

Polymyxin-B-Hämoperfusion bei septischem Schock

Die Quadratur des Kreises?

Doris Schmidig, Simona Raimondi, Hendrik Meier, Christian Giambarba

Interdisziplinäre Intensivstation, Stadtspital Waid, Zürich

Einleitung

Trotz einer sinkenden assoziierten Mortalität in den letzten Dekaden bleiben gemäss den *Centers for Disease Control and Prevention CDC* die schwere Sepsis und der septische Schock die häufigste Todesursache auf der Intensivstation und rangieren an 13. Stelle aller Todesursachen überhaupt. Die in den letzten zwei Jahrzehnten neu eingeführten Therapien dieser Krankheit waren zumeist supportiv und zielten in der Sepsiskaskade vor allem auf die Folgen der übermässigen Freisetzung von Zytokinen und Mediatoren und auf die Unterstützung versagender Organe. Die Hauptakteure der Sepsis wie Toxine und aktivierte Monozyten wurden bislang nur ungenügend berücksichtigt. In diesem Sinne ist die Therapie mittels Polymyxin-B-Hämoperfusion trotz vieler offener Fragen und weniger randomisierter kontrollierter Studien aus pathophysiologischer Sicht neu und sinnvoll.

Fall 1: septischer Schock mit vermuteter Endotoxinämie nach abdomineller Chirurgie

Ein 64-jähriger Patient wurde im Herbst 2010 nach elf Monaten Spitalaufenthalt postoperativ auf die Intensivstation verlegt. Vorgängig war er bereits zweimal intensivmedizinisch hospitalisiert gewesen: das erste Mal für 28 Tage nach Reanimation bei Kammerflimmern aufgrund einer Hyperkaliämie von 9,1 mmol/l im Rahmen eines Nierenversagens; das zweite Mal für 53 Tage aufgrund eines Bridenileus, welcher laparoskopisch operiert wurde. Postoperativ folgten diverse Komplikationen (u.a. Anastomoseninsuffizienz mit Anlage eines Ileostomas), woraus ein prolongierter septischer Schock mit terminalem Nierenversagen und endgültiger Dialysepflichtigkeit resultierte. Nach dem Aufenthalt auf der Intensivstation konnte der Patient in die Rehabilitation entlassen werden, wo sich nach einem Gewichtsverlust von 30 kg Schwierigkeiten der Stomaversorgung entwickelten.

Die Operationsdauer der elektiven Stomarückverlegung betrug vier Stunden. Bereits intraoperativ benötigte der Patient steigende Dosen Vasoaktiva, und postoperativ auf der Intensivstation waren trotz adäquaten Volumenersatzes und hoher Füllungsdrücke bis zu 60 µg/min Noradrenalin notwendig. Wir vermuteten einen septischen Schock mit Endotoxinämie nach abdomineller Chirurgie und führten parallel zur Hämofiltration und Antibiotikatherapie eine Polymyxin-B-Hämoperfusion während zweier Stunden durch. Kurz darauf konnten wir das Noradrenalin bereits von 60 auf 26 µg/min reduzieren, und der Oxygenationsindex (PO_2/FiO_2) stieg von 120 auf 165 an. Nach einer zweiten Poly-

myxin-B-Hämoperfusion am Folgetag war es möglich, die Vasoaktiva komplett zu stoppen und den Patienten zu extubieren. Nach diesmal nur sechs Tagen auf der Intensivstation konnte der Patient endgültig in die Rehabilitation entlassen werden.

Fall 2: septischer Schock bei E.-coli-Sepsis mit nachgewiesener Endotoxinämie

Eine 69-jährige Patientin wurde im Herbst 2010 aufgrund akuter Dyspnoe der Notfallstation zugewiesen. Im Sommer vorher war die Patientin nach einer Humerusfraktur mit einer Philosplattenosteosynthese versorgt worden, welche 15 Tage vor dem aktuellen Spitaleintritt wieder entfernt worden war. Die Patientin war initial hypoton (80/60 mm Hg), tachykard (160/min), tachypnoisch (30/min), die Haut war marmoriert, und im Bereich der operierten Schulter war ein kleines Hämatom ersichtlich. Der übrige Status war unauffällig. Laborchemisch waren ein CRP von über 200 mg/l, ein Procalcitonin von 18 ng/ml und ein Lactat von 9 mmol/l auffällig. Noch auf der Notfallstation kam es zu einem raschen Blutdruckabfall, worauf die Patientin trotz suffizienter Volumentherapie bis zu 60 µg/min Noradrenalin benötigte. Mit der Verdachtsdiagnose eines septischen Schocks mit noch unklarem Fokus wurde die Patientin auf die Intensivstation verlegt.

Eine intravenöse Antibiotikatherapie wurde begonnen und die Patientin intubiert. Bei anurischem Nierenversagen wurde eine Hämofiltration gestartet. Die kurz nach Übernahme auf der Intensivstation bestimmte Endotoxin-Aktivität (Erläuterung weiter unten) betrug 1,01 EAA, weshalb man sich für die Polymyxin-B-Hämoperfusion entschied. Nach der ersten zweistündigen Anwendung am Eintrittstag konnte die Noradrenalinosis von 60 auf 30 µg/min halbiert werden. Der Oxygenationsindex stieg von 140 auf 154. Nach der zweiten Polymyxin-B-Hämoperfusion am Folgetag konnte Noradrenalin weiter reduziert werden. Am dritten Tag nach Eintritt wurde die voroperierte Schulter eröffnet, und es entleerte sich Eiter, woraus die Kultivierung von *E. coli* gelang. Am sechsten Tag nach Eintritt konnten die Vasoaktiva komplett gestoppt werden. Die Hämofiltration wurde am zwölften Tag nach Eintritt sistiert, und zwei Tage später wurde die in der Zwischenzeit tracheotomierte Patientin dekanüliert. Allerdings hatte sie im Rahmen der Sepsis eine manifeste disseminierte intravasale Gerinnung mit Mikrozirkulationsstörungen und Nekrosen der Hände und Füsse mit Amputationsbedürftigkeit entwickelt. Die weiteren Therapien wurden schliesslich auf Wunsch der Patientin abgebrochen, worauf sie wenige Tage später verstarb.

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Fall 3: septischer Schock bei Streptokokken-A-Sepsis mit nachgewiesener Endotoxinämie

Ein 49-jähriger Patient wurde im Herbst 2010 aufgrund eines Weichteilinfektes am rechten Unterschenkel der Notfallstation zugewiesen. In der Vorgeschichte waren ein Zustand nach i.v.-Drogenabusus sowie ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 bekannt. Klinisch war ein geröteter, überwärmter und geschwollener Unterschenkel bei sonst unauffälligem Status ersichtlich. Das CRP lag bei 500 mg/l, das Procalcitonin bei über 100 ng/ml. Am Folgetag wurde im MRI eine nekrotisierende Faszitis diagnostiziert und umgehend operativ angegangen. Die Kulturen aus der Wunde ergaben Streptokokken der Gruppe A.

Der Patient benötigte zur Aufrechterhaltung des Kreislaufes trotz suffizienter Volumentherapie bis 65 µg/min Noradrenalin. Die Endotoxin-Aktivität betrug 0,71 EAA. Am zweiten Tag wurde eine Reoperation durchgeführt. Auch danach benötigte der Patient sehr hohe Dosen Noradrenalin, trotz intraoperativ «guter» Befunde, einer adäquaten Antibiotikatherapie sowie i.v.-Immunglobuline und grosszügiger Volumengabe. Die Endotoxin-Aktivität betrug noch immer 0,78 EAA, worauf der Entscheid zur Polymyxin-B-Hämoperfusion fiel. Nach der ersten Anwendung konnte Noradrenalin von 55 auf 12 µg/min reduziert werden. Der Oxygenationsindex stieg von 68 auf 140. Der Patient konnte am zehnten Tag extubiert und auf die Normalstation verlegt werden.

Kommentar

Die Sepsiskaskade beginnt mit einem Fokus, aus welchem Bakterien oder ihre Toxine in die Blutbahn gelangen. Wichtigstes Toxin ist das Endotoxin, ein Lipopolysaccharid, welches mehr als zwei Drittel der Wandoberfläche gramnegativer Bakterien bedeckt und bei der Zellyse freigesetzt wird. Endotoxin bindet daraufhin an ein zirkulierendes, Lipopolysaccharid-bindendes Protein. Dieser Komplex bindet seinerseits an einen spezifischen Rezeptor (CD14) an der Oberfläche myeloischer Zellen. Diese Bindung aktiviert den *Toll-like*-Rezeptor 4, der zum nativen Immunsystem gehört und einige sog. Pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMP) wie Endotoxin erkennt. TLR4 führt zur Aktivierung proinflammatorischer Gene der Monozyten, deren Expression die Bildung von wichtigen Mediatoren wie Interleukinen, TNF- α u.v.a. induziert. Dies wiederum führt zum klinischen Bild der schweren Sepsis mit Organ dysfunktion, Störungen der Makro- und Mikro-zirkulation sowie der Gerinnung.

