092 Industrie ESICM 2001 21.10.2003 12:01 Uhr Seite 92

Therapie der Sepsis mit Drotrecogin alfa (aktiviert): Signifikante Senkung der Sterblichkeit

(Genf, Oktober 2001 – hhp) **Die Diagnose und Behandlung von Sepsis und schwerer Sepsis, letztere definiert als Sepsis mit akuter Organdysfunktion, stellt noch immer eine große Herausforderung dar für den intensivmedizinisch tätigen Arzt. Zwar wurde in den letzten zwei Jahrzehnten mit Hochdruck an therapeutischen Strategien gearbeitet und die intensivmedizinischen Versorgungsmöglichkeiten wurden ständig verbessert, dennoch ist die schwere Sepsis weltweit bis heute eine der Hauptursachen für Morbidität und Sterblichkeit im Krankenhaus. Seit in jüngerer Zeit ein besseres Verständnis der komplexen Wechselwirkungen zwischen Gerinnung, Fibrinolyse und generalisierter Entzündung entwickelt wurde, gibt es einen neuen therapeutischen Weg, die tödliche Kaskade des Sepsis-Prozesses zu unterbrechen. Auf der diesjährigen Tagung der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) in Genf wurde sehr intensiv über die erste therapeutische Substanz diskutiert, die im Rahmen einer Phase III Studie die Sepsis-Sterblichkeit nachweislich senkt: Drotrecogin alfa (aktiviert), das rekombinant humane Aktivierte Protein C von Lilly.**

Septische Zustandsbilder sind charakterisiert durch einen kaum aufhaltbaren kaskadenartigen Verlauf. Am Anfang steht häufig ein SIRS als Reaktion auf eine Infektion (Systemic Inflammatory Response Syndrome), definiert als systemische Entzündungsreaktion mit mindestens zwei der folgenden Kriterien: Temperatur > 38°C oder unter 36°C, Herzfrequenz > 90/min, Atemfrequenz über 20/min oder pCo_2 < 32 mm Hg, Leukozytenzahl > 12.000/mm³ oder <4.0000/mm³ oder > 10 % unreife neutrophile Granulozyten. Besteht außerdem eine vermutete oder nachgewiesene Infektion, spricht man von einer Sepsis. Kommt dann noch ein Organ- oder multiple Organdysfunktion hinzu, gerät der Patient in die schwere Sepsis, ein dramatisches Krankheitsbild mit einer Sterblichkeit von bis zu 60%. Alle bisherigen Versuche, die Erkrankung z.B. über die Blockade einzelner pro-inflammatorischer Mediatoren in den Griff zu bekommen, sind bisher gescheitert. Auch eine große multizentrische Studie, bei der Antithrombin (AT III) supplementiert wurde, hat keine signifikante Verbesserung der Sterblichkeitsrate gebracht. Erst das tiefere Verständnis der Rolle des Protein C Systems in der Sepsis-Kaskade, insbesondere der Wirkungen des aktivierten Protein C auf die für den Patienten fatale Interaktion von Gerinnung, Fibrinolysehemmung und Inflammation, hat es ermöglicht, mit dem rekombinant humanen Aktivierten Protein C – Drotrecogin alfa (aktiviert) – einen Therapiebaustein zu finden, der die Sterblichkeit der schweren Sepsis signifikant senkt.

PROWESS – Recombinant Human Activated PROtein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis

Es ist mittlerweile allgemein anerkannt, daß die systemische Entzündungsreaktion auf der Basis einer Infektion in der Sepsis untrennbar verbunden ist mit einer Gerinnungsaktivierung und einer Fibrinolysehemmung. Durch Gerinnungsaktivierung und Fibrinolysehemmung kommt es zu mikrovaskulärer Thrombenbildung mit in der Folge gestörter Mikrozirkulation, aus der schließlich eine Organdysfunktion resultiert, die zum Tod des Patienten führen kann. Aktiviertes Protein C als eines der wichtigsten Regulationsproteine der Hämostase spielt bei diesen Prozessen aufgrund seiner antithrombotischen, pro-fibrinolytischen und anti-inflammatorischen Eigenschaften eine entscheidende Rolle. Körpereigenes aktiviertes Protein C entsteht, wenn Thrombin mit Thrombomodulin einen Komplex bildet. Dieser setzt ein funktionsfähiges Endothel voraussetzt. Da die Sepsis mit einer generalisierten Endotheldysfunktion einher geht, steht Sepsis-Patienten physiologisch nicht ausreichend aktiviertes Protein C zur Verfügung, um die Homöostase wieder herzustellen. Mit Drotrecogin alfa (aktiviert) von Lilly steht nun eine rekombinante Variante dieses endogenen Proteins zur Verfügung. In der PROWESS Studie, eine randomisierte, doppelblind und Placebo-kontrollierte Studie, wurde die Wirksamkeit von rekombinant humanem Aktivierten Protein C (Drotrecogin alfa (aktiviert)) auf die 28-Tage-Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis – zusätzlich zur Standardtherapie (Infektionsbekämpfung und unterstützende Maßnahmen) – überprüft. An 164 Zentren in 11 Ländern wurden Patienten mit Sepsis eingeschlossen, die mindestens drei SIRS-Kriterien auf der Basis einer gesicherten oder vermuteten Infektion und mindestens eine akute Organdysfunktion aufwiesen, wie *Jan Bakker*, Utrecht (Niederlande), in Genf erklärte. 75% der Patienten hatten zwei oder mehr akute Organdysfunktionen und mußten beatmet werden. Die Intention-to-treat Analyse umfaßte die Daten von 1.690 Patienten. Alle Patienten erhielten 24 _g/kg/KG/h Studienmedikation über 96 Stunden konstant infundiert – 850 von ihnen Drotrecogin alfa (aktiviert), 840 Placebo. Beide Studienarme waren nach Bakker hinsichtlich verschiedener Kriterien wie Alter, Geschlecht, Infektionslokalisation gut ausgewogen und deshalb vergleichbar.

