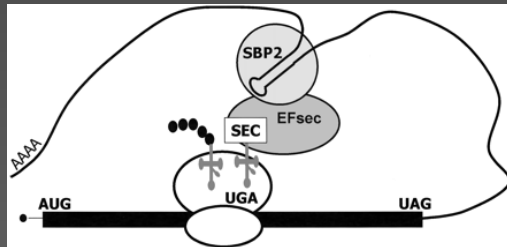


Selen als adjunktive Sepsistherapie

Roland Gärtner
Medizinische Klinik
Innenstadt
Universität München



Sepsis

Weltweit:

1.500.000 / Jahr

Rangel-Frausto et al. JAMA 1995
Linde-Zwirble et al. Crit Care Med 1999

USA:

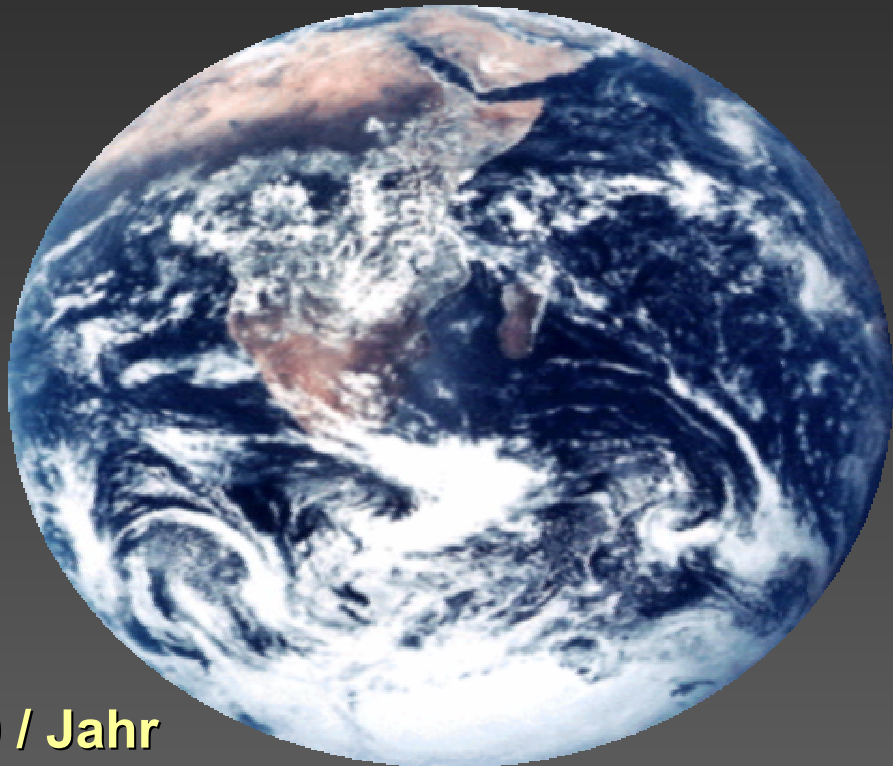
750.000 / Jahr

Martin GS et al. N Engl J Med 2003;348:1546-54
Angus DC et al. Crit Care Med 2001; 29: 1303-1310

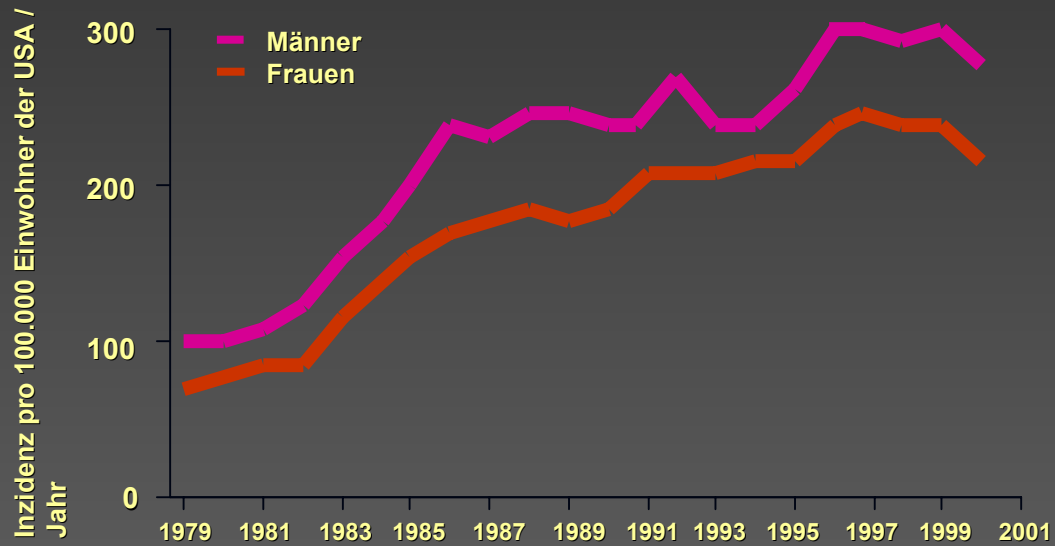
Deutschland:

~125.000 - 300.000 / Jahr

Rychlik R et al. Gesundh Ökon Qual Manag 2000; 5:67-72



Sepsis - Inzidenz, USA 1979 - 2000



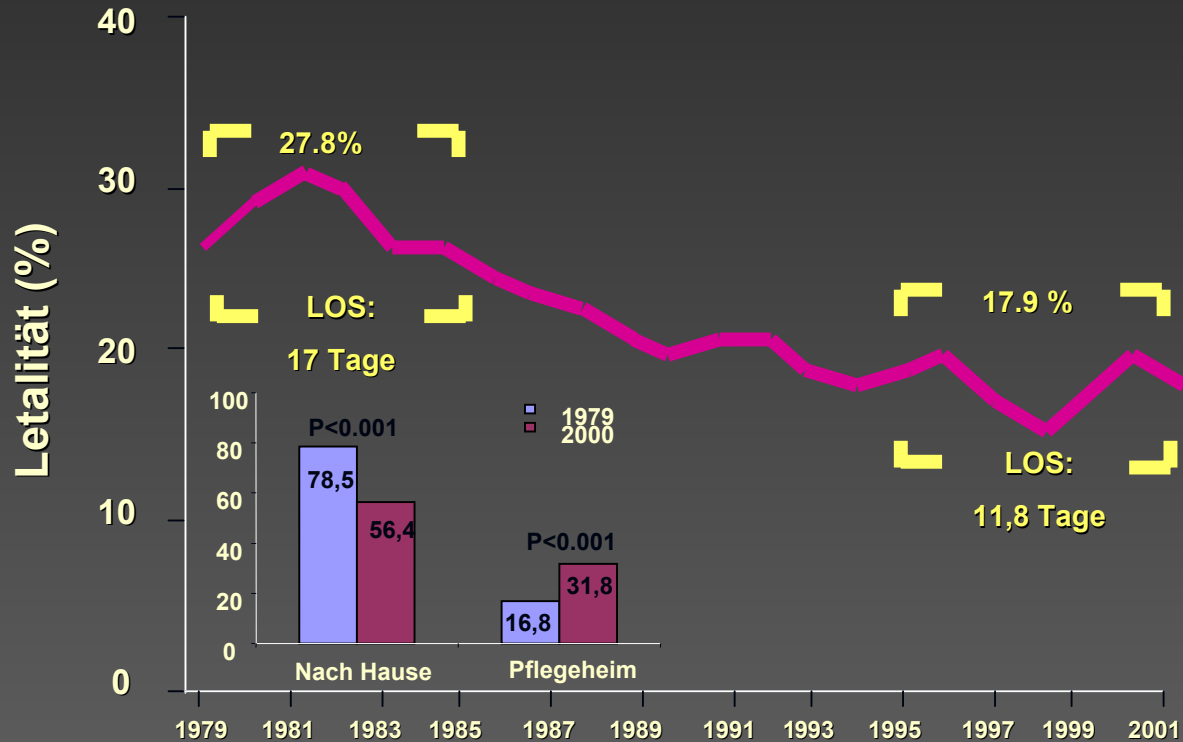
Sepsis-Inzidenz - Vergleich mit anderen Erkrankungen

Brustkrebs	110 / 100.000 Einw.¹
Kolonkarzinom	50 / 100.000 Einw.¹
AIDS	17 / 100.000 Einw.¹
schwere Sepsis	300 / 100.000 Einw.¹
Sepsis	240 / 100.000 Einw.²

¹ Angus DC et al; Crit Care Med 2001; 29: 1303-1310

² Martin GS et al, N Engl J Med 2003;348:1546-54

Sepsis - Letalität USA 1979 - 2000



Neue Therapieansätze notwendig!

Warum Selen in der Intensivmedizin?

Selen ist ein essentielles
Spurenelement...

Selenocystein (Sec), die 21. Aminosäure
steht im Zentrum einer Reihe von
Enzymen, die für die Homöostase des
Redoxsystemes verantwortlich sind

Wir brauchen Selen...

- Zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes im Redoxsystem
 - **Extracellulär und im Plasma**
 - **Zytosol**
 - **Zellkern/ DNA**
- Nicht ersetzbar durch andere Antioxidantien wie Vitamin E oder C, denn



Regulierter, enzymatischer Prozeß

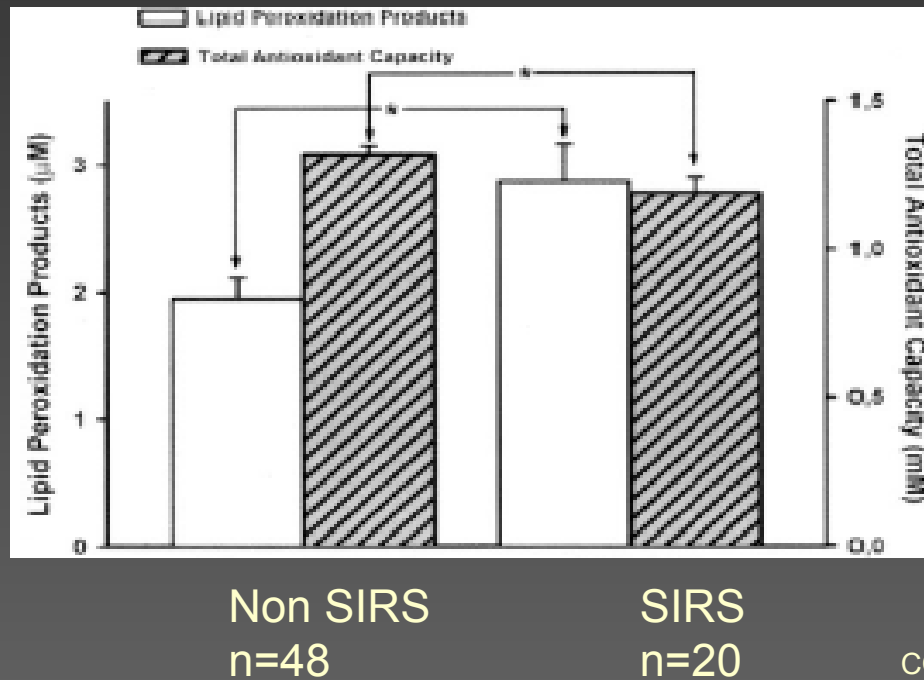
Selenoproteine - Funktion

GPx Aufrechterhaltung des plasmatischen und cytosolischen Redoxstatus

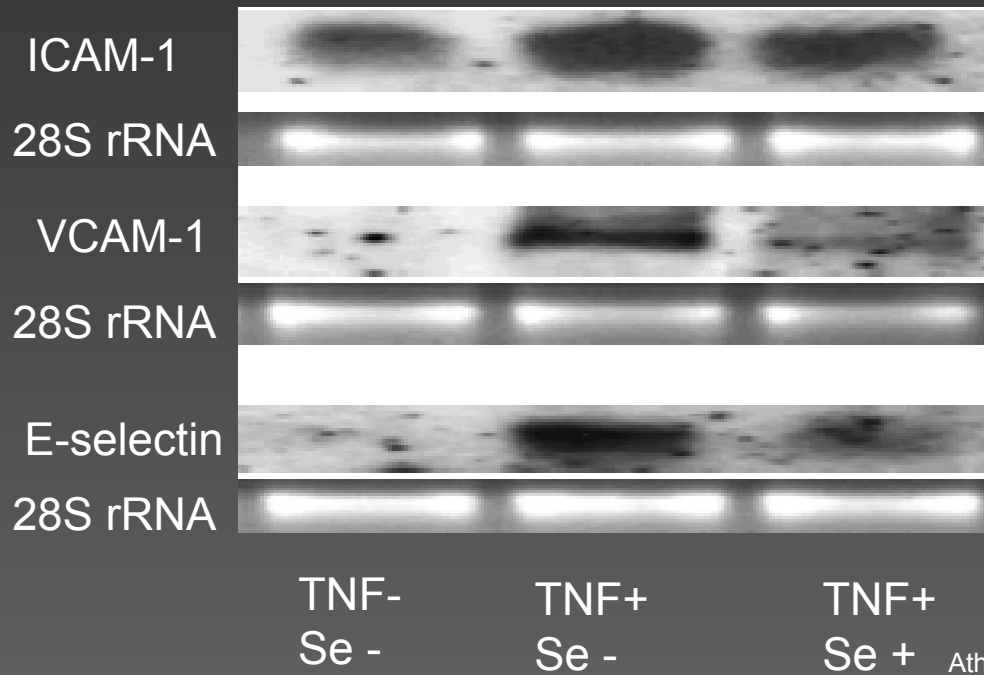
TrxR Aufrechterhaltung des intrazellulären Redoxsystemes, Regulation von Transkriptionsfaktoren zB NFκB

Selenoprotein P: Schutz des Endothels vor Peroxidation, Modulation der Aktivierung

Antioxidative Kapazität bei Patienten mit Sepsis/SIRS



Aktivierung von Endothelzellen (mRNA)

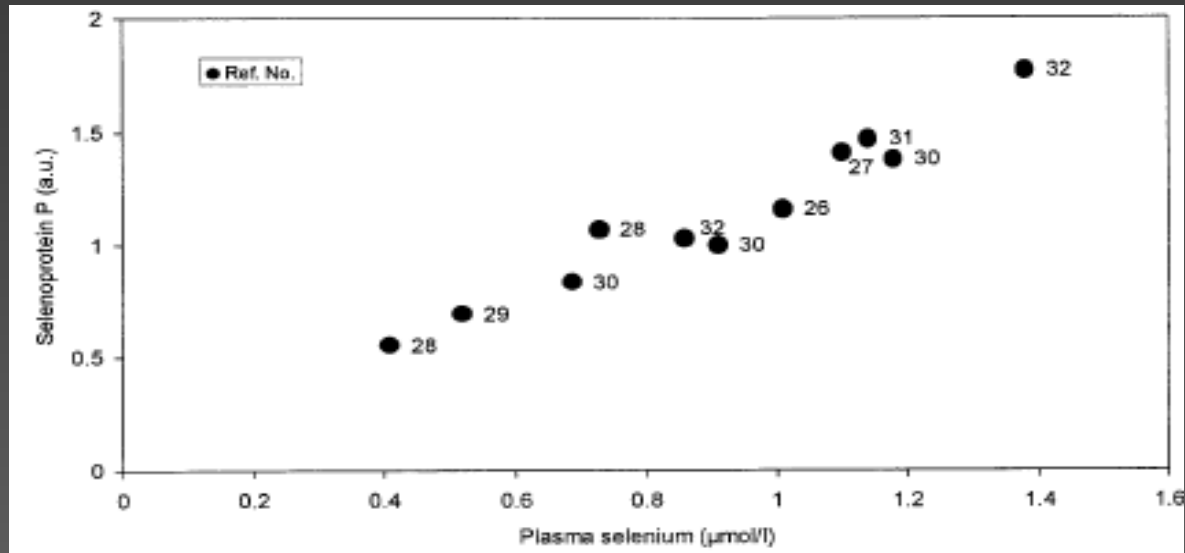


Selen und Immunfunktion

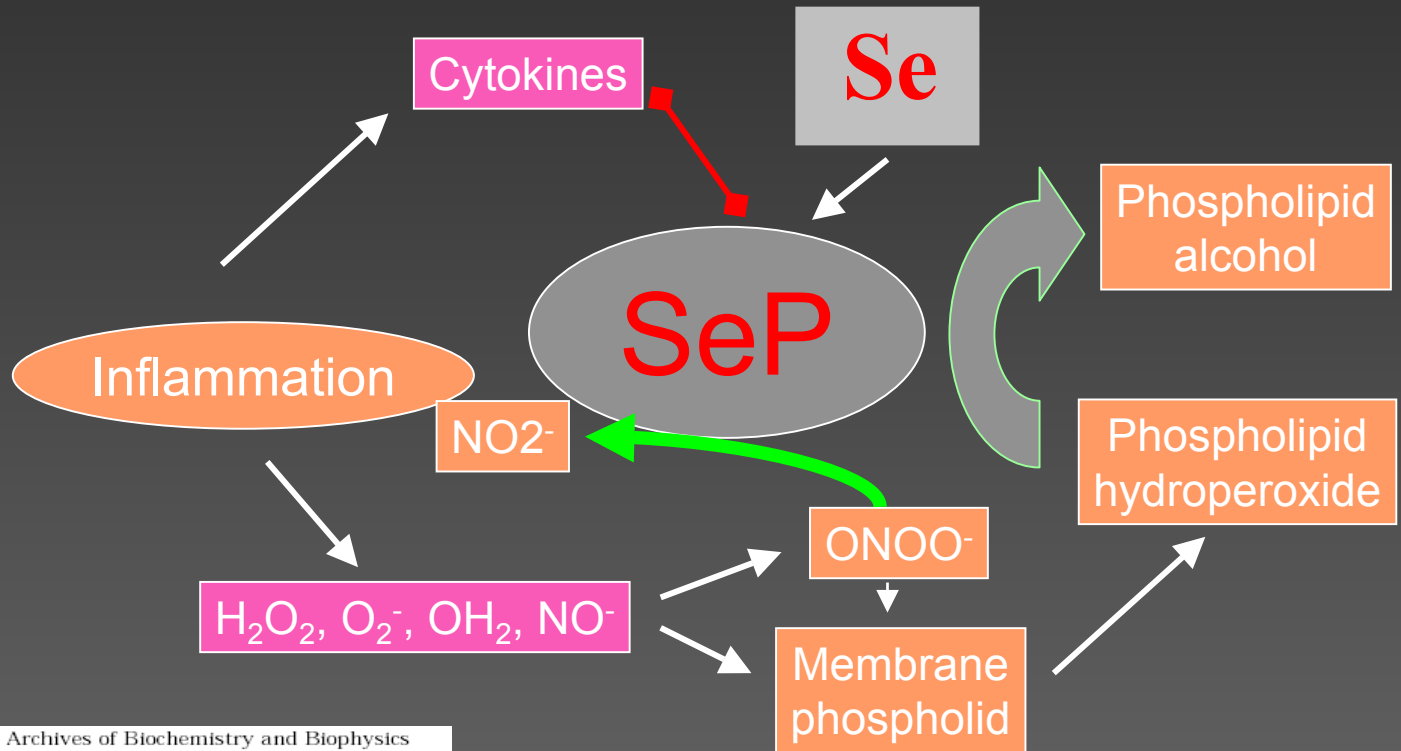
Selensubstitution bewirkt:

