

Mortalität bei Sepsis mit aktiviertem Protein C senken

Regulation statt Hemmung gefragt



Abbildung 1: Prof. Dr. Hanno Riess, Berlin.

Nach wie vor stellt der Patient mit einer schweren Sepsis die Intensivmedizin aufgrund der hohen Sterblichkeit vor eine riesige Herausforderung. Eine Behandlung mit aktiviertem Protein C (APC), das rekombinant zu Verfügung steht als Substanz Drotrecogin alfa (aktiviert) und voraussichtlich unter dem Handelsnamen Xigris™ von Lilly eingeführt werden wird, könnte neue therapeutische Horizonte eröffnen.

Protein C stellt ein „sehr altes phylogenetisches Prinzip dar“, so Prof. Dr. Hanno Riess auf einem Symposium im Rahmen der Tagung der Internistischen Notfallmediziner in Halle. „Protein C setzt früh in der Sepsiskaskade ein, wir haben hier einen Ansatz, der tatsächlich Effizienz verspricht“, zeigte sich der Experte aus Berlin optimistisch. „Es ist erstmals gelungen, über die Standardtherapie hinaus einen ermutigenden Schritt nach vorne zu tun.“ Zahlreiche andere bisherigen Therapiekonzepte seien in Studien wenig erfolgreich gewesen, da sie auf eine *Hemmung* der komplexen Vorgänge zielten (z.B. Anti-Thrombin III, Antizytokintherapie-Studien). Das Prinzip, mit APC *regulierend* einzugreifen, sei pathophysiologisch sinnvoll.

Untermuert wird der neue therapeutische Ansatz durch die Ergebnisse der PROWESS*-Studie, die auch in Halle erneut diskutiert wurden. In dieser Studie konnte der Nachweis erbracht werden, daß die 28-Tage-Sterblichkeit durch die Therapie mit Drotrecogin alfa aktiviert signifikant gesenkt werden kann. Alle 1690 in die Studie eingeschlossenen Patienten erfüllten die Kriterien „schwere Sepsis mit mindestens einem Organversagen“. Randomisiert erhielten die Patienten über 96 Stunden entweder eine Infusion mit 24 µg/kg/KG/h Drotrecogin alfa aktiviert oder Placebo. Da sich nach der zweiten Zwischenanalyse eine solche Überlegenheit der Verumgruppe abzeichnete, daß es unethisch erschien, die Studie weiterzuführen, wurde sie vorzeitig abgebrochen. Von den mit Drotrecogin alfa aktiviert behandelten Patienten starben 24,7%, in der Placebogruppe waren es 30,8%.

Risikoprofil für Sepsis

Priv.-Doz. Dr. Thomas Klöss aus Hamburg wies zu Beginn seiner Ausführungen im Rahmen einer Fachpressekonferenz auf das „Zahlen- und Definitionsproblem“ im Zusammenhang mit dem Terminus Sepsis hin. So gebe es aufgrund der Komplexität des Geschehens erst seit noch nicht ein-

mal 10 Jahren eine weltweit einheitliche Definition der Schweregrade. SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock sind erst seit einem „Intensivmedizinischen Camp David“ (1992 publiziert) klarer definiert und Studiendaten dadurch vergleichbarer. Nach wie vor gebe es aber weder eine „Meldepflicht“ noch ein gemeinsames Datenregister, so daß exakte Zahlen zur Morbidität fehlen; man vermutet, daß bei ca. 9% aller Intensivnahmen mit einer Sepsis zu rechnen sei, in der BRD müsse man mit 120. - 160.000 betroffenen Patienten rechnen. Sepsis ist damit eine der häufigsten Erkrankungen in der modernen Intensivmedizin – und eine der kostenintensivsten.

Ein weiteres Grundproblem sei, daß rund 60% der Patienten mit einer Sepsis zusätzlich an Erkrankungen leiden, die das Immunsystem betreffen. Würde es gelingen, aufgrund genetischer Untersuchungen und/oder bestimmter Risikofaktoren die Patienten zu identifizieren, die zur „Sepsis neigen“, so wäre dies ein großer Fortschritt; bei diesen Patienten könnte man prophylaktisch ansetzen. Für Dr. Tobias Welte aus Magdeburg wäre es wünschenswert, wenn man in Zukunft, ähnlich wie für die Pneumonie, auch für die Sepsis definieren könnte, welcher Patient eher dazu neigt, eine Sepsis zu entwickeln, ein Risikoprofil für die Sepsis herauszuarbeiten.

Endothel als Organ betrachten

Da Sepsis heute als Entgleisung des Abwehrsystems verstanden wird, bei dem es zu einer überschießenden Gerinnung und Entzündungsreaktion kommt, sei der Einsatz von aktiviertem Protein C, das genau hier multifaktoriell einsetzt, so vielversprechend, betonten die Experten in Halle. Im Zentrum der Ereignisse steht beim fortgeschrittenen septischen Krankheitsbild das Gefäßendothel. Fibrinablagerungen in den kleinen Gefäßen gelten mittlerweile als Hauptursache des Multiorganversagens. Gelingt es, das Endothel als Gesamtorgan indirekt zu beeinflussen, immerhin eine Fläche so groß wie ein Fußballfeld, so stellt dies einen Meilenstein dar. Aktiviertes Protein C ist einer der Hauptregulatoren der Gerinnung zusammen mit dem Kofaktor Protein S. Es besitzt anti-thrombotische, pro-fibrinolytische und anti-inflammatorische Eigenschaften. Aktiviertes Protein C vermag nicht nur die Bildung intravasaler Gerinnsel zu verhindern, sondern fördert die reaktive Fibrinolyse und damit die Wiedereröffnung unter Umständen bereits thrombotisch verlegter Gefäße in lebenswichtigen Organen.

Dr. Carl-Erik Dempfle überschrieb die Phase des präthrombotischen Zustandes mit „Freund oder Feind“. Der kompensierte Aktivierungszustand des fibrinolytischen Systems sei Freund, der dekomensierte Zustand der Feind, der letztendlich zur Verbrauchskoagulopathie und weiter ins Multiorganversagen führt.

Wie geht es nun mit aktiviertem Protein C weiter? Das Zulassungsverfahren läuft, aktiviertes Protein C werde, so Prof. Riess „preiswert aber nicht billig sein“. Fragen der Zukunft seien: sollte man es früher geben, höher dosieren, länger geben? Zur Zeit wird PROWESS als eine offene Multicenterstudie weiter geführt, wer in Deutschland mitmachen will, kann dies jederzeit tun. Sinn machen würde es, so Riess, Zustände mit Protein-C-Depletion durch aPC zu behandeln.

Prof. Dr. Hanno Riess, Berlin: „Für mich ist Protein C aufgrund der Ergebnisse von PROWESS trotz noch fehlender Zulassung bereits Standard“.

* PROWESS (Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis)