 318 Patienten hatten in ihrer Anamnese eine ischämische Herzerkrankung (I20.- bis I25.-), 191 litten in der Vorgeschichte unter einer zerebrovaskulären Erkrankung (I60.- bis I69.-) und 84 zeigten eine Atherosklerose (I70.-) in ihrer Anamnese. Der Median für den APACHE Tag 1 betrug 23. Die Mortalität auf Intensivstation lag bei 30,6%, die Krankenhausmortalität bei 42,0%.

Medikation auf Intensivstation

274 Patienten erhielten ASS als stationäre Medikation. 61 Patienten bekamen Clopidogrel. 93 Patienten hatten NSAIDs (ASS ausgenommen) in ihrer Medikation. Dazu gehörten Diclofenac, Ibuprofen und Indometacin. 208 Patienten wurden mit Statinen therapiert.

Diese und weitere Charakterisierungsmerkmale der Patienten sind in Tabelle 1 zu finden.

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakterisierung der Patienten einschließlich Medikation mit ASS, Clopidogrel, NSAIDs und Statinen

Alter (Jahre)	67 (56-75)
Geschlecht (m/w;%)	66,2/33,8
<hr/>	
Chronisch atherosklerotische Gefäßerkrankung, % (Anzahl)	46,0 (450)
I20.- bis I25.- ischämische Herzerkrankung, % (Anzahl)	32,5 (318)
I60.- bis I69.- zerebrovaskuläre Erkrankung, Apoplex, % (Anzahl)	19,5 (191)
I70.- Atherosklerose, % (Anzahl)	8,6 (84)
<hr/>	
Klinische Scores	
<hr/>	
APACHE Tag 1	23 (16-29)
Apache Mittelwert	23 (19-26)
SOFA Tag 1	8 (6-11)
SOFA Mittelwert	8 (6-10,5)
<hr/>	
ITS-Mortalität, % (Anzahl)	30,6 (300)
<hr/>	
Krankenhausmortalität, % (Anzahl)	42,0 (411)
<hr/>	
Medikation, % (Anzahl)	
<hr/>	
ASS	28,0 (274)
Nur ASS	22,6 (221)
Clopidogrel	0,8 (8)

ASS + Clopidogrel	5,4 (53)
NSAID + ASS	3,8 (37)
Nur NSAID (ohne ASS)	9,5 (93)
- Diclofenac	5,7 (56)
- Ibuprofen	4,6 (45)
- Indometacin	0,001 (1)
ASS + keine Statine	14,9 (146)
ASS + Statine	13,1 (128)
Nur Statine, kein ASS	8,2 (80)
Keine Statinmedikation	78,6 (771)

6.2 Der Einfluss einer chronisch-atherosklerotischen Gefäßerkrankung auf das Outcome einer Sepsis

Zunächst wurden die Patienten unter dem Aspekt der atherosklerotischen Gefäßerkrankung in Bezug auf das Outcome der Sepsis betrachtet. 450 Patienten (46,0%) hatten in ihrer Anamnese eine atherosklerotische Erkrankung. Die Kontrollgruppe ohne atherosklerotische Erkrankung umfasste 529 Patienten (54,0%). Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, zerebrovaskulärer Erkrankung oder Atherosklerose wurden in die Gruppe mit atherosklerotischer Erkrankung eingeschlossen (vgl. 5.2.3).

Um die Medikation als möglichen Einflussfaktor zu vermeiden, wurden die Patienten mit ASS-, NSAID-, Clopidogrel- oder Statinmedikation ausgeschlossen. Somit waren 574 Patienten Bestandteil dieser ersten Untersuchung. Davon hatten 152 eine chronische, vaskuläre Erkrankung in ihrer Anamnese. Tabelle 2 zeigt eine genaue Charakterisierung der Patientengruppe.

Die Erkrankungs- und Nichterkrankungsgruppe zeigte signifikante Unterschiede in Alter und APACHE II Score sowie in der ITS- und Krankenhausmortalität. Die ITS-Mortalität der Nichterkrankungsgruppe war um 2,4% geringer als in der Erkrankungsgruppe. Die

Krankenhausmortalität war, trotz besserer APACHE II-Werte, um 4,8% höher. Die Erkrankungsgruppe war im Median fünf Jahre älter und wies einen um drei Punkte höheren APACHE II Score auf.

Tabelle 2: Demographische und klinische Charakterisierung der Patienten mit oder ohne chronische Gefäßerkrankung. Ausschlusskriterium: Medikation mit ASS, Clopidogrel, NSAIDs oder Statinen.

	Atherosklerotische Gefäßerkrankung		p
	Nein	Ja	
Anzahl	422	152	
Alter (Jahre)	64 (52 - 72)	69 (60 - 76,75)	<0,001
Geschlecht (m,%)	59,7	62,5	0,547
APACHE II Score	21 (16 - 28)	23,5 (17,25 - 30)	0,005
ITS-Mortalität (%)	32,5	34,9	0,589
KH-Mortalität (%)	46,9	42,1	0,307

Um zu prüfen, welche Variablen das Outcome der beiden Gruppen beeinflussten, wurde eine logistische Regression durchgeführt. Hierbei wurden Alter, Geschlecht, APACHE II und die atherosklerotische Erkrankung in die Regression miteinbezogen. Als abhängige Variable wurde die Mortalität gewählt.

In der logistischen Regression, mit der Intensivmortalität als abhängige Variable zeigte sich, nur der APACHE II Score als signifikanter Einflussfaktor. Die logistische Regression der Krankenhausmortalität ergab hingegen zusätzlich zum APACHE II Score einen signifikanten Unterschied im Bezug auf das Alter und die atherosklerotische Erkrankung. Patienten mit einer chronisch-atherosklerotischen Gefäßerkrankung in der Anamnese hatten ein ca. 35% geringeres Risiko im Krankenhaus zu versterben. Weitere Details sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Effekte einer chronisch-atherosklerotischen Gefäßerkrankung in der Kontrollgruppe (Patienten ohne Medikation) auf die ITS- und Krankenhausmortalität

Unabhängige Variablen	ITS-Mortalität			Krankenhausmortalität		
	Odds Ratio	95% KI	p	Odds Ratio	95% KI	p
Alter	1,007	0,994-1,021	0,283	1,020	1,007-1,033	0,003
Geschlecht	1,089	0,825-1,713	0,353	1,295	0,914-1,834	0,146
APACHE II Score	1,054	1,033-1,076	<0,001	1,047	1,027-1,068	<0,0001
Atherosklerotische Vorerkrankung	0,935	0,619-1,412	0,749	0,645	0,433-0,961	0,031

Die Berechnung der Odds Ratios der ITS- und Krankenhausmortalität erfolgte durch die logistische Regression in der Patientengruppe ohne Medikation. Abhängige Variable: ITS- oder Krankenhausmortalität. Unabhängige Variablen: Alter, Geschlecht, APACHE II Score und chronisch-atherosklerotische Vorerkrankung.

6.3 Einfluss der Medikation mit ASS, Clopidogrel, NSAIDs und Statinen auf das Outcome einer Sepsis

Neben der atherosklerotischen Erkrankung war des Weiteren der Einfluss der Medikation auf die Mortalitätsrate der Sepsispatienten von Interesse. Dafür wurden alle Sepsispatienten auf den Einfluss von ASS-, NSAID-, Clopidogrel-, Statin-Medikation und atherosklerotischer Erkrankung untersucht. Die Patientengruppe wurde in Tabelle 1 bereits näher charakterisiert.

Nahm man die ITS-Mortalität als abhängige Variable, so zeigte sich der APACHE II Wert als signifikanter Einflussfaktor. Pro zusätzlichem APACHE-II-Score-Punkt stieg das Risiko zu versterben um 4%. Betrachtete man die Krankenhausmortalität als abhängige Variable, zeigte sich das Alter und der APACHE-II-Wert als hochsignifikante, sowie die ASS Medikation und die atherosklerotische Erkrankung als signifikante Einflussfaktoren. Sowohl die Patienten mit ASS-Medikation, als auch die Patienten mit einer chronisch-atherosklerotischen Vorerkrankung hatten ein um ca. 32% geringeres Risiko im Krankenhaus zu versterben. Weitere Details sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Einfluss der Medikation mit ASS, Clopidogrel, NSAIDs und Statinen auf die Mortalitätsrate

Unabhängige Variablen	ITS-Mortalität			Krankenhausmortalität		
	Odds Ratio	95% KI	p	Odds Ratio	95% KI	p
Alter	1,009	0,998-1,020	0,106	1,021	1,011-1,032	<0,0001
Geschlecht	1,053	0,784-1,416	0,730	1,182	0,894-1,562	0,241
APACHE II Score	1,040	1,023-1,057	<0,0001	1,033	1,018-1,049	<0,0001
Arteriosklerotische Vorerkrankung	0,996	0,717-1,384	0,983	0,677	0,495-0,927	0,015
ASS	0,700	0,481-1,020	0,063	0,683	0,480-0,974	0,035
NSAID	0,797	0,477-1,332	0,387	0,867	0,542-1,387	0,553
Clopidogrel	1,179	0,636-2,185	0,602	1,625	0,911-2,898	0,100
Statine	1,107	0,755-1,623	0,603	1,126	0,782-1,621	0,524

Die Berechnung der Odds Ratios der ITS- und Krankenhausmortalität erfolgte durch die logistische Regression. Eingeschlossen waren alle 979 Sepsispatienten. Abhängige Variable: ITS- oder Krankenhausmortalität. Unabhängige Variablen: Alter, Geschlecht, APACHE II Score, chronisch-atherosklerotische Vorerkrankung, Medikation mit ASS, NSAIDs und Clopidogrel.

6.4 Effekte der ASS- und Clopidogrel-Medikation auf das Outcome einer Sepsis

Um mögliche Interaktionen und Wirkungsunterschiede bei der Behandlung mit ASS und Clopidogrel zu untersuchen, wurden die Patientenuntergruppen, welche ASS und/oder Clopidogrel erhielten, miteinander verglichen. Hierbei umfasste die größte Untergruppe mit alleiniger ASS-Medikation 221 Patienten. Die Gruppe mit der Kombinationsmedikation ASS und Clopidogrel beinhaltete 53 Patienten, die mit alleiniger Clopidogrelmedikation 8 Patienten. Weitere Informationen zu den Patientenuntergruppen zeigt nachfolgend Tabelle 5.

Tabelle 5: Demographische und klinische Charakterisierung der Patientengruppen mit Medikation mit ASS, Clopidogrel, ASS + Clopidogrel und ohne ASS + Clopidogrel

Medikation mit:				
ASS	Ja	Ja	Nein	Nein
Clopidogrel	Nein	Ja	Ja	Nein
Anzahl	221	53	8	700
Alter*** (Jahre)	71 (59-77)	71 (61-77)	67,5 (62,5-71,25)	66 (54-73)
Geschlecht**(m,%)	73,8	74,0	75,0	63,1
APACHE II Score	25 (18-29,5)	23 (16-29,25)	26 (14-30,75)	22 (16-29)
Vaskuläre Vorerkrankung***	78,7 (174)	98,0 (49)	87,5 (7)	31,4 (220)
NSAID*** (% (Anzahl))	15,4 (34)	2,0 (1)	0	8,3 (58)
Statine *** (% (Anzahl))	42,5 (94)	64,0 (32)	25,0 (2)	11,4 (80)
ITS-Mortalität (% (Anzahl))	25,8 (57)	34,0 (17)	12,5 (1)	32,1 (225)
KH-Mortalität* (% (Anzahl))	33,5 (74)	48,0 (24)	25,0 (2)	44,4 (311)

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (geprüft nach Kruskal-Wallis) werden durch „“ gekennzeichnet: * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$*

Diese Patienten wurden ebenfalls einer logistischen Regression unterzogen. Abhängige Variable war die ITS- oder die Krankenhausmortalität. Unabhängige Variablen waren Alter, Geschlecht, der APACHE II Score am Tag der Aufnahme, die chronisch atherosklerotische Gefäßerkrankung und die Behandlung mit Statinen sowie NSAIDs. Außerdem wurden ASS, Clopidogrel und die Kombinationsmedikation aus ASS- und Clopidogrel als unabhängige Variablen in die logistische Regression miteinbezogen. Dabei wurden die Patienten ohne Medikation als Referenzgruppe zu den drei oben genannten Medikamentenuntergruppen gesetzt, sodass Unterschiede im Vergleich zu den Patienten mit Medikation gut sichtbar wurden. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse dieser logistischen Regression.

Tabelle 6: Ergebnisse der logistischen Regression in den Medikamentenuntergruppen der Patienten mit ASS, Clopidogrel oder der Kombinationsmedikation ASS+Clopidogrel.

Medikation	ITS-Mortalität			Krankenhausmortalität		
	OR	95% KI	P	OR	95% KI	p
ASS	0,653	0,443-0,961	0,031	0,639	0,444-0,919	0,016
Clopidogrel	0,258	0,031-2,166	0,212	0,456	0,088-2,357	0,349
ASS+Clopidogrel	0,968	0,505-1,859	0,923	1,291	0,695-2,401	0,419

Abhängige Variable: ITS- oder Krankenhausmortalität. Unabhängige Variablen: Alter, Geschlecht, Apache II Score, chronisch entzündliche Gefäßerkrankung, ASS-Medikation, Clopidogrel-Medikation, ASS+Clopidogrel, Medikation mit NSAID, Medikation mit Statinen.

Die Untersuchung bestätigte vorrausgegangene Studien, welche über den Benefit einer ASS-Medikation bei Sepsispatienten berichteten. (Winning et al., 2009, Winning et al., 2010, Eisen et al., 2012) Die Sepsispatienten mit alleiniger ASS-Behandlung zeigten im Vergleich zu den Patienten ohne Medikation eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate. Sie hatten ein um ca. 35% Prozent niedrigeres Intensiv- und auch Krankenhausmortalitätsrisiko. Dagegen stellte sich kein signifikanter Benefit bei der Behandlung mit der Kombinationsmedikation ASS+Clopidogrel heraus. Ebenso wenig ergab die Clopidogrel-Medikation einen signifikanten Unterschied. Ursächlich hierfür könnte jedoch die geringe Patientenzahl (n = 8) sein.

Von den anderen, in das Modell eingeschlossenen Variablen hatte bezüglich der ITS-Mortalität der APACHE II Score (OR = 1,040 (1,024 – 1,057)) einen signifikanten Einfluss. Bezüglich der Krankenhausmortalität hatten der APACHE II Score (OR = 1,034 (1,018 – 1,050)), das Alter (OR = 1,021 (1,010 – 1,032)) sowie die atherosklerotische Vorerkrankung (OR = 0,693 (0,506 – 0,950)) einen signifikanten Einfluss. Eine Medikation mit NSAIDs oder Statinen ergab in diesem Modell keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (für weitere Details siehe Anhang, Tabelle 12).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patienten mit ASS-Medikation in dieser Untersuchung einen klaren Benefit im Gegensatz zu den Patienten mit Clopidogrel oder Kombinationsmedikation zeigten.

6.5 Effekte der ASS- und NSAID-Medikation auf das Outcome einer Sepsis

Tabelle 7: Demographische und klinische Charakterisierung der Patienten mit und ohne NSAID-Medikation

Variable	NSAID- Medikation		P
	Nein	Ja	
Anzahl	886	93	
Alter (Jahre)	56,75-67-75	49-61-71,5	<0,001
Geschlecht (m,%, Anzahl)	64,7 (573)	80,6 (75)	0,002
APACHE II Score	16-23-29	17-22-26	0,160
Vaskuläre Vorerkrankung (% (Anzahl))	45,3 (401)	52,7 (49)	0,171
ASS (% (Anzahl))	26,7 (237)	39,8 (37)	0,008
Clopidogrel (% (Anzahl))	6,5 (58)	3,2 (3)	0,208
Statine (% (Anzahl))	20,4 (181)	29,0 (27)	0,054
ITS-Mortalität (% (Anzahl))	31,4 (278)	23,7 (22)	0,124
KH-Mortalität (% (Anzahl))	42,9 (380)	33,3 (31)	0,076

Nachdem untersucht wurde, welchen Effekt die Einzel- und Kombinationsmedikation von ASS und Clopidogrel auf das Outcome der Sepsispatienten hat, war es des Weiteren interessant zu prüfen, inwiefern bei ASS und NSAIDs ein ähnlicher Benefit zu finden ist. Unter die NSAID-Medikation fielen hierbei: Diclofenac, Ibuprofen und Indometacin. Im Patientenkollektiv befanden sich insgesamt 93 Patienten mit einer NSAID-Medikation, welche in Tabelle 7 näher charakterisiert wurden.

Zur weiteren Untersuchung der Effekte von ASS und NSAID wurde wiederholt eine logistische Regression durchgeführt, welche nach ähnlichem Prinzip, wie die obige Regression mit ASS und

Clopidogrel erfolgte. Anstatt Clopidogrel wurde diesmal NSAID im Zusammenhang mit ASS untersucht, ansonsten blieben die abhängigen und unabhängigen Variablen bestehen (für weitere Details vgl. Tabelle 13 im Anhang). Die Patienten ohne Medikation wurden bei dieser Regression wieder als Referenzgruppe zu den drei Untergruppen gesetzt, um Mortalitätsunterschiede im Vergleich zu den Patienten mit Medikation herauszustellen. Das besondere Augenmerk lag auf den Mortalitätsunterschieden der drei Untergruppen mit der Einzelmedikation ASS oder NSAID und der Kombinationsmedikation ASS und NSAID. Hierbei zählte die Gruppe mit alleiniger ASS-Medikation 237 Patienten und mit alleiniger NSAID Medikation 56 Patienten. Weitere 37 hatten die Kombinationsmedikation ASS und NSAID in ihrer Anamnese. In Tabelle 8 sind diese drei Gruppen, plus die Referenzgruppe, genauer charakterisiert und signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen dargestellt.

Tabelle 8: Demographische und klinische Charakterisierung der Patientenuntergruppen mit Medikation mit ASS, NSAID, ASS + NSAID und ohne ASS+NSAID

Medikation:				
ASS	Ja	Nein	Ja	Nein
NSAID	Nein	Ja	Ja	Nein
Anzahl	237	56	37	649
Alter***(Jahre)	71 (61-77)	57 (46,25-70,75)	69 (58-73,5)	66 (55-74)
Geschlecht***(m,%)	72,2	78,6	83,8	61,9
APACHE II Score*	25 (18-30)	21 (17,25-25,75)	23 (17-26)	22 (16-29)
Vaskuläre Vorerkrankung***	81,4 (193)	37,5 (21)	73,0 (27)	36,2 (253)
Clopidogrel*** (% (Anzahl))	21,1 (50)	0	8,1 (3)	1,2 (8)
Statine*** (% (Anzahl))	47,3 (112)	19,6 (11)	43,2 (16)	14,4 (101)
ITS-Mortalität*** (% (Anzahl))	25,7 (61)	14,3 (8)	37,8 (14)	33,5 (234)
KH-Mortalität*** (% (Anzahl))	35,0 (83)	25,0 (14)	45,9 (17)	45,9 (321)

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (geprüft nach Kruskal-Wallis) werden durch „“ gekennzeichnet: * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$*

Das Ergebnis der logistischen Regression zeigt, dass sowohl die Patienten mit ASS-Medikation als auch diese mit NSAID-Medikation eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate aufwiesen. Dabei wurde die ITS- und die Krankenhausmortalität bei ASS-Patienten um ca. 43%, gesenkt. Patienten mit NSAID-Medikation hatten sogar ein um 62% niedrigeres Risiko auf Intensivstation und ein um 50% geringeres Risiko im Krankenhaus zu versterben. Die Kombinationsmedikation hingegen ergab keine signifikanten Ergebnisse. Grund dafür könnte die mit 37 geringe Patientenanzahl sein. Allerdings zeigt ein Odds Ratio größer 1 tendenziell eine Erhöhung der Mortalität. Weitere Details sind in Tabelle 9 zu finden.

Tabelle 9: Ergebnisse der logistischen Regression in den Untergruppen der Patienten mit ASS, NSAIDs oder der Kombinationsmedikation ASS und NSAIDs.

Medikation	ITS-Mortalität			Krankenhausmortalität		
	OR	95% KI	p	OR	95% KI	p
ASS	0,569	0,380-0,852	0,006	0,572	0,392-0,835	0,004
NSAID	0,372	0,171-0,809	0,013	0,490	0,258-0,929	0,029
ASS+NSAID	1,188	0,582-2,424	0,636	1,150	0,573-2,310	0,694

Abhängige Variable: ITS- oder Krankenhausmortalität. Unabhängige Variablen: Alter, Geschlecht, Apache II Score, chronisch entzündliche Gefäßerkrankung, ASS-Medikation, NSAID-Medikation, ASS+NSAID, Medikation mit Clopidogrel, Medikation mit Statinen

Von den anderen, in das Modell eingeschlossenen Variablen hatten bezüglich der ITS-Mortalität der APACHE II Score (OR = 1,040 (1,024 – 1,057)) einen signifikanten Einfluss. Bezüglich der Krankenhausmortalität hatten der APACHE II Score (OR = 1,034 (1,018 – 1,050)), das Alter (OR = 1,021 (1,010 – 1,031)) sowie die atherosklerotischen Vorerkrankungen (OR = 0,684 (0,499 – 0,938)) einen signifikanten Einfluss. Eine Medikation mit Clopidogrel oder Statinen ergab in diesem Modell keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (für weitere Details siehe Anhang, Tabelle 13).

Fazit dieser Regression ist der Benefit von ASS und NSAID als Einzelmedikation, nicht jedoch als Kombinationsmedikation.

6.6 Effekte der ASS- und Statinmedikation auf das Outcome einer Sepsis

Kardiovaskulär vorbelastete Patienten sowie Patienten mit Schlaganfall und anderen atherosklerotisch bedingten Erkrankungen wird zusätzlich zu einer ASS-Medikation häufig die

Therapie mit einem Statin empfohlen. Um mögliche Interaktionen zwischen den beiden Medikamenten herauszustellen wurde eine weitere logistische Regression durchgeführt. Dazu wurden Untergruppen mit ASS-Medikation, alleiniger Statinmedikation, ASS und Statinmedikation und weder mit Statin-, noch ASS-Medikation gebildet. In Tabelle 10 sind die drei Gruppen plus die Referenzgruppe genauer charakterisiert und signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen dargestellt.

