Sepsis – die Suche nach der Wunderwaffe geht weiter

Barbara Eberle Schnüriger, Marco Maggiorini
UniversitätsSpital Zürich

In der Frühphase der Sepsis führen bakterielle Toxine (Endotoxine) über die Aktivierung der Gerinnungskaskade und Stimulation der zellulären Antwort zur Freisetzung verschiedener Mediatoren (u.a. Sauerstoffradikale, Proteasen, NO, Zytokine etc.). Dieser Vorgang führt zur Mikrozirkulationsstörung und schliesslich zu Multi-Organdysfunktionen, welche für die hohe Mortalität der Sepsis verantwortlich sind. Die Mortalität der Sepsis beträgt je nach Schweregrad und Begleiterkrankungen zwischen 20 und 62%, im Durchschnitt etwa 35%. Als dritthäufigste Todesursache auf Intensivstationen ist die Sepsis ein zentrales Thema [1].

Volumensubstitution: Kristalloide oder Kolloide?

In den letzten zehn Jahren haben besonders zwei Studien unser Behandlungskonzept der schweren Sepsis und des septischen Schocks geprägt: die «Early goal-directed therapy in severe sepsis»-Studie von Rivers et al. [2] und die Studie «Efficacy and safety of recombinant human activated protein-C for severe sepsis» der Prowess-Study-Group [3]. Mit der Evidenz, dass die frühe und grosszügige Volumengabe in Form von Kristalloiden bis zu einem Hämatokrit von 30% das Überleben des septischen Patienten verbessert und die Häufigkeit der Organdysfunktion vermindert, wurde die Debatte über die Wahl der Flüssigkeit zur Volumensubstitution wieder neu lanciert. Die PROWESS-Studie konnte zeigen, dass die Gabe von rekombinantem aktiviertem Protein-C (rhAPC), einem Molekül mit anti-inflammatorischer und gerinnungshemmender Wirkung, zwar das Überleben verbessert, aber das Blutungsrisiko erhöht [3]. Zu beiden, teilweise heftig debattierten Themengebieten sind im Jahr 2012 Studien publiziert worden, welche Konsequenzen für unsere Behandlungsstrategien haben.

> Die Mortalität der Sepsis beträgt je nach Schweregrad und Begleiterkrankungen zwischen 20 und 62%, im Durchschnitt etwa 35%

Barbara Eberle Schnüriger

Hintergrund für die im August veröffentlichte skandinavische 6S-Studie sind die Protokollverletzungen, welche zum Beispiel im Rahmen der VISEP-Studie aufgetreten sind [4]. In dieser multizentrischen Studie wurden die Wirkung eines kolloidbasierten Volumenersatzes (Hydroxyethylstärke [HES] 200/0,5) vs. Ringerlaktat und die Wirkung der «tight glucose control» untersucht. Die Verabreichung von HES 200/0,5 war häufiger mit einem akuten Nierenversagen und einem Nierenersatzverfahren vergesellschaftet. Allerdings kam es zu häufigen Protokollverletzungen mit mehr HES-Substitution als die im Protokoll vorgeschriebenen 20 mg/kg KG/Tag und die Verwendung der toxischeren HES-Lösung 200/0,5 statt des HES 130/0,42.

In der skandinavischen 6S-Studie wurde bei 800 Patienten randomisiert und kontrolliert HES 130/0,42 mit Ringerlaktat verglichen [5]. Die Patienten in der HES-Gruppe wiesen eine erhöhte 90-Tage-Mortalität auf (51% in der HES-Gruppe vs. 43% in der Ringerlaktat-Gruppe, RR 1,17; 95% CI 1,01–1,36) und benötigten häufiger ein Nierenersatzverfahren (22% in der HES-Gruppe vs 16% in der Ringerlaktat-Gruppe, RR 1,35; 95% CI 1,01–1,80). Zu dieser Studie gilt anzumerken, dass 25% der Patienten, welche in die HES-Gruppe randomisiert wurden, nicht nach Protokoll behandelt werden konnten (Protokollverletzung wegen Blutung, allergischer Reaktionen oder Nierenersatzverfahren), und diese wurden nach einer modifizierten Intention-to-treat-Analyse weiterverfolgt.

