DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 46, S. 44; Ausgabe 06 / 2012

Drotrecogin alfa (aktiviertes Protein C) in der Behandlung des septischen Schocks bei Erwachsenen

Schwere Infektionen mit Sepsis sind eine häufige Todesursache auf Intensivstationen. Die Letalität bei dieser Erkrankung ist sehr hoch. Sie liegt bei Sepsis um 20% und bei septischem Schock zwischen 25% und 50% (1, 2). Trotz großer Anstrengungen wurden in den letzten 35 Jahren bis auf Drotrecogin alfa (aktiviertes Protein C = Xigris®; vgl. 3) keine Medikamente entwickelt, um die Überlebenschancen von Patienten mit Sepsis zu verbessern. Drotrecogin alfa (DrotAA) wurde im Jahr 2001 auf der Basis einer einzigen Studie (PROWESS) zugelassen, in der sich eine Reduktion der Letalität besonders bei schwerer Sepsis zeigte (4). In späteren Studien konnten die Ergebnisse dieser Studie bei Erwachsenen mit weniger schwerer Sepsis oder bei Kindern mit schwerer Sepsis nicht bestätigt werden (5, 6). Es kamen daher Zweifel auf, ob der positive Effekt aus PROWESS reproduzierbar ist, zumal es auch Probleme bei der Herstellung des rekombinanten Präparats gab (3). Schon bei der Zulassung hatten die Mitglieder des FDA-Advisory Board diese Bedenken zum Ausdruck gebracht und weitere Studien gefordert. Der Hersteller Lilly hingegen hatte die Zulassung und Aufnahme von DrotAA in Leitlinien zur Behandlung der Sepsis aber zum Anlass genommen, eine große Werbekampagne zu starten und Fachgesellschaften zu beeinflussen. Diese Maßnahmen haben möglicherweise die Verkaufzahlen des Präparats deutlich gesteigert (7).

Jetzt wurde eine zweite Studie vorgelegt, um den Nutzen von DrotAA bei schwerer Sepsis im Erwachsenenalter zu überprüfen (8). In diese randomisierte, prospektive, doppeltblinde, plazebokontrollierte, multizentrische Studie wurden 1.697 Erwachsene mit schwerer Sepsis eingeschlossen. Eine Gruppe bekam außer den Standardmaßnahmen bei dieser Erkrankung DrotAA (24 mg/kg pro Stunde), die andere Plazebo insgesamt 96 Stunden lang. Als Studienendpunkt wurde die Letalität nach 28 Tagen festgelegt.

Am Tag 28 waren 223 von 846 Patienten (26,4%) in der DrotAA- und 202 von 834 (24,2%) in der Plazebo-Gruppe gestorben, statistisch kein signifikanter Unterschied. Nach 90 Tagen waren 287 von 842 Patienten (34,1%) in der DrotAA- und 269 von 822 (32,7%) in der Plazebo-Gruppe gestorben, auch zu diesem Zeitpunkt statistisch kein Unterschied. Schwere Blutungen traten bei zehn Patienten in der DrotAA- und bei acht in der Plazebo-Gruppe auf. Auch bei anderen vordefinierten Subgruppen, z.B. besonders schwere Verlaufsformen, ergaben sich keine Unterschiede.

Die Stärke der Studie besteht darin, dass nur Patienten mit schwerer Sepsis (anhaltender septischer Schock und Organdysfunktion) eingeschlossen wurden. Eine Schwäche der Studie wird im begleitenden Editorial angesprochen (9). Sie besteht darin, dass die statistische „Power" von 80% aus folgenden Gründen nicht ereicht wurde: Die Berechnungen für die statistisch notwendigen Patientenzahlen gingen von einer Letalität von 35% aus. Die Gesamtletalität dieser Patienten setzt

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

sich jedoch aus der Letalität bedingt durch die Grunderkrankung und dem zusätzlichen Beitrag der Infektion zusammen. Nimmt man also an, dass 10% der Letalität durch die Grunderkrankung und 25% durch die Sepsis bedingt ist, dann kann jede zusätzliche Therapie der Sepsis nur diesen Anteil vermindern. Es hätten demnach für eine sichere statistische Aussage bedeutend mehr Patienten eingeschlossen werden müssen. Trotz dieses Mangels kommen wir, wie auch die Autoren des Editorials (9), zu dem enttäuschenden Schluss, dass DrotAA in der Behandlung der schweren Sepsis kein Fortschritt ist. Es müssen neue Therapieansätze gefunden werden, um die Letalität dieser schweren Erkrankung zu reduzieren.

Fazit: Eine neue Studie zu Drotrecogin alfa (aktiviertes Protein C; Xigris®) zeigt keinen zusätzlichen Nutzen in der Behandlung der schweren Sepsis im Erwachsenenalter.

Literatur

1. Martin, G.S., et al.: N.Engl. J. Med. 2003, **348**, 1546. Link zur Quelle
2. Rivers, E., et al.: N.Engl. J. Med. 2001, **345**, 1368. Link zur Quelle
3. AMB 2004, **38**, 17 Link zur Quelle. AMB 2008, **42**, 09. Link zur Quelle
4. Bernard, G. R., et al.(PROWESS = Recombinant humanactivated **PRO**tein C **W**orldwide **E** valuation in **S**evere **S**epsis): N. Engl. J. Med. 2001, **344**, 699. Link zur Quelle
5. Abraham, E., et al. (ADDRESS = **AD**ministration of **DR**otrecoginalfa (activated) in **E**arly stage **S** evere **S**epsis): N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 1332. Link zur Quelle
6. Nadel, S., et al. (RESOLVE = **RE**searching severe **S**epsis and **O**rgan dysfunctionin children:a g**L** obalperspecti**VE**study: Lancet 2007, **369**, 836. Link zur Quelle
7. Eichacker, P.Q., et al.: N. Engl. J. Med. 2006, **355**, 1640. Link zur Quelle
8. Ranieri, M.V., et al. (PROWESS-SHOCK = Prospected Recombinanthuman activated **PRO**tein C **W**orld-wide **E**valuation in **S**evere**S**epsis and septic **SHOCK**): N. Engl. J. Med. 2012, **366**, 2055. Link zur Quelle
9. Wenzel, R.P., und Edmond, M.B.: N. Engl. J. Med. 2012, **366**,2122. Link zur Quelle

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