DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 36, S. 51; Ausgabe 07 / 2002

Intravenöse Immunglobuline in der Sepsistherapie

Trotz großer Fortschritte der Intensivmedizin in den letzten 20 Jahren führen schwere Sepsis und septischer Schock auch heutzutage häufig zum Tod des Patienten. Obgleich bislang große kontrollierte Studien fehlen, werden Immunglobuline oft gegen bakterielle Endotoxine eingesetzt unter der Vorstellung, diese zu neutralisieren und damit die hohe Letalität bei Sepsis und septischem Schock zu senken.

Eine kürzlich erschienene Evidenz-basierte Cochrane-Übersicht zu diesem Thema endet mit der Schlußfolgerung der Verfasser, daß eine Hochdosis-Behandlung mit i.v. polyklonalem Immunglobulin (IVIG) die Sterblichkeit signifikant zu reduzieren scheint und deshalb als zusätzliche Behandlung bei Sepsis und septischem Schock angewandt werden kann (1). Daß der Bericht wie ein Cochrane Review publiziert worden ist, sollte, so denkt man, für Qualität bürgen. Jedoch bleibt diese Übersicht den Beweis ihrer Schlußfolgerung schuldig und läßt zudem die unterschiedlichen pathophysiologischen Vorgänge, wie sie bei septischen Zuständen vorliegen, unberücksichtigt.

Richten wir zunächst unser Augenmerk auf die Hochdosis-Behandlung mit polyklonalem IVIG und auf die Schlußfolgerung, daß die elf zufällig ausgewählten kontrollierten Studien eine Reduktion der Sterblichkeit beweisen. Zwar umfassen diese elf Studien insgesamt 492 Patienten, aber in keiner Gruppe gab es mehr als 30 behandelte Patienten. Zudem waren einige Studien von zweifelhafter Qualität, und da die Verfasser nur Studien mit ausreichend guter Methodik berücksichtigt haben, gründen sich die Schlußfolgerungen letztlich auf nur 332 Patienten. Kinder mit (Frühgeborenen-) Sepsis (5 Studien) machten etwa die Hälfte aus; bei den übrigen Patienten handelte es sich hauptsächlich um Erwachsene mit postoperativer Sepsis (6 Studien). Keine der analysierten Studien alleine konnte die Frage beantworten, ob die Behandlung mit IVIG einen Einfluß auf das Überleben hatte. Da Sepsis kein einheitlicher Krankheitszustand ist, wurden in den Studien auch sehr unterschiedliche Eingangskriterien verwendet. Dies erklärt wahrscheinlich die große Streuung der Sterblichkeitszahlen zwischen 4% und 86% in den Plazebo-Gruppen. Erst durch eine Metaanalyse aller Studien gelang es, einen signifikanten Behandlungseffekt für polyklonales IVIG zu errechnen.

Ein großer und offensichtlicher Nachteil (Bias) des Cochrane-Berichts besteht darin, daß die Ergebnisse der größten und am besten konzipierten Studie, nämlich der von Werdan et al., nicht berücksichtigt wurde. Die Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe begannen 1991, und die wichtigsten Befunde wurden bereits 1997 offengelegt (2). Es fand sich kein positiver Effekt auf die Überlebensrate unter der Behandlung mit Immunglobulinen. In diese große Studie wurden insgesamt 653 Erwachsene mit schwerer Sepsis oder septischem Schock eingeschlossen. Wären die Ergebnisse auch dieser Studie in der Cochrane-Zusammenstellung berücksichtigt worden, wäre wahrscheinlich eine andere Schlußfolgerung zustande gekommen, nämlich die, daß polyklonales IVIG bei schwerer Sepsis

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

bzw. septischem Schock keinen Nutzen bringt (3). Die Cochrane-Analyse zeigt somit, wie stark ein „Publication bias“ die Ergebnisse einer Metaanalyse beeinflussen kann. Kleine Studien mit ungenügendem Design und hoher Anfälligkeit für ein Ungleichgewicht im Hinblick auf prognostische Faktoren werden mit dem Ergebnis „tendenziell positiver Effekt“ publiziert, während andererseits die Veröffentlichung selbst großer und guter Studien mit negativen Resultaten lange dauern kann oder nicht erfolgt. Manchmal gewinnt man den Eindruck, daß manche Verfasser von Metaanalysen darauf vertrauen, eine Medline-Suche und eine gewisse Zeit am Computer genügen, um die „Wahrheit herauszudestillieren“. Solange aber das Problem des „Publication bias“ besteht, ist der Wert von Metaanalysen begrenzt. Eine oft propagierte Alternative wäre es, alle klinischen Studien zentral zu registrieren, die Studienbedingungen zu publizieren und die Ergebnisse nach einer gewissen Zeit einem Forschergremium vorzulegen.

Fazit: Im Gegensatz zu den Schlußfolgerungen des Cochrane-Reviews meinen wir, daß ein Überlebensvorteil nach Gabe von polyklonalem IVIG bei nicht ausgewählten Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht bewiesen ist und daß die Gabe polyklonaler IVIG bei dieser Indikation somit keine Standardtherapie ist. Die derzeit akzeptierten Indikationen für IVIG schließen Sepsis und septischen Schock nicht mit ein (4). Dies schließt aber nicht aus, daß polyklonale IVIG bei Untergruppen von Patienten einen positiven Effekt haben könnten. Eine solche Gruppe sind z.B. Patienten mit bedrohlicher Streptokokken-A-Sepsis und niedrigen toxinneutralisierenden Antikörpern. Einige Immunglobulin-Präparationen enthalten nämlich neutralisierende Antikörper und haben in klinischen Studien gute Ergebnisse erzielt. Hier müssen aber ausreichend große, kontrollierte, randomisierte Studien den klinischen Nutzen endgültig beweisen (5).

Literatur

1. Alejandria, M., et al.: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001 and Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
2. Werdan, K., und Piltz, G. (SBITS = **S**core-**B**ased **I**mmunoglobulin **T**herapy in **S**epsis): Shock 1997, **7** Suppl. 5, 1918.
3. Werdan, K.: Curr. Opin. Crit. Care 2001, **7**, 354.
4. Bianchine, P.J.: Crit. Care Med. 2000, **28**, 254.
5. Gardlund, B, und Sjölin, J.: Läkartidningen 2001, **98**, 5623.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.