Drotrecogin alfa (aktiviert) senkt Sepsis-assoziierte Sterblichkeit signifikant

Die PROWESS-Studie wurde nach der zweiten Interimsanalyse durch ein unabhängiges Data Safety Monitoring Board frühzeitig beendet, da die geplante relative Risikoreduktion der Sterblichkeit von 18% überschritten worden war. Wie *Pierre-François Laterre*, Brüssel (Belgien), in Genf ausführte, zeigte die Auswertung, daß Drotrecogin alfa (aktiviert) gegenüber Placebo die Sterblichkeit absolut um 6,1% und relativ um 19,4% (p = 0,005) gesenkt hat – ein Ergebnis, daß über alle Subgruppen konsistent war.
Auch in Bezug auf die Sicherheit wurde bei der mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Gruppe keine Zunahme unerwünschter Wirkungen beobachtet, lediglich während der Infusionsperiode kam es bei prädisponierten Patienten zu nicht-signifikant vermehrten schweren Blutungsereignissen (p = 0,06). *Jean-François Dhainaut*, Paris (Frankreich), erklärte dazu in Genf, daß die klinische Wirkung von Drotrecogin alfa (aktiviert) auf der für die Sepsis-Behandlung entscheidenden Wirk-Trias beruht: Es wirkt anti-thrombotisch, pro-fibrinolytisch und anti-inflamma-torisch. Damit verhindert Drotrecogin alfa (aktiviert)* die mikrovaskuläre Thrombenbildung bzw. löst schon vorhandene Mikrothromben wieder auf. Dadurch wird die Organperfusion gewährleistet. In der anschließenden Diskussion sagte Dhainaut, daß "das Medikament zusätzlich zur Standardtherapie, die aus Infektionskontrolle und entsprechendem Organ-supportivem Management besteht, seinen Stellenwert haben wird, um die oftmals tödlichen Konsequenzen der Gerinnungsneigung bei Patienten mit schwerer Sepsis zu verhindern."

* Drotrecogin alfa (aktiviert) ist seit November 2001 von der FDA zur Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis und einem hohen Sterberisiko unter dem Handelsnamen Xigris‰ zugelassen und in den USA eingeführt.

Quelle:

Wissenschaftliches Symposium "Drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis: Building a bridge from clinical study to worldwide clinical experience", anläßlich der Jahrestagung der European Society of Intensive Care Medicine, 1. Oktober 2001, Genf (Schweiz).

Eli Lilly and Company, eines der weltweit führenden pharmazeutischen Unternehmen mit vier Standorten in Deutschland, setzt auf Forschung und Innovation. Das Unternehmen hat in den eigenen Forschungslaboratorien und in Zusammenarbeit mit internationalen Forschungsorganisationen neue Behandlungsansätze und Technologien entwickelt, die in den Kernbereichen Zentrales Nervensystem, Endokrinologie, Herz-/Kreislauferkrankungen, Onkologie, Osteoporose und Infektionskrankheiten eingesetzt werden. Die intensive wissenschaftliche Forschung und die sich daraus ergebenden Erkenntnisse sind der Grund dafür, daß die Medikamente des Unternehmens zu den führenden ihrer Klasse gehören. Lilly gibt Antworten – in Form von Arzneimitteln, Informationen und Aufklärung – auf einige der dringlichsten Fragen in der Medizin.

Weitere Informationen erhalten Sie unter:

www.lilly-pharma.de. Um in den Bereich Fachberichte zu gelangen, geben Sie das Paßwort "Journalist" ein.

Kontakt:
Dr. *Irene Haas*
Haas & Health Partner
Große Hub 10
D-65344 Eltville
Tel.: 06123-7057-10
Email: haas@haas-health.de

© Anästhesiologie & Intensivmedizin 2002, 43: 92
DIOmed-Verlags GmbH.