Bestätigt werden diese Resultate durch die CHEST-Investigators-Studie, in der bei 7000 intensivmedizinischen Patienten die Gabe von HES 130/0,42 im Vergleich zu NaCl 0,9% als Volumenersatztherapie mit mehr unerwünschten Ereignissen (5,8% vs. 2,8%, p = 0,0001) und einer höheren Inzidenz von Nierenersatztherapien (7% vs. 5,8%, p = 0,04) verbunden war [6]. Die Evidenz grosser Mataanalysen, wie diejenige der Cochrane Library, unterstützen diese Resultate [7]. Hier wurden 66 Studien mit Mortalitätszahlen eingeschlossen, die keinen Überlebensbenefit für eine spezifische Volumenersatzlösung zeigten. Weder die Gabe von Albumin (24 randomisiert-kontrollierte Studien [RCT] mit 9920 Patienten, RR 1,01; 95% CI 0,92–1,10), HES (21 RCT mit 1385 Patienten, RR 1,16; 95% CI 0,16–1,85) noch Dextran (9 RCT mit 834 Patienten, RR 1,24; 95% CI 0,94–1,65) konnte einen Überlebensbenefit zeigen.

Zusammenfassend weisen die Resultate aller Studien darauf hin, dass der Einsatz von HES als Volumenersatztherapie bei intensivmedizinischen Patienten überdacht werden muss. Bei Patienten mit Sepsis müssen wir definitiv darauf verzichten. Ob das Albumin bei der Volumenersatztherapie das HES ersetzen kann, muss zuerst bewiesen werden [8]. Eine italienische Multizenterstudie (ALBIOS) läuft momentan noch, und wir erwarten gespannt die Resultate auf Anfang 2013.

Ein hoffnungsvoller Therapieansatz wurde beerdigt

Mit der PROWESS-Studie wurde vor über zehn Jahren erstmalig gezeigt, dass ein spezifisches Medikament in

der Therapie der schweren Sepsis die hohe Mortalität reduzieren konnte [3]. Die Therapie mit rhAPC senkte die Mortalität um bis zu 19%. Die Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis resp. septischem Schock profitierte am meisten. Die Resultate zwei grosser Folgestudien liessen Zweifel über die Effektivität von rhAPC und die Sicherheit bezüglich des Blutungsrisikos aufkommen [9, 10]. Aus diesem Sicherheitsaspekt heraus beauftragte das Europäische Heilmittelinstitut (EMEA) den Hersteller von rhAPC mit einer grossangelegten multizentrische Studie bei Patienten mit septischem Schock (PROWESS Shock-Study) [11]. Die für die Poweranalyse erwartete Mortalität von 35% wurde in beiden Gruppen deutlich unterschritten. Die 28-Tage-Mortalität betrug in der Placebo-Gruppe 24,2% vs. in der rhAPC-Gruppe 26,4% (RR 1,09; 95% CI 0,92–1,28); die 90-Tage-Mortalität betrug in der Placebo-Gruppe 32,7% vs. in der rhAPC-Gruppe 34,1% (RR 1,04; 95% CI 0,90–1,19).

Die Resultate der Studien weisen darauf hin, dass der Einsatz von HES als Volumenersatztherapie bei intensivmedizinischen Patienten überdacht werden muss

Somit hatte die Studie zu wenig Power, um einen Mortalitätsunterschied zwischen den beiden Gruppen zeigen zu können. Mögliche Erklärungen für die tiefe Mortalität in der Placebo-Gruppe sind das heutzutage bessere Management von septischen Patienten und der Ausschluss der schwerstkranken septischen Patienten. Nach Veröffentlichung der Resultate ist rhAPC vom Markt genommen worden. Damit ist nach zehn Jahren ungerechtfertigterweise ein hoffnungsvoller Therapieansatz für die schwere Sepsis zu Ende gegangen, und die Suche nach einer wirkungsvollen «Wunderwaffe» zur Therapie der Sepsis beginnt von neuem.

Korrespondenz:
Dr. med. Marco Maggiorini
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
marco.maggiorini[at]usz.ch

Literatur

1 Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med. 2007;33(4):606–18.
2 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001;345(19):1368–77.
3 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med. 2001;344(10):699–709.
4 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med. 2008; 358(2):125–39.
5 Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med. 2012; 367(2):124–34.
6 Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. N Engl J Med. 2012;367:1901–11.
7 Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2012;6:CD000567.
8 Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med. 2004;350(22):2247–56.
9 Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. Lancet. 2007;369(9564):836–43.
10 Laterre PF, Abraham E, Janes JM, et al. ADDRESS (ADministration of DRotrecogin alfa [activated] in Early stage Severe Sepsis) long-term follow-up: one-year safety and efficacy evaluation. Crit Care Med. 2007;35(6):1457–63.
11 Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. N Engl J Med. 2012;366(22):2055–64.