- Proliferation von aktivierten T-Zelle
- (clonal expansion)
- gesteigerter „Response“ auf Antigen Stimulation
- 2-fach gesteigerte NK-Zell Aktivität
- Vermehrte Expression von IL2 Rezeptoren und CD4

Selenoprotein P depends on Plasma selenium

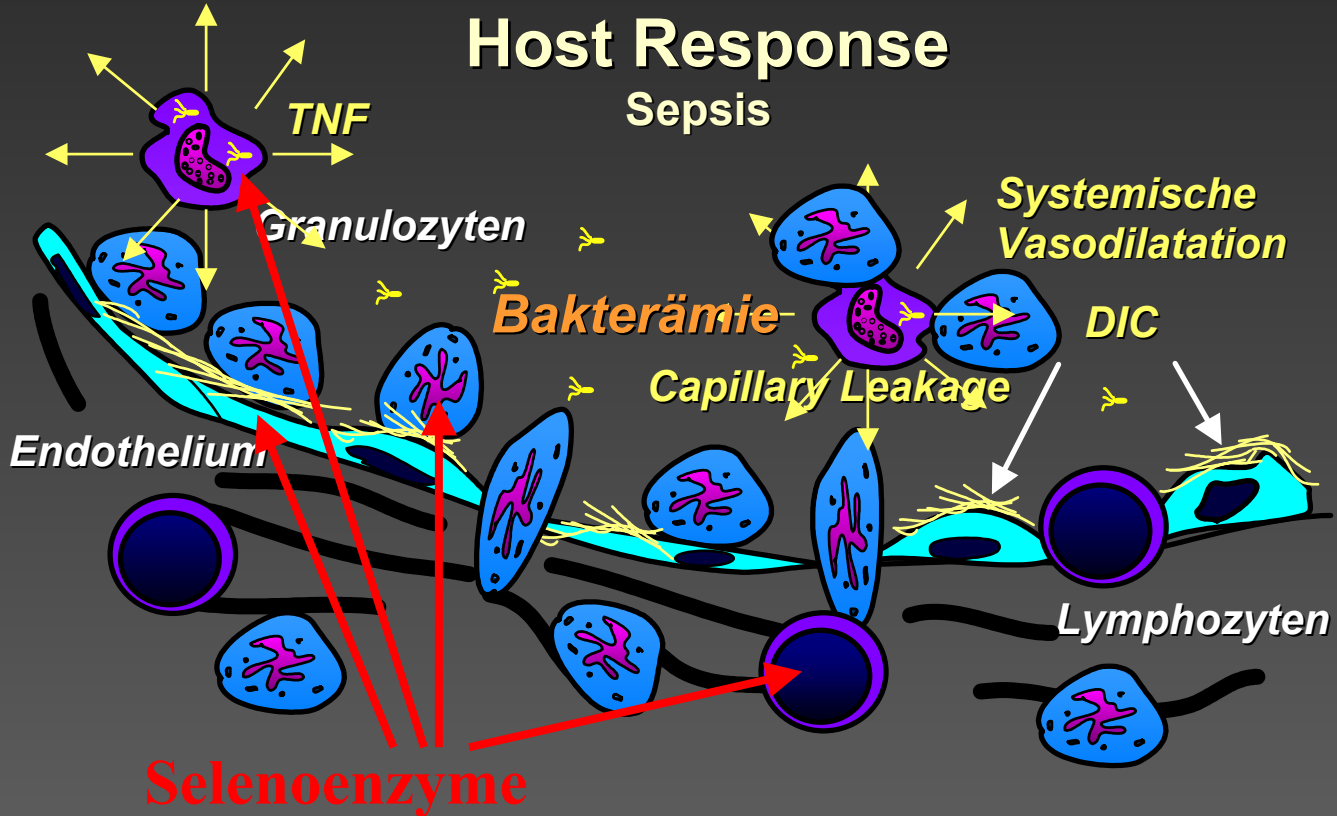


Possible role of Selenoprotein P



Host Response

Sepsis



Selen- Plasma Spiegel sind erniedrigt bei Patienten mit Sepsis/SIRS

Normal	1-3 nM
Angstwurm	0.4 nM
SIC-study	0.45 nM
Forceville	0.62 nM
Berger	0.6 nM

Risikofaktoren für Selenmangel

- **Parenterale Ernährung**
- **Schwere Allgemeinerkrankung**
- **Chronischer Blutverlust**
- **Chronische Hämodialyse**
- **Schwere Verbrennungen**
- **Malnutrition**

Spurenelementsubstitution bei parenteraler Ernährung (Erwachsene)

- | | |
|----------|------------|
| • Chrom | 10-15 µg |
| • Kupfer | 0,3-0,5 mg |
| • Mangan | 60-100 µg |
| • Zink | 2,5 – 5 mg |
| • Selen | 20-60 µg |

J Parenter Enter Nutr 22, 49-66 (1998)
Approved by ASPEN

Spurenelementsubstitution bei parenteraler Ernährung (Kinder)

• Zink	2-5 mg
• Kupfer	0,2-0,5 mg
• Mangan	50-150 µg
• Chrom	5-15 µg
• Selen	30-40 µg
• Iod	-

J Parenter Enter Nutr 22, 49-66 (1998)
Approved by ASPEN

Kommerzielle Spurenelement- substitution parenterale Ernährung

Chrom	10 µg
Kupfer	1,3 mg
Eisen	1,1 mg
Mangan	0,27 mg
Iod	130 µg
Fluor	0,95 mg
Molybden	19 µg
Selen	32 µg
Zink	6,5 mg

ADDEL N (Baxter)

Fallbeispiele Selenmangel:

Zahlreiche Fallbeispiele belegen einen symptomatischen Selenmangel bei Langzeit – parenteraler Ernährung:

- **Dilatative Kardiomyopathie**
- **Myopathie (Weismuskelkrankheit)**
- **Progressive Enzephalopathie**

Selen – Bedarf (DGE)

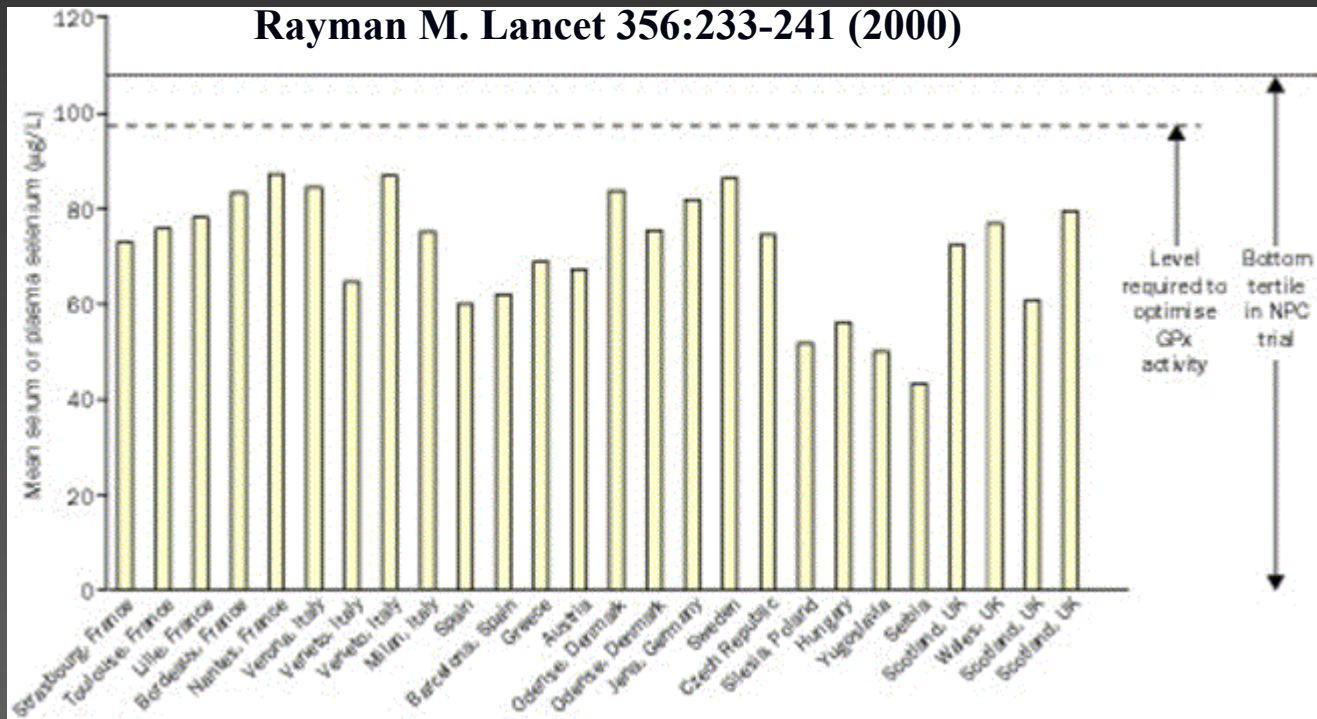
täglicher Bedarf:	1 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$
Max.tägl.Zufuhr	800 $\mu\text{g}/\text{Tag}$
Nebenwirkungen (Haar - Nagelverlust)	> 3 mg > 4 Wochen

Deutschland:

tägl. Zufuhr ca. 30 - 60 $\mu\text{g}/\text{Tag}$

Mean Plasma Selenium levels in Europe, measured since 1990 and optimal level required for max GPx activity

Rayman M. Lancet 356:233-241 (2000)



Plasma Selen bei Akutem Nierenversagen

Plasma-Se-Konz. $32 (\pm 14) \mu\text{g/l}$, (normal 70-120 $\mu\text{g/l}$)

Inverse Korrelation mit MOF - Score ($r = -0.247$, $p < 0.05$)

Parallel low T3 and low T4 ($r = 0.350$, $p < 0.05$)

Ref: Makropoulo W et al. Ren Fail 1997, 19: 129-136

Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients

Forceville X et al Crit Care Med 1998; 26: 1536

- 40% des normalen Plasma-Selen Spiegels
- Keine erhöhte Urinausscheidung
- 3-fach höhere Mortalität bei erniedrigtem Se
- Inverse Relation outcome - Plasma Selen

Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome

Crit Care Med 27: 1807-1813 (1999)

MWA. Angstwurm, J. Schottdorf, J. Schopohl,
R. Gärtner

Med. Klinik Innenstadt, Intensivstation, LMU

STUDIEN - Protokoll

Prospectiv, Placebo- kontrolliert

42 Patienten mit schwere Sepsis/SIRS (APACHE II > 15

Primärer Endpunkt:

Mortalität

Sekundärer Endpunkt:

APACHE III score

Blutproben Tag 0 – 7 – 14 zur Bestimmung von:

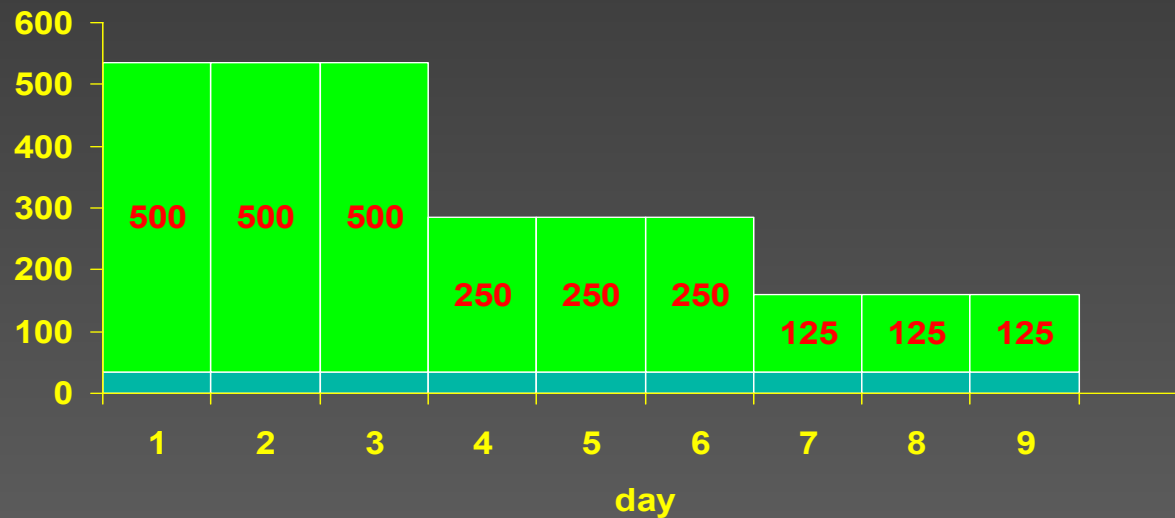
Selen im Serum

GPx – Aktivität im Serum

Patienten Selektion

- **Einschlußkriterien**
 - Apache II Score > 15
 - Einverständnis (Pat. und/oder Angehörige)
- **Ausschlußkriterien**
 - Reanimation
 - Schwere Blutung (> 3 Konserven)
 - Operation
 - Chron. NI Kreat > 2mg/dl (anamnestisch)

Natrium-Selenit Substitution



Characterization of patients (1)

	No substitution (N=21)	substitution (N=21)
No. of female/male	8/13	5/16
Age (median)	58.5 (18-83)	54.3 (20-80)
Body mass index (median)	24.1 (16.0-34.5)	21.2 (15.5-35.2)
APACHE II	19 (15-32)	17 (15-32)
APACHE III	63 (21-121)	58 (15-94)
physiological part of APACHE III	48 (19-108)	54 (15-93)
Sepsis score of Elebute-Stoner	14 (6-24)	16 (12-22)
Multiple Organ Dysfunction Score	4 (1-12)	4 (1-7)
Logistic Organ Dysfunction System	6.0 (2-12)	5.5 (3-7)

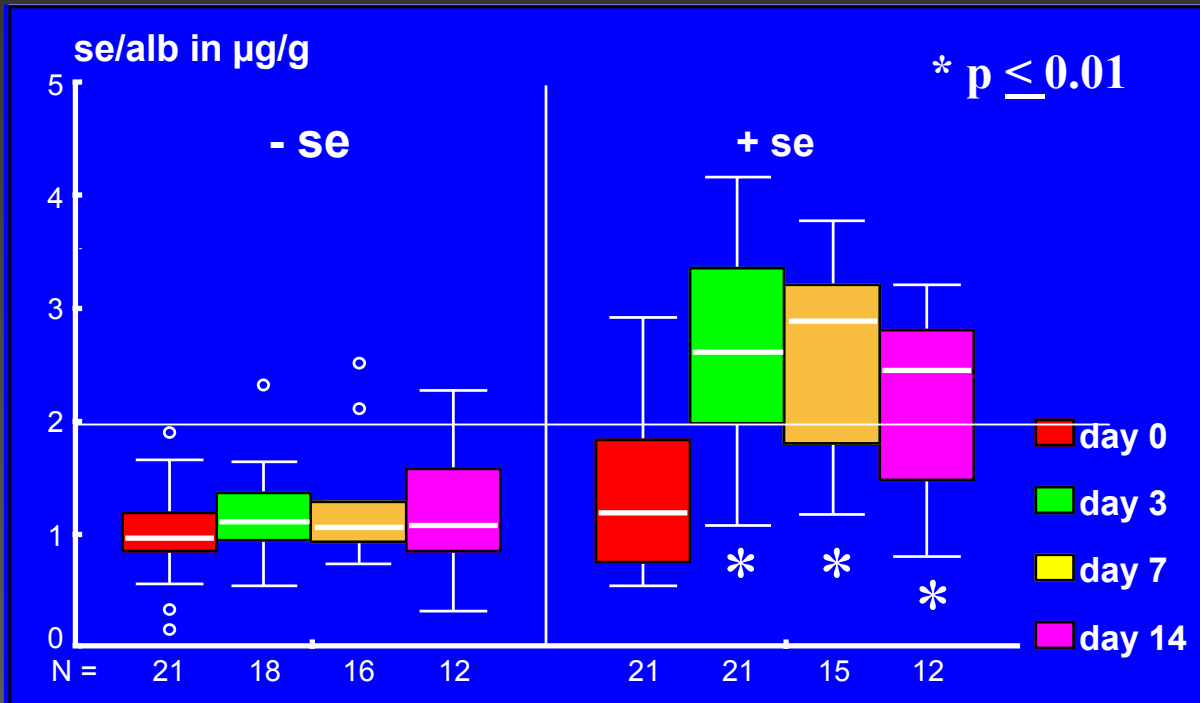
Diagnoses at admission

	no substitution (No., total N=21)	substitution (No., total N=21)	total (%)
endocarditis	1	2	7.1
erysipelas	0	1	2.4
peritonitis	3	3	14.3
pneumonia	13	14	64.3
pyelonephritis	0	1	2.4
unknown	4	0	9.5