Tabelle 10: Demographische und klinische Charakterisierung der Patientenuntergruppen mit Medikation mit ASS, Statinen, ASS + Statine und ohne ASS + Statine

Medikation mit:				
ASS	Ja	Ja	Nein	Nein
Statinen	Nein	Ja	Ja	Nein
Anzahl	146	128	80	625
Alter*** (Jahre)	56-69,5-76	64-73-77,75	63,25-69-76,75	53-65-73
Geschlecht*** (m,%)	70,5	77,3	76,3	61,6
APACHE II Score	18-24-28,25	17,25-24,5-30	17-22-32	16-22-28
Vaskuläre Vorerkrankung*** (% (Anzahl))	72,6 (106)	89,1 (114)	70,0 (56)	73,3 (458)
NSAID* (% (Anzahl))	14,4 (21)	12,5 (16)	13,8 (11)	7,2 (45)
Clopidogrel (% (Anzahl))	13,0 (19)	26,6 (34)	2,5 (2)	1,0 (6)
ITS-Mortalität (% (Anzahl))	24,0 (35)	31,3 (40)	32,5 (26)	31,8 (199)
KH-Mortalität (% (Anzahl))	32,9 (48)	40,5 (52)	43,8 (35)	44,2 (276)

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (geprüft mittels ANOVA und Welch) werden durch „“ gekennzeichnet: * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$*

Abhängige Variablen dieser logistischen Regression waren die ITS- oder Krankenhausmortalität.

Unabhängige Variablen waren Alter, Geschlecht, Apache II Score, chronisch entzündliche Gefäßerkrankung, die alleinige ASS-Medikation oder Statin-Medikation, ASS+Statine, die Medikation mit NSAID und die Medikation mit Clopidogrel. Die Regression konzentrierte sich besonders auf die drei Untergruppen mit der ASS- und Statinmedikation. Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der drei Medikamentengruppen. Als Referenzgruppe wurden die Patienten ohne ASS- oder Statinbehandlung gesetzt.

Tabelle 11: Ergebnisse der logistischen Regression in den Patientenuntergruppen mit ASS-, Statin- oder der Kombinationsmedikation ASS und Statine.

Medikation	ITS-Mortalität			Krankenhausmortalität		
	OR	95% KI	p	OR	95% KI	p
ASS	0,618	0,392-0,974	0,038	0,626	0,411-0,953	0,029
Statine	0,923	0,544-1,567	0,767	0,983	0,594-1,625	0,945
ASS+Statine	0,835	0,512-1,360	0,468	0,812	0,510-1,294	0,381

Abhängige Variable: ITS- oder Krankenhausmortalität. Unabhängige Variablen: Alter, Geschlecht, Apache II Score, chronisch entzündliche Gefäßerkrankung, ASS-Medikation, Statin-Medikation, ASS+Statine, Medikation mit NSAID, Medikation mit Clopidogrel

Einzig ASS war in diesem Gruppenvergleich ein signifikanter Einflussfaktor und senkte das ITS- und das Krankenhausmortalitätsrisiko um ca. 38%. Sowohl die Einzelmedikation mit Statinen, als auch die Kombinationsmedikation mit ASS und Statinen, hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.

Von den anderen, in das Modell eingeschlossenen Variablen hatten bezüglich der ITS-Mortalität der APACHE II Score (OR = 1,040 (1,023 – 1,057)) einen signifikanten Einfluss. Bezüglich der Krankenhausmortalität hatten der APACHE II Score (OR = 1,033 (1,018 – 1,049)), das Alter (OR = 1,021 (1,011 – 1,032)) sowie die atherosklerotischen Vorerkrankungen (OR = 0,687 (0,501 – 0,942)) einen signifikanten Einfluss. Eine Medikation mit NSAIDs oder Clopidogrel hatte in diesem Modell keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (für weitere Details siehe Anhang, Tabelle 14).

Zusammenfassend lässt sich herausstellen, dass die Patienten mit ASS-Therapie in dieser Untersuchung einen klaren Benefit im Gegensatz zu den Patienten mit Statin- oder Kombinationsmedikation zeigten.

7 Diskussion

Die Daten zeigen, dass Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und einer vorbestehenden chronisch-atherosklerotischen Gefäßerkrankung ein ca. 35% geringeres Risiko hatten im Krankenhaus zu versterben. Eine Medikation mit ASS senkte das Risiko sowohl für die Intensiv- als auch die Krankenhausmortalität um mindestens 34% (vgl. Tabelle 6, 9 und 11). Patienten, die kein ASS, aber Non-ASS-NSAIDs erhielten, zeigten ebenfalls eine verminderte Intensiv- (OR = 0,372 [95%-Konfidenzintervall: 0,171 - 0,809]) und Krankenhausmortalität (OR = 0,490 [95%-Konfidenzintervall: 0,258 - 0,929]). Ob eine alleinige Medikation mit Clopidogrel ebenfalls die Mortalität verringert, kann aus der geringen Patientenzahl nicht abgeleitet werden. Eine Behandlung mit Statinen hatte sowohl einzeln, als auch in Kombination mit ASS keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. In Kombination mit Clopidogrel oder Non-ASS-NSAIDs wurde der Benefit von ASS aufgehoben. Ein Odds Ratio größer 1 (vgl. Tabelle 12 und 13) weist auf einen tendenziell negativen Effekt dieser Medikamentenkombinationen auf die Mortalitätsrate hin. Die geringe Gruppengröße (ASS+Clopidogrel: 53 Patienten; ASS+NSAIDs: 37 Patienten) könnte hier ein signifikantes Ergebnis verhindert haben.

7.1 Methodendiskussion

Die Diagnose „atherosklerotische Gefäßerkrankung“ erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Vorinformationen, welche aus der elektronischen Patientenakte entnommen wurden. Diese Diagnose wurde nicht explizit von den Ärzten der Intensivstation, sondern unter Umständen bereits im ambulanten Bereich gestellt. Deswegen ist ihre Richtigkeit nicht eindeutig belegbar und könnte eine mögliche Fehlerquelle in der Datenerhebung darstellen.

Ein weiterer Kritikpunkt in dieser Untersuchung ist die geringe Gruppengröße in der Subgruppenanalyse der Clopidogrelpatienten ($n = 8$) und der Patienten mit Kombinationsmedikation ASS+NSAID ($n = 37$). Dies kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse in der statistischen Auswertung führen.

Des Weiteren kann man in dieser Arbeit den Einfluss einer Vormedikation nicht ausschließen. Wie die Ergebnisse zeigen ist anzunehmen, dass die Ko-Medikation einen Einfluss auf die Wirkung von ASS hat oder umgekehrt, dass die Medikation mit ASS Einfluss auf die Medikation mit Clopidogrel, NSAIDs oder Statinen nimmt. Da nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass die ASS-Wirkung durch eine prästationäre Therapie noch auf Intensivstation Bestand hatte, ist es

möglich, dass z.B. die Therapie mit NSAIDs einen eigentlich noch größeren Benefit ergab als das Ergebnis dieser Arbeit zeigt. Durch eine Wirkungsüberschneidung könnte es sein, dass einige, der NSAID-Gruppe zugeordnete Patienten in Wahrheit der Gruppe mit Kombinationsmedikation ASS+NSAID angehörten. Dementsprechend kann zum Beispiel spekuliert werden, dass der Einfluss der Kombinationsmedikation möglicherweise negativer erscheint als er in Wirklichkeit ist. Diese Problematik kann man auf alle untersuchten Einzel- und Kombinationsmedikationen übertragen, da man den Einfluss einer prästationären Medikation nicht sicher ausschließen kann.

7.2 Einfluss einer chronisch-atherosklerotischen Gefäßerkrankung auf das Outcome einer Sepsis

Das Immunsystem von Patienten mit einer Atherosklerose ist durch die chronische Erkrankung stets moderat aktiviert. Dadurch befinden sich Entzündungsmediatoren bei betroffenen Patienten auf einem dauerhaft leicht erhöhten Level. In den atherosklerotischen Vorgang involvierte Entzündungszellen sind ebenfalls präsent und tragen zur Aufrechterhaltung des chronisch-inflammatorischen Geschehens bei. (Galkina and Ley, 2009) Diese chronisch-moderate Entzündung könnte Patienten im Falle der Entwicklung einer Sepsis von Nutzen sein, denn ihr Immunsystem ist möglicherweise an den Umgang mit erhöhten Zytokinspiegeln und einer erhöhten Präsenz von Entzündungszellen gewöhnt. Diese Hypothese wurde in unseren Untersuchungen teilweise bestätigt. Dabei zeigt die Regression in der Kontrollgruppe (Patienten ohne Medikation) eine um ca. 35% geringere Krankenhausmortalität (s. Tabelle 3). Ein Einfluss auf die Intensivmortalität konnte nicht bestätigt werden. Die logistische Regression, welche Patienten mit ASS, einem Non-ASS-NSAID oder einem Statin ausschloss, wurde durchgeführt, um den Einfluss einer antithrombozytären und antiinflammatorischen Medikation auf das Ergebnis zu minimieren. Dies ist aufgrund des retrospektiven Studiendesigns jedoch nur begrenzt möglich. So ist nicht auszuschließen, dass der sich darstellende Benefit auf eine prästationär bestehende Medikation mit einem Thrombozytenaggregationshemmer zurückzuführen ist, welche aufgrund eines operativen Eingriffs abgesetzt wurde. Je nach Dauer, Dosierung und Wirkstoff muss in Betracht gezogen werden, dass die antithrombozytäre und antiinflammatorische Wirkung zum Zeitpunkt der Infektion und dem Beginn des Sepsisgeschehens fortbestand und einen verfälschenden Einfluss auf das Ergebnis haben könnte. Insbesondere bei präklinischer Behandlung mit ASS und der daraus resultierenden irreversiblen Hemmung der COX-1 ist retrospektiv nicht gesichert festzustellen, ob zum Zeitpunkt des Auftretens der Sepsis noch eine ASS-Wirkung bestand. (Vane and Botting, 2003) Bis dato gibt es keine vergleichbaren Studien, welche sich mit der Wirkung chronischer Erkrankungen bei SIRS-/Sepsispatienten auseinandersetzen. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen

einen Vorteil von Patienten mit einer chronisch moderaten Entzündung bei Ausbruch einer Sepsis vermuten. Kommende Studien sollten neben der Wirkung einer chronischen Inflammation bei Sepsis vor allem die Frage behandeln, ob dieser Benefit aus der chronischen Entzündung oder einer mit ihr assoziierten Medikation resultiert.

7.3 Einfluss von Einzel- und Kombinationsmedikationen auf die ITS- und Krankenhausmortalität

7.3.1 Effekte der Medikation von ASS auf das Outcome einer Sepsis

ASS vermittelt seine Wirkung über die Hemmung von COX-1 und COX-2.(Patrono and Rocca, 2009) Dabei hat der Einsatz einer Low-Dose-Medikation möglicherweise positive Effekte auf Verlauf und Outcome eines septischen Geschehens.(Winning et al., 2009, Winning et al., 2010, Eisen et al., 2012) Speziell die Störung der Hämostase im Rahmen einer Sepsis und die mit ihr verbundenen, zum Teil lebensgefährlichen Komplikationen, wie zum Beispiel das MODS, könnten durch die Behandlung mit Low-Dose-ASS positiv beeinflusst werden. Neben den antithrombotischen Effekten besitzt ASS weitere antiinflammatorische Mechanismen, wie die Bildung von 15-Epi-Lipoxin A4 (ATL), welche für die Behandlung einer Sepsis von Bedeutung sein könnten (vgl. 3.3.4).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von ASS in der Behandlung von kritisch-kranken Patienten anhand von insgesamt vier verschiedenen konzipierten logistischen Regressionen beurteilt. Die logistische Regression, in welcher die medikamentöse Behandlung aller Sepsispatienten ohne Subgruppenanalyse betrachtet wurde (vgl. 6.3), zeigte, dass die Behandlung mit Low-Dose-ASS keinen signifikanten Benefit auf die Intensivmortalität hatte. Ein Odds Ratio von 0,700 wies jedoch auf einen positiven Effekt hin. Die Krankenhausmortalität wurde hingegen signifikant gesenkt (OR = 0,683 [95%-Konfidenzintervall: 0,480-0,974]) (vgl. Tabelle 4). In jeder der folgenden Subgruppenanalysen (vgl. Tabelle 6, 9 und 11) führte die Low-Dose-ASS-Medikation zu einem signifikanten Benefit auf die Intensiv-und Krankenhausmortalität. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen vorhergehende Studien, welche einen positiven Effekt einer Low-Dose-ASS-Therapie bei Sepsispatienten ermittelten.(Winning et al., 2009, Winning et al., 2010, Eisen et al., 2012) Eine von Winning et al. im Jahre 2010 veröffentlichte Studie zeigt eine signifikante Reduktion der Mortalität bei Sepsispatienten mit Low-Dose-ASS-Behandlung.(Winning et al., 2010) In einer weiteren Studie von Winning et al. führte die Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthalts.(Winning et al., 2009) Eine große retrospektive Kohortenstudie von Eisen et al. bestätigte ebenfalls positive Effekte einer ASS-Behandlung bei SIRS-/Sepsispatienten auf die

Mortalitätsrate.(Eisen et al., 2012) Zwei weitere Studien untersuchten den ASS-Effekt bei Patienten mit ALI (*acute lung injury*). (Erlich et al., 2011, Kor et al., 2011) In einer sekundären Analyse einer multizentrischen Beobachtungsstudie hatte die Behandlung mit ASS einen positiven, jedoch nicht signifikanten Effekt auf die Inzidenz von ALI und ARDS. Ebenso zeigte sich keine signifikante Senkung der Mortalitätsrate oder eine Verkürzung des Krankenhausaufenthalts.(Kor et al., 2011) In einer retrospektiven Kohortenstudie von Erlich et al. senkte die stationäre Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (darunter ca. 86% der Patienten mit ASS-Monotherapie) die Inzidenz von ALI/ARDS. Kein statistisch signifikanter Effekt ergab sich bei der Intensiv- oder Krankenhausmortalität.(Erlich et al., 2011)

Die vorliegenden Studien lassen einen positiven Effekt des Thrombozytenaggregationshemmers ASS auf die Mortalität von kritisch kranken Patienten vermuten. Aufgrund der bisherigen retrospektiven Studienlage sind weitere prospektive interventionelle Studien notwendig, um die Aussagekraft zu erhöhen. Dabei sollten kommende Untersuchungen herausstellen, inwiefern unterschiedliche Pathogene einer Sepsis, die Ko-Medikation und vorhandene Komorbiditäten, die ASS-Wirkung beeinflussen.

7.3.2 Effekte der Clopidogrel-Monotherapie

Bei den acht untersuchten Patienten mit Clopidogrel-Monotherapie stellte sich kein signifikanter Benefit heraus, was auf die geringe Gruppengröße zurückzuführen sein könnte. Ein OR von 0,258 bei der Untersuchung der Intensivmortalität und 0,456 bei der Untersuchung der Krankenhausmortalität zeigt, dass eine Clopidogrel-Monotherapie einen ähnlichen Benefit wie eine ASS-Therapie bei Sepsispatienten haben könnte. Experimentelle Studien zeigten im Vorfeld positive Ergebnisse. Eine Untersuchung von Winning et al. ergab einen Benefit von Clopidogrel in einem Sepsismodell.(Winning et al., 2009) Ebendies bestätigte eine im Jahre 2011 von Hagiwara et al. veröffentlichte Studie, in welcher die Behandlung mit Clopidogrel an Ratten mit LPS-induzierter Sepsis eine signifikante Reduktion von proinflammatorischen Zytokinen und die Verminderung einer Organschädigung zeigte.(Hagiwara et al., 2011) Aufgrund der positiven Ergebnisse dieser experimentellen Studien (Winning et al., 2009, Hagiwara et al., 2011) und der vorliegenden Arbeit ist die Durchführung weiterer klinischer Studien zu empfehlen. Aktuell sind keine klinischen Studien vorhanden, welche sich speziell mit der Wirkung von Clopidogrel bei Sepsispatienten auseinandersetzen. Die kommenden Studien sollten sich in diesem Zusammenhang auch intensiv mit der Frage befassen, inwieweit das Blutungsrisiko bei einer Kombinationsmedikation ASS+Clopidogrel erhöht ist (vgl. 7.3.4) und ob unterschiedliche Pathogene, Ko-Medikationen und Vorerkrankungen Wirkunterschiede verursachen.

7.3.3 Effekte der NSAID-Monotherapie

Die Behandlung mit Non-ASS-NSAIDs als Monotherapie zeigte eine signifikante Reduktion in der Intensiv- (OR = 0,372 [95%-Konfidenzintervall: 0,171-0,809]) und Krankenhausmortalität (OR = 0,490 [95%-Konfidenzintervall: 0,258-0,929]) (vgl. 6.5). Eine Studie von Bernard et al. konnte zuvor keinen signifikanten Benefit von NSAIDs bei der Behandlung von SIRS-/Sepsispatienten herausstellen (vgl. 3.3.5). Eine Studie von Arons et al. zeigte erstmals einen Benefit von Ibuprofen bei kritisch Kranken. Diese Untersuchung konzentrierte sich auf die Ibuprofenbehandlung bei hypothermen Sepsispatienten und zeigte eine eindeutige Reduktion in der 30-Tage-Mortalität.(Arons et al., 1999) Eine Erklärung für die bis dato nicht einheitlichen Ergebnisse von NSAIDs in der Behandlung der Sepsis könnte der Einfluss einer zusätzlichen ASS-Medikation sein. Zu den Ausschlusskriterien für die untersuchten Patienten von Bernard et al. gehörte zwar die Medikation mit ASS in den vergangenen 24 Stunden, allerdings kann damit eine ASS-Wirkung zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht vollkommen ausgeschlossen werden.(Bernard et al., 1997) Somit könnte es sein, dass die in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten zum Teil unter dem Einfluss einer Kombinationsmedikation aus ASS und Ibuprofen standen. Wie unsere Regression jedoch zeigt ist dies von großem Interesse, da eine Kombinationsmedikation möglicherweise zu unerwünschten Nebenwirkungen wie der Erhöhung des Blutungsrisikos oder einer Medikamenteninteraktion führt. Diese Problematik wird im folgenden Kapitel 7.3.4 weiter vertieft.

7.3.4 Effekte der Kombinationsmedikationen mit ASS und einem weiteren Thrombozytenaggregationshemmer (NSAID oder Clopidogrel)

Im Gegensatz zur Monotherapie mit ASS stellte sich in den beiden untersuchten Kombinationsmedikationen ASS+Clopidogrel und ASS+NSAID kein signifikanter Benefit heraus. Das Ergebnis der logistischen Regression dieser Ko-Medikationen ergab einen tendenziell negativen Einfluss auf die Mortalität. Die Medikation ASS+NSAIDs zeigte kein signifikantes Resultat. Allerdings könnte ein OR von 1,291 auf eine Erhöhung der Krankenhausmortalität bei Behandlung mit ASS und Clopidogrel hinweisen (vgl. Tabelle 9). Eine Erklärung dieser Tendenz könnte das bei kombinierter Gabe dieser Medikamente möglicherweise erhöhte Blutungsrisiko sein. Studien zur optimalen Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen zeigten, dass sich das Blutungsrisiko bei einer dualen Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie deutlich erhöhte.(Bhatt et al., 2006, Ziegelstein et al., 2011) Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Untersuchung, welche die Kombinationstherapie von ASS und

Clopidogrel mit einer Clopidogrel-Monotherapie verglichen. Auch in dieser Studie hatten Patienten mit einer dualen Plättchenhemmung ein gesteigertes Blutungsrisiko.(Diener et al., 2004) Möglicherweise führt die Erhöhung des Blutungsrisikos zur Aufhebung der positiven Effekte von ASS und Clopidogrel, sodass sich im Ergebnis kein signifikanter Benefit, sondern eine tendenzielle Steigerung des Krankenhausmortalitätsrisikos zeigt.

Bei Patienten mit der Kombinationsmedikation ASS+NSAID besteht, ähnlich zur Kombination ASS+Clopidogrel, eine tendenziell, jedoch nicht signifikant erhöhte Intensiv- (OR = 1,188) und Krankenhausmortalität (OR = 1,150). Die geringe Patientenzahl (n = 37) in der ASS+NSAID-Gruppe könnte ein signifikantes Ergebnis verhindert haben. Ein Grund für unterschiedliche oder nicht signifikante Ergebnisse beim Einsatz von NSAIDs (vgl. 3.3.5) im Rahmen einer Sepsis könnten Medikamenteninteraktionen, speziell zwischen ASS und NSAIDs, sein. In verschiedenen Studien wurde die Wechselwirkung von Ibuprofen und ASS erforscht. Catella-Lawson et al. zeigte, dass Ibuprofen die irreversible Acetylierung der COX-1 durch ASS verhindert, indem es den Zugang zum Angriffspunkt (Ser 529) der COX-1 reversibel blockiert.(Catella-Lawson et al., 2001) In einer experimentellen Studie von Akagi et al. wurden Ratten in unterschiedlichen Reihenfolgen und Zeitabständen mit ASS und Ibuprofen in Einzel- und Mehrfachdosen behandelt. Das Ergebnis zeigte eine eindeutige Wirkabschwächung der Thrombozytenaggregationshemmung bei der Behandlungsreihenfolge Einzeldosis Ibuprofen → ASS. Die Ratten erhielten im Abstand von zwei Stunden zuerst ASS, dann Ibuprofen. Dabei wurde die gleiche Wirkung wie in der ASS-Kontrollgruppe erzielt. Der von Catella-Lawson beschriebene Einfluss von Ibuprofen auf die ASS-Wirkung wurde durch diesen Behandlungsablauf aufgehoben.(Akagi et al., 2011, Catella-Lawson et al., 2001) Eine Untersuchung von Awa et al. kam zu ähnlichen Ergebnissen.(Awa et al., 2012) Im Rahmen dieser Untersuchungen wird deutlich, dass eine Kombinationsmedikation die ursprüngliche Wirkung der Einzelmedikation von ASS oder NSAIDs nachhaltig beeinflussen und durch Interaktionen ein möglicher Benefit dieser Medikamente aufgehoben werden kann. Ein weiterer Grund für den ausbleibenden Benefit der Kombinationsmedikation ASS+NSAID könnte eine Erhöhung des Blutungsrisikos durch die parallele Einnahme zweier Thrombozytenaggregationshemmer sein. Die Behandlung mit NSAIDs erhöht speziell das Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung. Neben den Non-ASS-NSAIDs stellt die Therapie mit Low-Dose-Aspirin ebenfalls einen entscheidenden Risikofaktor für eine Blutung dar. Mehrere Studien bestätigen ein bis zu vierfach erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten mit einer Low-Dose-ASS oder einer Non-ASS-NSAID Behandlung.(Valkhoff et al., 2012, de Groot et al., 2013, Laine, 2006) Unter der Annahme, dass sich das Blutungsrisiko durch Einnahme einer Kombinationsmedikation von ASS und einem weiteren NSAID summiert und aufgrund der Tatsache, dass kritisch-krankte Patienten ohnehin ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Stressulzera haben und damit für ein

gastrointestinales Blutungsereignis prädisponiert sind, könnte das erhöhte Blutungsrisiko durch eine Kombinationsmedikation zu zusätzlichen Komplikationen im Verlauf einer Sepsis führen.(Stollman and Metz, 2005, Laine, 2006) Sepsispatienten mit einem Blutungsereignis haben laut Studien ein deutlich schlechteres Outcome.(Alhazzani et al., 2012) Neben der gastrointestinalen Blutungsgefahr könnte sich das Risiko eines allgemeinen Blutungsereignisses aufgrund der antithrombotischen Eigenschaften von NSAIDs durch die Kombinationseinnahme mit ASS vervielfältigen. Diese Spekulationen führen zu der Annahme, dass die unerwünschten Wirkungen neben dem eigentlichen Benefit dieser Wirkstoffe überwiegen könnten und sich in einem tendenziell negativen Resultat der Kombinationsmedikation von ASS+NSAID in dieser Arbeit widerspiegeln.

