

Zur „Stressulkus-Prophylaxe“ bei Intensivpatienten [CME]

Patienten auf Intensivstationen (Intensive Care Unit = ICU) haben ein erhöhtes Risiko für Stressbedingte gastrointestinale Blutungen (GIB); dabei findet man endoskopisch oft gar kein eigentliches Ulkus, sondern diffuse Blutungen aus der Schleimhaut (Erosionen). Anders als bei beatmeten Patienten ohne besonderes Blutungsrisiko besteht bei Schwerstkranken mit Organdysfunktion immer noch Unklarheit darüber, ob eine „Stressulkus-Prophylaxe“ hinsichtlich des Blutungsrisikos einen Vorteil bringt ^[1], ^[2]. Wir haben 2019 vor einer automatischen Verordnung von Protonenpumpenhemmern (PPI) auf der ICU gewarnt ^[3], nachdem sich bei Intensivpatienten unter Pantoprazol allgemein zwar weniger GIB, bei Schwerstkranken aber Hinweise für eine höhere Letalität sowie auch weniger Hämodialyse- und beatmungsfreie Tage im Vergleich zu Placebo ergeben hatten ^[4] ^[5].

Bisher hatte keine der vielen Studien bei Intensivpatienten einen Überlebensvorteil der PPI-Gabe erbracht. In einer Metaanalyse 2020 bestätigten sich aber verminderte GIB unter „Stressulkus-Prophylaxe“ bei schwerkranken Intensivpatienten; eine erhöhte Letalität konnte nicht gesichert, aber auch nicht ausgeschlossen werden ^[6]. Es gab Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Respirator-assoziierte Pneumonien und rekurrente Clostridioides difficile-Infektionen (früher Clostridium difficile). Im Jahr 2021 veröffentlichte die Surviving Sepsis Campaign (SSC) eine Überarbeitung ihrer Leitlinien zur Behandlung von Sepsis und septischem Schock ^[7]. Die dort ausgesprochene „schwache Empfehlung“ für PPI bei Patienten im septischen Schock beruht auf dem anzunehmenden Schutz vor schweren GIB, vor allem bei denen, die unter Glukokortikosteroid- und Nierenersatz-Therapie ein zusätzliches Blutungsrisiko haben. „Starke Empfehlung mit niedriger Evidenz“ formulierte die Leitlinie der Deutschen Sepsisgesellschaft in der überarbeiteten Fassung von 2020 ^[8]. Für die klinische Praxis bleibt es wichtig, daran zu denken, PPI wieder abzusetzen, wenn die kritische Erkrankungsphase überwunden ist. Nun wurde zu dieser Frage erneut eine große, internationale und aus öffentlichen Geldern finanzierte Studie publiziert (REVISE; ^[9]).

Studiendesign: In 68 Ländern wurden Patienten ≥ 18 Jahre eingeschlossen, die auf einer ICU seit maximal 72 Std. und absehbar für mindestens zwei weitere Tage invasiv beatmet wurden. Es durfte keine spezielle Indikation für einen PPI oder eine höhere Dosis als 40 mg/d Pantoprazol (PP) bestehen. Die Teilnehmer wurden doppelblind 1:1 randomisiert in 40 mg/d PP i.v. oder Placebo (0,9%iges NaCl) i.v. Die Therapie wurde fortgesetzt bis zur erfolgreichen Extubation resp. über maximal 90 Tage oder bis eine klare Indikation für oder gegen PP bestand.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war eine klinisch bedeutsame GIB, die zu einer Intervention auf der ICU führte oder zu einer Rückverlegung auf die ICU innerhalb von 90 Tagen seit Studieneinschluss. „Clinically important bleeding“ beinhaltete mindestens eine Bluttransfusion, eine Vasopressor-