Die bisherigen Therapien der Sepsis fokussieren einerseits auf die Zerstörung von Bakterien und die operative Sanierung ihrer Quelle, andererseits auf die Folgen der übermässigen Expression von Zytokinen und Mediatoren. Dabei sterben die Bakterien zwar durch das Verabreichen von Antibiotika ab, setzen aber Endotoxin frei und unterhalten dadurch oben genannte Kaskade. Endotoxin und Monozyten wurden bisher im therapeutischen Ansatz ausser Acht gelassen. Einzige Ausnahme war die Bekämpfung von Endotoxin mittels

monoklonaler Antikörper [1], eine Therapie, welche trotz wissenschaftlicher Rationale aufgrund mangelnder klinischer Evidenz vor 20 Jahren wieder verlassen wurde.

Polymyxine (B und E) sind hochpotente und Endotoxin-spezifische Antibiotika, welche angesichts ihrer Neuro- und Nephrotoxizität bei systemischer Applikation bereits vor Jahrzehnten aus dem klinischen Alltag verschwunden sind. Seit zehn Jahren ist es durch die Zusammenarbeit zwischen Faserindustrie und Medizin – namentlich in Japan – möglich, Polymyxine auf Fasern zu binden. Dadurch ist die Herstellung von Hämoperfusionsfiltern, welche mit Polymyxin B versehen sind, möglich geworden. Bei deren Einsatz werden sowohl Endotoxin wie auch mit Endotoxin bestückte (und somit aktivierte) Monozyten von Polymyxin gebunden und aus der Zirkulation entfernt, ohne dass Polymyxin selbst in die Blutbahn gelangt. Der Polymyxin-B-bestückte Filter (bei uns Toraymyxin®) kann mittels üblicher Hämofiltrationsgeräte oder wie in unseren Fällen mittels eines Zusatzgerätes (DECAPsmart, Firma Hemodec) parallel zur Hämofiltration verwendet werden. Nebenwirkungen sind bisher, abgesehen von den üblichen Problemen extrakorporaler Therapieverfahren (Leitung, Antikoagulation, Hypothermie usw.), nicht beschrieben worden.

In einer 2007 erschienenen Metaanalyse konnten der Polymyxin-B-Hämoperfusion folgende Erfolge zugeschrieben werden: rasche Reduktion des Bedarfs an Katecholaminen, Besserung der Oxygenation bei ARDS und schliesslich Senkung der Mortalität [2]. Subsequente Studien mit schärferem Fokus auf die Pathophysiologie demonstrierten zudem eine systemische Reduktion der Zytokinspiegel, der Monozytenzahl und -aktivität und der Gerinnungsaktivierung [3–5]. Die von der Gruppe um Claudio Ronco 2009 im JAMA veröffentlichte Arbeit (EUPHAS-Studie), bei welcher innert 6 bis 12 Stunden eine erste Polymyxin-B-Hämoperfusion und 18 bis 24 Stunden danach eine zweite Session von je zwei Stunden Dauer durchgeführt wurden, war die erste gute randomisierte Untersuchung und bestätigte die Beobachtungen der Metaanalyse [6].

Es stellt sich die Frage, welche Patienten sich heute für diese Behandlung qualifizieren. In der EUPHAS-Studie setzte man eine gramnegative Sepsis voraus, weshalb man sich für Patienten nach abdominaler Chirurgie entschied. Ferner war ein septischer Schock Voraussetzung, definiert als ein Gebrauch an Noradrenalin um >0,3 µg/kg/min. Wir wissen aber, dass auch Patienten mit nicht-gramnegativen Erregern hohe Spiegel an Endotoxin entwickeln können [7]. Da das Target der Polymyxin-B-Hämoperfusion das Endotoxin selbst ist, stellt sich die Frage, ob die Therapie nicht direkt nach dem Toxinlevel gesteuert werden soll. Diese Unklarheit soll durch die aktuell laufende Studie EUPHRATES beantwortet werden. Die Endotoxin-Aktivität (EAA™) ist mittlerweile in mehreren Laboratorien der Schweiz erhältlich. Eine EAA unter 0,4 schliesst eine pathogenetische Rolle des Endotoxins aus, während eine EAA >0,6 eine Hauptrolle beim septischen Geschehen beweist.

Unsere drei Patienten/innen im septischen Schock mit sehr hohen Dosen an Katecholaminen waren in drei

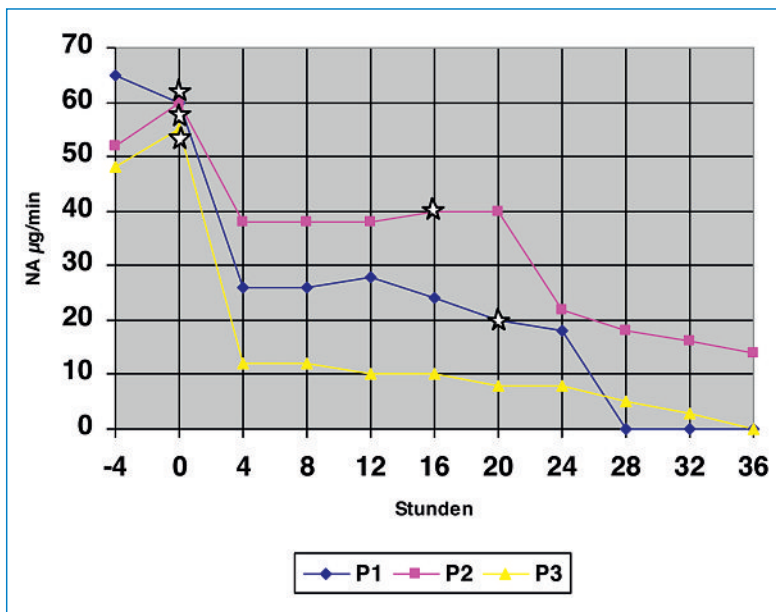



Abbildung 1

Noradrenalinbedarf über die Zeit in Assoziation zur Polymyxin-B-Hämoperfusion.
P = Patient. Stern = Beginn der zweistündigen Polymyxin-B-Hämoperfusion.

verschiedenen Situationen: Der erste wurde nach den EUPHAS-Einschlusskriterien (septischer Schock nach Bauchchirurgie), die zweite mit einer gramnegativen Sepsis sowie hohem Endotoxin, jedoch ohne abdominelle Chirurgie, der dritte nur aufgrund eines hohen Endotoxinspiegels behandelt (Abb. 1 .

Weitere wichtige Fragen, die noch offen bleiben, sind der optimale Zeitpunkt der Hämoperfusion, die Dauer der einzelnen Behandlungen, die Gesamtzahl der Behandlungen und die Kriterien, um eine zweite oder sogar dritte Hämoperfusion durchzuführen. Die Daten

sind noch ungenügend, um klare Antworten zu liefern. Schliesslich ist es fraglich, ob die geringe Anzahl randomisierter Studien genügend Evidenz liefert, um die hohen Kosten der Behandlung (aktuell 7000 bis 8000 Schweizer Franken pro Hämoperfusion) zu rechtfertigen.

Korrespondenz:

Christian Giambarba
Interdisziplinäre Intensivstation
Stadtspital Waid
Tièchestrassè 99
CH-8037 Zürich
christian.giambarba@waid.zuerich.ch

Literatur

- Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1991;324:429–36.
- Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2007;11(3):137.
- Kanesaka S, Sasaki J, Kuzume M, Narihara K, Takahashi Y. Effect of direct Hemoperfusion using polymyxin B immobilized fiber on inflammatory mediators in patients with severe sepsis and septic shock. *Int J Artif Organs.* 2008;31(10):891–7.
- Kushi H, Miki T, Sakagami Y, Sato J, Saito T, Tanjoh K. Hemoperfusion with a Polymyxin B fiber column decreases clotting activity. *Ther Apher Dial.* 2009;13(6):528–33.
- Zagli G, Bonizzoli M, Spina R, Cianchi G, Pasquini A, Anichini V, et al. Effects of Hemoperfusion with an immobilized Polymyxin-B fiber column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anestesiol.* 2010;76:405–12.
- Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock: The EUPHAS Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2009;301(23):2445–52.
- Marshall JC, Walker PM, Foster DM, Harris D, Ribeiro M, Paice J, et al. Measurement of endotoxin activity in critically ill patients using whole blood neutrophil dependent chemiluminescence. *Crit Care.* 2002;6:342–8.