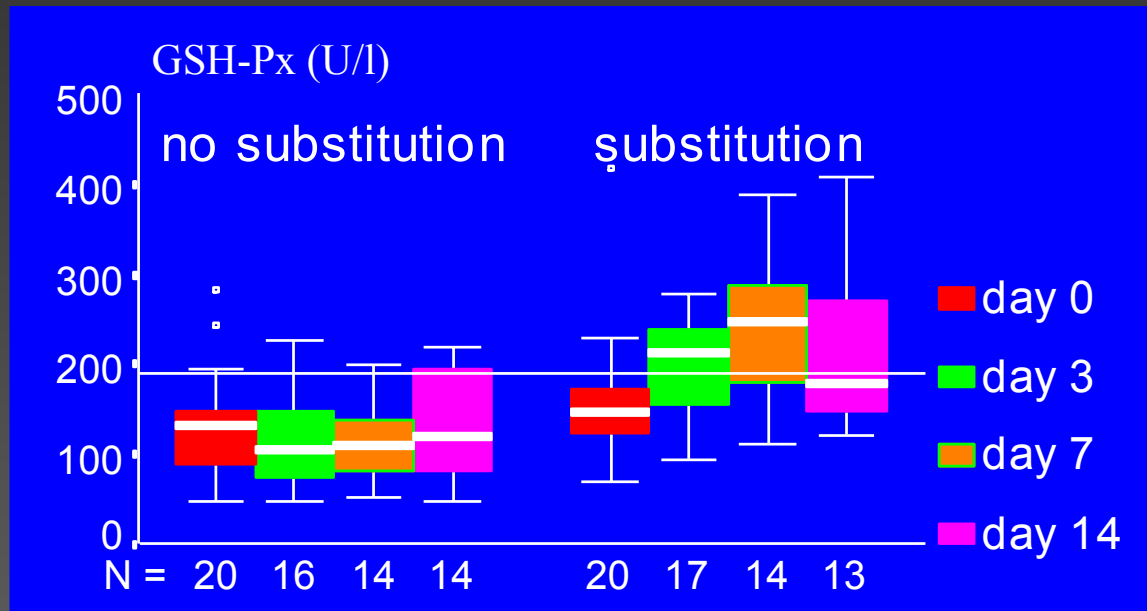
Isolated Microorganisms

	no substitution (No., total N=21)	substitution (No., total N=21)	total (%)
fungal	3	2	12.2
gram positive	5	14	46.3
gram negative	6	3	22.0
pneumocystis carinii	1	1	4.9
anaerobic	2	0	4.9
tuberculosis	1	1	4.9
unknown	5	4	22.0
> 1 infectants	5	3	19.5

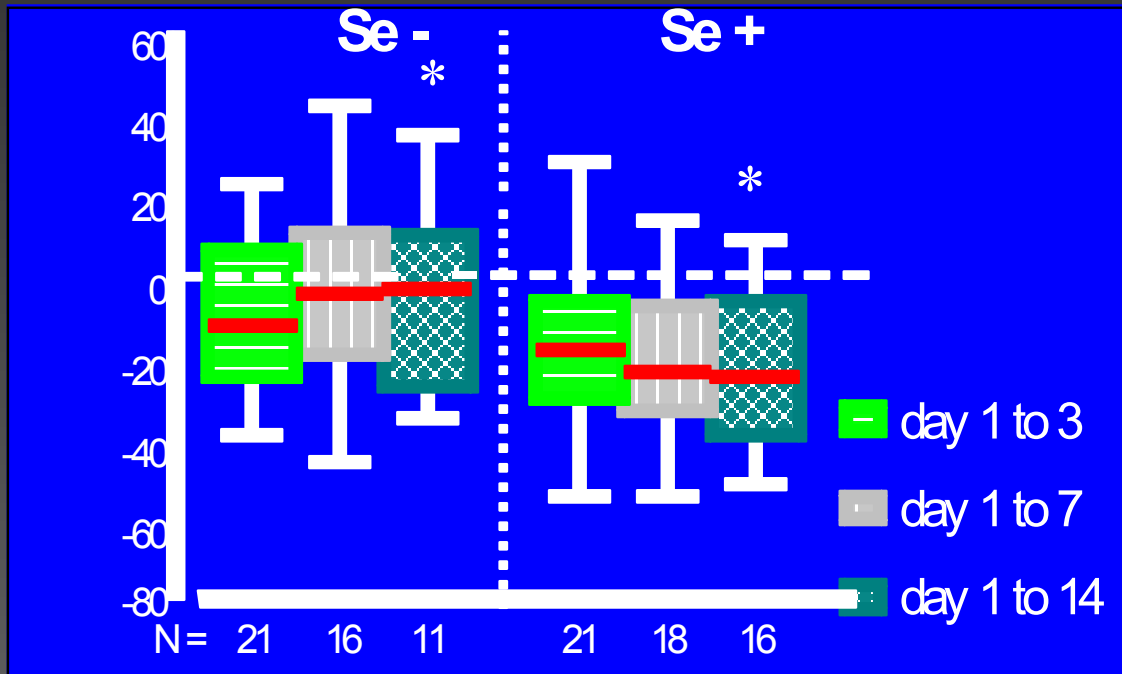
Serum selenium concentrations



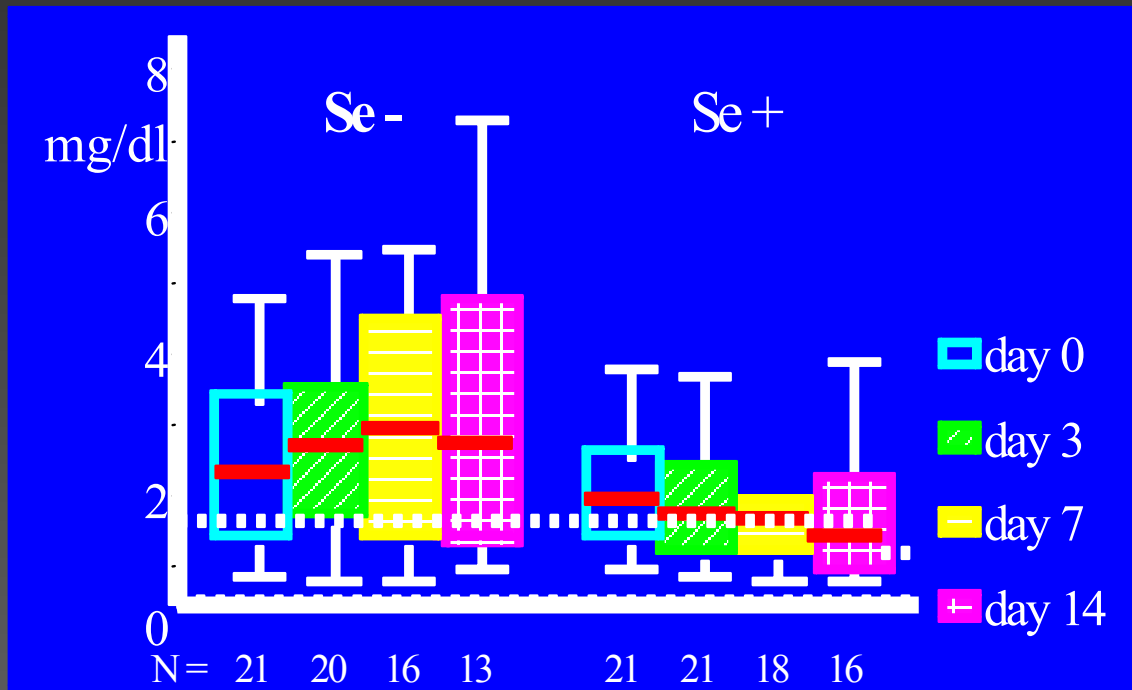
Glutathionperoxidase Activity



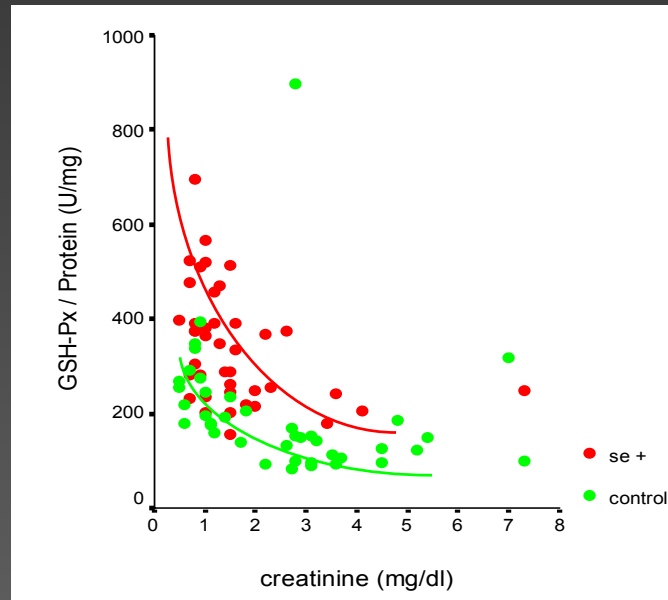
APACHE III score



Kreatinin



Nierenfunktion und p-GPx



N=41
Sepsis
APACHE II >15

Day 3, 7, 14

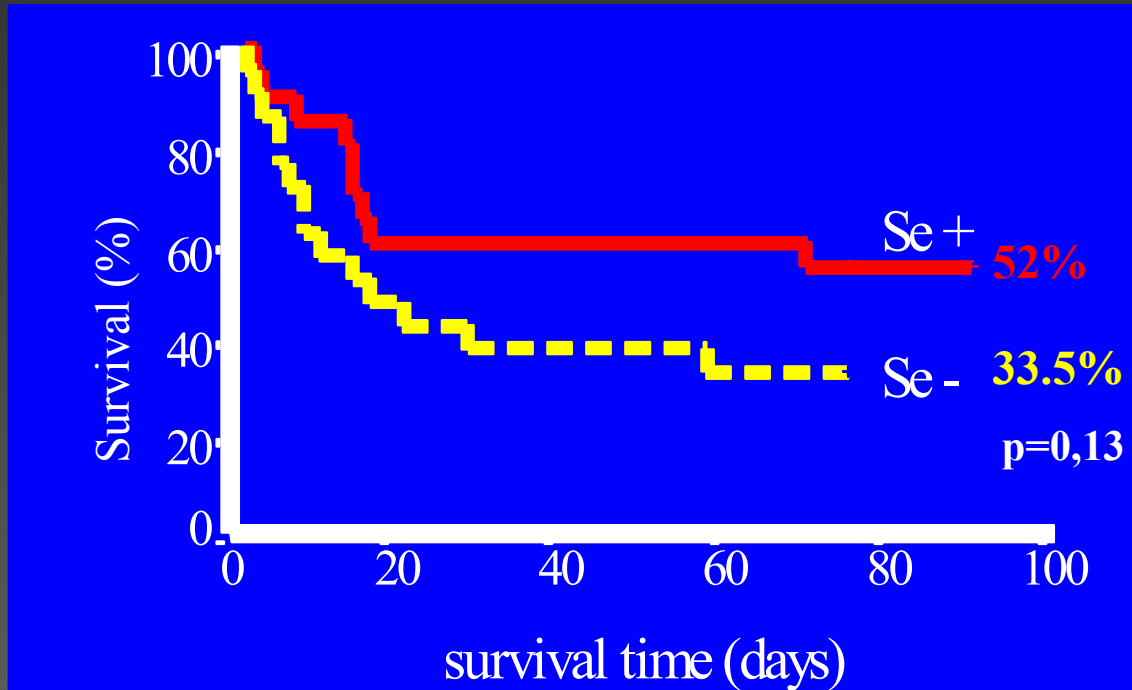
Some characteristics of treatment

	no substitution (N=21)	substitution (N=21)
requiring mechanical ventilation	18	19
Days of treatment	Median	Median
in all patients	10 (1-43)	7 (3-24)
in patients surviving > 14 day	18 (12-43)	13 (4-23)
requiring hemodialysis (Acute renal failure)	9	3*

* p<0.04

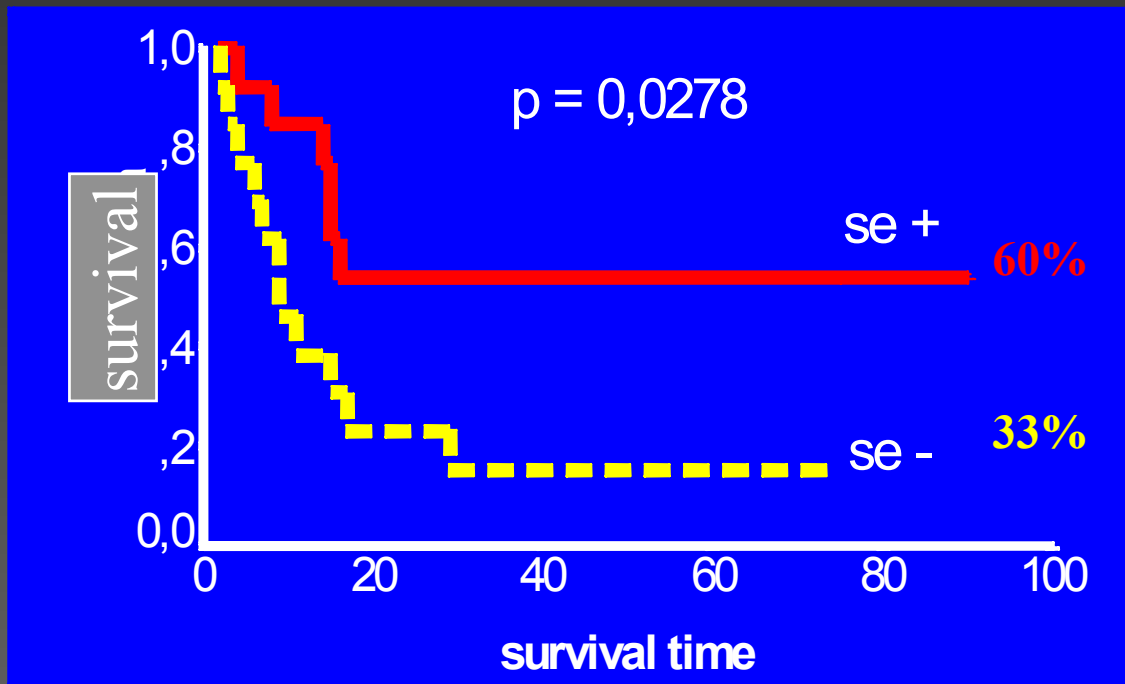
Mortalität

(n=42)



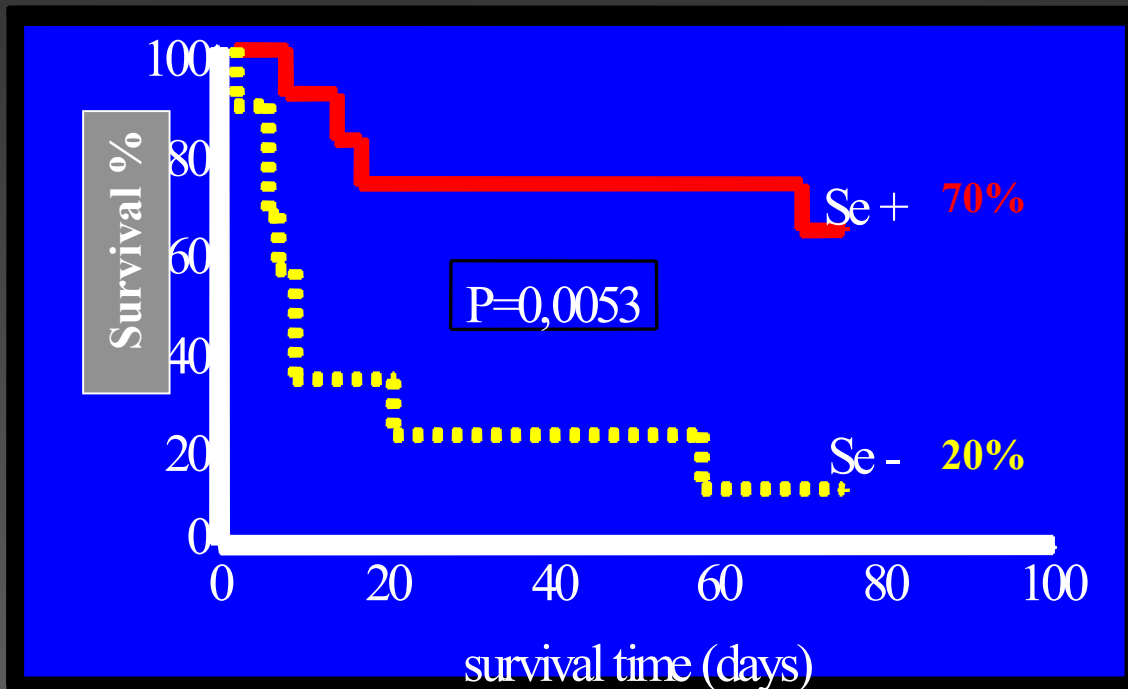
Pneumonie

(N=27)



APACHE III > 53 (> Mittelwert aller)

(n=20)



Weitere Studien....