In der Praxis sollte, um einen Erfolg beim Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern zu erzielen, bei der Behandlung von Sepsispatienten genau auf deren Co-Medikation geachtet werden. Vermutlich bewirkt eine Kombinationsmedikation keine Verbesserung des Sepsisverlaufs im Vergleich zur Monotherapie, sondern steigert lediglich die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen. Zukünftige Studien mit ASS, Non-ASS-NSAIDs sowie Clopidogrel sollten die verschiedenen Kombinationsmedikationen untersuchen und besonders deren mögliches Interaktions- und Nebenwirkungsprofil beachten.

7.3.5 Effekte der Statinmedikation als Monotherapie und in Kombination mit ASS

Die Statinmedikation ergab in keiner der durchgeführten Regressionen einen signifikanten Effekt auf die Mortalitätsrate. Sowohl einzeln, als auch in Kombination mit ASS wurde keine signifikante Verbesserung der Intensiv- oder Krankenhausmortalität erreicht. Vorausgegangene Studien, welche einen signifikanten Benefit von Statinen in der Prävention der Sepsis ermittelten, konnten nicht bestätigt werden. Die Mehrzahl der bisher durchgeführten Untersuchungen ergab einen positiven Effekt einer Statinmedikation bei Sepsispatienten. Eine 2010 von Janda et al. veröffentlichte Metaanalyse, welche 20 Studien mit einbezog, zeigte einen protektiven Effekt von Statinen bei Patienten mit Infektion oder Sepsis.(Janda et al., 2010) Allerdings wurden bis dato nur wenige prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien durchgeführt.(Patel et al., 2012, Kruger et al., 2011) Speziell aktuelle Studien, welche einen Benefit von Statinen bei kritisch kranken Patienten untersuchten, zeigten keinen zusätzlichen Nutzen der Statinbehandlung.(Yende et al., 2011, Kruger et al., 2011) Kruger et al. führten eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie an 150 Patienten durch, welche mindestens zwei SIRS-Kriterien erfüllen mussten, wobei eine Fortführung der Atorvastatintherapie keinen Benefit ergab.(Kruger et al., 2011) Eine von Yende et al. 2011 veröffentlichte Multicenter-Kohortenstudie an 1895 Patienten konnte nach der Anwendung eines

Matchingverfahrens ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Statinpatienten und der Kontrollgruppe feststellen.(Yende et al., 2011) Da Statine zur Prävention und Behandlung vaskulärer Erkrankungen im klinischen Alltag häufig in Kombination mit ASS verabreicht werden, stellt sich aufgrund des in dieser Arbeit gezeigten positiven Effekts einer ASS-Medikation die Frage, ob der in vorausgegangenen Studien festgestellte Benefit von Statinen bei kritisch-kranken Patienten möglicherweise nicht auf die Wirkung der Statine, sondern auf die Wirkung von ASS zurückzuführen ist.

Ein limitierender Faktor der Arbeit ist, dass die vorhandenen Daten keine Aussage über die Wirkung einzelner Arten von Statinen, sondern nur über die Wirkstoffklasse der Statine insgesamt, zulassen. Da sich wenige Studien bisher mit einem Vergleich der Wirkung von Statinarten bei einer Sepsis beschäftigt haben, ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass unterschiedliche Statinarten auch unterschiedliche Effekte auf eine Sepsis haben. Eine experimentelle Studie von Merx et al., welche sich genau mit dieser Frage beschäftigte, zeigte, dass es vermutlich Unterschiede zwischen den einzelnen Statinen gibt. In einem Modell wurden Mäuse sechs Stunden nach Auftreten der Sepsis mit verschiedenen Arten von Statinen behandelt. Atorvarstatin, Pravastatin und Simvastatin zeigten eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate im Vergleich zur nicht behandelten Gruppe, nicht jedoch die Gabe von Fluvastatin.(Merx et al., 2005)

Ein weiterer Faktor ist, dass bei der vorliegenden Arbeit nicht bekannt ist, inwieweit eine vorbestehende Statintherapie bestand und mit welchem Statin der Patient vorbehandelt wurde. Dies ist jedoch von großer Relevanz, da es Unterschiede zwischen den Statinarten, aber auch zwischen der Wirkung von Statinen auf eine Sepsis bei Patienten ohne und mit vorbestehender Statintherapie gibt. Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Kruger et al. zeigt, dass die Fortführung einer vorbestehenden Statinmedikation möglicherweise mit einer signifikanten Verbesserung der Überlebensrate bei einer Sepsis assoziiert ist, bei einer stationär initiierten Therapie jedoch kein Benefit entsteht. Diese multizentrische, prospektive, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase II-Studie untersuchte 243 kritisch kranke Patienten. Davon erhielten 123 Patienten ein Statin und 120 ein Placebo. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen in der Aufenthaltsdauer, der Veränderung des SOFA-Scores, der Intensiv-, Krankenhaus-, 28-Tage- oder 90-Tage-Mortalität. Allerdings gab es Unterschiede in der mit Statinen vorbehandelten Patientengruppe. Patienten, bei denen die Statinbehandlung fortgeführt wurde, hatten eine signifikant bessere 28-Tage-Überlebensrate. Die 90-Tage-Überlebensrate verbesserte sich jedoch nicht signifikant.(Kruger et al., 2013)

Die vorhandenen Daten der vorliegenden Arbeit erlauben außerdem keine Aussage über den Effekt einer vorbestehenden Statinbehandlung auf die Inzidenz einer Sepsis. Eine 2007 von Gupta et al. veröffentlichte prospektive Kohortenstudie an 1041 Dialysepatienten zeigt einen Benefit von

Statinpatienten im Bezug auf die Inzidenz einer Sepsis im Vergleich zur Kontrollgruppe.(Gupta et al., 2007) Falls eine Statinbehandlung einen Effekt auf die Inzidenz einer Sepsis hat, könnte dies das untersuchte Patientenkontingent im Vorhinein beeinflussen.

Der mögliche Benefit einer Statinbehandlung bei kritisch kranken Patienten ist bis dato nicht eindeutig geklärt. Die momentan vorliegenden Studien sowie diese Arbeit sind in der Mehrzahl retrospektiv und erlauben keine endgültigen Rückschlüsse. Hinzu kommt die ausgesprochene Heterogenität einzelner Studien und die Beeinflussung der Ergebnisse durch Faktoren wie *Indication Bias* und *Healthy-User-Effect* (vgl.3.3.7). Damit eine Empfehlung zur Behandlung von Sepsispatienten mit Statinen ausgesprochen werden kann, sind die Ergebnisse aktuell laufender und folgender prospektiver, randomisierter Placebo-kontrollierter Studien abzuwarten. Dabei sollten weitere Studien insbesondere auch die Wirkunterschiede der verschiedenen Statinarten beachten. Außerdem muss der Zeitpunkt des Beginns der Statinbehandlung vor oder während einer Sepsis genau definiert werden sowie die eventuell vorhandenen Effekte der Fortführung einer Statinbehandlung bei vorbehandelten Patienten weiter untersucht werden. Ausführliche Erkenntnisse über die pleiotropen Effekte der Statine (vgl. 3.3.6) könnten zum weiteren Verständnis der Rolle der Statine in der Sepsistherapie beitragen.

8 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die Hypothesen, dass atherosklerotische Gefäßerkrankungen, eine Medikation mit ASS sowie mit Non-ASS-NSAIDs das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock verringern. Es wird angenommen, dass der Benefit von ASS und Non-ASS-NSAIDs auf eine Hemmung der Thrombozytenaktivierung und/oder eine antiinflammatorische Wirkung zurückzuführen ist. ASS und weitere NSAIDs könnten in Zukunft eine neue, kostengünstige Perspektive in der Therapie kritisch kranker Patienten darstellen. Die Durchführung interventioneller prospektiver Studien ist deshalb dringend zu empfehlen und bereits in verschiedenen Zentren in Planung. Dabei sollte genauestens untersucht werden, ob und welche Störfaktoren, wie beispielsweise die Co-Medikation, weitere vorhandene Komorbiditäten und verschiedene Arten von Krankheitserregern, die Wirkung von ASS und Non-ASS-NSAIDs beeinflussen.

Clopidogrel ist ein weiteres Medikament, dessen Einfluss in der Sepsistherapie untersucht werden muss. Das tendenziell positive Ergebnis dieser Arbeit und weitere experimentelle Studien weisen auf einen mit ASS vergleichbaren Benefit hin.

Der ausbleibende Benefit der Kombinationsmedikation von ASS und Clopidogrel oder NSAIDs ist möglicherweise durch ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil (gesteigertes Blutungsrisiko) oder zu starke antiinflammatorische Effekte zu erklären.

Die Rolle von Statinen in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock muss genauer hinterfragt werden. Neuere Studien, wie diese Arbeit, konnten keinen Benefit herausstellen. Da diese Wirkstoffgruppe häufig als Präventionsmedikation in Zusammenhang mit einer ASS-Therapie erfolgt, könnte die positive Wirkung von ASS die Ergebnisse vorausgegangener Studien verzerrt haben. Dadurch ist es möglich, dass falsche Rückschlüsse zum Einfluss von Statinen bei septischen Patienten gezogen wurden.

Die Effekte einer vorbestehenden chronischen Inflammation, wie der atherosklerotischen Gefäßerkrankung, sollten ebenfalls in weiteren Studien untersucht werden. Hier ist vor allem zu klären, ob der in dieser Arbeit herausgestellte Benefit einer solchen Vorerkrankung auf die vorhandene chronische Inflammation oder auf eine vorbestehende, möglicherweise noch zum Zeitpunkt der Sepsisinfection andauernde Wirkung von ASS zurückzuführen ist.

A

- AKAGI, Y., NIO, Y., SHIMADA, S. & AOYAMA, T. 2011. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the antiplatelet effects of aspirin in rats. *Biol Pharm Bull*, 34, 233-7.
- ALHAZZANI, W., ALSHAHRANI, M., MOAYYEDI, P. & JAESCHKE, R. 2012. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: review of the evidence. *Pol Arch Med Wewn*, 122, 107-14.
- ANAS, A. A., WIERSINGA, W. J., DE VOS, A. F. & VAN DER POLL, T. 2010. Recent insights into the pathogenesis of bacterial sepsis. *Neth J Med*, 68, 147-52.
- ANGUS, D. C., LINDE-ZWIRBLE, W. T., LIDICKER, J., CLERMONT, G., CARCILLO, J. & PINSKY, M. R. 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 29, 1303-10.
- ARONS, M. M., WHEELER, A. P., BERNARD, G. R., CHRISTMAN, B. W., RUSSELL, J. A., SCHEIN, R., SUMMER, W. R., STEINBERG, K. P., FULKERSON, W., WRIGHT, P., DUPONT, W. D. & SWINDELL, B. B. 1999. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med*, 27, 699-707.
- ASHRAF, M. Z. & GUPTA, N. 2011. Scavenger receptors: Implications in atherothrombotic disorders. *Int J Biochem Cell Biol*, 43, 697-700.
- AWA, K., SATOH, H., HORI, S. & SAWADA, Y. 2012. Prediction of time-dependent interaction of aspirin with ibuprofen using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J Clin Pharm Ther*, 37, 469-74.