Therapie, eine diagnostische Endoskopie, CT-Angiografie oder chirurgische Intervention oder wenn das Ereignis zu Tod, Behinderung oder verlängertem stationären Aufenthalt geführt hatte. Primärer Sicherheitsendpunkt war Tod innerhalb von 90 Tagen seit Einschluss. Sekundäre Endpunkte waren beatmungsassoziierte Pneumonie, C. difficile-Infektion während des stationären Aufenthalts, die Einleitung einer Nierenersatz-Therapie sowie Tod auf der ICU oder im Krankenhaus. Weitere Endpunkte waren die Summe der transfundierten Erythrozyten-Konzentrate, maximaler Kreatininwert, Dauer der mechanischen Beatmung und des ICU- resp. Gesamtaufenthalts im Krankenhaus. Darüber hinaus wurde eine aus der Perspektive der Patienten resp. Angehörigen als subjektiv bedeutsam empfundene Blutung als weiterer Endpunkt geschaffen („patient important bleeding“; ^[10]). Die Schwere der Erkrankung wurde im „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)-Score“ auf einer Skala von 0-71 Punkten abgebildet, wobei die Wahrscheinlichkeit zu sterben mit steigendem Score zunimmt.

Ergebnisse: Von Juli 2019 bis Oktober 2023 wurden 4.821 Patienten rekrutiert, von denen 2.417 für PP und 2.404 für Plazebo randomisiert wurden, bei vergleichbaren Basischarakteristika. Die meisten wurden aus internistischer Ursache intensivmedizinisch behandelt; mittleres Alter 58 ± 16 Jahre, 36% Frauen, mittlerer APACHE II-Score $21,7 \pm 8,3$. Alle waren invasiv beatmet, 70% wurden bei instabilem Kreislauf mit Vasopressoren behandelt. 308 Patienten (6%) erhielten eine Nierenersatz-Therapie. In beiden Armen hatten gleich viele Probanden schon vor dem Ereignis Antazida eingenommen (23%); Glukokortikosteroide erhielten 1.694 Patienten (35%).

Die Studienmedikation wurde im Median über 5 Tage gegeben (Interquartile Range = IQR: 3-10). Eine „klinisch bedeutsame“ GIB als primärer Wirksamkeits-Endpunkt trat bei 25 von 2.385 Patienten (1,0%) unter PP signifikant seltener auf im Vergleich zu 84 von 2.377 (3,5%) unter Plazebo (Hazard Ratio = HR: 0,30; 95%-Konfidenzintervall = KI: 0,19-0,47; $p < 0,001$). Die meisten Blutungen erfüllten die geforderten Kriterien von mindestens 2 g/dl Hb-Abfall in 24 Std. oder einen Transfusionsbedarf von mindestens 2 EK in 24 Std. oder einen Blutdruckabfall mit Vasopressor- resp. Interventions-Bedarf. Die Einstufung als „klinisch bedeutsam“ durch verschiedene Reviewer stimmte zu 99% überein.

Den primären Sicherheits-Endpunkt (Tod nach 90 Tagen) erreichten 696 von 2.390 Patienten (29%) unter PP und 734 von 2.379 (31%) unter Plazebo (HR: 0,94; KI: 0,85-1,04; $p = 0,25$). Ein Drittel der Patienten in beiden Kollektiven hatten einen APACHE II-Score ≥ 25 , was einer berechneten Letalitätsrate von $\geq 55\%$ entspricht. In keiner der vordefinierten Subgruppen zeigte sich ein abweichendes Ergebnis, auch nicht im Vergleich von APACHE II-Score ≥ 25 vs. < 25 . Eine beatmungsassoziierte Pneumonie war in beiden Kollektiven gleich häufig (23,2% vs. 23,8%) und C. difficile-Infektionen in etwa gleich selten: 1,2% (PP) vs. 0,7% (Plazebo). Als „patient important bleeding“ eingestufte GIB waren unter PP – so wie das Ergebnis für „klinisch bedeutsame“ GIB – signifikant seltener, wurden aber von Laien erwartungsgemäß häufiger als bedeutsam empfunden: 36 von 2.385 Patienten unter PP (1,5%) vs. 100 von 2.377 unter Plazebo (4,2%; HR: 0,36; KI: 0,25-0,53; $p < 0,001$). Bei den übrigen Endpunkten ergab sich kein signifikanter Unterschied: Tod auf der ICU 20,3% vs. 21,5% unter Plazebo, Tod im Krankenhaus 26,3% vs. 28,4%, die Zahl der Transfusionen, maximales Serum-Kreatinin, die Zahl der Tage mit invasiver Beatmung (median 6 Tage; IQR: 3-11), Aufenthalt auf der ICU (median 10 Tage; IQR: 6-16) sowie stationärer Aufenthalt gesamt (median