Selen Substitution bei chirurgischen Patienten mit SIRS

(T. Zimmermann et al Med Klinik 1997)

1. Tag 2000 µg Na-Selenit

2. - 14. day 1000 µg Na-Selenit

Placebo: kein Na-Selenit

40 Pat. eingeschl. , APACHE II Score ≥ 14

Reduktion der 28-Tage Mortalität:

40% in der Kontrollgruppe

15% in der mit Selen beh. Gruppe

Trace element supplementation after major burns - study design

Berger MM et al Am J Clin Nutr. 1998

Placebo controlled prospective blinded trial

Trace elements:

Cu 40.4 $\mu\text{mol/day}$ (2x)

Se 2.9 $\mu\text{mol/day}$ (7x)

Zn 406 $\mu\text{mol/day}$ (4x)

Placebo:

20 $\mu\text{mol/day}$

0.4 $\mu\text{mol/day}$

100 $\mu\text{mol/day}$

20 patients age 40 ± 16 y

Burn on $48 \pm 17\%$ body surface

Trace element supplementation after major burns - outcome

Berger MM et al Am J Clin Nutr. 1998

	Placebo	TE	
Infections	3.1	1.9 *	No differences in:
cutaneous	9	10	CD 3
pulmonary	15	3 *	CD 4
bacteremia	4	4	CD 45
urinary	3	2	CD 14
ARDS	8	4 *	CD 16
antibiotics (days)	21	14 *	CD 8
ICU stay (days)	39	30	CD 19
			Chemotaxis

Antioxidant Therapy in Prevention of MOF after severe Trauma

(JM Porter et al. The Am. Surgeon 1999)

- 41 patients included, 23 died within 24 hours

- Treatment for 7 days:

Selenium i.v.	200 µg/day
Vitamin E p.o.	1200 IU/day
N-Acetylcysteine p.o.	32 g/day

- Placebo: no antioxidants

Antioxidant Therapy in Prevention of MOF after severe Trauma

(JM Porter et al. The Am. Surgeon 1999)

Infections:	antioxidant	control
total	8	18
Pneumonia	3	8
Sepsis	2	5
<hr/>		
Organ dysf.	0	6
ARDS	0	1
Renal	0	2
Hepatic	0	4

Selen und SIRS/Sepsis - Zusammenfassung

Na-Selenit Substitution

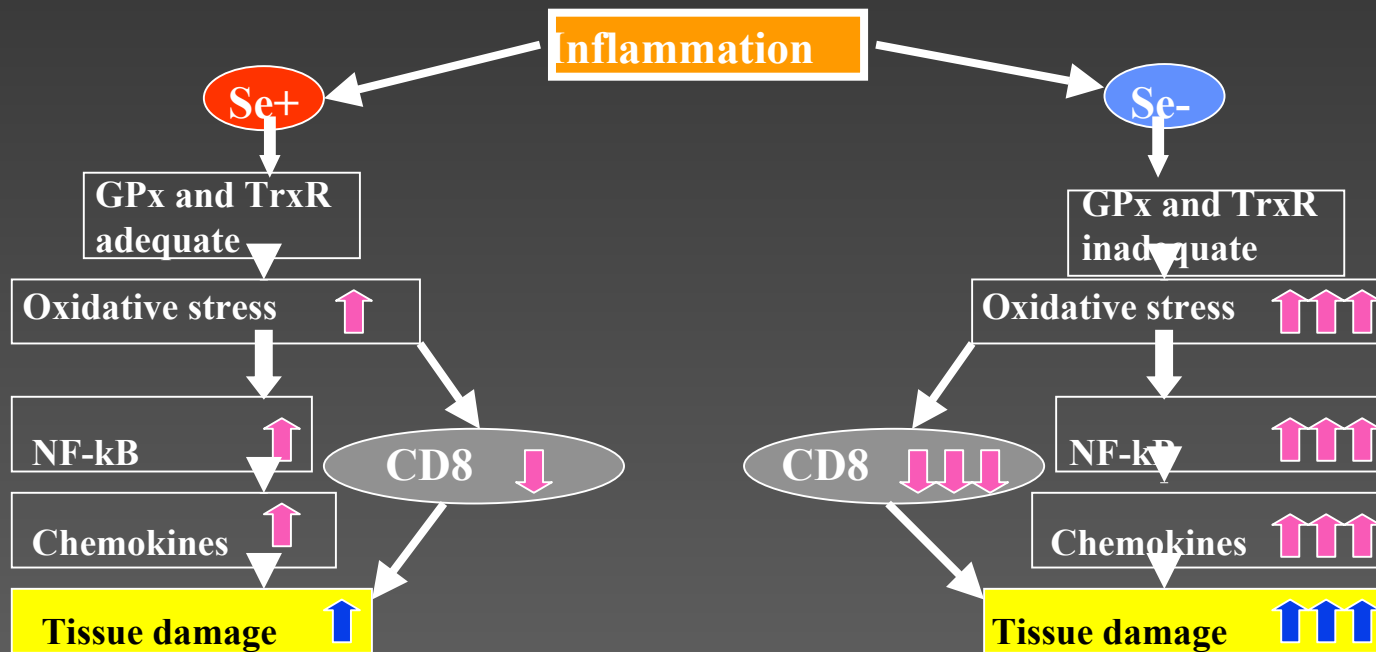
- Reduziert MOF
- Senkt Inzidenz des akuten Nierenversagens
- Senkt Mortalität bei Schwerstkranken signifikant

in Kombination mit anderen Antioxidantien

- Verhindert Sekundärinfektionen und MOF
bei schweren Verbrennungen und Trauma

Inflammation and selenium dependent enzyme systems

Beck MA et al *FASEB Journal*. 2001;15:1481-1483



Schlussfolgerung

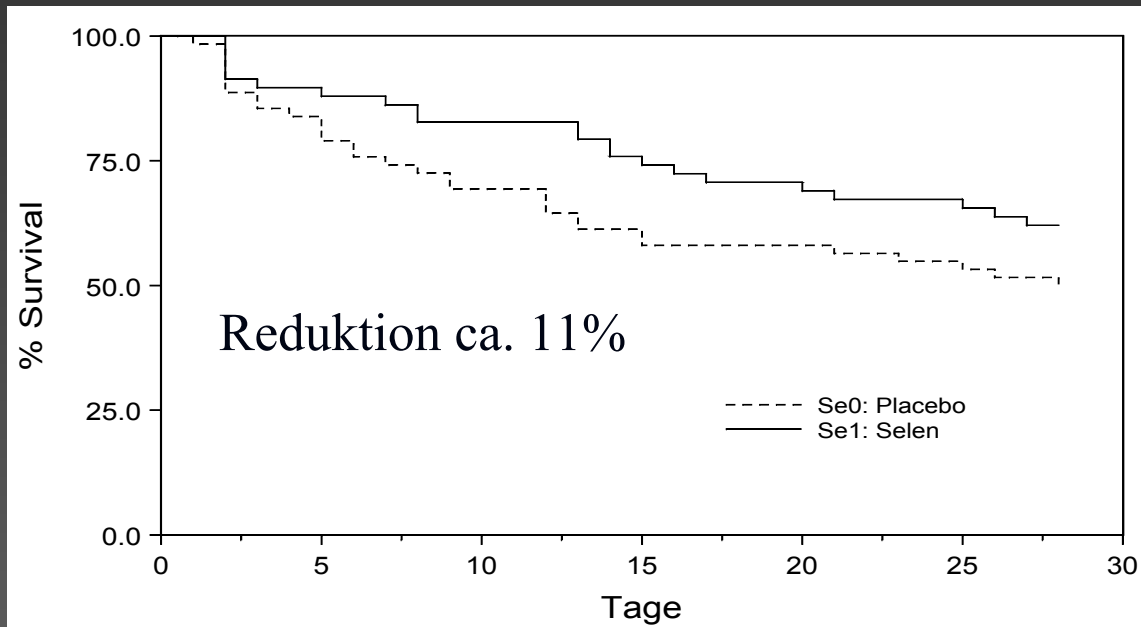
- **Der Bedarf an Selen ist bei Schwerkranken erhöht**
- **Eine Selensubstitution bei SIRS/Sepsis reduziert**
 - die Mortalität
 - Inzidenz des akuten Nierenversagens
 - Reduziert MOF/ APACHE III score
 - Verbessert NTIS
 - Hat keine unerwünschten Wirkungen
- **In Kombination mit anderen AOX:**
 - Reduziert Sekundärinfektionen

Ausblick

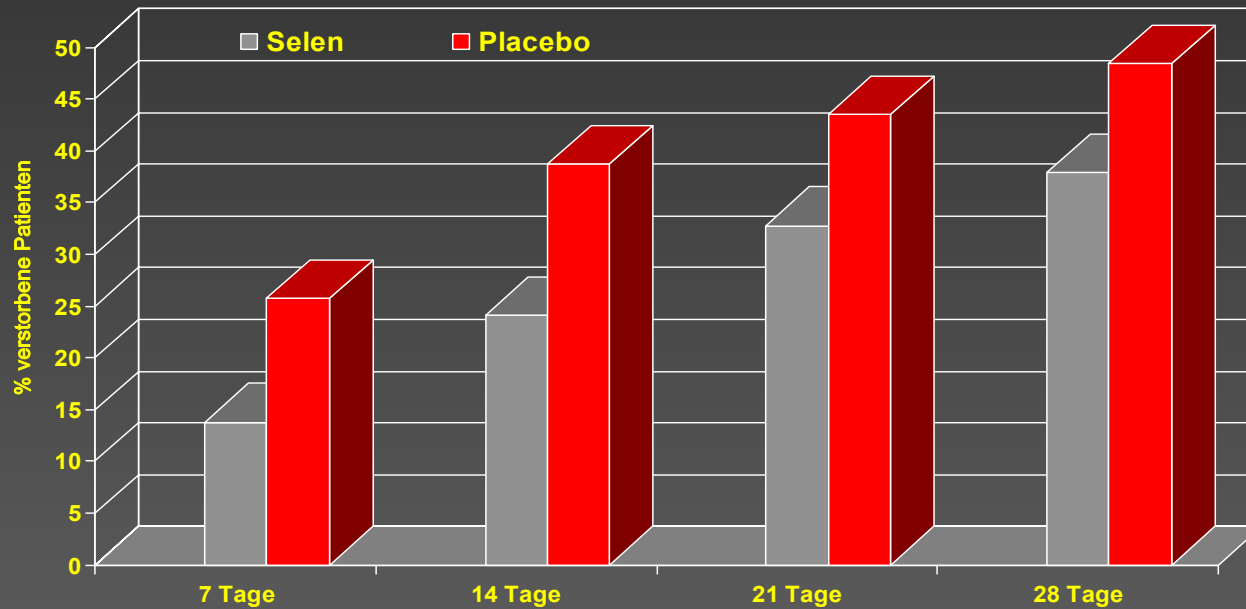
- **Multizentrische, randomisierte, geblindete Placebo-kontrollierte Studie (7 Zentren)**
- **Einschluß: SIRS/Sepsis, APACHE III Score > 70**
- **Na-Selenit: Bolus 1000 µg - 1000 µg/Tag 14 Tage**
- **Endpunkt: 28 Tage Mortalität**

Bereits eingeschlossen: 195 Patienten, geplant 230

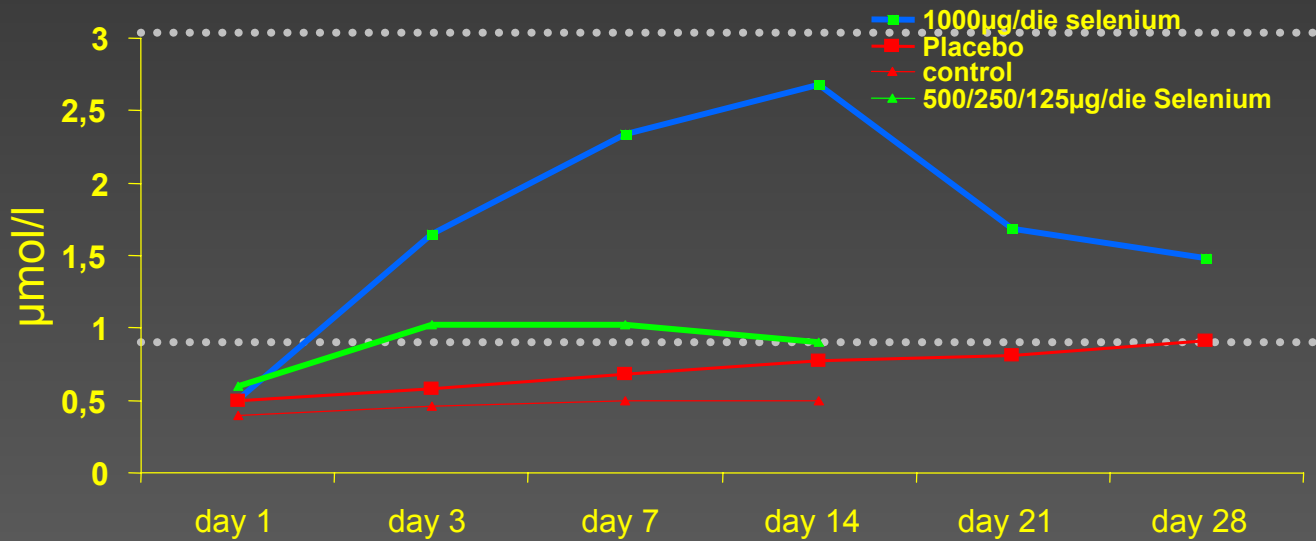
28-Tage Mortalität / Kaplan-Meier



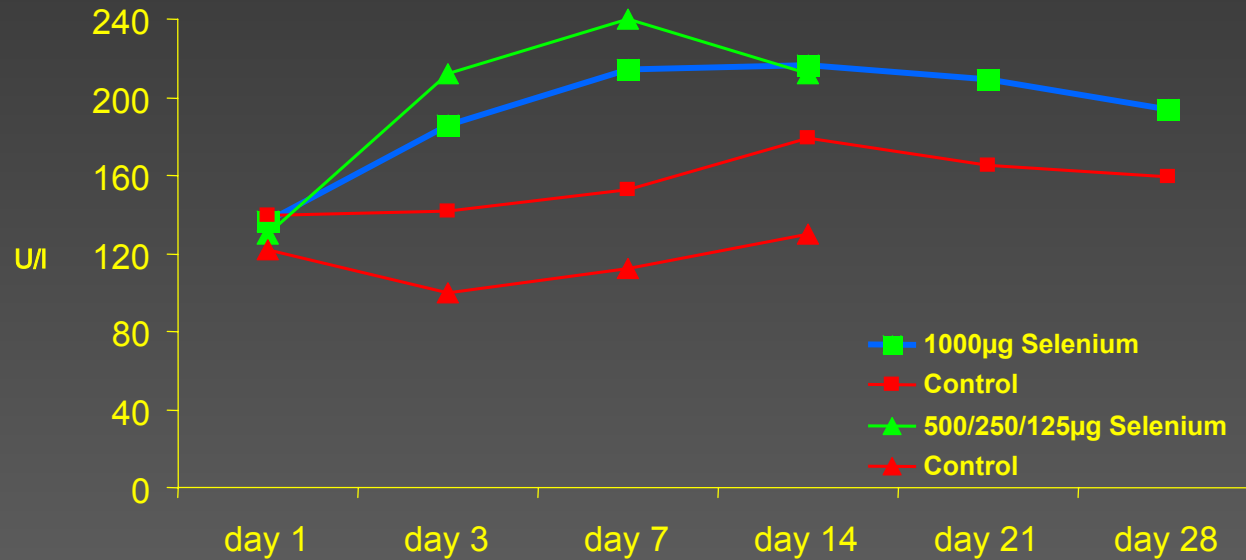
7-, 14-, 21-, 28-Tage Mortalität



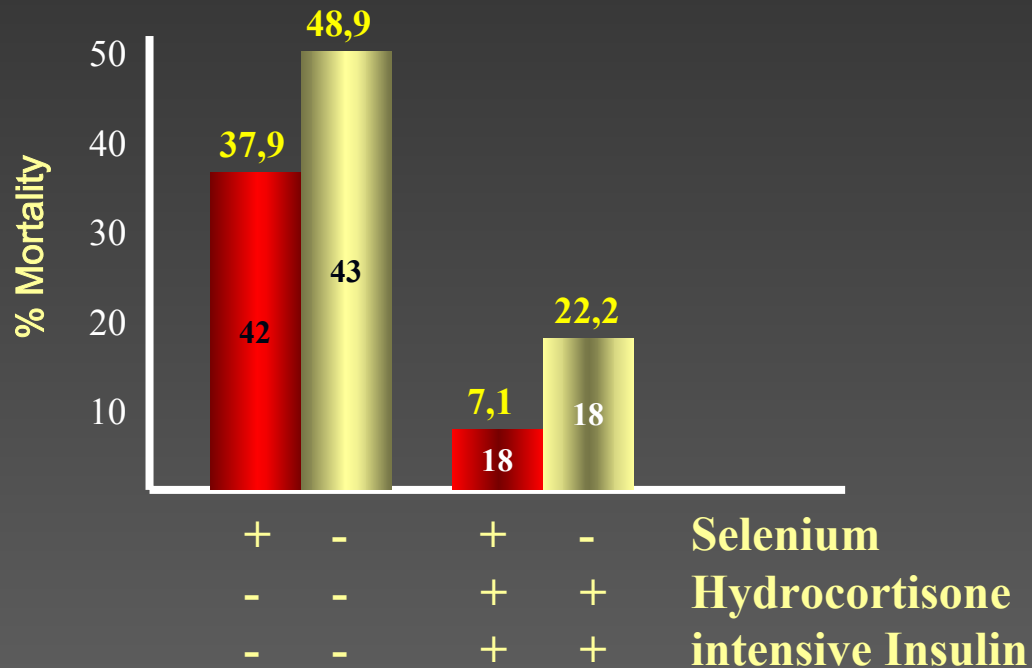
Seleniumspiegel nach Substitution



Selenium substitution and pGPx



28-day mortality Selenium/Hydrocortisone/Insulin



Sepsis

- **Neue Therapieansätze erfolgversprechend !**
- **Kombination:**
 - **Selensubstitution**
 - **Hydrocortison – Substitution**
 - **Intensivierte Insulintherapie**



Mortalitätssenkung um >> 20-30%

Kosten ...

- 10 € pro Tag
- 140 € für eine 14-tägige Behandlung



Fragen?