B

- BAINEY, K. R., LAI, T. F. & MEHTA, S. R. 2011. Clopidogrel in acute coronary syndromes: where are we now? *Thromb Haemost*, 105, 766-73.
- BECKER, R. C. & GURBEL, P. A. 2010. Platelet P2Y₁₂ receptor antagonist pharmacokinetics and pharmacodynamics: A foundation for distinguishing mechanisms of bleeding and anticipated risk for platelet-directed therapies. *Thromb Haemost*, 103, 535-44.
- BERNARD, G. R., WHEELER, A. P., RUSSELL, J. A., SCHEIN, R., SUMMER, W. R., STEINBERG, K. P., FULKERSON, W. J., WRIGHT, P. E., CHRISTMAN, B. W., DUPONT, W. D., HIGGINS, S. B. & SWINDELL, B. B. 1997. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med*, 336, 912-8.
- BERTOLINI, A., OTTANI, A. & SANDRINI, M. 2001. Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res*, 44, 437-50.
- BHATT, D. L., FOX, K. A., HACKE, W., BERGER, P. B., BLACK, H. R., BODEN, W. E., CACOUB, P., COHEN, E. A., CREAGER, M. A., EASTON, J. D., FLATHER, M. D., HAFFNER, S. M., HAMM, C. W., HANKEY, G. J., JOHNSTON, S. C., MAK, K. H., MAS,

J. L., MONTALESCOT, G., PEARSON, T. A., STEG, P. G., STEINHUBL, S. R., WEBER, M. A., BRENNAN, D. M., FABRY-RIBAUDO, L., BOOTH, J. & TOPOL, E. J. 2006. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 354, 1706-17.

BLANCO-COLIO, L. M., TUNON, J., MARTIN-VENTURA, J. L. & EGIDO, J. 2003. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int*, 63, 12-23.

BLANKENBERG, S., TIRET, L., BICKEL, C., PEETZ, D., CAMBIEN, F., MEYER, J. & RUPPRECHT, H. J. 2002. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation*, 106, 24-30.

BOCHUD, P. Y. & CALANDRA, T. 2003. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ*, 326, 262-6.

BOCHUD, P. Y., GLAUSER, M. P. & CALANDRA, T. 2001. Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med*, 27 Suppl 1, S33-48.

BONE, R. C., BALK, R. A., CERRA, F. B., DELLINGER, R. P., FEIN, A. M., KNAUS, W. A., SCHEIN, R. M. & SIBBALD, W. J. 1992a. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101, 1644-55.

BONE, R. C., SIBBALD, W. J. & SPRUNG, C. L. 1992b. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*, 101, 1481-3.

BORING, L., GOSLING, J., CLEARY, M. & CHARO, I. F. 1998. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*, 394, 894-7.

BOS, C. L., RICHEL, D. J., RITSEMA, T., PEPPELENBOSCH, M. P. & VERSTEEG, H. H. 2004. Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction. *Int J Biochem Cell Biol*, 36, 1187-205.

BOTTING, R. M. 2006. Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *J Physiol Pharmacol*, 57 Suppl 5, 113-24.

BRUN-BUISSON, C., DOYON, F., CARLET, J., DELLAMONICA, P., GOUIN, F., LEPOUTRE, A., MERCIER, J. C., OFFENSTADT, G. & RÉGNIER, B. 1995. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*, 274, 968-74.

C

CALANDRA, T. 2001. Pathogenesis of septic shock: implications for prevention and treatment. *J Chemother*, 13 Spec No 1, 173-80.

CALANDRA, T., BOCHUD, P. Y. & HEUMANN, D. 2002. Cytokines in septic shock. *Curr Clin Top Infect Dis*, 22, 1-23.

CALISTO, K. L., CARVALHO BDE, M., ROPELLE, E. R., MITTESTAINER, F. C., CAMACHO,

A. C., GUADAGNINI, D., CARVALHEIRA, J. B. & SAAD, M. J. 2010. Atorvastatin improves survival in septic rats: effect on tissue inflammatory pathway and on insulin signaling. *PLoS One*, 5, e14232.

CASADO-ARROYO, R., GARGALLO, C. & LANAS ARBELOA, A. 2012. Balancing the risk and benefits of low-dose aspirin in clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 26, 173-84.

CATELLA-LAWSON, F., REILLY, M. P., KAPOOR, S. C., CUCCHIARA, A. J., DEMARCO, S., TOURNIER, B., VYAS, S. N. & FITZGERALD, G. A. 2001. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*, 345, 1809-17.

CHIANG, N., ARITA, M. & SERHAN, C. N. 2005. Anti-inflammatory circuitry: lipoxin, aspirin-triggered lipoxins and their receptor ALX. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 73, 163-77.

CHOW, A. K., CENA, J. & SCHULZ, R. 2007. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature. *Br J Pharmacol*, 152, 189-205.

CHRISTIANSEN, D., BREKKE, O. L., STENVIK, J., LAMBRIS, J. D., ESPEVIK, T. & MOLLNES, T. E. 2012. Differential effect of inhibiting MD-2 and CD14 on LPS- versus whole E. coli bacteria-induced cytokine responses in human blood. *Adv Exp Med Biol*, 946, 237-51.

CLOSE, S. L. 2011. Clopidogrel pharmacogenetics: metabolism and drug interactions. *Drug Metabol Drug Interact*, 26, 45-51.

D

DE GROOT, N. L., HAGENAARS, M. P., SMEETS, H. M., STEYERBERG, E. W., SIERSEMA, P. D. & VAN OIJEN, M. G. 2013. Primary non-variceal upper gastrointestinal bleeding in NSAID and low-dose aspirin users: development and validation of risk scores for either medication in two large Dutch cohorts. *J Gastroenterol*.

DE LOECKER, I. & PREISER, J. C. 2012. Statins in the critically ill. *Ann Intensive Care*, 2, 19.

DELLINGER, R. P., LEVY, M. M., CARLET, J. M., BION, J., PARKER, M. M., JAESCHKE, R., REINHART, K., ANGUS, D. C., BRUN-BUISSON, C., BEALE, R., CALANDRA, T., DHAINAUT, J. F., GERLACH, H., HARVEY, M., MARINI, J. J., MARSHALL, J., RANIERI, M., RAMSAY, G., SEVRANSKY, J., THOMPSON, B. T., TOWNSEND, S., VENDER, J. S., ZIMMERMAN, J. L. & VINCENT, J. L. 2008. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 36, 296-327.

DIENER, H. C., BOGOUSSLAVSKY, J., BRASS, L. M., CIMMINIELLO, C., CSIBA, L., KASTE, M., LEYS, D., MATIAS-GUIU, J. & RUPPRECHT, H. J. 2004. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 364, 331-7.

DROUET, L., BAL DIT SOLLIER, C. & HENRY, P. 2010. [The basis of platelets: platelets and atherothrombosis: an understanding of the lack of efficacy of aspirin in peripheral arterial disease (PAD) and diabetic patients]. *Drugs*, 70 Suppl 1, 9-14.

E

- EIKELBOOM, J. W., HIRSH, J., SPENCER, F. A., BAGLIN, T. P. & WEITZ, J. I. 2012. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141, e89S-119S.
- EISEN, D. P., REID, D. & MCBRYDE, E. S. 2012. Acetyl salicylic acid usage and mortality in critically ill patients with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Crit Care Med*, 40, 1761-7.
- ENGEL, C., BRUNKHORST, F. M., BONE, H. G., BRUNKHORST, R., GERLACH, H., GROND, S., GRUENDLING, M., HUHLE, G., JASCHINSKI, U., JOHN, S., MAYER, K., OPPERT, M., OLTHOFF, D., QUINTEL, M., RAGALLER, M., ROSSAINT, R., STUBER, F., WEILER, N., WELTE, T., BOGATSCH, H., HARTOG, C., LOEFFLER, M. & REINHART, K. 2007. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*, 33, 606-18.
- ERLICH, J. M., TALMOR, D. S., CARTIN-CEBA, R., GAJIC, O. & KOR, D. J. 2011. Prehospitalization antiplatelet therapy is associated with a reduced incidence of acute lung injury: a population-based cohort study. *Chest*, 139, 289-95.

F

- FALK, E. 2006. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 47, C7-12.
- FINFER, S., BELLOMO, R., LIPMAN, J., FRENCH, C., DOBB, G. & MYBURGH, J. 2004. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*, 30, 589-96.

G

- GALKINA, E. & LEY, K. 2009. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annu Rev Immunol*, 27, 165-97.
- GHITTONI, R., NAPOLITANI, G., BENATI, D., ULIVIERI, C., PATRUSSI, L., LAGHI PASINI, F., LANZAVECCHIA, A. & BALDARI, C. T. 2006. Simvastatin inhibits the MHC class II pathway of antigen presentation by impairing Ras superfamily GTPases. *Eur J Immunol*, 36, 2885-93.
- GIUSTI-PAIVA, A., MARTINEZ, M. R., FELIX, J. V., DA ROCHA, M. J., CARNIO, E. C., ELIAS, L. L. & ANTUNES-RODRIGUES, J. 2004. Simvastatin decreases nitric oxide overproduction and reverts the impaired vascular responsiveness induced by endotoxic shock in rats. *Shock*, 21, 271-5.
- GOLDSTEIN, J. L. & BROWN, M. S. 1990. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*, 343, 425-30.
- GOTSMAN, I., SHARPE, A. H. & LICHTMAN, A. H. 2008. T-cell costimulation and coinhibition in atherosclerosis. *Circ Res*, 103, 1220-31.
- GUINDON, J., WALCZAK, J. S. & BEAULIEU, P. 2007. Recent advances in the pharmacological management of pain. *Drugs*, 67, 2121-33.

GUPTA, R., PLANTINGA, L. C., FINK, N. E., MELAMED, M. L., CORESH, J., FOX, C. S., LEVIN, N. W. & POWE, N. R. 2007. Statin use and sepsis events [corrected] in patients with chronic kidney disease. *JAMA*, 297, 1455-64.

H

HAGIWARA, S., IWASAKA, H., HASEGAWA, A., OYAMA, M., IMATOMI, R., UCHIDA, T. & NOGUCHI, T. 2011. Adenosine diphosphate receptor antagonist clopidogrel sulfate attenuates LPS-induced systemic inflammation in a rat model. *Shock*, 35, 289-92.

HANSSON, G. K. 2001. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21, 1876-90.

HANSSON, G. K. 2009. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *J Thromb Haemost*, 7 Suppl 1, 328-31.

HANSSON, G. K. & LIBBY, P. 2006. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*, 6, 508-19.

HANSSON, G. K., LIBBY, P., SCHONBECK, U. & YAN, Z. Q. 2002. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*, 91, 281-91.

HAUPT, M. T., JASTREMSKI, M. S., CLEMMER, T. P., METZ, C. A. & GORIS, G. B. 1991. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Crit Care Med*, 19, 1339-47.

HERMAN, A., KAPPLER, J. W., MARRACK, P. & PULLEN, A. M. 1991. Superantigens: mechanism of T-cell stimulation and role in immune responses. *Annu Rev Immunol*, 9, 745-72.

HEUMANN, D. & ROGER, T. 2002. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. *Clin Chim Acta*, 323, 59-72.

HOCHBERG, M. C., ALTMAN, R. D., APRIL, K. T., BENKHALTI, M., GUYATT, G., MCGOWAN, J., TOWHEED, T., WELCH, V., WELLS, G. & TUGWELL, P. 2012. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64, 465-74.

HOTCHKISS, R. S. & KARL, I. E. 2003. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 348, 138-50.

HUANG, K. C., CHEN, C. W., CHEN, J. C. & LIN, W. W. 2003. HMG-CoA reductase inhibitors inhibit inducible nitric oxide synthase gene expression in macrophages. *J Biomed Sci*, 10, 396-405.

HUO, Y. & LEY, K. 2001. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand*, 173, 35-43.

I

INSULL, W., JR. 2009. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med*, 122, S3-S14.

ISTVAN, E. S. 2002. Structural mechanism for statin inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Am Heart J*, 144, S27-32.

ISTVAN, E. S. & DEISENHOFER, J. 2001. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*, 292, 1160-4.

J

JAIN, M. K. & RIDKER, P. M. 2005. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov*, 4, 977-87.

JANDA, S., YOUNG, A., FITZGERALD, J. M., ETMINAN, M. & SWISTON, J. 2010. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*, 25, 656 e7-22.

JANEWAY, C. A., JR. & MEDZHITOV, R. 2002. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 20, 197-216.

JENNINGS, L. K. 2009. Role of platelets in atherothrombosis. *Am J Cardiol*, 103, 4A-10A.

K

KALINSKI, P. 2012. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol*, 188, 21-8.

KALSCH, T., ELMAS, E., NGUYEN, X. D., SUVAJAC, N., KLUTER, H., BORGGREFE, M. & DEMPFLER, C. E. 2007. Endotoxin-induced effects on platelets and monocytes in an in vivo model of inflammation. *Basic Res Cardiol*, 102, 460-6.

KAROW THOMAS, L.-R. R. 2012. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2013. 21. Auflage. Pulheim: Thomas Karow.

KAWABATA, A. 2011. Prostaglandin E2 and pain--an update. *Biol Pharm Bull*, 34, 1170-3.

KLINGER, M. H. & JELKMANN, W. 2002. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res*, 22, 913-22.

KNAUS, W. A., DRAPER, E. A., WAGNER, D. P. & ZIMMERMAN, J. E. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13, 818-29.

KOR, D. J., ERLICH, J., GONG, M. N., MALINCHOC, M., CARTER, R. E., GAJIC, O. & TALMOR, D. S. 2011. Association of prehospitalization aspirin therapy and acute lung injury: results of a multicenter international observational study of at-risk patients. *Crit Care Med*, 39, 2393-400.

KRUGER, P., BAILEY, M., BELLOMO, R., COOPER, D. J., HARWARD, M., HIGGINS, A., HOWE, B., JONES, D., JOYCE, C., KOSTNER, K., MCNEIL, J., NICHOL, A., ROBERTS, M. S., SYRES, G. & VENKATESH, B. 2013. A multicenter randomized trial of atorvastatin therapy in intensive care patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 187, 743-50.

KRUGER, P. S., HARWARD, M. L., JONES, M. A., JOYCE, C. J., KOSTNER, K. M., ROBERTS, M. S. & VENKATESH, B. 2011. Continuation of statin therapy in patients with presumed infection: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 183, 774-81.

L

- LAINE, L. 2006. GI risk and risk factors of NSAIDs. *J Cardiovasc Pharmacol*, 47 Suppl 1, S60-6.
- LANEUVILLE, O., BREUER, D. K., DEWITT, D. L., HLA, T., FUNK, C. D. & SMITH, W. L. 1994. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther*, 271, 927-34.
- LAUFS, U., LA FATA, V., PLUTZKY, J. & LIAO, J. K. 1998. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*, 97, 1129-35.
- LEE, B. H., INUI, D., SUH, G. Y., KIM, J. Y., KWON, J. Y., PARK, J., TADA, K., TANAKA, K., IETSUGU, K., UEHARA, K., DOTE, K., TAJIMI, K., MORITA, K., MATSUO, K., HOSHINO, K., HOSOKAWA, K., LEE, K. H., LEE, K. M., TAKATORI, M., NISHIMURA, M., SANUI, M., ITO, M., EGI, M., HONDA, N., OKAYAMA, N., SHIME, N., TSURUTA, R., NOGAMI, S., YOON, S. H., FUJITANI, S., KOH, S. O., TAKEDA, S., SAITO, S., HONG, S. J., YAMAMOTO, T., YOKOYAMA, T., YAMAGUCHI, T., NISHIYAMA, T., IGARASHI, T., KAKIHANA, Y. & KOH, Y. 2012. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care*, 16, R33.
- LEGRAS, A., GIRAUDEAU, B., JONVILLE-BERA, A. P., CAMUS, C., FRANCOIS, B., RUNGE, I., KOUATCHET, A., VEINSTEIN, A., TAYORO, J., VILLERS, D. & AUTRET-LECA, E. 2009. A multicentre case-control study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for severe sepsis and septic shock. *Crit Care*, 13, R43.
- LEITINGER, N. 2003. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 14, 421-30.
- LERNER, R. G., FRISHMAN, W. H. & MOHAN, K. T. 2000. Clopidogrel: a new antiplatelet drug. *Heart Dis*, 2, 168-73.
- LEVI, M., KELLER, T. T., VAN GORP, E. & TEN CATE, H. 2003. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res*, 60, 26-39.
- LEVI, M., SCHULTZ, M. & VAN DER POLL, T. 2010. Disseminated intravascular coagulation in infectious disease. *Semin Thromb Hemost*, 36, 367-77.
- LEVY, M. M., FINK, M. P., MARSHALL, J. C., ABRAHAM, E., ANGUS, D., COOK, D., COHEN, J., OPAL, S. M., VINCENT, J. L. & RAMSAY, G. 2003. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 31, 1250-6.
- LI, N. 2013. CD4+ T cells in atherosclerosis: Regulation by platelets. *Thromb Haemost*, 109.
- LIAO, J. K. & LAUFS, U. 2005. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 45, 89-118.
- LIBBY, P. 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420, 868-74.
- LIBBY, P. & AIKAWA, M. 2002. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med*, 8, 1257-62.

LIBBY, P., OKAMOTO, Y., ROCHA, V. Z. & FOLCO, E. 2010. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J*, 74, 213-20.

M

MAHLA, E., HOCHTL, T., PRULLER, F., FREYNHOFER, M. K. & HUBER, K. 2012. [Platelet function: new drugs, new assays : possible impacts on operative medicine?]. *Anaesthesist*, 61, 483-96.

MARTIN, G. S., MANNINO, D. M., EATON, S. & MOSS, M. 2003. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 348, 1546-54.

MERX, M. W., LIEHN, E. A., GRAF, J., VAN DE SANDT, A., SCHALTENBRAND, M., SCHRADER, J., HANRATH, P. & WEBER, C. 2005. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation*, 112, 117-24.

MINNECI, P. C., DEANS, K. J., CUI, X., BANKS, S. M., NATANSON, C. & EICHACKER, P. Q. 2006. Antithrombotic therapies for sepsis: a need for more studies. *Crit Care Med*, 34, 538-41.

MORRIS, T., STABLES, M., HOBBS, A., DE SOUZA, P., COLVILLE-NASH, P., WARNER, T., NEWSON, J., BELLINGAN, G. & GILROY, D. W. 2009. Effects of low-dose aspirin on acute inflammatory responses in humans. *J Immunol*, 183, 2089-96.

MUDAU, M., GENIS, A., LOCHNER, A. & STRIJDOM, H. 2012. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr*; 23, 222-31.

N

NAKAHATA, N. 2008. Thromboxane A2: physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacol Ther*; 118, 18-35.

O

OSTERUD, B. & BJORKKLID, E. 2001. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*, 27, 605-17.

OTTO, J. C. & SMITH, W. L. 1994. The orientation of prostaglandin endoperoxide synthases-1 and -2 in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*, 269, 19868-75.

P

PADKIN, A., GOLDFRAD, C., BRADY, A. R., YOUNG, D., BLACK, N. & ROWAN, K. 2003. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*, 31, 2332-8.

PATEL, J. M., SNAITH, C., THICKETT, D. R., LINHARTOVA, L., MELODY, T., HAWKEY, P., BARNETT, A. H., JONES, A., HONG, T., COOKE, M. W., PERKINS, G. D. & GAO, F. 2012. Randomized double-blind placebo-controlled trial of 40 mg/day of atorvastatin in reducing the severity of sepsis in ward patients (ASEPSIS Trial). *Crit Care*, 16, R231.

PATRONO, C., BAIGENT, C., HIRSH, J. & ROTH, G. 2008. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133, 199S-233S.

PATRONO, C. & ROCCA, B. 2009. Aspirin, 110 years later. *J Thromb Haemost*, 7 Suppl 1, 258-61.

PAUL-CLARK, M. J., VAN CAO, T., MORADI-BIDHENDI, N., COOPER, D. & GILROY, D. W. 2004. 15-epi-lipoxin A4-mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation. *J Exp Med*, 200, 69-78.

PEARSON, T. A., MENSAH, G. A., ALEXANDER, R. W., ANDERSON, J. L., CANNON, R. O., 3RD, CRIQUI, M., FADL, Y. Y., FORTMANN, S. P., HONG, Y., MYERS, G. L., RIFAI, N., SMITH, S. C., JR., TAUBERT, K., TRACY, R. P. & VINICOR, F. 2003. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107, 499-511.

R

RAINSFORD, K. D. 2007. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem*, 42, 3-27.

RAO, P. & KNAUS, E. E. 2008. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*, 11, 81s-110s.

REDBERG, R. F., BENJAMIN, E. J., BITTNER, V., BRAUN, L. T., GOFF, D. C., JR., HAVAS, S., LABARTHE, D. R., LIMACHER, M. C., LLOYD-JONES, D. M., MORA, S., PEARSON, T. A., RADFORD, M. J., SMETANA, G. W., SPERTUS, J. A. & SWEGLER, E. W. 2009. ACCF/AHA 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease) developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *J Am Coll Cardiol*, 54, 1364-405.

RICCIOTTI, E. & FITZGERALD, G. A. 2011. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31, 986-1000.

ROMANO, M. 2010. Lipoxin and aspirin-triggered lipoxins. *ScientificWorldJournal*, 10, 1048-64.

ROSS, R. 1999. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340, 115-26.

ROUZER, C. A. & MARNETT, L. J. 2009. Cyclooxygenases: structural and functional insights. *J Lipid Res*, 50 Suppl, S29-34.

S

SAKAKURA, K., NAKANO, M., OTSUKA, F., LADICH, E., KOLODZIE, F. D. & VIRMANI, R. 2013. Pathophysiology of Atherosclerosis Plaque Progression. *Heart Lung Circ*.

SANTOVITO, D., MEZZETTI, A. & CIPOLLONE, F. 2009. Cyclooxygenase and prostaglandin synthases: roles in plaque stability and instability in humans. *Curr Opin Lipidol*, 20, 402-8.

SCHOTTMÜLLER, H. 1914. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 31.