20 Tage; IQR: 11-37).

Eine Senkung der Letalität durch PPI konnte somit auch in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Dies spricht – wie auch der nicht höhere Bedarf an Transfusionen in der Placebo-Gruppe – gegen eine unterschiedliche Relevanz der aufgetretenen gastrointestinalen Blutungen. Ein Kommentator der Studie^[11] fasst die Ergebnisse zusammen: PPI senken das Risiko relevanter GIB zwar geringfügig, aber signifikant, ohne dass eine höhere Morbidität und Letalität bei den schwerstkranken Patienten nachgewiesen werden konnte. Eine Senkung der Letalität wäre wohl auch kaum zu erwarten, da der Verlauf bei beatmeten Patienten weit mehr durch die kritische Krankheit selbst und die Komorbiditäten bestimmt wird als durch geringe Einflüsse auf seltene Ereignisse. Der Kommentator spricht sich deshalb bei invasiver Beatmung für eine Prophylaxe mit PPI aus bei einem APACHE II-Score < 25. Bei schwerkranken Patienten (APACHE II-Score ≥ 25) sollten PPI vornehmlich denjenigen verordnet werden, die mit Thrombozytenaggregationshemmern oder therapeutisch mit Antikoagulanzen behandelt werden. Dieser Meinung schließen wir uns an.

Fazit

In einer großen randomisierten, kontrollierten Studie mit > 4.800 invasiv beatmeten und sehr schwer erkrankten, vorwiegend internistischen Intensivpatienten traten unter einer „Stressulcus-Prophylaxe“ mit 40 mg/d Pantoprazol (PP) i.v. im Median 5 Tage geringfügig, aber statistisch signifikant weniger gastrointestinale Blutungen auf als unter Placebo. Der relative Unterschied beträgt 70%, der absolute jedoch nur 2,5%; die Letalität und der Transfusionsbedarf wurde aber durch PP nicht gesenkt. Dies spricht – wie schon andere Studien gezeigt haben – gegen den generellen Einsatz von PP bei Intensivpatienten, weil der Nutzen eher überschätzt sein dürfte. Bei sehr schwer kranken Patienten (APACHE II-Score ≥ 25) sollten Protonenpumpenhemmer (PPI) bei denjenigen erwogen werden, die mit Thrombozytenaggregationshemmern oder therapeutisch mit Antikoagulanzen behandelt werden. Hat der Patient die kritische Situation überwunden, sollten PPI zeitnah wieder abgesetzt werden.

Literatur

1. Krag, M., et al. (SUP-ICU = Stress Ulcer Prophylaxis in the Intensive Care Unit): N. Engl. J. Med. 2018, 379, 2199. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1714919>. Vgl. AMB 2018, 52, 96. AMB 2019, 53, 85. ([Link zur Quelle](#))
2. PEPTIC = Proton Pump Inhibitors vs Histamine-2 Receptor Blockers for Ulcer Prophylaxis Treatment in the Intensive Care Unit): JAMA 2020, 323, 616. ([Link zur Quelle](#))
3. AMB 2019, 53, 85. ([Link zur Quelle](#))
4. Marker, S., et al. (SUP-ICU = Stress Ulcer Prophylaxis in the Intensive Care Unit): Intensive Care Med. 2019, 45, 609. ([Link zur Quelle](#))
5. Granholm, A., et al. (SUP-ICU = Stress Ulcer Prophylaxis in the Intensive Care Unit): Intensive Care Med. 2020, 46, 717. ([Link zur Quelle](#))
6. Wang, Y., et al.: Intensive Care Med. 2020, 46, 1987. ([Link zur Quelle](#))

7. Evans, L., et al.: Intensive Care Med. 2021, 47, 1181. ([Link zur Quelle](#))
8. https://register.awmf.org/assets/guidelines/079-001k_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-02.pdf ([Link zur Quelle](#))
9. Cook, D., et al. (REVISE = Re-EValuating the Inhibition of Stress Erosions): N. Engl. J. Med. 2024, 391, 9. ([Link zur Quelle](#))
10. Cook, D., et al.: BMJ Open 2023, 13, e070966. ([Link zur Quelle](#))
11. Brown, S.M.: N. Engl. J. Med. 2024, 391, 78. ([Link zur Quelle](#))