- SCHOUTEN, M., WIERSINGA, W. J., LEVI, M. & VAN DER POLL, T. 2008. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol*, 83, 536-45.
- SEMERARO, N., AMMOLLO, C. T., SEMERARO, F. & COLUCCI, M. 2012. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res*, 129, 290-5.
- SHAHID, F., CHAHAL, C. A. & AKHTAR, M. J. 2013. Aspirin treatment failure: is this a real phenomenon? A review of the aetiology and how to treat it. *JRSM Short Rep*, 4, 30.
- SHI, J., WANG, J., ZHENG, H., LING, W., JOSEPH, J., LI, D., MEHTA, J. L., PONNAPPAN, U., LIN, P., FINK, L. M. & HAUER-JENSEN, M. 2003. Statins increase thrombomodulin expression and function in human endothelial cells by a nitric oxide-dependent mechanism and counteract tumor necrosis factor alpha-induced thrombomodulin downregulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 14, 575-85.
- SMITH, W. L., DEWITT, D. L. & GARAVITO, R. M. 2000. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem*, 69, 145-82.
- SMYTH, E. M., GROSSER, T., WANG, M., YU, Y. & FITZGERALD, G. A. 2009. Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res*, 50 Suppl, S423-8.
- STOLLMAN, N. & METZ, D. C. 2005. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care*, 20, 35-45.
- T**
- TAKADA, Y., BHARDWAJ, A., POTDAR, P. & AGGARWAL, B. B. 2004. Nonsteroidal anti-inflammatory agents differ in their ability to suppress NF-kappaB activation, inhibition of expression of cyclooxygenase-2 and cyclin D1, and abrogation of tumor cell proliferation. *Oncogene*, 23, 9247-58.
- TAKEMOTO, M. & LIAO, J. K. 2001. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21, 1712-9.
- TAKEUCHI, O., HOSHINO, K., KAWAI, T., SANJO, H., TAKADA, H., OGAWA, T., TAKEDA, K. & AKIRA, S. 1999. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity*, 11, 443-51.
- TERBLANCHE, M., ALMOG, Y., ROSENSON, R. S., SMITH, T. S. & HACKAM, D. G. 2007. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis*, 7, 358-68.
- TORNATORE, L., THOTAKURA, A. K., BENNETT, J., MORETTI, M. & FRANZOSO, G. 2012. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol*, 22, 557-66.
- TSUJIMOTO, H., ONO, S. & MOCHIZUKI, H. 2009. Role of translocation of pathogen-associated molecular patterns in sepsis. *Dig Surg*, 26, 100-9.
- V**
- VALKHOFF, V. E., STURKENBOOM, M. C. & KUIPERS, E. J. 2012. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 26, 125-40.

VAN AELST, L. & D'SOUZA-SCHOREY, C. 1997. Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev*, 11, 2295-322.

VANE, J. R. & BOTTING, R. M. 2003. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*, 110, 255-8.

VRECER, M., TURK, S., DRINOVEC, J. & MRHAR, A. 2003. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*; 41, 567-77.

W

WARREN, B. L., EID, A., SINGER, P., PILLAY, S. S., CARL, P., NOVAK, I., CHALUPA, P., ATHERSTONE, A., PENZES, I., KUBLER, A., KNAUB, S., KEINECKE, H. O., HEINRICHS, H., SCHINDEL, F., JUERS, M., BONE, R. C. & OPAL, S. M. 2001. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 286, 1869-78.

WIGREN, M., NILSSON, J. & KOLBUS, D. 2012. Lymphocytes in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*, 413, 1562-8.

WINNING, J., NEUMANN, J., KOHL, M., CLAUS, R. A., REINHART, K., BAUER, M. & LOSCHE, W. 2010. Antiplatelet drugs and outcome in mixed admissions to an intensive care unit. *Crit Care Med*, 38, 32-7.

WINNING, J., REICHEL, J., EISENHUT, Y., HAMACHER, J., KOHL, M., DEIGNER, H. P., CLAUS, R. A., BAUER, M. & LOSCHE, W. 2009. Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: clinical impact and underlying mechanisms. *Platelets*, 20, 50-7.

WRIGHT, R. S., ANDERSON, J. L., ADAMS, C. D., BRIDGES, C. R., CASEY, D. E., JR., ETTINGER, S. M., FESMIRE, F. M., GANIATS, T. G., JNEID, H., LINCOFF, A. M., PETERSON, E. D., PHILIPPIDES, G. J., THEROUX, P., WENGER, N. K., ZIDAR, J. P. & JACOBS, A. K. 2011. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 123, 2022-60.

Y

YENDE, S., MILBRANDT, E. B., KELLUM, J. A., KONG, L., DELUDE, R. L., WEISSFELD, L. A. & ANGUS, D. C. 2011. Understanding the potential role of statins in pneumonia and sepsis. *Crit Care Med*, 39, 1871-8.

YIN, M. J., YAMAMOTO, Y. & GAYNOR, R. B. 1998. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta. *Nature*, 396, 77-80.

Z

ZHOU, Q. & LIAO, J. K. 2010. Pleiotropic effects of statins. - Basic research and clinical perspectives. *Circ J*, 74, 818-26.

ZIDAR, N., ODAR, K., GLAVAC, D., JERSE, M., ZUPANC, T. & STAJER, D. 2009. Cyclooxygenase in normal human tissues--is COX-1 really a constitutive isoform, and

COX-2 an inducible isoform? *J Cell Mol Med*, 13, 3753-63.

ZIEGELSTEIN, R. C., GREEN, A. & SAUDER, M. 2011. Dual antiplatelet therapy and the risk of bleeding. *Arch Intern Med*, 171, 787; reply 787-8.

10 Anhang

10.1 Tabellarischer Anhang

Tabelle 12: Effekte der ASS-, Clopidogrel- und Kombinationsmedikation von ASS und Clopidogrel auf die Intensiv- und Krankenhausmortalität.

Unabhängige Variablen	Odds Ratio	ITS-Mortalität		Krankenhausmortalität		
		95% KI	p	Odds Ratio	95% KI	P
Alter	1,009	0,998-1,020	0,114	1,021	1,010-1,032	<0,0001
Geschlecht	1,049	0,780-1,411	0,752	1,178	0,891-1,557	0,251
APACHE II Score	1,040	1,024-1,057	<0,0001	1,034	1,018-1,050	<0,0001
Arteriosklerotische Vorerkrankung	1,021	0,734-1,420	0,901	0,693	0,506-0,950	0,023
ASS	0,653	0,443-0,961	0,031	0,639	0,444-0,919	0,016
Clopidogrel	0,258	0,031-2,166	0,212	0,456	0,088-2,357	0,349
ASS+Clopidogrel	0,968	0,505-1,859	0,923	1,291	0,695-2,401	0,419
NSAID	0,799	0,478-1,335	0,391	0,868	0,543-1,390	0,556
Statine	1,092	0,744-1,604	0,653	1,113	0,772-1,604	0,567

Die Berechnung der Odds Ratios der ITS- und Krankenhausmortalität erfolgte durch eine logistische Regression. Miteinbezogen wurden alle Sepsispatienten. Abhängige Variable: ITS- oder Krankenhausmortalität. Unabhängige Variablen: Alter, Geschlecht, Apache II Score, chronisch entzündliche Gefäßerkrankung, ASS-Medikation, Clopidogrel-Medikation, ASS+Clopidogrel, Medikation mit Statinen, Medikation mit NSAID.

Tabelle 13: Effekte der ASS-, NSAID- und Kombinationsmedikation von ASS und NSAID auf die Intensiv- und Krankenhausmortalität.

Unabhängige Variablen	Odds Ratio	ITS-Mortalität		Krankenhausmortalität		
		95% KI	p	Odds Ratio	95% KI	P
Alter	1,008	0,997-1,019	0,137	1,021	1,010-1,031	<0,0001
Geschlecht	1,049	0,779-1,412	0,754	1,181	0,892-1,563	0,244
APACHE II Score	1,040	1,024-1,057	<0,0001	1,034	1,018-1,050	<0,0001
Arteriosklerotische Vorerkrankung	1,010	0,726-1,405	0,954	0,684	0,499-0,938	0,018
ASS	0,569	0,380-0,852	0,006	0,572	0,392-0,835	0,004
NSAID	0,372	0,171-0,809	0,013	0,490	0,258-0,929	0,029
ASS+NSAID	1,188	0,582-2,424	0,636	1,150	0,573-2,310	0,694
Clopidogrel	1,137	0,680-2,353	0,457	1,725	0,964-3,088	0,066
Statine	0,114	0,773-1,673	0,514	0,112	0,796-1,658	0,458

Die Berechnung der Odds Ratios der ITS- und Krankenhausmortalität erfolgte durch eine logistische Regression. Miteinbezogen wurden alle Sepsispatienten. Abhängige Variable: ITS- oder

Krankenhausmortalität. Unabhängige Variablen: Alter, Geschlecht, Apache II Score, chronisch entzündliche Gefäßerkrankung, Medikation mit ASS, NSAIDs, ASS+NSAIDs, Medikation mit Statinen, Medikation mit Clopidogrel.

Tabelle 14: Effekte der ASS-, Statin- und Kombinationsmedikation von ASS und Statinen auf die Intensiv- und Krankenhausmortalität.

Unabhängige Variablen	ITS-Mortalität			Krankenhausmortalität		
	Odds Ratio	95% KI	p	Odds Ratio	95% KI	P
Alter	1,009	0,998-1,020	0,103	1,021	1,011-1,032	<0,0001
Geschlecht	1,049	0,780-1,411	0,750	1,179	0,892-1,558	0,249
APACHE II Score	1,040	1,023-1,057	<0,0001	1,033	1,018-1,049	<0,0001
Arteriosklerotische Vorerkrankung	1,016	0,729-1,415	0,926	0,687	0,501-0,942	0,020
ASS	0,618	0,392-0,974	0,038	0,626	0,411-0,953	0,029
Statine	0,923	0,544-1,567	0,767	0,983	0,594-1,625	0,945
ASS+Statine	0,835	0,512-1,360	0,468	0,812	0,510-1,294	0,381
NSAID	0,807	0,483-1,349	0,413	0,875	0,546-1,400	0,577
Clopidogrel	1,142	0,613-2,126	0,676	1,588	0,887-2,842	0,120

Die Berechnung der Odds Ratios der ITS- und Krankenhausmortalität erfolgte durch eine logistische Regression. Miteinbezogen wurden alle Sepsispatienten. Abhängige Variable: ITS- oder Krankenhausmortalität. Unabhängige Variablen: Alter, Geschlecht, Apache II Score, chronisch atherosklerotische Gefäßerkrankung, ASS-Medikation, Statin-Medikation, ASS+Statin-Medikation, Medikation mit NSAID, Medikation mit Clopidogrel.

10.2 Bisherige Veröffentlichungen der in der Dissertation aufgeführten Daten

Originalartikel in Zeitschriften

Sossdorf M, Otto GP, *Boettel J*, Winning J, Lösche W Benefit of low-dose aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs in septic patients. *Crit Care*. 2013 Jan 8;17(1):402.

Otto GP, Sossdorf M, *Boettel J*, Kabisch B, Breuel H, Winning J, Lösche W. Effects of low-dose acetylsalicylic acid and atherosclerotic vascular diseases on the outcome in patients with severe sepsis or septic shock. *Platelets*. 2012 Sep 20. [Epub ahead of print]

Lösche W, *Boettel J*, Kabisch B, Winning J, Claus RA, Bauer M. Do aspirin and other antiplatelet drugs reduce the mortality in critically ill patients? *Thrombosis*. 2012; 2012: 720254.

Abstracts von Vorträgen

Boettel J, Otto GP, Sossdorf M, Winning J, Lösche W. Effects of chronic inflammation and non-steroidal anti-inflammatory drugs on outcome in sepsis. *Infection* 2011; 39 (Suppl 2): S131 – S132.

Lösche W, *Boettel J*, Winning J, Bauer M. Low-dose aspirin: a novel therapeutic approach in critically ill patients? *Infection* 2011; 39 (Suppl 2): S133.

Boettel J, Otto GP, Sossdorf M, Hutagalung R, Lösche W. Do chronic inflammation and non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce the mortality in sepsis. *Shock* 2011; 36 (Suppl 1): 9.

10.3 Ehrenwörtliche Erklärung

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

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

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. Wolfgang Lösche,

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

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

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

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers