

Drotrecogin alfa (aktiviert) bei der Behandlung der schweren Sepsis

Helge Knut Schumacher, Jacqueline Müller-Nordhorn, Stephanie Roll
Stefan N. Willich, Wolfgang Greiner

Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**Drotrecogin alfa (aktiviert) bei der Behandlung der
schweren Sepsis**

**Helge Knut Schumacher, Jacqueline Müller-Nordhorn,
Stephanie Roll, Stefan N. Willich, Wolfgang Greiner**

Der vorliegende Bericht hat ein unabhängiges Gutachterverfahren durchlaufen.

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift *GMS Health Technology Assessment* (www.egms.de). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

Herausgeber:

**Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
(DIMDI)**

Dr. Alric Rüter

Dr. Britta Göhlen

DAHTA@DIMDI

Waisenhausgasse 36 - 38a

50676 Köln

Telefon: 0221 / 4724 - 525

Telefax: 0221 / 4724 - 340

E-Mail: dahta@dimdi.de

Internet: www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 54

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2007

© DIMDI. Köln, 2007. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Glossar	X
1 Zusammenfassung	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Fragestellung	1
1.3 Methodik	1
1.4 Ergebnisse	1
1.5 Diskussion	1
1.6 Schlussfolgerung	1
2 Abstract	2
2.1 Introduction	2
2.2 Research questions	2
2.3 Methods	2
2.4 Results	2
2.5 Discussion	2
2.6 Conclusion	2
3 Kurzfassung	3
3.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	3
3.2 Wissenschaftlicher Hintergrund	3
3.3 Forschungsfragen	4
3.4 Methodik	4
3.5 Ergebnisse	4
3.5.1 Medizinischer Teil	4
3.5.2 Ökonomischer Teil	5
3.6 Diskussion	7
3.7 Schlussfolgerungen / Empfehlungen	8
4 Summary	9
4.1 Health political background	9
4.2 Scientific background	9
4.3 Research questions	10
4.4 Methods	10
4.5 Results	10
4.5.1 Medical part	10
4.5.2 Economic part	11
4.6 Discussion	12
4.7 Conclusions / Recommendations	13
5 Hauptdokument	14
5.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	14
5.1.1 Relevanz der Indikation	14
5.1.2 Epidemiologie der Sepsis	14
5.1.3 Kosten der Behandlung	15
5.2 Wissenschaftlicher Hintergrund	15
5.2.1 Indikation zur Therapie	15
5.2.2 Ätiologie der Sepsis	15
5.2.3 Pathophysiologie der Sepsis	17
5.2.4 Prognose der Sepsis	17
5.2.5 Wirkungsweise aktiviertes Protein C (APC)	18
5.2.6 Therapiemöglichkeiten der Sepsis	18
5.2.7 Sicherheit von aktiviertem Protein C (APC)	19
5.2.8 Voraussetzungen für die Therapie mit aktiviertem Protein C (APC)	19

5.2.9	Prädiktion des Letalitätsrisikos	20
5.3	Forschungsfragen	21
5.3.1	Forschungsfragen medizinischer Teil	21
5.3.2	Forschungsfragen ökonomischer Teil	21
5.4	Methodik	22
5.4.1	Methodik der Literatursuche	22
5.4.2	Methodik der Bewertung	23
5.4.2.1	Medizinischer Teil	23
5.4.2.2	Ökonomischer Teil	24
5.5	Ergebnisse	24
5.5.1	Quantitative Ergebnisse	24
5.5.2	Qualitative Ergebnisse medizinischer Teil	26
5.5.2.1	Berücksichtigte Publikationen	26
5.5.2.1.1	Medizinische Effektivität bei schwerer Sepsis und kombiniertem Letalitätsrisiko – gesamte Studienpopulation	28
5.5.2.1.2	Medizinische Effektivität bei schwerer Sepsis und kombiniertem Letalitätsrisiko – Subgruppenanalysen	40
5.5.2.1.3	Medizinische Effektivität bei schwerer Sepsis und kombiniertem Letalitätsrisiko – Analyse sekundärer Endpunkte	57
5.5.2.1.4	Medizinische Effektivität bei schwerer Sepsis und geringem Letalitätsrisiko	61
5.5.2.1.5	„Safety“ und Wirksamkeit im klinischen Alltag; Anwendungsbeobachtungen	63
5.5.2.1.6	Gepoolte Analysen zur „Safety“ (PROWESS, ENHANCE und zwei „Compassionate Use“-Studien)	67
5.5.2.1.7	„Abstracts“ / „Letter to the Editor“ / FDA-„briefing document“	69
5.5.2.2	Nicht-Berücksichtigte Publikationen medizinischer Teil	76
5.5.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus systematischen Reviews / HTA-Berichten / „Guidance“	77
5.5.3	Qualitative Ergebnisse des ökonomischen Teils	78
5.5.3.1	Berücksichtigte Publikationen	78
5.5.3.2	Nicht-Berücksichtigte Publikationen ökonomischer Teil	105
5.5.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	110
5.6	Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen	111
5.6.1	Subgruppenanalysen in PROWESS	111
5.6.2	Schwere Blutungen unter Drotrecogin alfa (aktiviert) (DAA)	112
5.6.3	Längerfristige Prognose unter Drotrecogin alfa (aktiviert) (DAA)	112
5.6.4	Regionale Unterschiede in Prognose und Versorgung	113
5.6.5	Heterogenität der Erkrankung und Begleitmedikation	114
5.6.6	Heparin in der Therapie der schweren Sepsis	114
5.7	Schlussfolgerung und weiterer Forschungsbedarf	114
6	Anhang	116
7	Literaturverzeichnis	131

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeiten der einzelnen Entzündungsherde als Ursache für eine schwere Sepsis (nach Angus et al. 2001).....	16
Abbildung 2: Häufigkeiten der akuten Dysfunktion einzelner Organsysteme bei einer schweren Sepsis (nach Angus et al. 2001).....	16
Abbildung 3: Wirkungsweise der aktivierten Protein C (nach Weigand 2003).....	18
Abbildung 4: Quantitative Ergebnisse.....	25
Abbildung 5: Entscheidungsbaum nach Fowler 2003	87
Abbildung 6: Flussdiagramm, das die Grundstruktur des SHTAC-Modells veranschaulicht (Green 2005)	91
Abbildung 7: Flussdiagramm der Basisstruktur des Kosteneffektivitäts Modells (Green 2006).....	94
Abbildung 8: Basisentscheidungsbaum für die Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis in der Intensivstation (Neilson 2003)	101

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Definitionen der Sepsis in Anlehnung an die ACCP / SCCM Konsensuskonferenz (nach Sablotzki et al. 2005)	15
Tabelle 2:	Definitionen für die akute Dysfunktion einzelner Organsysteme (nach der PROWESS-Studie, Bernard et al. 2001).....	17
Tabelle 3:	Phase-III-Studien mit verschiedenen Gerinnungsmodulatoren in der Therapie der schweren Sepsis (28-Tage) (nach Poldermann / Girbes 2004/19)	19
Tabelle 4:	Suchbegriffe und Recherchestrategie	22
Tabelle 5:	Bewertung der Studien nach den Empfehlungen der Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group (nach Harbour / Miller 2001).....	23
Tabelle 6:	Berücksichtige Studien des medizinischen Teils.....	26
Tabelle 7:	HTA-Bericht zu DAA im Vereinigten Königreich (nach Green 2005)	28
Tabelle 8:	„Guidance“ zu DAA – National Institute for Clinical Excellence (NICE 2004)	31
Tabelle 9:	Safety and dose relationship of recombinant human actiated protein C (Bernard et al. 2001).....	35
Tabelle 10:	Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko (hoch / niedrig), PROWESS Hauptpublikation (Bernard et al. 2001).....	37
Tabelle 11:	The effect of DAA on long-term survival after severe sepsis (Angus 2004).....	38
Tabelle 12:	Subgruppenanalysen der PROWESS-Studie.....	40
Tabelle 13:	Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der chirurgischen Patienten (Barie 2004).....	41
Tabelle 14:	Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der Patienten mit MOV (Dhainaut 2003)	43
Tabelle 15:	Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der Patienten mit DIC, (Dhainaut 2004)	44
Tabelle 16:	Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in klinisch wichtigen Subgruppen bei Patienten mit schwerer Sepsis (Ely 2003).....	46
Tabelle 17:	Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der Patienten ≥ 75 Jahre (Ely 2003)	48
Tabelle 18:	Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der Patienten mit CAP (Laterre 2005)	49
Tabelle 19:	Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der Patienten mit Faktor-V-Leiden (Yan 2003)	52
Tabelle 20:	Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in Abhängigkeit von einer Therapie mit Steroiden (Levy 2005).....	54
Tabelle 21:	Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in Abhängigkeit von der Angemessenheit der antibiotischen Therapie (Maki 2002)	55
Tabelle 22:	Krankenhausmortalität und Krankenhausaufenthaltsdauer als sekundäre Endpunkte der PROWESS-Gesamtpopulation sowie in einzelnen Subgruppen (Laterre 2004) ..	57
Tabelle 23:	Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Dysfunktion bzw. das Versagen von Organsystemen (Vincent 2003).....	59
Tabelle 24:	Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Letalitätsrisiko, ADDRESS (Abraham 2005)	61
Tabelle 25:	„Safety“ von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis und Adipositas (Levy 2005).....	63
Tabelle 26:	Wirksamkeit und Sicherheit von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis (Micek 2005).....	64

Fortsetzung: Tabellenverzeichnis

Tabelle 27:	Wirksamkeit und Sicherheit von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis und hohem Letalitätsrisiko, ENHANCE (Vincent 2005)	65
Tabelle 28:	Sicherheit von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis (Bernard 2003).....	67
Tabelle 29:	Sicherheit von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis in „Compassionate Use“-Studie (FDA 2002).....	69
Tabelle 30:	„Safety“ von DAA in der „Usual Care“-Situation (Higgins 2002).....	70
Tabelle 31:	Sicherheit von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis in „Compassionate Use“-Studie (Kanji 2003)	71
Tabelle 32:	„Safety“ von DAA in der „Usual Care“-Situation (Quap 2002).....	72
Tabelle 33:	„Safety“ von DAA in der „Usual Care“-Situation (Riker 2003)	73
Tabelle 34:	„Safety“ von DAA in der MERCURY-Studie – retrospektive Beobachtungsstudie (Steingrub 2003).....	74
Tabelle 35:	Sicherheit von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis in zwei „Medical Utilization“-Evaluationen (nach Deans 2004)	75
Tabelle 36:	Nicht-berücksichtigte Studien des medizinischen Teils.....	76
Tabelle 37:	Berücksichtigte Publikationen des ökonomischen Teils	78
Tabelle 38:	Sensitivitätsanalysen (Angus 2003).....	80
Tabelle 39:	Mortalitätswahrscheinlichkeiten (Betancourt 2003)	81
Tabelle 40:	Kosteneffektivitäten (Betancourt 2003)	82
Tabelle 41:	Selective baseline characteristics of patients with multiple organ failure from the PROWESS study, patients from the Case Mix Programme Database (CMPD), and patients from the database of the Western Infirmary Glasgow (limited data available). Values are mean (SD) or number (proportion), (Davies 2005)	84
Tabelle 42:	ICER aus PROWESS und EVBI (Davies 2005)	85
Tabelle 43:	Kosteneffektivität verschiedener Behandlungsstrategien (Fowler 2003)	88
Tabelle 44:	Kosteneffektivitäten von DAA im Basisfall.....	94
Tabelle 45:	Kosten und Effekte in Abhängigkeit von der Anzahl versagender Organe (Hjelmgren 2005)	97
Tabelle 46:	Kosteneffektivität von Drotrecogin Alfa (aktiviert), (Manns 2005)	99
Tabelle 47:	Sensitivitätsanalysen (Neilson 2003).....	102
Tabelle 48:	Kosteneffektivität von DAA (Riou-Franca 2006).....	104
Tabelle 49:	Nicht-Berücksichtigte Publikationen ökonomischer Teil	105
Tabelle 50:	Recherchestrategie des DIMDI.....	116
Tabelle 51:	Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität medizinischer Reviews	127
Tabelle 52:	Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität von Primärstudien.....	128
Tabelle 53:	Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Verfahren	129

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
ADDRESS	Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
AEC	Annane Enrollment Criteria
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
APC	Activated Protein C
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
Bcl-2	B-cell leukaemia / lymphoma 2
CAP	Community-acquired pneumonia
CCT	Controlled Clinical Trial
clAP-1	Inhibitor des Apoptose-Protein-1
CEAC	Cost Effectiveness Acceptability Curve
CMPD	Case Mix Programme Database
COCHRANE	Datenbank für medizinische Veröffentlichungen
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CubRea	Intensive Care Database User Group
DAA	Drotrecogin Alfa (aktiviert)
DIC	Disseminated intravascular coagulation
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ENHANCE	Efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis
EQ-5D	Fünf-dimensionaler Fragenbogen der EuroQol-Gruppe
EVBI	The effects of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after sepsis
FDA	Food and Drug Administration
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GBP	Great British Pound, britische Pfund
HTA	Health Technology Assessment
ICAM-1	Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision
ICER	Inkrementelle Kosteneffektivität
ICNARC	Intensive Care National Audit and Research Centre
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-6	Interleukin-6
INR	International Normalized Ratio
INTERSEPT	International Sepsis Trial
KI	Konfidenzintervall
LBP	Liposaccharid bindendes Protein
Log	Logarithmus
LOS	Length of Stay
LYG	Life Years Gained, gewonnene Lebensjahre
MERCURY	Eine retrospektive Beobachtungsstudie
Mg	Milligramm
MOV	Multiorganversagen
Mrd	Milliarden
MTA	Meta Analysis
NF κ B	NF[κ]B ist ein Transkriptionsfaktor für Gene in Form eines Proteins

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Clinical Excellence
o. g.	Oben genannter
OPTIMIST	Optimized phase 3 tifacogin in multicenter international sepsis trial
P	Gütemaß des Signifikanzniveaus
PAI	Plasminogen-aktivator-Faktor
PAF-AH	Platelet-activating factor
PAO2	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PROWESS	Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis
PSI	Pneumonia Severity Index
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
QALY	Quality adjusted Life Years
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
rhAPC	Rekombiniertes humanes aktiviertes Protein C
RR	Relatives Risiko
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SHTAC	Southampton Health Technology Assessments Centre
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIRS	Systematische inflammatorische Reaktion
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
TAFI	Thrombin-aktivierbaren-Fibrinolyse-Inhibitor
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TISS	Therapeutic Intervention Scoringsystem
TNF	Tumornekrosefaktor
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
USD	US-Dollar
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
ZNS	Zentrales Nervensystem

Glossar

Cost Effectiveness Acceptability Curve (CEAC)	Bewertungsmethode der Kosteneffektivität einer Intervention, um der Unsicherheit von inkrementellen Kosteneffektivitäten Rechnung zu tragen.
Health Technology Assessment (HTA)	Systematische Aufarbeitung des Wissensstands zu einer Intervention. Multiperspektivische Evaluation der wissenschaftlichen Literatur / Studien zu einer Behandlung.
International Normalized Ratio (INR)	International vergleichbarer Standard, da verschiedene Thromboplastine nicht vergleichbar sind, der sich zusammensetzt aus: Prothrombinzeit (Patient): Prothrombinzeit (Kontrollkollektiv).
Kostennutzwertanalyse	Kosten einer Intervention werden dem Nutzen gegenübergestellt. Die Nutzwerte erfassen dabei das Ausmaß der Gesundheitsverbesserung in einem Wert (Life Years Gained (LYG), Quality adjusted Life Years (QALY)).
Lebensqualität	Mehrdimensionales, durch die Sichtweise des Befragten geprägtes Konstrukt. Erfassungsinstrumente, wie der EQ-5D-Fragebogen sind dabei nicht krankheitsspezifisch.
Life Years Gained (LYG)	Summe, der durch eine Therapie gewonnenen Lebensjahre, die zu den zugeordneten Kosten in Bezug gesetzt werden kann (Verwendung in Kosteneffektivitätsanalysen).
Modellierung	Analytische Methode, die wesentliche Ereignisse beschreibt, die über einen definierten Zeitraum eintreten. Markov-Modelle können für sich periodisch wiederholende Ereignisse eingesetzt werden. In einem Entscheidungsbaum werden Übergangswahrscheinlichkeiten notiert sowie die möglichen Zustände.
Monte-Carlo-Simulation	Markov-Modelle sind gedächtnislos in Bezug auf den Weg vor der Erreichung eines Zustands. Wiederholte Zufallsberechnungen sollen eine Effektverteilung erreichen, die der Realität nahe kommt.
„Post-Hoc“-Analyse	Beantwortung einer neuen Fragestellung nach Studienende.
Power	Teststärke; beschreibt in der Statistik die Aussagekraft eines statistischen Tests oder auch einer medizinischen Studie. Die Teststärke gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Signifikanztest zugunsten einer spezifischen Alternativhypothese H1 (z. B. „Es gibt einen Unterschied“) entscheidet, falls diese richtig ist. (Die abzulehnende Hypothese wird H0, die Nullhypothese genannt.) Das bedeutet, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein tatsächlich vorhandener Unterschied zwischen zwei Gruppen auch als solcher erkannt wird.
Quality adjusted Life Years (QALY)	Bewertung der Qualität und Quantität der Restlebenserwartung in einer Größe.
Sensitivitätsanalyse	In der Sensitivitätsanalyse wird der Einfluss einzelner Parameter auf das Modellergebnis untersucht. Dies erfolgt über eine Variation der einzelnen Modellparameter.

1 Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die Sepsis (Blutvergiftung) ist definiert als eine Invasion von Mikroorganismen und / oder ihrer Toxine in den Blutkreislauf zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion. Sie stellt einen Hauptkostenfaktor in der Intensivmedizin dar. Für Deutschland wurden Daten zur Prävalenz der Sepsis auf Intensivstationen im Rahmen der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerks Sepsis erhoben. Es ergab sich eine Prävalenz der Infektionen von 35 % auf den Intensivstationen in Deutschland.

1.2 Fragestellung

Folgende Fragestellungen werden untersucht: Zum einen, welche medizinische Effektivität Drotrecogin alfa (aktiviert) (DAA) in der Behandlung der schweren Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko bei Erwachsenen insgesamt und in einzelnen Subpopulationen besitzt. Zum anderen welche medizinische Effektivität DAA in der Behandlung der schweren Sepsis mit niedrigem Letalitätsrisiko bei Erwachsenen besitzt. Zudem ist das Medikament DAA im Vergleich zu Placebo als kosteneffektiv zu bewerten?

1.3 Methodik

Es werden nur Studien mit Erwachsenen eingeschlossen, ansonsten wird keine Einschränkung der Zielpopulation vorgenommen. Das DIMDI führt eine systematische Literatursuche durch. Aus 847 Treffern konnten über Durchsicht der „Abstracts“ 165 medizinische und 101 ökonomische Publikationen zur weitergehenden Analyse identifiziert werden.

1.4 Ergebnisse

Die Therapie mit DAA scheint im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis und hohem Letalitätsrisiko zu einer signifikanten Reduktion der 28-Tage-Mortalität zu führen. Ein hohes Letalitätsrisiko ist bei Versagen von mindestens zwei Organsystemen und / oder bei einem Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) –II-Score ≥ 25 gegeben. Eine längerfristige Reduktion der Mortalität über die 28 Tage hinaus ist unter der Therapie mit DAA nicht erfolgt. Bei Patienten mit niedrigerem Letalitätsrisiko reduziert die Therapie mit DAA nicht die 28-Tage-Mortalität, sondern ist mit einer erhöhten Blutungsrate verbunden. Kosteneffektiv war DAA lediglich bei Vorliegen eines Multiorganversagens oder bei einem APACHE-II-Score ≥ 25 . Bei geringerer Letalität lagen die in Studien errechneten Kosteneffektivitäten in erfahrungsgemäß von Kostenträgern nicht mehr akzeptierten Bereichen. Blutungen wurden nur vereinzelt in der Kostenkalkulation berücksichtigt.

1.5 Diskussion

DAA scheint die Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis und hohem, aber nicht niedrigem Letalitätsrisiko zu senken. Allerdings sind Mortalität und Blutungsraten in Studien im klinischen Alltag deutlich erhöht im Vergleich zu den klinischen Interventionsstudien. Bei einer Reihe der sowohl prospektiv, als auch retrospektiv durchgeführten Subgruppenanalysen fehlt der Nachweis eines signifikanten Überlebensvorteils durch DAA. Die Rolle von Heparin in der gleichzeitigen Behandlung mit DAA ist unklar, da sich nur bei Patienten ohne Heparin ein signifikanter Überlebensvorteil fand. Insgesamt zeigt sich kein längerfristiger Überlebensvorteil durch DAA über die 28-Tage hinaus, auch gibt es keine ausreichenden Daten zu Funktionalität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Morbidität im Langzeitverlauf. In der Subgruppe von Patienten mit hohem Letalitätsrisiko rangiert die Intervention am oberen Limit akzeptierter Kosten pro Quality adjusted Life Year (QALY) oder Life Years Gained (LYG), in der Subgruppe mit niedrigem Letalitätsrisiko errechnen sich unakzeptable Kosteneffektivitäten.

1.6 Schlussfolgerung

Aufgrund der fehlenden Wirksamkeit von DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis und niedrigem Letalitätsrisiko sowie aufgrund der hohen Blutungsraten im klinischen Alltag ist die Indikation zur Therapie eng zu stellen. In den Subgruppen mit bisher fehlendem Wirksamkeitsnachweis sollte die Effektivität von DAA durch prospektive Studien mit adäquater Fallzahl untersucht werden. Auch sind aufgrund der Heterogenität der Erkrankung Studien unter Berücksichtigung von Komorbidität und Begleitmedikation erforderlich. Weitere Studien sollten mit alternativem Design, z. B. als randomisierter Vergleich mit Heparin allein oder in Kombination mit DAA und von unterschiedlichen Forschergruppen durchgeführt werden. Sämtliche Blutungskosten sollten in zukünftigen Studien mit-einkalkuliert werden, um diese relevante Nebenwirkung adäquat zu berücksichtigen.

2 Abstract

2.1 Introduction

Sepsis is defined as an invasion of microorganisms and / or their toxins into the blood associated the reaction of the organism to this invasion. Severe sepsis is a major cost driver in intensive care medicine. In Germany, prevalence data was assessed in the context of the German Prevalence Study. Severe sepsis has a prevalence of 35 % in German intensive care units.

2.2 Research questions

The following questions were analysed: is Drotrecogin alfa (activated) (DAA) effective in the treatment of patients with severe sepsis and a mixed risk of death, both in all patients and in different subgroups? Is DAA effective in the treatment of patients with severe sepsis and low risk of death? Is DAA cost effective in the treatment of patients with severe sepsis compared to placebo?

2.3 Methods

Only studies with adult patients are included. There are no other exclusion criteria. A systematic literature search is performed by the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI). The literature search yielded as a total of 847 hits. After screening of the abstracts, 165 medical and 101 economic publications were chosen for full text appraisal.

2.4 Results

Therapy with DAA appears to be cost effective in reducing 28-day-mortality in patients with severe sepsis and a high risk of death. A high risk of death is indicated by the presence of multiorgan failure (≥ 2) and / or an APACHE-II-Score ≥ 25 . Therapy with DAA is not associated with a long-term reduction of mortality at later follow-up assessments. Therapy with DAA is not associated with a long term reduction of mortality at later follow-up assessments. Therapy with DAA is cost-effective in patients with multiorgan failure and / or an APACHE II Score (≥ 25). In patients with a lower risk of death, DAA is not cost-effective. Costs associated with bleeding events have been rarely included in cost calculations.

2.5 Discussion

DAA appears to reduce mortality in patients with severe sepsis and a high risk of death, but not in patients with a low risk of death. Bleeding events and mortality are considerable higher in studies in the usual care setting compared to clinical trials. In a number of subgroup analyses, both retrospectively and prospectively performed, DAA was not significantly associated with improved survival. The role of concurrent therapy with heparin is unclear, as DAA was only effective in reducing mortality in patients without heparin. There was no significant long-term survival benefit associated with DAA beyond the initial 28 days. Also, there is a lack of studies assessing prospectively functional ability, health-related quality of life, and morbidity in the long-term. In the subgroup of patients with a high risk of death, therapy with DAA ranges at the top level of generally accepted costs per LYG or QALY, in the subgroup of patients with low risk of death, cost effectiveness ratios were higher than those accepted for resource allocation.

2.6 Conclusion

Due to the lack of effectiveness of DAA in patients with severe sepsis and a low risk of death as well as with regard to the high bleeding rates in the usual care setting, indication for DAA therapy. In those subgroups with no significant survival benefit, prospective studies with adequate sample size are needed. With regard to the heterogeneity of severe sepsis, comorbidity and concurrent medication have to be taken into account in further studies. Studies with alternative study designs, for example studies comparing heparin alone or in combination with DAA to placebo, as well as studies conducted by different researchers are needed. Costs induced by bleeding events should also be taken into account in future studies, as bleeding events are the major complication associated the DAA therapy.

3 Kurzfassung

3.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die Sepsis (Blutvergiftung) ist definiert als eine Invasion von Mikroorganismen und / oder ihrer Toxine in den Blutkreislauf zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion. Sie stellt einen Hauptkostenfaktor in der Intensivmedizin dar. Das im Vergleich zu Placebo sowie der Begleittherapie mit Heparin zu beurteilende Medikament Xigris® (= aktiviertes Protein C (APC), rekombinantes aktiviertes Protein C, rhAPC, DAA) ist eine neue Therapie, deren klinische Effektivität und Kosteneffektivität in diesem HTA-Bericht untersucht werden soll. Bei einer Eingrenzung auf die schwere Sepsis folgen aus 44000 bis 95000 Fällen schwerer Sepsis bei einer geschätzten Mortalität von 30 bis 50 %, ca. 30000 Todesfälle pro Jahr für diese besonders schweren Krankheitsverläufe in Deutschland. In einer Hochrechnung in den USA wurde eine Anzahl von 751000 schweren Sepsisfällen pro Jahr berechnet. Die Inzidenz stieg mit zunehmendem Alter an, von 0,2 pro 1000 bei Kindern bis zu 26,2 pro 1000 bei Patienten über 85 Jahren. Sowohl Inzidenz als auch Letalität war bei Frauen niedriger als bei Männern, allerdings wurden die Unterschiede in der Mortalität durch ein unterschiedliches Profil von Frauen und Männern bezüglich der Grunderkrankung und des Infektionsherdes erklärt. Zwischen 1979 und 2000 veränderte sich das Spektrum der Erreger, die die der Sepsis zugrundeliegende Infektion auslösten. Zwischen 1979 und 1987 waren vor allem gramnegative Bakterien die ursächlichen Erreger, allerdings wurden in den darauffolgenden Jahren immer häufiger grampositive Bakterien als ursächliche Erreger nachgewiesen. Für Deutschland wurden Daten zur Prävalenz der Sepsis auf Intensivstationen im Rahmen der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis erhoben. In diese Studie wurden 2003 454 Intensivstationen in 310 Krankenhäusern eingeschlossen. Es ergab sich eine Prävalenz der Infektionen von 35 % auf den Intensivstationen in Deutschland. Von allen gescreenten Patienten hatten 12 % eine Sepsis und 11 % eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock.

3.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Der schweren Sepsis liegt eine systemische inflammatorische Reaktion (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) auf eine Infektion (Entzündung) zugrunde, die mit der akuten Dysfunktion eines oder mehrerer Organsysteme einhergeht. Dabei kommt es zu einer überschießenden Reaktion des Körpers auf die Entzündung, die zum Ausfall von Organsystemen wie z. B. der Niere oder des Herzens führt. Der klinische Verlauf hängt von der Zahl, der Pathogenität und der Virulenz der Erreger ab, außerdem vom Status der körpereigenen Abwehr und der Reaktion des Körpers auf die Entzündung. Es werden drei Schweregrade der Sepsis unterschieden: Sepsis mit nachgewiesener oder vermuteter Infektion, schwere Sepsis mit Organbeteiligung und septischer Schock mit Kreislaufversagen. Nachdem über viele Jahrzehnte keine einheitliche Definition der Sepsis existierte, empfahlen die Mitglieder der Consensus Conference des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) 1992 erstmals standardisierte Definitionen der Sepsis (Consensus Guidelines). Um den Schweregrad der schweren Sepsis zu klassifizieren, wird in der Regel neben dem Vorliegen eines Multiorganversagens (Ja / Nein) der APACHE-II-Score verwendet. Dieser Score rangiert von 0 bis 71 und basiert auf einem Punktesystem, das die initialen Werte von zwölf routinemäßig erhobenen physiologischen Messungen, dem Alter sowie dem ursprünglichen Gesundheitszustand kombiniert. Ein ansteigender Wert korreliert stark mit einem höheren Mortalitätsrisiko. Neben dem APACHE-II-Score kann zur Ermittlung des Letalitätsrisikos auch der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) -Score verwendet werden. Allerdings sind sowohl der APACHE-II- als auch der SOFA-Score nicht für die individuelle Risikoprädiktion validiert. Bei der schweren Sepsis ziehen das Eindringen eines Erregers und die darauffolgende schwere systemische Inflammation im Körper eine Aktivierung der Gerinnungskaskade nach sich. Dies führt zu einem Wechselspiel zwischen Inflammation, Koagulation, Fibrinolyse und endothelialer Dysfunktion. Dabei kommt es über die Aktivierung der Gerinnungskaskade zunächst zur Bildung mikrovaskulärer Thromben. Außerdem wird die Fibrinolyse erst aktiviert, dann inhibiert. Nach den Leitlinien (S2) der deutschen Sepsisgesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin ist die Fokussanierung die Grundvoraussetzung für die Behandlung der schweren Sepsis. Eine solche chirurgische Fokussanierung hat das Ziel, die der Sepsis zugrunde liegende Infektion bzw. eitrige Herde zu beseitigen. Gleichzeitig ist eine adäquate Therapie mit Antibiotika frühzeitig zu beginnen, die regelmäßig auf ihre Effektivität überprüft werden sollte. Neben der Therapie der ursächlichen Infektion

ist eine Reihe von supportiven Maßnahmen einzuleiten. Darüber hinaus sind verschiedene Medikamente in mehreren Phase-III-Studien bei Patienten mit schwerer Sepsis untersucht worden, die versucht haben, über eine Modulation der Gerinnung den Verlauf der schweren Sepsis günstig zu beeinflussen. Hierbei blieb die Rolle von Heparin in der Therapie der schweren Sepsis unklar. Eine neue Therapieoption stellt das APC dar. Die PROWESS-Studie war eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, die APC bei Patienten mit schwerer Sepsis mit Placebo verglich. In der PROWESS-Studie zeigte sich eine signifikante Reduktion der 28-Tage-Mortalität bei Patienten unter Therapie mit APC. Allerdings führte die Therapie mit APC auch zu einer nicht-signifikant höheren Blutungsrate in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese erhöhte Blutungsrate trat vor allem bei Patienten mit dazu prädisponierenden Erkrankungen auf. Die erhöhte Inzidenz wurde vor allem direkt während der Infusion mit APC beobachtet.

3.3 Forschungsfragen

Aus medizinischer Sicht werden zwei Forschungsfragen gestellt. Zum einen welche medizinische Effektivität DAA in der Behandlung der schweren Sepsis mit hohem Letalitätsrisiko bei Erwachsenen insgesamt und in einzelnen Subpopulationen, zum anderen welche medizinische Effektivität DAA in der Behandlung der schweren Sepsis mit niedrigem Letalitätsrisiko bei Erwachsenen besitzt. Aus gesundheitsökonomischer Sicht stehen folgende Fragen im Mittelpunkt der Effizienzbetrachtung: Ist das Medikament DAA im Vergleich zu Placebo als kosteneffektiv zu bewerten? Welche Rolle spielen die Eingrenzungen der zu Behandelnden über Scoringmethoden oder die Einschränkung der Gabe auf multiples Organversagen in Bezug auf die Kosteneffektivität? Wird die Kosteneffektivität von DAA durch vermehrt auftretende Blutungen in relevantem Ausmaß abgesenkt? Welche Relevanz haben die Unterschiede der Studienpatientenkohorten und der tatsächlich erkrankten Population für die Outcomes dieser Intervention? Lassen sich die Ergebnisse aus anderen Ländern auf den deutschen Kontext übertragen, welche Adjustierungen könnten hier zur Anwendung kommen?

3.4 Methodik

Es werden nur Studien mit Erwachsenen eingeschlossen, ansonsten wird keine Einschränkung der Zielpopulation vorgenommen. Neben der vom DIMDI durchgeführten systematischen Literaturrecherche zum Thema „Drotrecogin alfa“ (aktiviert) bei der Behandlung der schweren Sepsis bei Erwachsenen in Bezug auf deutsche und englische Literatur wird zusätzlich auf Basis der im Anhang aufgeführten Schlagworte eine Recherche in COCHRANE-Datenbanken durchgeführt. Dann werden die Treffer einzeln auf Relevanz für das vorliegende Thema „DAA bei der Behandlung der schweren Sepsis bei Erwachsenen“ überprüft. Nach Titel und / oder „Abstract“ werden dadurch Publikationen zur weiteren Analyse als Volltext ausgewählt.

Für den ökonomischen Teil werden die „Abstracts“ auf Basis der Themenstellung systematisch durchgesehen. Dabei werden Publikationen, die nicht in englischer oder deutscher Sprache vorhanden sind, Publikationen, die auf andere Verfahren fokussieren und Fallbeschreibungen (case reports) zu einzelnen medizinischen Fällen ausgeschlossen. Für den Ein- und Ausschluss werden Checklisten genutzt.

3.5 Ergebnisse

3.5.1 Medizinischer Teil

Die systematische Literaturrecherche identifizierte insgesamt 847 themenbezogene Publikationen. Die Sichtung dieser Treffer nach Titel und / oder „Abstract“ ergab 165 Publikationen für den medizinischen Teil, die zur weiteren Analyse als Volltext ausgewählt wurden. Bei der Durchsicht der Volltexte wurden zusätzlich drei weitere relevante Publikationen aus Referenzen herausgesucht. Aufgrund der Relevanz für die vorliegende Fragestellung sowie der methodischen Qualität wurden für den medizinischen Teil insgesamt 36 Publikationen ein- und 132 Publikationen ausgeschlossen. Unter den eingeschlossenen Publikationen befanden sich ein HTA-Bericht, eine „Guidance“, drei randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und elf Phase-IV-Studien / Anwendungsbeobachtungen / „Compassionate Use reports“. Es wurden sieben systematische Reviews ausgeschlossen, da sie lediglich die Ergebnisse von zwei bis drei RCT berichteten und keine zusätzlichen Informationen zur Effektivität enthielten.

Es wurde je ein HTA-Bericht von 2005 und eine National Institute for Clinical Excellence (NICE) – „Guidance“ von 2004 zur Therapie mit DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis gefunden und bewertet.

Im HTA-Bericht von Green et al. (2005) wurde die Therapie mit DAA plus supportive Therapie im Vergleich zu supportiver Therapie allein als effektiv bewertet. Nach Betrachtung der PROWESS-Subgruppenanalysen wurde die Therapie mit DAA vor allem in der Subgruppe der Patienten mit einer höheren Zahl an versagenden Organsystemen (≥ 2) als effektiv eingeschätzt. Der Überlebensvorteil von DAA wurde allerdings nicht nur für den 28-Tage-Zeitraum beschrieben, sondern auch als längerfristig nach drei Monaten angenommen. Dies war, soweit aus dem HTA-Bericht ersichtlich, offensichtlich auf Daten begründet, die vom Hersteller Eli Lilly beim NICE eingereicht worden waren. In der Publikation von Angus et al. (2004) zur retrospektiv erfolgten Nachbeobachtung der PROWESS-Studie zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil in der Interventions- im Vergleich zur Placebogruppe zum Zeitpunkt 90 Tage und zu späteren Zeitpunkten. Die Autoren des HTA-Berichts selbst wiesen auf die Problematik der zum Teil prospektiv und zum Teil retrospektiv erfolgten, zahlreichen Subgruppenanalysen hin. Als unerwünschte Nebenwirkungen der PROWESS-Studie beschrieben die Autoren eine nicht-signifikant erhöhte Inzidenz im Auftreten von Blutungen in der Interventionsgruppe. Ebenso wiesen sie auf die noch offenen Forschungsfragen hin. In der NICE-„Guidance“ (2004) wurden ähnliche Schlussfolgerungen getroffen.

Die zwei RCT mit der primären Fragestellung zur Mortalität unter Therapie mit DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis ergaben uneinheitliche Ergebnisse. Die PROWESS-Studie zeigte eine signifikante Reduktion der 28-Tage-Mortalität im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis und kombiniertem Letalitätsrisiko (25 % vs. 34 %; relative Risikoreduktion 19,4 %, 95 % KI 6,6 bis 30,5 %; absolute Risikoreduktion 6,1 %). Die ADDRESS-Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied in der 28-Tage-Mortalität unter DAA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Letalitätsrisiko (18,5 % vs. 17,0 %; relatives Risiko 1,08, 95 % KI 0,92 bis 1,28). Im retrospektiv erfassten Langzeit-Verlauf der PROWESS-Studie ergab sich kein Unterschied in der Mortalität zu den Zeitpunkten drei, sechs, zwölf Monate bzw. 2,5 Jahre.

In den Subgruppenanalysen der PROWESS-Studie zeigte sich in folgenden Subgruppen eine signifikant verringerte Mortalität durch die Therapie mit DAA: $< / \geq 65$ Jahre bzw. ≥ 75 Jahre, Männer, Kaukasier, Region USA / Kanada, keine Herzinsuffizienz, Tumorerkrankung, COPD, keine Operation, Infektionsherd Lunge bzw. Pneumonie (community-acquired pneumonia), Erreger grampositiv, DIC, Protein-C-Mangel, Quick $> 14,5$ bis 100 s, PTT > 37 bis 74 s, Thrombozyten $< 140000 / \mu\text{l}$, IL 6 ≥ 1000 pg / mL, mechanische Ventilation, Vasopressoren nicht erkennbar, höherer APACHE II (≥ 25) und SOFA-Score, und Multiorganversagen (\geq zwei Organe zusammengefasst).

In folgenden Subgruppen zeigte sich keine signifikante Reduktion der Mortalität durch DAA: Frauen, Nicht-Kaukasier, Region Europa / sonstige, Herzinsuffizienz, keine Tumorerkrankung, keine COPD, vorausgegangene Operation, Infektionsherd Abdomen, Harnwege / sonstige, Erreger gramnegativ, gemischt oder kein Mikroorganismus, keine DIC, kein Protein-C-Mangel, Quick $\leq 14,5$ s, PTT ≤ 37 s und 74 bis 100 s, Thrombozytenzahl $\geq 140000 / \mu\text{l}$, IL 6 < 1000 pg / mL, keine mechanische Ventilation, keine Vasopressoren, niedriger APACHE II (≥ 25) und SOFA-Score (< 11).

Schwere Blutungen waren die wesentlichen SUE unter Therapie mit DAA. Während die PROWESS-Studie keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von schweren Blutungen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ergab (3,5 % vs. 2,0 %; $P = 0,06$), war die Blutungsrate in der ADDRESS-Studie signifikant in der Interventionsgruppe erhöht (3,9 % vs. 2,2 %; $P = 0,01$). Die erhöhte Blutungsrate hatte zusammen mit dem fehlenden Nachweis einer Reduktion der Mortalität zu einem vorzeitigen Abbruch der ADDRESS-Studie geführt.

Die Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis war in den meisten „Open Label“- und „Compassionate Use“-Studien höher als in der PROWESS-Studie. Ebenso war die Blutungsrate beim Einsatz von DAA im klinischen Alltag höher als in der PROWESS-Studie und stieg mit Abnahme des kontrollierten Designs an (klinische, „Open Label“-, „Compassionate Use“-Studien). Die ENHANCE-Studie als größte „Open Label“, „Single Arm“ Phase-IV-Studie zeigte eine etwa doppelt so hohe Blutungsrate im Vergleich zur PROWESS-Studie (6 % vs. 3,5 %).

3.5.2 Ökonomischer Teil

Der Einsatz von DAA in der Studie für die USA von Angus et al. führte nicht zu einem erhöhten Ressourcenverbrauch abgesehen von den eigentlichen Beschaffungskosten. In der Betrachtung des 28-Tage „Outcomes“ kostete DAA 160000 USD pro gerettetem Leben. In einem konstruierten „Reference Case“ kostete DAA 48800 USD pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr (QALY). Einschränkend

erwähnen die Autoren, dass ein großer Teil der Daten aus nur einer klinischen Studie stammt, was die Übertragbarkeit von beobachteten Effekten beeinflusst.

Wie die Ergebnisse von Betancourt et al. für die USA anschaulich demonstrieren, hätte eine sehr strikte Begrenzung auf mehrere versagende Organe ein besseres Mortalitätsoutcome zur Folge und zudem einen höheren Anteil an geretteten Leben bei niedrigeren Kosten. Auch die Blutungsergebnisse ändern dieses Resultat nicht. Die Handhabungsempfehlung der Verabreichung an die Patienten mit mindestens dualem Organversagen deckt sich mit den Zulassungskriterien mehrerer Institutionen. Die hierbei verursachten inkrementellen Kosten pro Patient liegen bei 78075 USD pro gerettetem Leben. Dass Blutungen berücksichtigt worden sind, ist eine Stärke dieser Studie, leider bleiben die Feststellungen zu den Auswirkungen dieser Inputvariablen hinter den Erwartungen zurück.

Aus der Perspektive des National Health Service (NHS) werden von Davies et al. QALY auf der Basis der direkten Kosten errechnet. Neben den PROWESS-Daten wurden britische Kostendaten und das EVBI einbezogen. Die Patientenkohorte umfasste ausschließlich Fälle schwerer Sepsis mit multiplen Organversagen. Umgerechnet in Kosten pro QALY liefert die PROWESS-Studie 6679 GBP und EVBI 11051 GBP. Diese Kosteneffektivitäten lägen somit unter der Schwelle von 30000 GBP (ca. 48000 Euro). Im Ergebnis veranschaulichen hohe Length of Stay (LOS) im britischen Setting die artifizielle Studienumgebung der PROWESS-Studie und die möglichen Übertragungsfehler auf den klinischen Alltag. Blutungen sowie zukünftige Behandlungskosten wurden überhaupt nicht in die Berechnung miteinbezogen.

Fowler et al. nutzen für die Kosteneffektivitätsanalyse einen Entscheidungsanalyserahmen. Aus volkswirtschaftlicher Sicht wurde ein „Reference Case“ modelliert. Als frühe Komplikationen der Behandlung mit DAA konnten Blutungen beobachtet werden. Dies waren vor allem Magen-Darm-Blutungen, die als Bezugsgröße für die Kostenkalkulation aller frühen Komplikationen Anwendung fanden. Die Wahrscheinlichkeiten des Modells entstammen der PROWESS-Studie. Bei einer Eingrenzung auf die Sepsispatienten mit einem APACHE-II-Score von ≥ 25 lägen die durchschnittlichen Gesamtkosten bei 57659 USD und die Kosten bei 13493 USD pro QALY.

In dem HTA-Bericht des NICE von Green et al. wurden drei gesundheitsökonomische Studien berücksichtigt, wie auch acht Kurzdarstellungen. Erkenntnisse aus den USA und Kanada lieferten Kosten pro gewonnenes Lebensjahr (LYG) von 15801 bis 33000 USD sowie Kosten pro QALY von 20047 bis 48800 USD. Green et al. verweisen auf eine größere Transparenz der Studien von Angus et al. und Manns et al. in Bezug auf die Offenlegung der Forschungsmethoden im Gegensatz zu Fowler et al. die zu besseren QALY kommen. Die Kosteneffektivitäten in europäischen Studien liegen höher als in Kanada und USA, vornehmlich da die Einschränkung auf multiples Organversagen eine Begrenzung auf die schwersten Fälle vornimmt, deren Mortalitätsgewinn durch DAA am stärksten ausfällt.

Die Ergebnisse einer zweiten Studie von Green et al. empfehlen den Einsatz von DAA in einem britischen Versorgungskontext. Für Großbritannien konnten bessere Kosteneffektivitäten ermittelt werden als in den USA und Kanada.

Um die Kosteneffektivität von DAA für das schwedische Gesundheitssystem zu ermitteln, wurden von Hjelmgren et al. drei gesundheitsökonomische Modellsimulationen angewandt. Als Basis dient erneut der PROWESS-Studienaufbau wobei an dieser Grundstruktur Veränderungen vorgenommen worden sind. Bei der Konstellation der Verknüpfung von Studiendaten mit den schwedischen Preisinformationen wurde eine Kosteneffektivität von 21556 Euro pro LYG bzw. 31241 Euro pro QALY ermittelt. Bei mehr als zwei Organversagen waren die korrespondierenden Werte 15965 Euro pro LYG und 23138 Euro pro QALY.

Manns et al. versuchen die Kosteneffektivität von DAA zu ermitteln, um eine Aussage zu der Anwendungsempfehlung für Kanada geben zu können. Die direkten Kosten pro LYG variieren von 25991 bis 32393 USD innerhalb der Altersgruppen. Signifikant auffällig ist der enorme Unterschied in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung.

Die Kosteneffektivitätsanalyse von Neilson et al. ergab für Deutschland eine Rate von 14119 Euro pro LYG (undiskontiert) und bei einer Rate von 3 % p. a. für die Lebensjahre ergaben sich 17723 Euro für die gesamte Studienpopulation und von 10215 Euro bzw. 12880 Euro respektive für jene Patienten mit mindestens zwei Organversagen. Die Blutungsgefahr wird nur in der Schlussfolgerung angesprochen. Die herangezogenen Daten entstammen zum größten Teil der PROWESS-Studie, die Anpassungen an das deutsche System führen zu einer Vermischung von Datenquellen.

Riou Franca et al. untersuchen die Kosten und Outcomewirkungen von DAA in einem französischen Krankenhaussetting. Die inkrementelle Kosteneffektivität (ICER) auf Basis der PROWESS-Daten liegt für die gesamte Population bei 19686 USD pro QALY.

3.6 Diskussion

In der PROWESS-Studie zeigte sich eine signifikante Reduktion der 28-Tage-Mortalität durch DAA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis und unterschiedlichem Letalitätsrisiko. In der ADDRESS-Studie ergab sich bei Patienten mit niedrigem Letalitätsrisiko hingegen keine signifikante Reduktion der Mortalität, allerdings war das Blutungsrisiko unter DAA signifikant erhöht. In der ENHANCE-Studie, einer Anwendungsbeobachtung, ergab sich eine doppelt so hohe Blutungsrate im Vergleich zur PROWESS-Studie.

In der PROWESS-Studie wurden zahlreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Von den untersuchten Subgruppen ergab sich in 23 Subgruppen ein signifikanter Überlebensvorteil durch DAA, bei 27 Subgruppen ergab sich kein Überlebensvorteil. Tendenziell zeigte sich in den Subgruppen mit einem höheren Schweregrad der Sepsis eher ein Überlebensvorteil durch die Therapie mit DAA. Die Subgruppen wurden teilweise prospektiv, zum Teil retrospektiv festgelegt. Subgruppenanalysen führen zu einer Reihe methodischer Probleme und sind daher nur als Hypothesen generierend zu betrachten.

Die wesentliche Nebenwirkung unter Therapie mit DAA waren schwere Blutungen. Bei den meisten „Open Label“- und „Compassionate Use“-Studien im klinischen Alltag war das Blutungsrisiko deutlich höher als in der PROWESS-Studie. Insgesamt schien das Risiko einer Blutung mit Abnahme des kontrollierten Designs zuzunehmen. Das Auftreten von schweren Blutungen war insgesamt mit invasiven Eingriffen und / oder dem Vorliegen einer Gerinnungsstörung assoziiert. Insgesamt wären prospektive Erfassungen von potenziellen Langzeitschäden durch Blutungen erforderlich. Auch erforderliche Interventionen zur Blutungsstillung müssten erfasst werden.

Im retrospektiv erfassten Langzeitverlauf der PROWESS-Studie ergab sich längerfristig kein Unterschied in der Mortalität zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Hier wären prospektiv geplante Studien mit Langzeit-„Follow Up“ mit „Intention-to-treat“-Auswertung nötig. Da die Organsysteme bei einigen Patienten dauerhaften Schaden erleiden, wäre nach Ansicht eines Expertenpanels eine Nachbeobachtung von mindestens drei bis sechs Monaten erforderlich. Insgesamt war jedoch die Studienlage zur Funktionalität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Morbidität nach schwerer Sepsis spärlich. Es wäre erforderlich, in prospektiven Studien neben der Mortalität weitere relevante Outcomeparameter zu erfassen.

Die Studienpopulation der PROWESS-Studie war, wie bei der schweren Sepsis üblich, heterogen. Die Komorbidität könnte sowohl Auswirkungen auf den Gerinnungsstatus der Patienten haben, die Begleitmedikation als auch Mortalitätsrisiko haben. Die Rolle einer gleichzeitigen Therapie von DAA mit Heparin oder anderen Antikoagulantien bleibt unklar. Bei einem Vergleich des relativen Mortalitätsrisikos DAA mit dem Placebo schien der Unterschied nur bei Patienten ohne Heparin (25 %) signifikant zu sein.

Die Frage der Kosteneffektivität wird nachfolgend behandelt. Die Prognose nach schwerer Sepsis schwankte erheblich zwischen einzelnen Ländern, z. B. war die Krankenhausletalität in England / Wales etwa doppelt so hoch wie in den USA. Wird zunächst die gesamte potentiell zu behandelnde Population betrachtet, rangieren die errechneten Kosteneffektivitäten am oberen Rand der bislang von den Kostenträgern akzeptierten Bereiche. Wenn nun allerdings ein hohes Letalitätsrisiko (MOV oder APACHE-II-Score ≥ 25) herangezogen wird, dann kommen die vorliegenden Studien zu dem Ergebnis, dass die Kosteneffektivität von DAA definitiv zu bejahen sei. Die ermittelten Werte liegen nicht mehr am oberen Limit der Zahlungsbereitschaft pro Outcomeeinheit. Wenn nach der Schwere der Sepsis selektiert wurde, konstatieren die Autoren Kosten pro QALY oder LYG, die Kostenträger gemeinhin nicht ablehnen würden. Eine Anwendung in der Breite verschob diese Kosteneffektivitäten in nicht mehr akzeptable Höhen. Die relevante unerwartete Arzneimittelwirkung in Form von Blutungen wurde nicht von allen Autoren thematisiert. In nur drei Studien und dem HTA-Bericht von Green et al. waren Blutungen Teil der Betrachtung, ihr Einbezug in die Kalkulation differierte zudem enorm. Eine echte Kostenadjustierung der Blutungen in einer nicht vorselektierten Patientenkohorte könnte somit offenbar eine erhebliche Verschlechterung der ermittelten Kosteneffektivitäten bewirken.

3.7 Schlussfolgerungen / Empfehlungen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Therapie der schweren Sepsis mit DAA in der Subgruppe der Patienten mit hohem Letalitätsrisiko innerhalb einer klinischen Studie zu einer signifikanten Reduktion der Letalität geführt hat. Bei Patienten mit niedrigem Letalitätsrisiko ergab sich keine Reduktion der Mortalität durch DAA. Dies bestätigte sich in einer prospektiv durchgeführten Studie, hier wurde die Studie aufgrund des fehlenden Wirksamkeitsnachweises und der erhöhten Blutungsrate in der Interventionsgruppe vorzeitig beendet. Außerhalb des Einsatzes in klinischen Studien nahm die Mortalität mit Abnahme des kontrollierten Designs zu, außerdem erhöhte sich die Blutungsrate in der Routineversorgung erheblich. Weiterhin unklar bleibt auch die Bedeutung einer gleichzeitigen Therapie mit Heparin und anderen Antikoagulantien oder Aggregationshemmern. Es besteht bezüglich des weiteren Einsatzes von DAA ein erheblicher Forschungsbedarf zu folgenden Punkten: Langzeitwirkung von DAA auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Ressourcenverbrauch. Ebenso sollte der Nachweis der Effektivität von DAA durch prospektive Studien mit adäquater Fallzahl in den Subgruppen mit bisher fehlendem Wirksamkeitsnachweis erbracht werden. Auch sollten Studien durchgeführt werden, die nach Grunderkrankung stratifizieren, da es sich bei der schweren Sepsis klinisch um ein sehr heterogenes Krankheitsbild handelt. Weitere Studien sollten mit alternativem Design, z. B. als randomisierter Vergleich mit Heparin allein und in Kombination mit DAA und von unterschiedlichen Forschergruppen durchgeführt werden.

4 Summary

4.1 Health political background

Sepsis is defined as an invasion of microorganisms and / or toxins into the blood associated the reaction of the organism towards this invasion. Sepsis has a major budget impact on the intensive care unit. The drug Xigris® (= activated protein C, recombinant activated protein C, rhAPC, DAA) is a new intervention whose clinical efficacy and cost effectiveness is to be researched in this Health Technology Assessment. Selecting only patients with severe sepsis 44000 to 95000 cases can be identified with a suggested mortality of 30 to 50 % resulting into 30000 deaths per year for Germany alone. In an extrapolation for the United States, 751000 cases of severe sepsis were described per year. The incidence rises with the age from 0.2 per 1000 in infants up to 2.2 per 1000 in patients older 85 years of age. Incidence as well as case fatality was lower in females compared to males, although differences could be explained by a different profile of concurrent diseases and by differences in infection site. Between 1979 and 2000 the spectrum of causative agents changed from predominantly gram negative (1979 to 1987) to predominantly gram positive bacterias (from 1987 onwards). In Germany prevalence data for severe sepsis in intensive care units were assessed in the context of the German Prevalence study (Competencenetwork Germany SepNet). A total of 454 intensive care units in 310 hospitals were included in this study. The prevalence of sepsis was 35 % in intensive care units in Germany. Of all screened patients, 12 % had severe, and 11 % either severe sepsis or septic shock.

4.2 Scientific background

Severe sepsis is a systemic inflammatory reaction (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), associated with acute dysfunction or failure of one or more organ systems. Failure of organ systems such as the renal or the cardiovascular system may be the consequence of a pathophysiological overreaction of the body to the infection. The clinical outcome depends on both the aggressiveness of the underlying infectious agent as well as on the immune system of the patient and its reaction to the agent. There are three categories for the severity of sepsis: sepsis with proven or assumed infection, severe sepsis with organ dysfunction and septic shock with circulatory failure. In 1992 the Consensus Conference of the American College of Chest Physicians (ACCP) and the Society of Critical Care Medicine (SCCM) recommended the use of standardised definitions for sepsis. Apart from the prevalence of multiorgan failure, the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score is used to define the severity of sepsis. The APACHE-II-Score ranges from 0 to 71 and is based on the combination of twelve routinely assessed physiological parameters, age and the original health status. An increased APACHE-II-Score is associated with higher mortality. Apart from the APACHE-II-Score the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score can be used for the classification of disease severity. Both the APACHE-II-Score and the SOFA-Score are, however, not validated for individual risk prediction.

In severe sepsis, the intrusion of infectious agents and the resulting host inflammatory reaction activate the coagulation system. This activation induces tissue factor-mediated thrombin generation, reduces anticoagulant mechanisms, and inhibits fibrinolysis via endothelial cells. According to the guidelines S2 of the German Society of Sepsis and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Medicine the surgical evacuation of foci of infection plays a major role in the therapy of severe sepsis. Foci of infection include abscesses and empyemas. In addition, adequate antibiotic therapy should be started as soon as possible. Antibiotic therapy should be checked regularly and adapted accordingly. Apart from treating the underlying infection, standard supportive care should be provided. A number of drugs have investigated in phase III trials aiming to improve outcome via the modulation of the septic coagulation cascade. The role of heparin in the treatment of severe sepsis, both with and without these newer anticoagulant therapies, remains unclear. Of the newer anticoagulant agents, activated protein C has emerged as a new treatment option. The PROWESS-study, a randomised controlled phase III trial, compared activated Protein C with placebo in patients with severe sepsis. Mortality after 28 days was significantly reduced in patients receiving activated Protein C. However, in the PROWESS-study, a non-significant increase in bleeding rates was observed in the treatment compared to the control group. This increase in bleeding events occurred mainly in patients with predisposing diseases and during the infusin period.

4.3 Research questions

From the medical perspective two research questions arise. First what is the medical efficacy of DAA in the treatment of the severe sepsis in adult patients with high risk of death overall and in different subgroups. Secondly what is the medical efficacy of DAA in the treatment of the severe sepsis in adult patients with low risk of death. Health economical questions are concerning the cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of the severe sepsis versus placebo. Of what influence is the use of the APACHE-II-Score and the differentiation of multiorgan dysfunction for the cost efficiency of DAA in the treatment of the severe sepsis. Do bleedings bring down the cost effectiveness of the new intervention. Of what impact are differences in the study cohorts and in real world use. Are the findings in other countries transferable to a German medical care context, what adjustments can be used to assure the fit.

4.4 Methods

Only trials with adults were included into this assessment. Besides this confinement no other limitations concerning the target population were used. In addition to the literature search of the DIMDI on the topic "drotrecogin alfa activated in the treatment of severe sepsis in adults" the authors have undertaken additional research in Cochrane databases. The hits have been audited on their relevance for the topic of this assessment. From this search further publications have been chosen from their abstract and / or title. The abstracts were screened systematically. Publications in other languages than German or English were excluded as well as publications focusing on other interventions and case reports. Checklists have been used for the exclusions.

4.5 Results

4.5.1 Medical part

The systematic literature search has yielded a total of 847 publications with regard to activated Protein C. Out of these, 165 publications were considered relevant from the medical perspective and were chosen for further investigation in full text documents. Three other relevant publications were extracted from references. Based on the research, 36 publications were included and 132 publications excluded. The included publications consisted of one HTA, of one guidance, three randomised controlled trials (RCT), and eleven phase IV trials / compassionate use studies. As they reported only the results of two of the three RCT, seven systematic reviews were excluded.

The HTA report published in 2005 and the NICE Guidance published in 2004 summarized the evidence with regard to DAA in patients with severe sepsis. In the HTA by Green et al. the authors considered therapy with DAA to be effective in comparison to placebo. With regard to the subgroup analyses performed, therapy with DAA was deemed effected in the subgroup of patients with multiorgan failure (≥ 2). The authors assumed therapy with DAA to be effective not only during the initial 28 days of the PROWESS trial but also after three months. This assumption was apparently based on data provided to NICE by the manufacturer, Eli Lilly. However, in a publication by Angus et al. (2004) based on the retrospective long-term follow-up of the PROWESS study, there were no significant differences in mortality between the intervention group and the control group after three months and at subsequent follow-up assessments. The authors of the HTA discussed the numerous subgroup analyses of the PROWESS study performed both prospectively and retrospectively. As adverse events of the PROWESS study, the authors described a non-significantly increased incidence of bleeding events in the intervention group. In addition, the authors summarized open research questions with regard to DAA. Similar conclusions to those of the HTA were reached in the NICE guidance.

The two RCT with regard to the primary endpoint of 28-day mortality in patients with severe sepsis showed inconsistent results. The PROWESS study showed a significant reduction in 28-day mortality with DAA compared to placebo in patients with severe sepsis and a mixed risk of death (25 % vs. 34 %; relative risk reduction 19.4 %, 95 % CI 6.6 to 30.5 %; absolute risk reduction 6.1 %). The ADDRESS study showed no significant difference in the 28-day mortality with DAA in comparison to placebo in patients with severe sepsis and low risk of death (18.5 % vs. 17.0 %; relative risk 1.08, 95 % CI 0.92 to 1.28). In the retrospective follow-up assessment of the PROWESS study, no differences in mortality were observed after three, six, twelve months and 2.5 years, respectively.

In the subgroup analyses of the PROWESS study, a significant reduction in mortality associated with DAA therapy was observed in the following subgroups: < / \geq 65 years of age, \geq 75 years, men, caucasian, region USA / Canada, no congestive heart failure, cancer, COPD, no prior surgery, lung as infection site and / community acquired pneumonia, gram positive bacteria, DIC, protein C deficiency, prothrombin time > 14.5 to 100 s, partial thromboplastin time > 37 to 74 s, platelets < 140000 / μ l, IL 6 \geq 1000 pg/ml, mechanical ventilation, vasopressor support, high APACHE II (\geq 25) and high SOFA-Score (> 11), as well as multiorgan failure (\geq 2 organ systems).

In the following subgroups no significant reduction in mortality was observed: women, non-caucasian, region Europe / other, congestive heart failure, no cancer, no COPD, prior surgery, abdomen, urinary tract / other as infection site, gram negative bacteria or no microorganism, no DIC, no protein C deficiency, prothrombin time \leq 14.5 s, partial thromboplastin time \leq 37 s and 74 to 100 s, platelets \geq 140000 / μ l, IL 6 < 1000 pg / mL, no mechanical ventilation, no vasopressor support, low APACHE II (< 25) and SOFA-Score (< 11).

Serious bleeding events were the most relevant adverse events under therapy with DAA. Whereas the PROWESS study did not show any difference in serious bleeding events between intervention and placebo groups (3.5 % vs. 2.0 %; P = 0.06), the ADDRESS study showed a significantly increased bleeding rate in patients treated with DAA compared to placebo (3.9 % vs. 2.2 %; P = 0.01). The increased risk of bleeding associated with DAA led to the early stop of the ADDRESS study, as well as the lack of survival benefit in the treatment group. In most open-label and compassionate use studies, a higher mortality was observed compared to the PROWESS study. In addition, bleeding rates were increased in studies in the usual care setting compared to clinical trials. The risk of bleeding increased with decreasing level of controlled trial design (clinical trials, open-label studies, compassionate use studies). The ENHANCE study as the largest open-label, single arm trial reported a bleeding rate twice as high in the intervention group compared to the PROWESS data (6.5 % vs. 3.5 %, respectively).

4.5.2 Economic part

The therapy regimen of rhAPC did not lead to an increased resource use except the drug cost in the trial of Angus and colleagues. Focussing on the outcome at day 28 rhAPC costs 160000 USD per life saved. In a reference case 48800 USD per QALY were calculated. These findings are limited because their source is the PROWESS trial alone. The transfer of the observed effects is in so far restricted. Betancourt et al. show that a strict limitation to a greater number or dysfunctional organs leads to a better mortality outcome, more saved lives at lower costs. Even the bleeding events do not change this result. The recommended restriction on multiorgan dysfunction corresponds to the approval in Europe. The ICER per patient was assumed to be 78075 USD per saved life. In this trial bleedings were taken into account, but the implications cannot be satisfying. Davies et al. have calculated QALY on the basis of direct costs from the perspective of the NHS. In addition to the PROWESS data British costs and EVBI results were included. The patient cohort contained only cases of multiorgan dysfunction and severe sepsis. The PROWESS trial developed costs per QALY of 6679 GBP and the EVBI of 11051 GBP. These results stay well under the threshold of 30000 GBP. Nonetheless did high LOS occur in the British context, which may lead to the conjecture of an artificial environment of the PROWESS trial and probable transfer problems of the findings. Bleedings were not reported in this trial. Fowler et al. use a decision analysis model to compute cost efficiencies. A reference case is modelled for the economy. Bleedings in form of gastrointestinal bleedings were included as a placeholder for all early intricacies. The probabilities were taken from the PROWESS trial. Restricting the therapy to those with an APACHE-II-Score above or equal 25 the average cost per QALY ranged 13493 USD and the total cost at 57659 USD.

The HTA by Green et al. enclosed three health economic studies as well as eight abstracts. Findings from the United States and Canada provide costs per life year saved of 15801 to 33000 USD and costs per QALY of 20047 to 48800 USD. Green et al. defer on a greater transparency of the outcomes by Angus and Manns with respect to the presentation of the research methods than Fowler et al. who deliver the "better" QALY. The cost effectiveness in European studies is higher than in Canada or the US because of the limitation to multiorgan dysfunction. This constraint narrows the cohort to the more severe patients with a higher mortality benefit from rhAPC.

The findings of a second study by Green et al. recommend the usage of rhAPC for Great Britain. Better cost effectiveness were calculated than for the US or Canada in this study.

Hjelmgren et al. use a Markov model to identify the cost effectiveness of rhAPC for the Swedish health care system. Based on the PROWESS model alterations were performed to fit to the population in question. Trial data was connected to Swedish prices and resulted in a cost effectiveness of 21556 Euro per life year saved or 31241 Euro per QALY. Only taking those patients into account with more than two dysfunctional organs the corresponding values were 15965 Euro per LYG and 23138 Euro per QALY.

For a recommendation for the usage of rhAPC in Canada Manns et al. calculate cost efficiencies. The direct costs per saved life year differ from 25991 to 32393 USD within the age groups. Noticeable is the relevant difference depending on the severeness of the disease. Neilson et al. estimate the cost efficiencies for Germany at 14119 Euro undiscounted and at a discount rate of 3 % of 17723 Euro per life year saved. Restricting on the severe cases leads to 10215 Euro and 12880 Euro respectively (MOV). The adverse effect of bleedings is only mentioned in the summary of the study. The data is mainly extracted from the PROWESS trial, adjustments had been made for the German health care system. Riou Franca et al. analyse the cost and outcome situation in a French hospital setting. An ICER based on PROWESS data for the whole population of 19686 USD per QALY is their result.

4.6 Discussion

The PROWESS trial showed a significant reduction in 28-day-mortality associated with the use of DAA in comparison to placebo in patients with severe sepsis and a mixed risk of death. The ADDRESS trial did not show a significant reduction in mortality but showed an increased risk of bleeding associated with DAA. In the ENHANCE study, a phase-IV-study, a bleeding rate twice as high as the bleeding rate in PROWESS study was observed.

In PROWESS study, numerous subgroup analyses were performed. A significant survival benefit associated with DAA was reported for 23 subgroups, and no survival benefit for 27 subgroups. A significant treatment benefit seemed to be associated with an increased disease severity. Some of the subgroups were prospectively defined, others retrospectively. In general, subgroup analyses lead to a number of methodological problems and should only be used as hypothesis generating.

The major adverse events observed during therapy with DAA were serious bleeding events. In most open-label and compassionate use studies, the risk of bleeding was significantly higher than in the PROWESS trial. Overall, the risk of bleeding seemed to be inversely related to controlled study design. Also, the risk of bleeding was associated with prior surgery and / or the presence of coagulopathy. Prospective evaluations of long-term morbidity induced by serious bleeding events are required. Also, interventions needed to stop bleeding need to be assessed. In the retrospective long-term follow-up of the PROWESS trial, no significant differences in mortality were found between intervention- and control group. Prospectively planned studies with sufficient long-term follow-up assessments and with „intention-to-treat“ analysis are needed. As organ systems may be permanently damaged in some patients, an expert panel recommended a follow-up period of at least three to six months. In addition, other endpoints have not been determined sufficiently, such as functional ability, health-related quality of life, and morbidity following severe sepsis.

The study population of the PROWESS study was heterogeneous, as common in severe sepsis. Comorbidity and concurrent medication may influence coagulation status as well as overall mortality risk and need to be taken into account when assessing the efficacy of DAA. The role of concurrent use of heparin and/or other anticoagulants in the treatment of severe sepsis remains unclear. The relative risk reduction associated with DAA was only significant in patients without heparin therapy (25 %).

The prognosis after a period of severe sepsis differs considerably between different countries, e. g. the hospital mortality in England / Wales was approximately twice as high as in the US. Concentrating on the whole potentially to be treated group the cost efficiencies range on to top level of accepted interventions by the third party payers. Narrowing the population down to the fraction with a high lethality (MOV or APACHE-II-Score ≥ 25) the trials at hand report that the therapy is cost efficient. The calculated cost efficiencies then lie well below generally accepted thresholds. A treatment of all possible septic patients would have shifted the cost effectiveness into an unacceptable range. The relevant adverse event of bleedings has not been dealt with in all studies. Only three studies have reported at least the fact that bleedings occur. Calculating them into costs was often not considered.

A real adjustment of the cost effectiveness might have altered the cost effectiveness in an unwished way.

4.7 Conclusions / Recommendations

To conclude, therapy with DAA seems to be associated with a significant reduction in 28-day mortality compared to placebo in patients with severe sepsis and a high risk of death. No significant survival benefit was observed in patients with severe sepsis and a low risk of death. The study assessing the effectiveness of DAA in patients with low risk of death was stopped earlier as there was an increased risk of bleeding in the treatment group. In the usual care setting, both mortality and bleeding rates were increased in comparison to the clinical trial setting. Also, the role of concurrent heparin and other anticoagulants remains unclear.

Further research is required with regard to the following issues: long-term effect of DAA on mortality, morbidity, health-related quality of life, and resource use. In addition, effectiveness of DAA in the treatment of severe sepsis needs to be determined in studies with adequate sample size for those subgroups with a lack of survival benefit. Also, studies should stratify according to any underlying disease. Alternative designs, for example studies with multiple arms comparing DAA with heparin alone or in combination, are needed, as well as studies by different researchers.

5 Hauptdokument

5.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

5.1.1 Relevanz der Indikation

Nach Schätzungen des Universitätsklinikums Leipzig erkranken in der Bundesrepublik jährlich ca. 154000 Bürger an der Sepsis, von denen in etwa 60000 versterben⁵⁷. Nach dieser Hochrechnung nähme die Sepsis den Platz der dritthäufigsten Todesursache ein und verschlänge mit 1,77 Mrd. Euro ein Drittel aller Intensivstationsausgaben⁵⁸. Diese Abgrenzung umschließt dabei allein die direkten Behandlungskosten der schweren Sepsis in Deutschland. Die Sepsis stellt somit den Hauptkostenfaktor in der Intensivmedizin dar und reiht sich als Todesursache noch vor dem Herzinfarkt ein. Bei 27,1 % der Einweisungsgründe belegen Sepsispatienten 46,4 % aller Intensivbetten. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes weist für 2003 55383 Sepsisfälle mit verschiedenen ICD10-Kodierungen je nach Erreger aus. Pro Tag auf der Intensivstation eines Krankenhauses werden etwa 1200 bis 2000 Euro pro Patient verbraucht. Grund für die Unterschiede liegen in den Medikamentenkosten. Neuere Therapien für Intensivpatienten können sogar Kosten bis zu 7000 Euro je Tag generieren³⁰. Das im Vergleich zur Standardtherapie sowie wenn möglich der Begleittherapie mit Heparin zu beurteilende Medikament Xigris® (= aktiviertes Protein C (APC), rekombinantes aktiviertes Protein C, rhAPC, DAA) ist eine solche neue Therapie, deren klinische Effektivität und Kosteneffektivität in diesem HTA-Bericht untersucht werden soll. Einhergehend mit dem Befund der schweren Sepsis lassen sich eine sehr niedrige Lebensqualität der Patienten sowie eine sehr hohe Mortalitätsrate konstatieren. Bei einer Eingrenzung auf die schwere Sepsis folgen aus 44000 bis 95000 Fällen schwerer Sepsis bei einer geschätzten Mortalität von 30 bis 50 %, ca. 30000 Todesfälle pro Jahr für diese besonders schweren Krankheitsverläufe. Werden die direkten Kosten mit den ermittelten Inzidenzraten verknüpft, entstehen in Deutschland Kosten in Höhe von 1,025 bis 2,214 Mill. Euro für die Behandlung. Die indirekten Kosten, die primär den Produktivitätsausfall darstellen, betragen zwischen 2,622 und 5,660 Mill. Euro. Die jährlichen gesamtgesellschaftlichen Kosten liegen in der Folge in dem Bereich von 3,647 und 7,874 Mill. Euro⁶⁴.

5.1.2 Epidemiologie der Sepsis

Sepsis (Blutvergiftung) ist definiert als eine Invasion von Mikroorganismen und / oder ihrer Toxine in den Blutkreislauf zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion. Der Sepsis liegt ein Versagen der körpereigenen Abwehr zugrunde. Das Resultat hängt von der Zahl, der Pathogenität und der Virulenz der Erreger ab, außerdem vom Status der körpereigenen Abwehrmechanismen und der Reaktion des Wirtsorganismus. Die schwere Sepsis ist — nach kardiovaskulären Ereignissen — die zweithäufigste Todesursache von Patienten auf einer Intensivstation⁵⁵. In einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie schlossen Angus et al. insgesamt 192980 Patienten ein, die 1995 in einem von 847 Krankenhäusern in den USA stationär wegen einer schweren Sepsis behandelt worden waren⁵. Es ergab sich eine bevölkerungsbasierte Inzidenz für die schwere Sepsis von drei pro 1000 Personen. In einer Hochrechnung wurde damit eine Anzahl von 751000 Fällen pro Jahr in den USA geschätzt. Die Inzidenz stieg mit zunehmendem Alter an, von 0,2 pro 1000 bei Kindern bis zu 26,2 pro 1000 bei Patienten über 85 Jahren. Sowohl Inzidenz als auch Letalität waren bei Frauen niedriger als bei Männern, allerdings wurden die Unterschiede in der Mortalität durch ein unterschiedliches Profil von Frauen und Männern bezüglich der Grunderkrankung und des Infektionsherdes erklärt.

Zwischen 1979 und 2000 veränderte sich das Spektrum der Erreger, die die der Sepsis zugrundeliegende Infektion auslösten. Zwischen 1979 und 1987 waren vor allem gramnegative Bakterien die ursächlichen Erreger, allerdings wurden in den darauffolgenden Jahren immer häufiger grampositive Bakterien als ursächliche Erreger nachgewiesen. Ebenso kam es zu einem Anstieg der Pilzinfektionen um 207 % zwischen 1979 und 2000. 2000 wurden 52 % der Sepsisfälle durch grampositive Bakterien ausgelöst, 38 % durch gramnegative Bakterien, 5 % durch polymikrobielle Infektionen, 1 % durch Anaerobiker und 5 % durch Pilze.

Für Deutschland wurden Daten zur Prävalenz der Sepsis auf Intensivstationen im Rahmen der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis erhoben¹³. In die Studie wurden 2003 454 Intensivstationen in 310 Krankenhäusern eingeschlossen. Es ergab sich eine Prävalenz der

Infektionen von 35 % auf den Intensivstationen. Von allen gescreenten Patienten hatten 12 % eine Sepsis und 11 % eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock.

5.1.3 Kosten der Behandlung

In Deutschland werden lediglich ca. 0,9 % der Patienten mit rhAPC versorgt⁶⁸. Ein Grund für diese Zurückhaltung der Mediziner könnten die Kosten des Medikaments sein, die bei 7400 Euro pro behandeltem Patient bei einer Dosierung von 24 µg / kg / hr über vier Tage liegen¹⁵. Pro Tag entstanden für einen 70 kg schweren Patienten in der für die Zulassung relevanten PROWESS-Studie Kosten in Höhe von 1700 USD. Eine Begleittherapie mit niedrig dosiertem Heparin kostet hingegen nur 8 USD pro Tag.⁴⁰ Daher soll sowohl die medizinische Wirksamkeit als auch die Kosteneffektivität von DAA im Vergleich zur konventionellen Therapie evaluiert werden.

5.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

5.2.1 Indikation zur Therapie

APC ist in der Therapie der schweren Sepsis mit hohem Letalitäts- (Sterblichkeits-) risiko in den USA und Europa zugelassen. Ein hohes Letalitätsrisiko besteht bei einem APACHE Score ≥ 25 Punkte (s. u.) und / oder dem Versagen von mindestens zwei Organsystemen. Die Zulassung von aktiviertem Protein C erfolgte aufgrund der Ergebnisse der Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) -Studie⁹. Die PROWESS-Studie war eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, die APC bei Patienten mit schwerer Sepsis mit Placebo verglich. Dabei erhielt die Interventionsgruppe eine Infusion von APC über 96 Stunden, die Kontrollgruppe eine Placeboinfusion. Die Studie wurde nach der zweiten Interimsanalyse abgebrochen, da der Mortalitätsunterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bereits das vorgegebene Studienziel erreicht hatte. Unter den 1690 eingeschlossenen Patienten betrug die 28-Tage-Letalität in der Interventions- 25 % und in der Kontrollgruppe 31 %.

5.2.2 Ätiologie der Sepsis

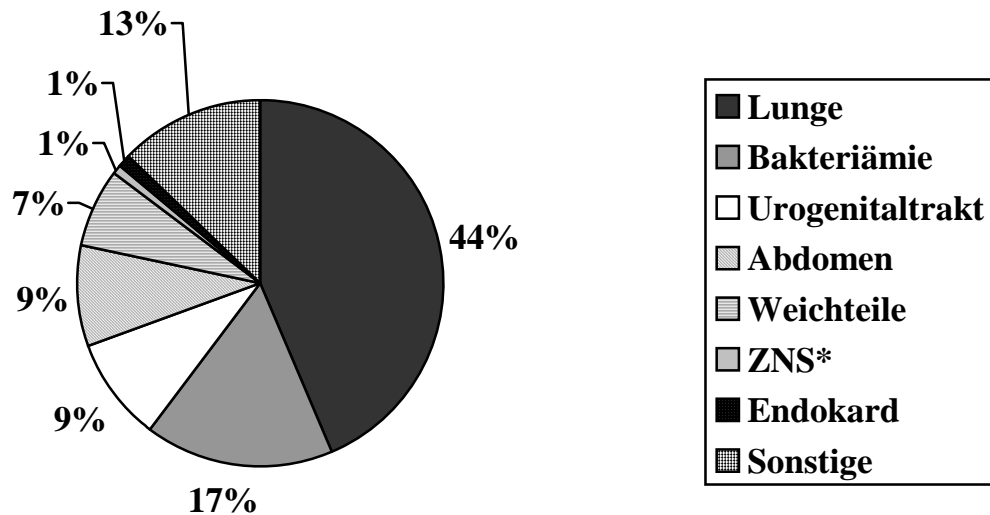
Der schweren Sepsis liegt damit eine systemische inflammatorische Reaktion (SIRS) auf eine Infektion (Entzündung) zugrunde, die mit der akuten Dysfunktion eines oder mehrerer Organsysteme einhergeht⁶³. Dabei kommt es zu einer überschießenden Reaktion des Körpers auf die Entzündung, die zum Ausfall von Organsystemen wie z. B. der Niere oder des Herzens führt. Es werden drei Schweregrade der Sepsis unterschieden: Sepsis mit nachgewiesener oder vermuteter Infektion, schwere Sepsis mit Organbeteiligung und septischer Schock mit Kreislaufversagen. Nachdem über viele Jahrzehnte keine einheitliche Definition der Sepsis existierte, empfahlen die Mitglieder der Consensus Conference des ACCP und der SCCM 1992 erstmals standardisierte Definitionen der Sepsis (Consensus guidelines)⁶³. Tabelle 1 zeigt die Definitionen der unterschiedlichen Schweregrade der Sepsis - einschließlich der SIRS - in Anlehnung an die Consensus Conference.

Tabelle 1: Definitionen der Sepsis in Anlehnung an die ACCP / SCCM Konsensuskonferenz (nach Sablotzki et al. 2005)

Zustand	Definition
Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)	Systemische inflammatorische Antwort auf eine Vielzahl verschiedener klinischer Ursachen, wie z. B. Infektionen, Traumata, Verbrennungen etc., charakterisiert durch zwei oder mehr der folgenden Kriterien: Temperatur: $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$ Herzfrequenz: > 90 Schläge / Minute Atemfrequenz: > 20 Atemzüge / min oder $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg Leukozyten: $> 12000 / \text{m}^3$, $< 4000 / \text{m}^3$ oder > 10 % unreife Formen
Sepsis	SIRS als Antwort auf eine vermutete oder nachgewiesene Infektion, einhergehend mit mindestens zwei der beschriebenen SIRS-Kriterien
Schwere Sepsis	Sepsis, einhergehend mit der akuten Dysfunktion eines oder mehrerer Organsysteme
Septischer Schock	Sepsis mit Hypotension (vermindertem Blutdruck), die trotz adäquatem Flüssigkeitsersatz persistiert und mit klinischen Perfusions- (Durchblutungsstörungen) einhergeht

ACCP = American College of Chest Physicians. SCCM = Society of Critical Care Medicine.

Die der schweren Sepsis zugrundeliegende Infektion kann in unterschiedlichen Organsystemen auftreten. Angus et al. beschrieben die prozentuale Verteilung der Infektionsherde in einer Kohorte von 192980 Patienten mit schwerer Sepsis in den USA (Abbildung 1)⁵. Dabei lagen die Lungenentzündungen als Auslöser der schweren Sepsis mit 44 % an erster Stelle, gefolgt von den Bakteriämien (Nachweis von lebensfähigen Bakterien im Blut) ohne Nachweis eines spezifischen Entzündungsherds an zweiter Stelle (17 %). Abbildung 1 zeigt die prozentuale Verteilung der Entzündungsherde.



ZNS = Zentrales Nervensystem.

Abbildung 1: Häufigkeiten der einzelnen Entzündungsherde als Ursache für eine schwere Sepsis (nach Angus et al. 2001)

Die mit der schweren Sepsis einhergehende akute Dysfunktion eines oder mehrere Organsysteme trat in der Studie von Angus et al. ebenfalls mit unterschiedlicher Häufigkeit in den einzelnen Organsystemen auf (Abbildung 2)⁵. Dabei versagte bei 74 % der Patienten ein Organsystem, bei 21 % versagten zwei Organsysteme, bei 5 % drei und bei 1 % vier oder mehr Organsysteme.

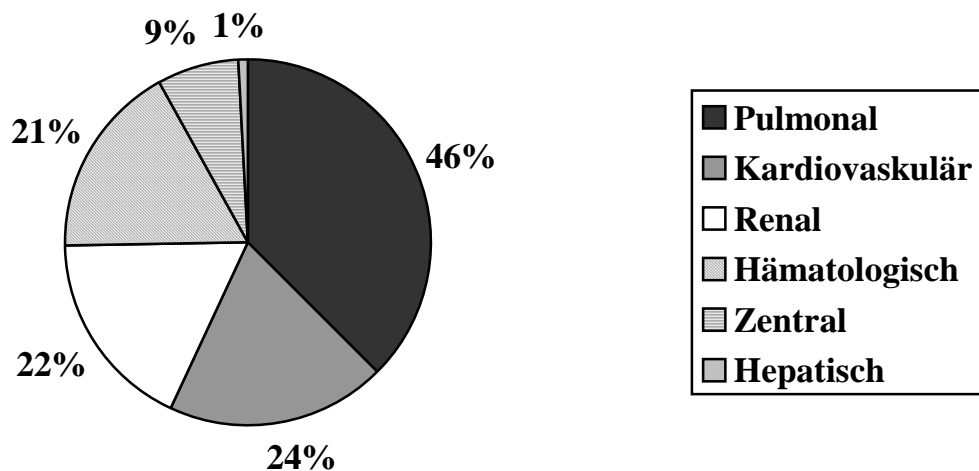


Abbildung 2: Häufigkeiten der akuten Dysfunktion einzelner Organsysteme bei einer schweren Sepsis (nach Angus et al. 2001)

Die akute Dysfunktion einzelner Organsysteme ist durch bestimmte pathophysiologische Veränderungen definiert. Tabelle 2 zeigt die in der PROWESS-Studie verwendeten Definitionen für die akute Dysfunktion einzelner Organe bzw. Organsysteme⁹.

Tabelle 2: Definitionen für die akute Dysfunktion einzelner Organsysteme (nach der PROWESS-Studie, Bernard et al. 2001)

Organsystem	Definition
Pulmonal	PaO ₂ : FiO ₂ Ratio < 250 bzw. PaO ₂ : FiO ₂ Ratio < 200 bei einziger Organdysfunktion oder Lungenentzündung
Kardiovaskulär	Systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 70 mmHg für mindestens eine Stunde trotz adäquater Katecholamin- und Volumentherapie
Renal	Diurese < 0,5 ml / kg / h für mindestens eine Stunde trotz adäquater Volumentherapie
Hämatologisch	Thrombozytenzahl < 80000 / ml ³ , oder ein 50 %ger Abfall der Thrombozytenzahl in den vorausgegangenen drei Tagen
Metabolisch	Azidose mit Serum pH < 7,30 bzw. ein Basendefizit > 5,0 und eine Laktatkonzentration > 1,5fach oberhalb des Referenzbereichs

PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis.

Um den Schweregrad der schweren Sepsis zu klassifizieren, wird in der Regel der APACHE-II-Score verwendet⁴¹. Der APACHE-II-Score rangiert von 0 bis 71 und basiert auf einem Punktesystem, das die initialen Werte von zwölf routinemäßig erhobenen physiologischen Messungen, dem Alter sowie dem ursprünglichen Gesundheitszustand kombiniert. Dabei ist ein ansteigender Wert stark mit einem höheren Mortalitätsrisiko korreliert.

5.2.3 Pathophysiologie der Sepsis

Durch das Eindringen eines Erregers kommt es zu einer schweren systemischen Inflammation im Körper, die die Aktivierung der Gerinnungskaskade nach sich zieht. Dies führt es zu einem Wechselspiel zwischen Inflammation, Koagulation, Fibrinolyse und endothelialer Dysfunktion. Dabei kommt es über die Aktivierung der Gerinnungskaskade zunächst zur Bildung mikrovaskulärer Thromben. Außerdem wird die Fibrinolyse erst aktiviert, dann inhibiert. Der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1), der die Fibrinolyse reduziert und damit den Abbau des gebildeten Fibrins verhindert, steigt an. Proinflammatorische Zytokine (Tumornekrosefaktor = TNF, Interleukine, Interferon) spielen eine wichtige Rolle in der Vermittlung der Effekte zwischen Infektion, Inflammation, Gerinnung und Fibrinolyse. Es kommt zu einem Anstieg von Interleukin-6 (IL-6) oder Interleukin-8 sowie dem Lipopolysaccharid bindendes Protein (LBP); IL-6 als Hauptvermittler der Akutphasereaktion und LBP zur Differenzierung zwischen bakteriellen und viralen Infektionen Protein C Pathway.

5.2.4 Prognose der Sepsis

In der Studie von Angus et al. lag die Krankenhausletalität der schweren Sepsis bei 29 %, allerdings schloss diese Studie auch Kinder ein, die eine geringere Letalitätsrate im Vergleich zu Erwachsenen hatten⁵. So erhöhte sich die Letalität von 10 % bei Kindern auf 38 % bei über 85-jährigen Patienten. Hochgerechnet betrug damit die Anzahl der Todesfälle pro Jahr in den USA insgesamt 215000. Friedman et al. fassten in einem systematischen Review 131 Studien – sowohl klinische als auch Beobachtungsstudien – zusammen (Zeitraum: 1958 bis 1997)³¹. Dabei schlossen sie die Daten von 10694 Patienten mit schwerer Sepsis ein, die ein mittleres Alter von 57 Jahren hatten. Die Letalität dieser Patienten lag mit 50 % deutlich über der oben genannten Letalität von 29 % in der Studie von Angus et al. Brun-Boisson berichteten in ihrer Studie für Frankreich bei 11828 Erwachsenen in 170 Intensivstationen sogar eine Letalität von 60 %¹². In Deutschland lag die 90-Tage-Letalität in der deutschen Prävalenzstudie mit 54 % in einem ähnlichen Bereich¹³.

Im zeitlichen Verlauf nahm die Letalität der schweren Sepsis in der Studie von Friedman et al. im untersuchten Zeitraum signifikant ab³¹. Ein ähnliches Ergebnis fanden Martin et al. in ihrer Studie, die die Daten von insgesamt 10319418 Patienten zwischen 1979 und 2000 in den USA untersuchten⁵¹. Dabei nahm die Krankenhausletalität von 28 % (Zeitraum: 1979 bis 1984) auf 18 % (Zeitraum: 1995 bis 2000) ab. Allerdings kam es in diesem Zeitraum zu einem jährlichen Anstieg der Inzidenz um 9 %.

Durch den Anstieg der Inzidenz stieg die absolute Anzahl der Sepsis-bedingten Todesfälle zwischen 1979 und 2000 an.

5.2.5 Wirkungsweise aktiviertes Protein C (APC)

In mehreren Kohortenstudien hat sich gezeigt, dass die Konzentration von endogenem Protein C im Blut von Patienten mit schwerer Sepsis erhöht ist und dass diese ein Prädiktor für den klinischen Verlauf bei diesen Patienten ist. Protein C ist für die Regulation der Thrombinaktivität erforderlich. Wenn Thrombin auf der Oberfläche der Endothelzelle an Thrombomodulin bindet, erhöht sich das APC etwa 1000-fach. Das APC bindet Protein S und dieser Komplex inaktiviert die Faktoren Va und VIIIa, die beide wesentlich für die Ausbildung von weiterem Thrombin sind. Thrombin fördert sowohl die Koagulation als auch die Inflammation im Körper.

Abbildung 3 zeigt die Wirkungsweise von APC⁷². APC entfaltet seine protektiven Wirkungen in der schweren Sepsis durch Interaktion mit dem Gerinnungs- / Inflammationssystem. Neben der Hemmung der Faktoren Va und VIIIa inaktiviert APC sowohl den Plasminogen-aktivator-Faktor-1 (PAI-1) als auch den Thrombin-aktivierbaren-Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI) und fördert damit die Fibrinolyse. Darüber hinaus vermindert APC C die Produktion proinflammatorischer Faktoren und die in der Sepsis pathologisch gesteigerte Leukozyten-Endothelinteraktion. Neue In-vitro-Daten weisen darüber hinaus auf eine Endothelprotektion durch Hochregulation der Apoptose inhibierenden Proteine Bcl-2 und cIAP-1 (Inhibitor des Apoptose-Protein-1) hin.



Bcl-2 = B-cell leukaemia/lymphoma 2. cIAP-1 = Inhibitor der Apoptose-Protein-1. ICAM-1 = Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1. IL-1 β = Interleukin-1 β . IL-6 = Interleukin-6. NF κ B = Transkriptionsfaktor für Gene. PAI-1 = Plasminogen Aktivator Inhibitor 1. TAFI = Thrombin-aktivierbaren-Fibrinolyse-Inhibitor. TNF α = Tumornekrosefaktor-alpha. VCAM-1 = Vascular Cell Adhesion Molecule-1.

Abbildung 3: Wirkungsweise des aktivierten Protein C (nach Weigand 2003)

5.2.6 Therapiemöglichkeiten der Sepsis

Nach den Leitlinien (S2) der deutschen Sepsisgesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin ist die Fokussanierung die Grundvoraussetzung für die Behandlung der schweren Sepsis⁵⁸. Eine chirurgische Fokussanierung hat das Ziel, die der Sepsis zugrunde liegende Infektion bzw. eitrige Herde zu beseitigen z. T. durch Eröffnung eines Abszesses oder Entfernung von Fremdkörpern. Gleichzeitig ist eine adäquate Therapie mit Antibiotika frühzeitig zu beginnen, die regelmäßig auf ihre Effektivität überprüft werden sollte. Neben der Therapie der ursächlichen Infektion ist eine Reihe von supportativen Maßnahmen einzuleiten. Hierzu zählen Maßnahmen zur hämodynamischen Stabilisierung und angemessener Beatmung. Poldermann und Girbes empfehlen in ihrer Übersichtsarbeit in der Therapie der schweren Sepsis ebenfalls die Einhaltung von allgemeinen Maßnahmen⁵⁵. So sollte die Therapie auf einer ausreichend ausgestatteten Intensivstation unter Leitung von Intensivmedizinern durchgeführt werden. Eine frühzeitige und adäquate Volumensubstitution, eine adäquate Beatmung, eine frühzeitige Antibiotikatherapie, optimale

hygienische Bedingungen, v. a. bei invasiven Maßnahmen wie dem Legen eines zentralvenösen Katheters und das Vermeiden von zu starker Sedierung sind wesentliche Punkte in der Therapie. Weitere Maßnahmen, die den Verlauf positiv beeinflussen können, sind eine intensive Kontrolle des Blutzuckers und selektive Dekontamination des Magen-Darm-Trakts. Kortikosteroide können bei selektierten Patienten mit einem refraktären septischen Schock indiziert sein. Ein wesentlicher Bestandteil der Therapie ist außerdem die zügige Behandlung zugrundeliegender Erkrankungen.

Darüber hinaus sind verschiedene Medikamente in mehreren Phase-III-Studien bei Patienten mit schwerer Sepsis untersucht worden, die versucht haben, über eine Modulation der Gerinnung den Verlauf der schweren Sepsis günstig zu beeinflussen⁵⁵. Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung dieser Studien. Allerdings konnte von den untersuchten Gerinnungsmodulatoren nur das APC eine Senkung der Mortalität bewirken.

Tabelle 3: Phase-III-Studien mit verschiedenen Gerinnungsmodulatoren in der Therapie der schweren Sepsis (28-Tage) (nach Poldermann / Girbes 2004)

Studie	Medikament	Anzahl Patienten	Letalität Patienten	Letalität Kontrollen	Differenz; 95 % KI
CHESS	HA-1A humaner monoklonaler Antikörper gegen Endotoxin	1578*	41 %	37 %	-4,0 % (-8,8 %; 0,8 %)
		621†	33 %	32 %	-1 % (-8,6 %; 6,2 %)
INTERSEPT	Antitumor Nekrose Factor α	564	37 %	40 %	2,2 % (-3,8 %; 4,6 %)
PAF-AH	Thrombozyten-aktivierender Factor Acetylhydrolase	1425	25 %	24 %	-1,0 % (-25 %; 15 %)
KyberSept	Antithrombin III (AT III)	2314	39 %	39 %	-0,2 % (-10,9 %; 8,9 %)
PROWESS	Aktiviertes Protein C (aPC)	1690	25 %	31 %	6,1 % (1,9 %; 10,4 %)
OPTIMIST	Rekombinanter Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)	1754	34 %	34 %	-0,3 % (-11 %; 10 %)

CHESS = Centocor: HA-1A Efficacy in Septic Shock. INTERSEPT = International Sepsis Trial. KI = Konfidenzintervall. OPTIMIST = Optimized phase 3 tifacogin in multicenter international sepsis trial. PAF-AH = Platelet-activating factor – acetylhydrolase. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis.

* Schock ohne nachgewiesene gramnegative Bakteriämie.

† Nachgewiesene gramnegative Bakteriämie.

Die Rolle von Heparin in der Therapie der schweren Sepsis ist unklar⁵⁵. Die deutschen Leitlinien empfehlen die Gabe von unfraktionierten oder niedermolekularen Heparinen zur Thromboseprophylaxe, allerdings unter Hinweis darauf, dass zurzeit keine randomisierte Studie zum Wirksamkeitsnachweis dieser Therapie vorliegt⁵⁸. In den drei Studien PROWESS, Kybersept und OPTIMIST war die Therapie mit niedrig-dosiertem Heparin mit einem signifikanten verbesserten klinischen Verlauf in der Placebogruppe assoziiert. In der Kybersept- und OPTIMIST-Studie hatten die Patienten, die mit Heparin allein behandelt worden waren, eine niedrigere Mortalität als die Patienten, die Studienmedikation oder Placebo erhielten. Allerdings müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da die Therapie mit Heparin nicht randomisiert war und somit mit einem weniger ausgeprägten Krankheitsbild assoziiert gewesen sein könnte. Hier sind randomisierte Interventionsstudien zur Klärung erforderlich.

5.2.7 Sicherheit von aktiviertem Protein C (APC)

In der PROWESS-Studie führte die Therapie mit APC zu einer nicht-signifikant höheren Blutungsrate in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe (4 % vs. 2 %; $P = 0,06$)⁹. Diese erhöhte Blutungsrate trat vor allem bei Patienten mit dazu prädisponierenden Erkrankungen auf, z. B. Magengeschwüren, Gerinnungsstörungen, traumatische Verletzungen eines Blutgefäßes oder eines stark vaskularisierten Organs. Die erhöhte Inzidenz wurde vor allem direkt während der Infusion mit APC beobachtet. In der Interventionsgruppe traten zwei tödliche Hirnblutungen während der Infusion auf, in der Kontrollgruppe ereignete sich eine tödliche Hirnblutung sechs Tage nach der Infusion. Die Inzidenz von Blutungen unter APC ist allerdings möglicherweise außerhalb von klinischen Studien in der Routineanwendung höher²⁵. In einer einarmigen, offenen Phase-IIIb-Studie kam es zu 4 % schwerwiegenden Blutungsereignissen während der Infusionsperiode einschließlich 0,6 % intrakranieller Blutungen.

5.2.8 Voraussetzungen für die Therapie mit aktiviertem Protein C (APC)

Aktiviertes Protein C ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis und einem hohen Letalitätsrisiko zusätzlich zur Standardtherapie indiziert (s. o.). Die Therapie sollte

innerhalb von 48 Stunden, vorzugsweise innerhalb von 24 Stunden, nach Beginn der ersten sepsisbedingten Organdysfunktion begonnen werden⁶¹. Die empfohlene Dosis beträgt 24 µg / kg / Std. als kontinuierliche intravenöse Infusion über 96 Stunden, zur Kontrolle der Infusionsrate wird die Gabe mittels einer Infusionspumpe empfohlen. Die Behandlung sollte durch Ärzte mit Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Sepsis durchgeführt werden. In der Laboruntersuchung zeigt DAA einen geringen Einfluss auf die Prothrombinzeit. Die Bildung von Antikörpern gegen DAA wurde bei Patienten mit schwerer Sepsis selten beobachtet (< 1 %). Gegenanzeigen für die Therapie mit DAA sind u. a. aktive innere Blutungen, pathologische Veränderungen im Gehirn, Tumorerkrankungen, bekannte Blutungsneigungen mit Ausnahme einer durch die Sepsis selbst bedingten akuten Gerinnungsstörungen, eine schwere chronische Lebererkrankung oder eine Thrombozytenzahl < 30000 Zellen pro µl. Die gleichzeitige Verabreichung von anderen gerinnungsaktiven Medikamenten führt zu einem erhöhten Blutungsrisiko durch eine zunehmende Gerinnungsstörung. Zur Erkennung und Kontrolle sind aufeinanderfolgende Gerinnungsanalysen erforderlich. Insgesamt wird die Therapie der Sepsis in der Regel auf Intensivstationen mit entsprechend geschultem ärztlichem und pflegerischem Personal durchgeführt.

5.2.9 Prädiktion des Letalitätsrisikos

Zur Ermittlung des Letalitätsrisikos können u. a. der APACHE-II-Score und der SOFA-Score verwendet werden⁴². Allerdings sind sowohl der APACHE-II-Score als auch der SOFA-Score nicht für die individuelle Risikoprädiktion validiert. Daher empfehlen die NICE-„Guidance“ und der HTA-Bericht von Green et al., die Indikation zur Therapie mit DAA nicht anhand dieser Scoringssysteme zu erstellen³⁵. Sie schlagen vor stattdessen das Vorliegen von Multiorganversagen (≥ zwei Organsysteme) bei schwerer Sepsis als Indikation zu verwenden.

Der APACHE-II-Score ist für die Erfassung des Schweregrades bei Patienten mit schwerer Sepsis und für die Risikoprädiktion im Gruppenvergleich validiert⁴². Er erfasst den Schweregrad innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf eine Intensivstation. Dabei kombiniert er einen akuten physiologischen Score mit dem jeweiligen Alter und dem chronischen Gesundheitszustand. Dieser Score wird durch die gewichtete Bewertung zwölf physiologischer Variablen ermittelt. Die Verwendung des APACHE-II-Scores zur Risikoprädiktion ist neben der fehlenden Validierung für die individuelle Risikoprädiktion aus mehreren Gründen problematisch. Zum einen erhalten chronisch kranke und alte Menschen durch die Kombination von Alter und chronischem Gesundheitszustand häufig einen höheren Wert als jüngere akut erkrankte Patienten. Dadurch ist die Therapie mit DAA bei älteren Patienten trotz insgesamt schlechterer Prognose relativ gesehen häufiger als bei jüngeren Patienten indiziert. Damit besteht ein Ungleichgewicht auch hinsichtlich der längerfristigen Prognose der Patienten. Ein weiterer Kritikpunkt für den Einsatz des APACHE-II-Scores als Indikator zur Therapie mit DAA ist die Validierung des Scores für die ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf einer Intensivstation. Damit deckt der APACHE-II-Score nicht den Zeitraum für die Therapie mit DAA ab und erfasst ebenfalls keine Veränderungen in diesem Zeitraum. Die Entwicklung und Validierung des APACHE-II-Scores erfolgte in den USA, eine spätere Validierung im Vereinigten Königreich ergab erhebliche Unterschiede in „Case-Mix“ und Schweregrad der Sepsis bei Patienten zwischen den USA und dem Vereinigten Königreich⁶². Dadurch verringert sich die Übertragbarkeit des APACHE-II-Scores auf andere Länder und die Risikoprädiktion außerhalb der USA erheblich. Für Deutschland liegen keine vergleichbaren Daten zu Validierung vor.

Auch bezüglich des SOFA-Scores ergibt sich eine ähnliche Problematik wie beim APACHE-II-Score. Der SOFA-Score beschreibt den Schweregrad der Organdysfunktion und teilt diesen in vier Stufen von null bis vier ein. Er ist zwar für andere Länder validiert und erfasst auch Veränderungen im Ausmaß der Organdysfunktion über die Zeit. Aber er ist ebenso wenig für die individuelle Risikoprädiktion geeignet wie der APACHE-II-Score.

Als Folge dieser Überlegungen empfiehlt die NICE-„Guidance“ die Einschätzung des Schweregrads der Sepsis nicht mittels des APACHE-II- oder des SOFA-Scores vorzunehmen. Die Einteilung der Patienten nach Letalitätsrisiko sollte stattdessen anhand des Vorliegens oder Fehlens von Multiorganversagen erfolgen. Nach Sicht des Komitees der NICE-„Guidance“ ist die Anwesenheit von Versagen mindestens zweier Organsysteme (und hier vor allem des kardiovaskulären, respiratorischen und renalen Systems) ein guter Indikator für einen Benefit der Patienten durch die Therapie mit APC. Ebenso sollten nach Sicht des Komitees weitere Faktoren wie z. B. das von Komorbidität mit berücksichtigt werden, um eine möglichst optimale Risiko-Nutzen-Relation für die Patienten zu erreichen.

5.3 Forschungsfragen

5.3.1 Forschungsfragen des medizinischen Teils

Ziel dieser Arbeit ist die Beurteilung der medizinischen Effektivität von DAA bei der Behandlung der schweren Sepsis bei Erwachsenen. Vor diesem Hintergrund werden aus medizinischer Sicht folgende Forschungsfragen gestellt:

- Welche medizinische Effektivität besitzt DAA in der Behandlung der schweren Sepsis mit hohem Letalitätsrisiko bei Erwachsenen insgesamt und in einzelnen Subpopulationen?
- Welche medizinische Effektivität besitzt DAA in der Behandlung der schweren Sepsis mit niedrigem Letalitätsrisiko bei Erwachsenen?

5.3.2 Forschungsfragen des ökonomischen Teils

Vor dem Hintergrund nicht ausreichender finanzieller Mittel und steigender Kosten in der gesetzlichen Krankenversicherung ist die ökonomische Effizienz des Ressourceneinsatzes von besonderer Bedeutung für die politischen Entscheidungsträger. Aus gesundheitsökonomischer Sicht stehen folgende Fragen im Mittelpunkt der Effizienzbetrachtung:

- Ist das Medikament DAA im Vergleich zu Placebo als kosteneffektiv zu bewerten?
- Welche Rolle spielen die Eingrenzungen der zu Behandelnden über Scoringmethoden oder die Einschränkung der Gabe auf multiples Organversagen in Bezug auf die Kosteneffektivität?
- Wird die Kosteneffektivität von DAA durch vermehrt auftretende Blutungen in relevantem Ausmaß abgesenkt?
- Welche Relevanz haben die Unterschiede der Studienpatientenkohorten und der tatsächlich erkrankten Population für die Outcomes dieser Intervention?
- Lassen sich die Ergebnisse aus anderen Ländern auf den deutschen Kontext übertragen, welche Adjustierungen könnten hier zur Anwendung kommen?

Die vorliegenden Studien können sich unter Umständen zur Beantwortung der gestellten Fragen als nicht ausreichend erweisen. Die Autoren werden in diesem Zusammenhang ein besonderes Augenmerk auf die methodische Transparenz sowie die Qualität der untersuchten Publikationen richten.

5.4 Methodik

5.4.1 Methodik der Literatursuche

Auflistung der Suchbegriffe und Recherchestrategie

Als Suchbegriffe werden verwendet:

Tabelle 4: Suchbegriffe und Recherchestrategie

A	B	C	D	E	F
septi * seps* septic mia SIRS Syste matic inflam matory syndro me Septic shock	drotrecogin activated protein C recombinant protein C recombinant human protein C xigris zovant rhAPC APC	HTA RCT CCT MTA Assess Health Technolog Medical Bewertung Review Übersicht Trial Studie Kontrolliert Controlled Klinisch Clinical academic Versuch Cohort Kohorte Cross-sectional Querschnitt Clinical Trial Controlled Trial Case Control Klinische Studie Kontrollierte Studie Übersichtsarbeit Metaanalyse Randomisiert Randomisierung	Cost Cost Analysis Cost Control Costeffectiv Costeffic Cost-benefit Cost-Utility-Analysis Efficienc? efficiency Effectiveness Kosten Kosten-Nutzen Kosten?analyse Kostennutzwert Kosteneff? Wirksam utility Economic Evaluation Oekonom Ökonom Econom Gesundheitsökonomie Quality adjusted life years	Ethic Ethik Ethisch	Recht Jur Legal Law

Die Schlagworte innerhalb einer Spalte sollen jeweils mit „OR“ verknüpft werden; die Spalten untereinander mit "AND".

Vier Recherchen sollen gemäß folgenden Verknüpfungen durchgeführt werden:

- i.) A und B und C und D
- ii.) A und B und C und E
- iii.) A und B und C und F
- iv.) A und B und C und G

Die Suche soll für Publikationen ohne Zeitbeschränkung in englischer und deutscher Sprache durchgeführt werden.

Hinsichtlich der Spalten D bis G findet einen Abgleich mit den vorhandenen Modulen des DIMDI statt.

Weiterhin bitten wir, bei den Begriffen Operatoren für unterschiedliche Rechtschreibung (z. B. ?, #) hinzuzufügen.

APC = Activated Protein C. CCT = Controlled Clinical Trial. HTA = Health Technology Assessment. MTA = Meta Analysis. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. rhAPC = Rekombiniertes humanes aktiviertes Protein C.

Handsuche

Weitere Quellen werden per Handsuche extrahiert. Dies betrifft insbesondere nach der Recherche publizierte Daten.

5.4.2 Methodik der Bewertung**Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung der Rechercheergebnisse****5.4.2.1 Medizinischer Teil****Zielpopulation**

Es werden nur Studien mit Erwachsenen eingeschlossen, ansonsten wird keine Einschränkung der Zielpopulation vorgenommen.

Literaturrecherche

Auf Basis der im Anhang aufgeführten Schlagworte wird vom DIMDI eine systematische Literaturrecherche zum Thema „DAA bei der Behandlung der schweren Sepsis bei Erwachsenen“ durchgeführt. Die Literaturrecherche bezieht sich auf deutsche und englische Literatur.

Zusätzlich wird auf Basis der im Anhang aufgeführten Schlagworte eine Recherche in COCHRANE-Datenbanken durchgeführt.

Die Treffer werden einzeln auf Relevanz für das vorliegende Thema „DAA bei der Behandlung der schweren Sepsis bei Erwachsenen“ überprüft. Nach Titel und / oder „Abstract“ werden dadurch Publikationen zur weiteren Analyse als Volltext ausgewählt.

Ein- und Ausschlusskriterien

In die Bewertung der medizinischen Effektivität werden Veröffentlichungen eingeschlossen, deren primäres Ziel der Vergleich zwischen DAA und einer alternativen Therapie bzw. Placebo ist. Grundsätzlich ausgeschlossen werden Studien mit Kindern. Eingeschlossen werden alle Studien ab Phase II, in denen DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis eingesetzt wurde. Nicht-systematische Übersichten werden von der Analyse ausgeschlossen.

Auswahl und Bewertung der Information

Zur Beurteilung der methodischen Qualität von Studien zur medizinischen Effektivität der Therapie mit DAA werden die im Folgenden gelisteten Checklisten auf publizierte Artikel angewandt („Checklisten zur Beurteilung der methodischen Qualität von Studien“). Dabei kommen Checklisten zur methodischen Qualität von systematischen Reviews und Metaanalysen sowie von Primärstudien zum Einsatz.

Die Studien erhalten dann anhand des „Grading“ des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) eine Bewertung (s. Tabelle 5)⁶².

Tabelle 5: Bewertung der Studien nach den Empfehlungen der Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group (nach Harbour / Miller 2001).

Levels of evidence	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCT, or RCT with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCT, or RCT with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCT, or RCT with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case-control or cohort studies <i>or</i> High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e. g. case reports, case series
4	Expert opinion

Fortsetzung Tabelle 5: Bewertung der Studien nach den Empfehlungen der Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group (nach Harbour / Miller 2001).

Grades of recommendations	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population <i>or</i> A systematic review of RCT or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	Evidence level 3 or 4 <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+

e. g. = for example. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

5.4.2.2 Ökonomischer Teil

Die „Abstracts“ werden auf Basis der Themenstellung systematisch durchgesehen. Dabei finden grundsätzlich folgende Ausschlusskriterien Anwendung:

- Publikationen, die nicht in englischer oder deutscher Sprache vorhanden sind.
- Publikationen, die auf andere Verfahren fokussieren.
- Fallbeschreibungen (case reports) zu einzelnen medizinischen Fällen.

Zur Bewertung der ein- und auszuschließenden Studien werden Checklisten herangezogen.

Aus diesen Checklisten folgen Mindestanforderungen an die methodische Qualität. Abgefragt wird unter anderem die Relevanz der Forschungsfrage für die eigene Fragestellung. Geprüft wird des Weiteren die Qualität der Informationsgewinnung, eine Bewertung der Information sowie Fragen der quantitativen und qualitativen Informationssynthese. Untersucht wird zudem die Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse auf die vorliegende Untersuchungsanforderung.

Bei gesundheitsökonomischen Studien wird geprüft, ob die Fragestellung sowie der Evaluationsrahmen den medizinischen und ökonomischen Problemkontext ausreichend darstellen.

Betrachtet werden im Besonderen die Analysemethoden und die Güte von Modellierungen, wenn die gesundheitsökonomische Methodik solche umfasst. Ein weiteres Einschlusskriterium stellen die zu erwartenden Gesundheitseffekte dar. Die Kosten müssen gründlich beschrieben und ermittelt werden. Hinzuziehend wird die Diskontierung überprüft. Eine ökonomische Studie muss des Weiteren bei der Behandlung von Unsicherheiten über Sensitivitätsanalysen Parameter evaluieren. Ein weiterer Beobachtungsschwerpunkt liegt auf der Ergebnispräsentation und dem Diskussionsteil der einzuschließenden Studie. Letztlich müssen die Schlussfolgerungen einer Überprüfung standhalten und dem Vorangehenden entsprechen.

Die Überprüfung der methodischen Qualität der ökonomischen Studien erfolgt anhand der Checkliste der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care, die im Anhang zu finden ist.

5.5 Ergebnisse

5.5.1 Quantitative Ergebnisse

Ergebnis der Recherche: Anzahl der gefundenen Literatur

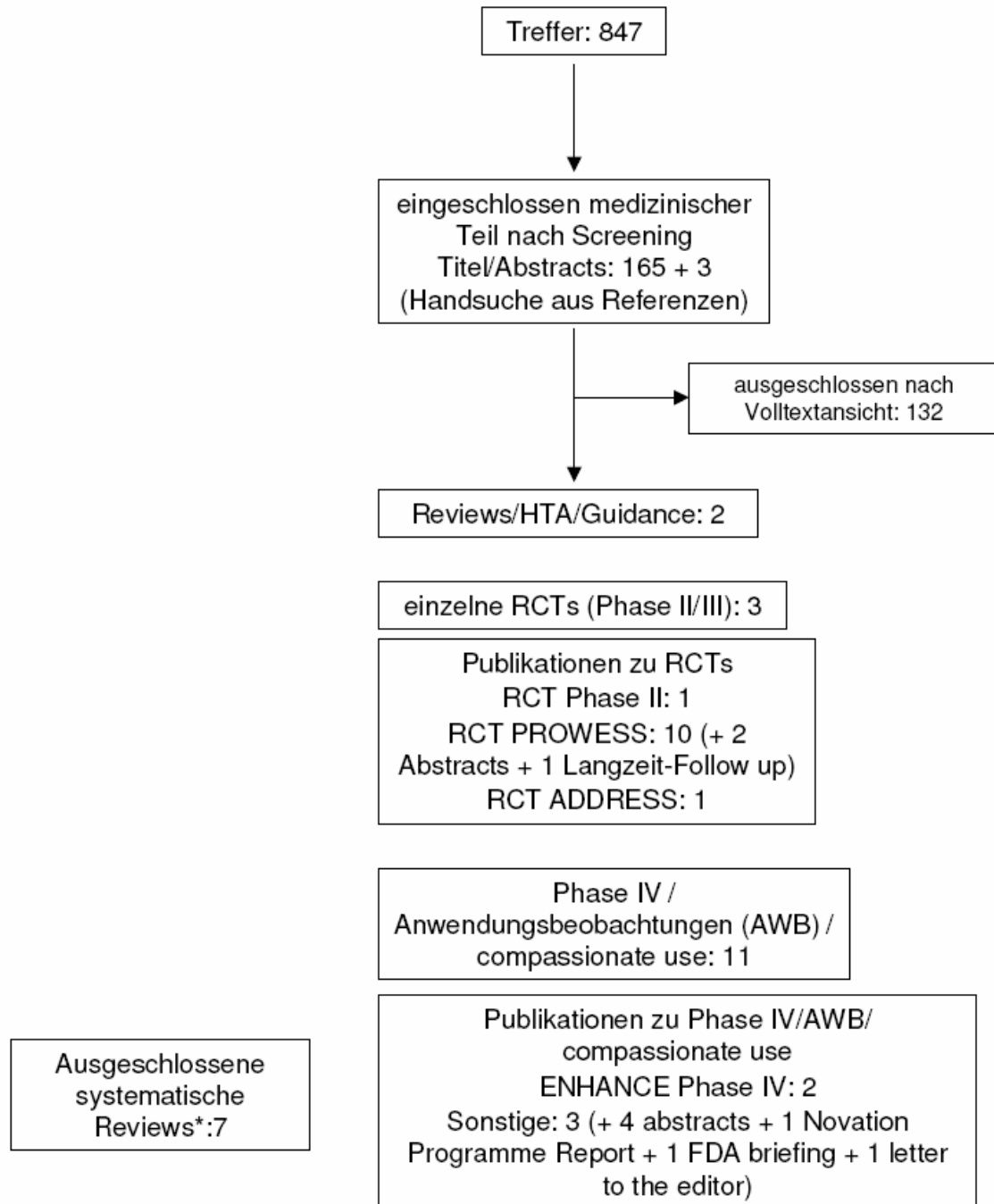
Insgesamt umfasst das Rechercheergebnis in Form der Gesamtdatensatz des Reference-Managers 847 Treffer.

Ergebnis der Erstselektion: Anzahl der eingeschlossenen Literatur

- 101 davon konnten als ökonomische Studien eingegrenzt werden.
- Der medizinische Teil umfasst 165 Einträge für die Volltextbestellung.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche durch das DIMDI wurden insgesamt 847 themenbezogene Publikationen identifiziert. Die Sichtung dieser Treffer nach Titel und / oder „Abstract“ ergab 165 Publikationen für den medizinischen Teil, die zur weiteren Analyse als Volltext ausgewählt wurden. Bei der Durchsicht der Volltexte wurden zusätzlich drei weitere relevante Publikationen aus Referenzen herausgesucht.

Aufgrund der Relevanz für die vorliegende Fragestellung sowie der methodischen Qualität wurden für den medizinischen Teil insgesamt 36 Publikationen ein- und 132 Publikationen ausgeschlossen (s. Flow Chart). Unter den eingeschlossenen Publikationen befanden sich ein HTA-Bericht, eine „Guidance“, drei RCT und elf Phase-IV-Studien / Anwendungsbeobachtungen / „Compassionate Use“-Berichte. Die systematische Reviews (n = 7) wurden ausgeschlossen, da sie lediglich die Ergebnisse von zwei der drei RCT berichteten und keine zusätzliche Information zur Effektivität enthielten.



*ausgeschlossen, da nur PROWESS und Phase II Studie eingeschlossen

ADDRESS = Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. ENHANCE = Efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. FDA = Food and Drug Administration. HTA = Health Technology Assessment. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Abbildung 4: Quantitative Ergebnisse

5.5.2 Qualitative Ergebnisse des medizinischen Teils

5.5.2.1 Berücksichtigte Publikationen

Tabelle 6 zeigt die im medizinischen Teil berücksichtigten Studien, eingeteilt nach Studientyp und untersuchter Patientenpopulation mit schwerer Sepsis.

Tabelle 6: Berücksichtigte Studien des medizinischen Teils

Studien	Titel	Studientyp	Population
Reviews / HTA-Berichte / „Guidance“			
Green et al. (2005)	Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris®) for the treatment of severe sepsis in adults: a systematic review and economic evaluation	HTA-Bericht	
National Institute for Clinical Excellence (2004)	Drotrecogin alfa (activated) for severe sepsis	„Guidance“	
RCT			
Bernard et al. (2001)	Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis	Phase-II-Studie	Pre-PROWESS
Bernard et al. (2001)	Efficacy and safety of recombinant human activated Protein C for severe sepsis	Phase-III-Studie	PROWESS Hauptpublikation
Angus et al. (2004)	The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis	Phase-III-Studie	PROWESS Langzeit-„Follow Up“
Abraham et al. (2005)	Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death	Phase-III-Studie	ADDRESS Hauptpublikation
RCT – Subgruppen			
Barie et al. (2004)	Benefit / risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis	Phase-III-Studie	PROWESS Chirurgische Patienten
Dhainaut et al. (2003)	Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS-trial	Phase-III-Studie	PROWESS Patienten mit Multiorganversagen
Dhainaut et al. (2004)	Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without over disseminated intravascular coagulation	Phase-III-Studie	PROWESS Patienten mit DIC
Ely et al. (2003)	Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis	Phase-III-Studie	PROWESS Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre), Geschlecht, Rasse, Region, COPD, Tumor, Herzinsuffizienz, Erreger Operation, Infektionsherd etc.
Ely et al. (2003)	Drotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis	Phase-III-Studie	PROWESS Patienten ≥ 75 Jahre
Laterre et al. (2005)	Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS-study	Phase-III-Studie	PROWESS Patienten mit Pneumonie

Fortsetzung Tabelle 6: Berücksichtige Studien des medizinischen Teils

Studien	Titel	Studientyp	Population
RCT – Subgruppen			
Levy et al. (2005)	Steroid use in PROWESS severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated)	Phase-III-Studie („Abstract“)	PROWESS Nach Therapie mit Steroiden eingeteilt
Maki et al. (2003)	Drotrecogin alfa (activated) mortality benefit in patients with severe sepsis is unaffected by the adequacy of antibiotic therapy: the PROWESS experience	Phase-III-Studie („Abstract“)	PROWESS Nach antibiotischer Therapie eingeteilt
Yan et al. (2003)	Effect of factor V Leiden polymorphism in severe sepsis and on treatment with recombinant human activated protein C	Phase-III-Studie	PROWESS / ENHANCE Patienten mit Faktor-V-Leiden
RCT – sekundäre Endpunkte			
Laterre et al. (2004)	Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial	Phase-III-Studie	PROWESS Sekundärer Endpunkt: Krankenhausletalität
Vincent et al. (2003)	Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the Prowess-trial	Phase-III-Studie	PROWESS Nach SOFA eingeteilt
Anwendungsbeobachtungen / „Open Label“ / „Compassionate Use“			
Bernard et al. (2003)	Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis	Gepoolte Analyse	PROWESS, ENHANCE, 2 compassionate use
FDA (2002)	FDA Briefing document: anti-infective committee drotrecogin alfa (activated) [recombinant human activated protein C (rhAPC)]	Briefing Document	Schwere Sepsis
Higgins et al. (2002)	Recombinant activated protein C in sepsis: a single center's experience	Phase-IV-Studie („Abstract“)	Schwere Sepsis
Ley et al. (2005)	Obesity does not alter the pharmacokinetics of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis	Phase-IV-Studie	Schwere Sepsis und Übergewicht
Kanij et al. (2003)	Activated protein C for sepsis in critically ill patients	„Compassionate Use“-Studie („Letter“)	Schwere Sepsis
Micek et al. (2005)	Predictors of hospital mortality for patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated)	Phase-IV-Studie	Schwere Sepsis
Quap et al. (2002)	The use of recombinant human activated protein C (RHAPC, drotrecogin alfa (activated) in the management of patients with sepsis in the community hospital setting	Phase-IV-Studie („Abstract“)	Schwere Sepsis
Riker et al. (2003)	Cutting edge science from the clinical trial to the bedside: first 8 months use of drotrecogin alfa activated (APC) for severe sepsis	Retrospektive Studie („Abstract“)	Schwere Sepsis und Multiorganversagen

Fortsetzung Tabelle 6: Berücksichtige Studien des medizinischen Teils

Studien	Titel	Studientyp	Population
Anwendungsbeobachtungen / „Open Label“ / „Compassionate Use“			
Steingrub et al. (2003)	Safety of drotrecogin alfa (activated): results of MERCURY, a retrospective multicenter observational study	Retrospektive Studie („Abstract“)	Schwere Sepsis
Tanzi (2004)	Use of drotrecogin alfa (activated) (Xigris™) for the treatment of severe sepsis – medical use evaluation by Novation®	„Medical Utilization“-Evaluationen („Abstract“)	Schwere Sepsis
Vincent et al. (2005)	Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment	Phase-IV-Studie	ENHANCE Hauptpublikation

ADDRESS = Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. APC = Activated Protein C. COPD = Chronic obstructive pulmonary disease. DIC = Disseminated intravascular coagulation. ENHANCE = Efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. FDA = Food and Drug Administration. HTA = Health Technology Assessment. MERCURY = Retrospektive Beobachtungsstudie. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment. rhAPC = Rekombiniertes humanes aktiviertes Protein C.

5.5.2.1.1 Medizinische Effektivität bei schwerer Sepsis und kombiniertem Letalitätsrisiko – gesamte Studienpopulation

Systematische Reviews / HTA-Bericht / „Guidance“

Green C, Dinnes J, Takeda A, Shepherd J, Hartwell D, Cave C, Payne E, Cuthbertson BH. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris®) for the treatment of severe sepsis in adults: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2005;9:1-140.³⁵

Tabelle 7: HTA-Bericht zu DAA im Vereinigten Königreich (nach Green 2005)

Studientyp	HTA-Bericht
Zielsetzung	Untersuchung der Effektivität von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis im Vereinigten Königreich
Methodik	
Einschlusskriterien	Erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock
Studienlage zur klinischen Effektivität	Nur RCT eingeschlossen
Studienlage zur „Safety“	Alle weiteren Studien eingeschlossen
Ausschlusskriterien	Studien an Kindern
Intervention	DAA plus konventionelle Therapie versus konventionelle Therapie allein
Generalisierbarkeit der Ergebnisse	Vergleich der Studienpopulationen der RCT mit Patienten im Vereinigten Königreich
Outcomeparameter	<u>Primärer Outcomeparameter:</u> Mortalität am Ende des „Follow Up“ der Studie, ebenfalls Erfassung der „Safety“ in diesem Zeitraum <u>Sekundäre Outcomeparameter:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Tod durch septischen Schock - Länge des Krankenhausaufenthaltes und / oder Aufenthalt auf Intensivstation - Funktionalität (gesundheitsbezogene Lebensqualität) - APACHE-II-Score - Anzahl an versagenden Organsystemen - Organdysfunktion - Dauer der mechanischen Ventilation - Nosokomiale Infektionen

Fortsetzung Tabelle 7: : HTA-Bericht zu DAA im Vereinigten Königreich (nach Green 2005)

Studientyp	HTA-Bericht
Methodik	
Suchstrategie	Elektronische Datenbanken, nicht publizierte Arbeiten oder „Work in Progress“, Handsuche in Referenzen, Kontakt mit Experten
Datenbanken	Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, HTA Database, MEDLINE and PubMed, EMBASE, BIOSIS, TOXLINE, Cochrane Controlled Trials Register, Science Citation Index, Biomed Central, NHS Economic Evaluations Database, EconLit
Suchwörter	Sepsis.ti.ab., Sepsis Syndrome, Shock, Septic, septic shock.ti.ab., SEPSIS, Septicemia, septicemia.ti.ab., septicaemia.ti.ab., exp septicemia, drotrecogin.ti.ab., drotrecogin.rw., xigris.mp., zovant.mp., activated protein c.ti.ab., recombinant protein c.ti.ab.
Bewertung der Studien	Zwei unabhängige Reviewer bewerteten jeweils „Abstracts“ und Volltexte, bei Diskrepanz Hinzuziehung eines dritten Reviewers, Dokumentation bei Ausschluss von Studien mithilfe vorab definierter Bewertungsschemata
Ergebnisse	
Ergebnis der Suche	1016 Titel und „Abstracts“, davon 108 als Volltexte, Einschluss von insgesamt sieben Artikel und drei „Abstracts“ in HTA-Bericht
Studien zur Effektivität	Zwei RCT: <ul style="list-style-type: none"> - Eine Phase-II-Studie (Bernard et al.) - Eine Phase-III-Studie, PROWESS (Bernard et al.)
Weitere Studien	<ul style="list-style-type: none"> - US FDA klinischer Review zu DAA im Rahmen der Zulassung - Kumulativer Review zur „Safety“ mit Daten der beiden RCT bzw. aus drei unveröffentlichten prospektiven „Open Label“-Studien sowie Daten aus dem kommerziellen Einsatz von DAA bis April 2002 - Einreichung bei NICE: unveröffentlichte Daten über Langzeit-„Follow Up“ aus PROWESS und weiteren Analysen in Bezug auf den Zeitpunkt der Therapie mit DAA - Weitere „Safety“-Daten aus ENHANCE und zwei weitere prospektive „Open Label“-Studien - Unveröffentlichte Daten aus der retrospektiven MERCURY-Studie
Bewertung der Studien	Qualität und interne Validität der beiden RCT als gut eingestuft
Ergebnisse der RCT	<u>PROWESS</u> : statistisch signifikante absolute Reduktion der 28-Tage-Mortalität von 6,5 %, der Überlebensvorteil bestand weiter zum Tag 90, nach neun Monaten war der Trend zu einem längeren Überleben in der Interventionsgruppe zwar vorhanden, aber nicht-signifikant.
	<u>PROWESS-Subgruppenanalysen</u> <ul style="list-style-type: none"> - Ergebnisse nach Anzahl der versagenden Organsysteme nicht-signifikant, bei Kombination zu Anzahl an versagenden Organsystemen (≥ 2) sinkt das relative Risiko durch DAA gegenüber Placebo. - Allerdings einige Probleme durch Subgruppenanalysen.
	<u>PROWESS-„Safety“</u> <ul style="list-style-type: none"> - Keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von SUE zwischen DAA und Placebo. - Inzidenz der Blutungen signifikant höher in Interventionsgruppe. - Inzidenz von schweren Blutungen nicht-signifikant unterschiedlich.
Bewertung weiterer Studien	Bewertung der Qualität der weiteren Studien nicht möglich, da die „Open Label“-Studien zum Zeitpunkt des HTA-Berichts nicht veröffentlicht waren
	<u>Weitere Studien „Safety“</u> <ul style="list-style-type: none"> - Leichte Diskrepanzen zwischen der Anzahl der SUE, die in den einzelnen Studien berichtet wurden und denen aus dem kumulativen „Safety“-Review: im „Safety“-Review ernste Blutungen bei 2,3 % der Patienten in der Placebo- und 5,3 % in der Interventionsgruppe. - Gepoolte Daten für intrakranielle Hämorrhagien: 0 % in Placebo- und 0,6 % in Interventionsgruppe.
Zusammenfassende Bewertung (Autoren)	<ul style="list-style-type: none"> - DAA plus supportive Therapie schien im Vergleich zu supportiver Therapie allein effektiv zu sein, in einer britischen Kohorte und bei Patienten mit höherem Schweregrad der Sepsis, d. h. Multiorganversagen.
Forschungsbedarf	<ul style="list-style-type: none"> - Längerfristiger Impact durch die Therapie auf Mortalität und Morbidität im Vereinigten Königreich. - Klinische Effektivität bei Kindern. - Effekt von Dosierung und Zeitpunkt der Gabe von DAA.

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). ENHANCE = Efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. HTA = Health Technology Assessment. MERCURY = Retrospektive Beobachtungsstudie. NICE = National Institute for Clinical Excellence. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SUE = Schweres unerwünschtes Ereignis.

Zusammenfassung

In dem vorliegenden HTA-Bericht des Health Technology Assessment Centre, University of Southampton, wurde die Studienlage zur Therapie mit DAA bei erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis zusammengefasst und kritisch bewertet. Es wurden zwei RCT und vier weitere Studien eingeschlossen. Als RCT wurde im vorliegenden HTA-Bericht die Ergebnisse der PROWESS-Studie kommentiert. Die PROWESS-Studie wurde als Studie mit guter Qualität und interner Validität bewertet, die eine signifikante Reduktion der 28-Tage-Mortalität durch DAA im Vergleich zu Placebo zeigte. Nach Ansicht der HTA-Autoren hielt diese Reduktion der Mortalität auch im weiteren Verlauf nach 90 Tagen an, basierend auf Daten, die der Hersteller der Präparate, Eli Lilly, NICE vorlegt hatte. Die Unterschiede in den „Baseline“-Kriterien zwischen Interventions- und Kontrollgruppe mit tendenziell schwerer erkrankten Patienten in der Interventionsgruppe wurden in dem vorliegenden HTA-Bericht kritisch diskutiert. Nach Betrachtung der PROWESS-Subgruppenanalysen wurde die Therapie mit DAA in der Subgruppe der Patienten mit einer höheren Zahl an versagenden Organsystemen (≥ 2) als effektiv eingeschätzt. Die Autoren wiesen auf die Problematik der zum Teil prospektiv und zum Teil retrospektiv erfolgten, zahlreichen Subgruppenanalysen hin. Als unerwünschte Nebenwirkungen der PROWESS-Studie beschrieben die Autoren keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) zwischen DAA und Placebo, eine signifikant erhöhte Inzidenz im Auftreten von Blutungen in der Interventionsgruppe und eine nicht-signifikant erhöhte Inzidenz von schweren Blutungen in der Interventionsgruppe. Die Autoren des HTA-Berichts ziehen den Schluss, dass die Therapie mit DAA bei Patienten mit Multiorganversagen effektiv zu sein schien. Sie wiesen allerdings auf die noch offenen Forschungsfragen hin.

Kommentar

Im vorliegenden HTA-Bericht wurden die wesentlichen Studienergebnisse zusammengefasst und bewertet. Ebenfalls wurden Empfehlungen zur Indikation für die Therapie mit DAA gegeben. Allerdings waren einige Punkte in dem HTA-Bericht, vor allem bezüglich der eingeschlossenen Studien, unklar ausgedrückt. Die Auflistung der eingeschlossenen Studien deckte sich weder zahlenmäßig noch von der Bezeichnung der Studien her zwischen „Flow Chart“ und Text. Außerdem wurden Unterschiede in den „Baseline“-Kriterien zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in der PROWESS-Studie kritisiert. Es blieb unklar, nach welchen Einschätzungen diese Bewertung erfolgt war, da die „Baseline“-Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant waren.

In dem HTA-Bericht wurde auf die Mortalität nach 90 Tagen Bezug genommen. Hier wurden Daten, die von Eli Lilly an NICE gegeben wurden, zitiert. Diese Daten wurden in dem HTA-Bericht als statistisch signifikanter Überlebensvorteil durch die Therapie mit DAA nach 90 Tagen berichtet. Dies stand im Widerspruch zu der Originalpublikation von Angus et al. von 2004. So wurde im HTA-Bericht von einem Überlebensvorteil durch DAA berichtet, der allerdings in der Originalpublikation nicht-signifikant war. Ebenso wurden im HTA-Bericht nicht-signifikante Unterschiede im medianen Überleben als (846 Tage vs. 1113 Tage) nicht entsprechend dargestellt.

Die retrospektiv erfolgte Nachbeobachtung wurde im Ergebnis beschrieben ohne Hinweis, dass es sich hierbei um eine nachträglich angesetzte Studie handelte, die nicht nach „Intention-to-treat“ vorgeht, sondern den Verlauf bei Überlebenden der ersten 28 Tage erfasste. Dadurch entstand der Eindruck, dass es sich um eine prospektiv geplante Langzeitanalyse handelte.

Einschätzung

Im vorliegenden HTA-Bericht wurde die Therapie mit DAA plus supportive Therapie im Vergleich zu supportiver Therapie allein als effektiv bewertet. Der Überlebensvorteil von DAA wurde nicht nur für den 28-Tage-Zeitraum beschrieben, sondern auch als längerfristig angenommen. Dies war, soweit aus dem HTA-Bericht ersichtlich, offensichtlich auf Daten begründet, die vom Hersteller Eli Lilly beim NICE eingereicht worden sind. In der späteren Publikation von Angus et al. zur retrospektiv erfolgten Nachbeobachtung in der PROWESS-Studie zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil in der Interventions- im Vergleich zur Placebogruppe.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: Evidenzebene 1- (systematischer Review mit hohem Biasrisiko).

National Institute for Clinical Excellence. Drotrecogin alfa (activated) for severe sepsis. Technology Appraisal 84; 2004.⁵³

Tabelle 8: „Guidance“ zu DAA – National Institute for Clinical Excellence (NICE 2004)

Studientyp	„Guidance“
Zielsetzung	Erstellung einer „Guidance“ zum Einsatz von DAA bei erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis (UK).
Methodik	
Einschlusskriterien	Erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis
Studienlage zur klinischen Effektivität	Nur RCT eingeschlossen
Bewertung der Studien	Durch „Assessment Group“ (Southampton Health Technology Assessments Centre)
Literaturrecherche	K. A.
Zeitraum	K. A.
Ergebnisse	
Studien zur Effektivität	Zwei RCT: <ul style="list-style-type: none"> - Eine Phase-II-Studie (Bernard et al.) - Eine Phase-III-Studie, PROWESS (Bernard et al.)
Bewertung der RCT	<u>RCT: PROWESS</u> <ul style="list-style-type: none"> - Die PROWESS-Studie wurde als Studie mit hoher interner Validität bewertet; die durchgeführten Protokolländerungen waren nach Ansicht der „Assessment Group“ wichtig. - PROWESS zeigte eine signifikante Reduktion der 28-Tage-Mortalität durch DAA (relatives Risiko 0,79, 95 % KI 0,68 bis 0,92). - Durch die zweite Interimsanalyse zeigte sich bereits dieser signifikante Unterschied, so dass die Studie vorzeitig beendet wurde. - Diese Reduktion der Mortalität hielt auch im weiteren Verlauf nach 90 Tagen an (P = 0,048). - Es bestanden Unterschiede in den „Baseline“-Kriterien zwischen den beiden Gruppen, die tendenziell in der Interventionsgruppe positiver waren (geringerer prozentualer Anteil an Patienten mit Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Diabetes, septischem Schock, Therapie mit Vasopressoren oder mechanischer Ventilation). - Das Fehlen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde angemerkt.
	<u>Unerwünschte Nebenwirkungen in PROWESS:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Kein Unterschied in der Inzidenz von SUE zwischen DAA und Placebo. - Blutungen insgesamt signifikant häufiger unter DAA im Vergleich zu Placebo. - Ernste Blutungen unter DAA häufiger als unter Placebo (3,5 % vs. 2,0 %, P < 0,10).
	<u>RCT: PROWESS-Subgruppenanalysen</u> <ul style="list-style-type: none"> - Mit zunehmender Zahl an versagenden Organsystemen (≥ 2) sinkt das relative Risiko durch DAA gegenüber Placebo. - Mit höherem APACHE-II-Score (≥ 25) sinkt das relative Risiko durch DAA gegenüber Placebo. - In der Einteilung nach dem SOFA-Score war die Therapie mit DAA in allen Quartilen mit einem Überlebensvorteil verbunden.
Weitere Studien	Es wurden vier weitere Studien identifiziert: <ul style="list-style-type: none"> - Eine „Open Label“-Studie, ENHANCE (Vincent et al.). - Zwei „Compassionate Use“-Studien (EVAS und EVBC). - Eine retrospektive Studie (MERCURY).
Bewertung weiterer Studien	<u>„Open-label“ ENHANCE:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Inzidenz von ersten Blutungen höher als in PROWESS trotz ähnlicher Einschlusskriterien (3,6 %). - Inzidenz von intrakraniellen Blutungen höher als in PROWESS (0,6 % vs. 0,2 %), Inzidenz von fatalen intrakraniellen Blutungen allerdings ähnlich in beiden Studien (0,2 %). Keine weiteren Bewertungen beschrieben.

Fortsetzung Tabelle 8: „Guidance“ zu DAA – National Institute for Clinical Excellence (NICE 2004)

Studientyp	„Guidance“
Zusammenfassende Bewertung (Autoren)	<ul style="list-style-type: none"> - Das Komitee äußerte Bedenken zur Zulassung, die auf der Subgruppenanalyse eines einzigen RCT beruht. - Die Ergebnisse schienen für das Komitee auf Patienten im UK übertragbar zu sein, mit ähnlichen Mortalitätsraten wie in der PROWESS-Studie. - Die Ergebnisse der ENHANCE-Studie, die auch Patienten aus dem UK einschloss, unterstützten nach Ansicht des Komitees diese Annahme. - Das Komitee merkte zum einen kritisch an, dass die vorzeitige Beendigung der PROWESS-Studie möglicherweise zu einem Bias geführt hat, der bei der Analyse nicht berücksichtigt wurde, zum anderen wurden die Unterschiede der „Baseline“-Kriterien zwischen den beiden Gruppen kritisiert. - Vom Einsatz der APACHE- und SOFA-Scores für die individuelle Prädiktion wurde abgeraten, da diese dafür nicht validiert wurden. - Statt dessen: Indikation zur Therapie mit DAA bei Sepsis und Versagen von mindestens zwei Organsystemen. - Patientenselektion entscheidend für die Optimierung des Risiko-Nutzen-Verhältnis, Einbeziehung von Faktoren wie z. B. Komorbidität wesentlich. - Therapie sollte auf einer Intensivstation und unter Supervision eines erfahrenen Intensivmediziners erfolgen.
Empfehlung	<ol style="list-style-type: none"> 1. DAA wird bei Patienten mit schwerer Sepsis und Multiorganversagen, die unter optimalen intensivmedizinischen Bedingungen behandelt werden, empfohlen. 2. Der Einsatz von DAA sollte nur unter der Supervision eines erfahrenen Intensivmediziners erfolgen.
Forschungsbedarf	<p>Folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einsatz von DAA bei pädiatrischen Patienten. - Gleichzeitiger Einsatz von Heparin und DAA. - Untersuchung zur Dosisoptimierung. - Langzeitwirkung von DAA auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Ressourcenverbrauch. - Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der DAA-Therapie und Outcome. - Zusammenhang zwischen Art des Erregers und Infektionsherd sowie Nutzen der Therapie mit DAA.
Implikation für National Health System, UK	<ul style="list-style-type: none"> - Nach Schätzungen von Experten wäre nach Berücksichtigung von Kontraindikationen und Patientencharakteristika DAA bei 3 bis 5 % der Patienten, die auf einer Intensivstation aufgenommen wurden, indiziert (UK) - Nach PROWESS-Kriterien würden 12 % der Patienten die Indikation zur Therapie mit DAA haben, in Nordirland wurden voraussichtlich 7 bis 8 % der Patienten damit behandelt. - Die tatsächliche Häufigkeit der Therapie mit DAA im UK wird vermutlich von „Case Mix“ und anderen Faktoren abhängen.
Implementierung / Audit	<ul style="list-style-type: none"> - Kliniker, die DAA einsetzen, sollten die Empfehlungen der „Guidance“ berücksichtigen. - Intensivstationen sollten die klinischen Umstände definieren, unter denen DAA eingesetzt werden sollte, sowie Festlegungen zu Training und Erfahrung der supervidierten Intensivmediziner treffen. - Das Audit sollte in Anlehnung an die in der „Guidance“ abgegebenen Empfehlungen erfolgen.
Update der „Guidance“	<ul style="list-style-type: none"> - Bei Erscheinen neuer Studien sowie geplant im September 2007

APACHE = Acute physiology and chronic health evaluation. DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). ENHANCE = Efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. EVBL = The Effects of Drotrecogin alfa (activated) on Long-term Survival After Sepsis. HTA = Health Technology Assessment. K. A. = Keine Angabe. MERCURY = Retrospektive Beobachtungsstudie. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment. SUE = Schweres unerwünschtes Ereignis. UK = United Kingdom, vereinigtes Königreich. 95% KI = 95 % Konfidenzintervall.

Zusammenfassung

In der vorliegenden „Guidance“ des NICE im Vereinigten Königreich fasste das mit der Durchführung beauftragte „Appraisal“-Komitee die Literatur zur Therapie mit DAA bei erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis zusammen. Das Komitee schloss zwei RCT und vier weitere Studien ein. Als RCT wurden in der vorliegenden „Guidance“ die Ergebnisse der PROWESS-Studie zusammengefasst und

bewertet. Die PROWESS wurde als Studie mit hoher interner Validität bewertet, die eine signifikante Reduktion der 28-Tage-Mortalität durch DAA im Vergleich zu Placebo zeigte. Nach Ansicht des Komitees hielt diese Reduktion der Mortalität auch im weiteren Verlauf nach 90 Tagen an, basierend auf vom Hersteller Eli Lilly dem NICE zur Verfügung gestellten Daten zum Langzeit-„Follow Up“ der PROWESS-Studie. Die Unterschiede in den „Baseline“-Kriterien zwischen Interventions- und Kontrollgruppe mit tendenziell schwerer erkrankten Patienten in der Interventionsgruppe wurden kritisch diskutiert. Ebenso wurde das Fehlen der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angemerkt. Nach Ansicht des NICE-Komitees ließ sich nicht ausschließen, dass durch die vorzeitige Beendigung der PROWESS-Studie ein möglicher Bias eingeführt wurde. Als Folge davon würde die absolute Risikoreduktion überschätzt werden. Nach Betrachtung der PROWESS-Subgruppenanalysen wurde die Therapie mit DAA in den Subgruppen mit einer höheren Zahl an versagenden Organ-systemen (≥ 2), einem höheren APACHE-II-Score (≥ 25) sowie in allen SOFA-Score-Quartilen als effektiv eingeschätzt. Bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen der PROWESS-Studie fasste das Komitee das Fehlen eines Unterschieds in der Inzidenz von SUE zwischen DAA und Placebo sowie signifikant häufigere Blutungen in der Interventions- mit Vergleich zur Kontrollgruppe zusammen. Das Auftreten von ernsten Blutungen wurde als in der Interventionsgruppe häufiger auftretend beschrieben mit einem P-Wert $< 0,10$. Von den weiteren Studien wurde in der vorliegenden „Guidance“ die „Open Label“ ENHANCE-Studie bewertet. Hier wurde vor allem darauf verwiesen, dass die Inzidenz von ernsten Blutungen in der ENHANCE-Studie höher als in PROWESS war, trotz ähnlicher Einschlusskriterien. Ebenso lag die Inzidenz von intrakraniellen Blutungen in der ENHANCE- höher als in der PROWESS-Studie, allerdings traten fatale intrakranielle Blutungen in beiden Studien ähnlich häufig auf. Das Komitee empfahl insgesamt den Einsatz von DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis und Multiorganversagen, die unter optimalen intensivmedizinischen Bedingungen behandelt werden. Es legte allerdings nahe, dass die Therapie mit DAA nur unter der Supervision eines erfahrenen Intensivmediziners erfolgen sollte.

Kommentar

In der vorliegenden „Guidance“ wurden die wesentlichen Studienergebnisse zusammengefasst und bewertet. Ebenfalls wurden konkrete Empfehlungen für das klinische Vorgehen und die Indikation zur Therapie mit DAA gegeben. Allerdings waren einige Punkte in der „Guidance“ unklar ausgedrückt. So wurden zum einen Unterschiede in den „Baseline“-Kriterien zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in der PROWESS-Studie kritisiert. Es blieb unklar, nach welchen Einschätzungen diese Bewertung erfolgt war, da die „Baseline“-Unterschiede nicht signifikant waren. Ebenfalls wurden die Subgruppenanalysen nur unvollständig berichtet und lediglich auf die Subgruppen hingewiesen, in denen die Therapie effektiv war. Für eine vollständige Einschätzung wäre die Auflistung der Subgruppenanalysen erforderlich gewesen, in denen die Therapie nicht effektiv gewesen war. Bezüglich der SOFA-Score-Quartilen wird von einem Überlebensvorteil durch Drotrecogin alfa in allen Quartilen berichtet, allerdings bestand in der Publikation keine Signifikanz, so dass nicht von einem Überlebensvorteil ausgegangen werden kann. Hier erfolgte nur der Vermerk, dass die Konfidenzintervalle in den einzelnen Quartilen dem Komitee nicht vorgelegen hätten.

In der „Guidance“ wurde auf das 90-Tage-„Follow Up“ Bezug genommen. Die Ergebnisse der „Follow Up“-Studie wurden in der „Guidance“ anders als in der Originalpublikation von Angus et al. (2004) berichtet. So wurde in der „Guidance“ von einem signifikanten Überlebensvorteil durch DAA ($P = 0,048$) berichtet, der allerdings in der Originalpublikation nicht-signifikant war ($P = 0,11$). Ebenso wurden in der „Guidance“ nicht-signifikante Unterschiede im medianen Überleben als (846 Tage vs. 1113 Tage) nicht entsprechend klar dargestellt.

Auch wurde die retrospektive „Follow Up“-Studie von PROWESS im Ergebnis beschrieben ohne weitere Diskussion, dass es sich hierbei um eine nachträglich angesetzte Studie handelte, die nicht nach „Intention-to-treat“ vorging, sondern den Verlauf bei Überlebenden der ersten 28 Tage beschrieb. Dadurch entstand der Eindruck, dass es sich um eine prospektiv geplante Langzeitanalyse handelte.

Der Vergleich der Häufigkeiten von ernsten Blutungen zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe in PROWESS blieb von der Bedeutung her unklar. Zum einen wurde auf den absoluten Unterschied mit einer höheren Häufigkeit in der Interventionsgruppe hingewiesen, zum anderen wurde die Signifikanz des Vergleichs ohne weiteren Kommentar als $P < 0,100$ angegeben. Es blieb unklar, warum ein höheres Signifikanzlevel ($P < 0,100$ statt $< 0,05$) im Vergleich zur PROWESS-Publikation

verwendet wurde. Hier schien eine Ambivalenz des Komitees bei der Interpretation der schweren Blutungen in der PROWESS-Studie zu bestehen. Auf die in der Anwendungsbeobachtung ENHANCE beobachtete höhere Inzidenz von schweren Blutungen im Vergleich zur Interventionsgruppe der PROWESS-Studie wurde in der „Guidance“ hingewiesen. Hier fehlte in der Originalpublikation ein statistischer Vergleich zwischen den beiden Kollektiven.

Es fehlte in der „Guidance“ die Bewertung der weiteren Studien, die zwar erwähnt wurden, aber deren Ergebnisse, abgesehen von der ENHANCE-Studie, nicht weiter diskutiert wurden.

Die „Guidance“ empfahl, die Komorbidität in den Entscheidungsprozess über die Therapie mit DAA mit einzubeziehen. Tatsächlich war diese Empfehlung nicht nachzuvollziehen, da die Effektivität von DAA zwar in Abhängigkeit vom Schweregrad der Sepsis und des Versagens von Organsystemen, aber nicht in Abhängigkeit von der Komorbidität untersucht wurde.

Der nach der „Guidance“ indizierte Forschungsbedarf enthielt relevante Punkte, vor allem die Bedeutung der Erfassung des Langzeiterfolgs und weiterer Outcomeparameter wie Lebensqualität oder Morbidität. Ebenfalls wurde die fehlende Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kritisch angemerkt.

Einschätzung

In der vorliegenden „Guidance“ wurde die Therapie mit DAA-Patienten mit schwerer Sepsis und Multiorganversagen, die unter optimalen intensivmedizinischen Bedingungen behandelt wurden, empfohlen. Der Einsatz von DAA sollte nur unter der Supervision eines erfahrenen Intensivmediziners erfolgen. Der Überlebensvorteil von DAA wurde nicht nur für den 28-Tage-Zeitraum beschrieben, sondern auch als längerfristig angenommen. Dies war, soweit aus der „Guidance“ ersichtlich, offensichtlich auf Daten begründet, die vom Hersteller Eli Lilly beim NICE eingereicht worden waren. In der späteren Publikation von Angus et al. zur retrospektiv erfolgten Nachbeobachtung in der PROWESS-Studie zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil in der Interventions- im Vergleich zur Placebogruppe im Langzeit-„Follow Up“ > 28 Tagen.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: Evidenzebene 1- (systematischer Review mit hohem Biasrisiko).

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)**Bernard et al. – Phase-II-Studie, pre-PROWESS¹⁰**

Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, Fraiz J, Stasek JE, Russell JA, Mayers I, Rosenfeld BA, Morris PE, Yan SB, Helterbrand JD; on behalf of the rhAPC Sepsis Study Group.¹⁰

Tabelle 9: Safety and dose relationship of recombinant human actiated protein C (Bernard et al. 2001)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Zielsetzung	Ermittlung der „Safety“ und Wirksamkeit von aktiviertem Protein C sowie Bestimmung der effektiven Dosierung und Dauer der rhAPC-Infusion.
Methodik	
Design	Phase-II-Studie
Studienzeitraum	Juli 1998 bis Juni 2000 (Einschluss der Patienten)
Zentren	40 Zentren in USA und Kanada
Indikation	Schwere Sepsis mit hohem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	Patienten mit mindestens drei der vier A-Kriterien (Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$; Herzfrequenz ≥ 90 / min, Atemfrequenz ≥ 20 / min, Leukozyten ≥ 12000 oder ≤ 4000 / mm^3 oder > 10 % unausgereifte Neutrophile) und mindestens eines der drei B-Kriterien (Dysfunktion des kardiovaskulären, renalen oder respiratorischen Organsystems) erfüllen; Beginn der Symptomatik nicht mehr als 24 Stunden zurückliegend und max. 36 Stunden zwischen Beginn und Infusion von rhAPC.
Ausschlusskriterien	Mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbundene Erkrankungen und vorausgegangene Operationen, Störungen des Gerinnungssystems, terminale Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, therapeutische Dosen von Heparin in den letzten acht Stunden, Therapie mit Aspirin > 650 mg / Tag in den letzten sieben Tagen, Warfarin oder Thrombolyse innerhalb des letzten Monats oder wahrscheinlicher Bedarf an Antikoagulantien / Aggregationshemmern während der Infusionsperiode u. a.
Intervention	DAA vs. Placebo
Dosierung	DAA 24 μg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primäre Endpunkte	- „Safety“: SUE, schwere Blutungen, Entstehung von Antikörpern gegenüber rhAPC - Pharmakodynamik: D-Dimere, Fibrinogen, Thrombozyten; zusätzlich Bestimmung von IL-6
Sekundäre Endpunkte	- 28-Tage-Mortalität - Morbidität - Organdysfunktion
Randomisierung	2:1; stratifiziert nach Infusionsdauer- und dosierung
Verblindung	Doppelt verblindet
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Varianzanalyse, Chi-Quadrat-Test; „Intention-to-treat“-Analyse
Ergebnisse	
Patienten	Interventionsgruppe: n = 90, Placebogruppe: n = 41, Gesamt: n = 131
„Baseline“-Kriterien	Patienten in Interventions- im Vergleich zu Placebogruppe: jünger, mit geringerem APACHE-II-Score, Unterschiede in der primären Zuordnung (Intervention: 71 % Innere, 29 % Chirurgie, 0 % Trauma; Kontrolle: 56 % Innere, 42 % Chirurgie, 2 % Trauma) sowie im primären Infektionsherd (Intervention: 39 % Lunge; Kontrolle: 49 % Lunge); keine wesentlichen Unterschiede in Art und Menge der Dysfunktion der entsprechenden Organsysteme
Primärer Endpunkt	- „Safety“: keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz schwerer Blutungen (Intervention: 4 %, Kontrolle: 5 %; $P > 0,999$) oder SUE (Intervention: 39 %, Kontrolle 46 %; $P = 0,422$) - Pharmakodynamik: signifikante dosisabhängige Abnahme D-Dimere und IL-6; keine signifikanten Effekte auf Fibrinogen und Thrombozyten
Sekundäre Endpunkte	28-Tage-Mortalität: Intervention: 29 %, Kontrolle: 34 % ($P = 0,06$) Relatives Risiko durch Intervention: 0,85 (95 % KI 0,50 bis 1,44)
Schlussfolgerung (Autoren)	Therapie mit DAA war sicher und wurde gut toleriert. Es gab eine dosisabhängige Reduktion der D-Dimere und des IL-6. Die Dosierung von 24 μg / kg / h wurde für zukünftige Studien empfohlen.
Interessenskonflikt	K. A.
Förderung	Eli Lilly

APACHE = Acute physiology and chronic health evaluation. = Drotrecogin Alfa (activated). IL = Interleukin.

K. A. = Keine Angabe. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RhAPC = Rekombiniertes humanes aktiviertes Protein C.

UE = Schweres unerwünschtes Ereignis. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Zusammenfassung

In der randomisierten, kontrollierten, verblindeten Phase-II-Studie von Bernard et al. wurden erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis eingeschlossen. Die Patienten erhielten in der Interventions- eine Infusion mit DAA und in der Kontrollgruppe eine Infusion mit Placebo. Die primären Endpunkte waren „Safety“ und Pharmakodynamik von DAA. Sekundärer Endpunkt war die 28-Tage-Mortalität. Von den 131 randomisierten Patienten wurden 90 der Interventions- und 41 der Placebogruppe zugeteilt. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz schwerer Blutungen (Intervention: 4 %, Kontrolle: 5 %; $P > 0,999$) oder von SUE (Intervention: 39 %, Kontrolle 46 %; $P = 0,422$) zwischen beiden Gruppen. Die Pharmakodynamik ergab eine signifikante dosisabhängige Abnahme der D-Dimere und des IL-6; es zeigte sich keine signifikante Veränderung von Fibrinogen und Thrombozyten. Die 28-Tage-Mortalität betrug in der Interventions- 29 % und in der Kontrollgruppe 34 %. Die Therapie mit DAA war damit mit einem relativen Risiko von 0,85 (95 % KI 0,50 bis 1,44) verbunden. Die Autoren zogen den Schluss, dass die Therapie mit DAA sicher war und von den Patienten gut toleriert wurde. Ebenso war sie mit einer Reduktion der D-Dimere und des IL-6 verbunden. Abschließend empfahlen die Autoren für zukünftige Studien eine Dosierung von 24 µg / kg / h.

Kommentar

Es handelte sich um eine Phase-II-Studie zur Ermittlung der „Safety“ und Pharmakodynamik von DAA. Es fehlte allerdings sowohl für die primären Endpunkte als auch den sekundären Endpunkt eine Berechnung der erforderlichen Fallzahlen. Damit konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die Studie keine ausreichende „Power“ besaß, um tatsächliche Unterschiede in der „Safety“ bzw. der Mortalität zwischen den beiden Gruppen zu erfassen. Außerdem unterschieden sich die Patienten in Interventions- und Placebogruppe hinsichtlich ihrer „Baseline“-Kriterien hochgradig, so dass eine nicht-funktionierende Randomisierung nicht ausgeschlossen werden konnte. In der Studie wurden keine Angaben zu Begleitmedikation und sonstiger Therapie gemacht. Dies betraf in erster Linie die Therapie mit anderen Antikoagulantien wie Heparin oder Thrombozytenaggregationshemmern. Auch wenn die Therapie mit Medikamenten, die in das Gerinnungssystem eingreifen, weitestgehend als Ausschlusskriterium galt, wäre eine klare Aussage hierzu wünschenswert gewesen. Evtl. Unterschiede in der Begleitmedikation zwischen Interventions- und Kontrollgruppe könnten mögliche Confounder der Ergebnisse sein. Die Autoren diskutierten nicht die Generalisierbarkeit ihrer Ergebnisse, d. h. die Frage, ob die Patienten für die Mehrheit der Patienten mit schwerer Sepsis repräsentativ waren, z. B. im Hinblick auf ihren mittleren APACHE-Score und damit den Schweregrad ihrer Erkrankung oder im Hinblick auf das Spektrum ihrer Begleiterkrankungen. Es war nicht nachvollziehbar, wie die Autoren auf die Empfehlung zur Therapie in weiteren Studien mit 24 µg / kg / h kommen.

Einschätzung der Studie

Es handelte sich um eine Phase-II-Studie, die „Safety“ und Pharmakodynamik bei Patienten unter DAA verglich. Es ließ sich ein möglicher Bias durch Heterogenität der Studienpopulation nicht ausschließen. Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der 28-Tage-Mortalität zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Ebenfalls fehlte die Fallzahlberechnung in der Studie. Daher konnte eine fehlende „Power“ tatsächliche Unterschiede zu entdecken nicht ausgeschlossen werden. Außerdem war die Mortalität nur sekundärer Endpunkt.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: Evidenzebene 1- (RCT mit hohem Biasrisiko).

Bernard et al. - PROWESS⁹

Tabelle 10: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko (hoch / niedrig), PROWESS Hauptpublikation (Bernard et al. 2001)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Phase-III-Studie
Studienzeitraum	Juli 1998 bis Juni 2000 (Einschluss der Patienten)
Zentren	164 Zentren in elf Ländern
Indikation	Schwere Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	Patienten mit nachgewiesener oder vermuteter Infektion; drei oder mehr Zeichen einer systemischen inflammatorischen Reaktion und die Sepsis-induzierte Dysfunktion mindestens eines Organsystems, deren Beginn nicht mehr als 24 Stunden zurücklag.
Ausschlusskriterien	Mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbundene Erkrankungen und vorausgegangene Operationen, Störungen des Gerinnungssystems, chronische Niereninsuffizienz, HIV-Infektion, Leberzirrhose, akute Pankreatitis u. a.
Intervention	DAA vs. Placebo
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität
Sekundäre Endpunkte	--
Randomisierung	1 : 1; Blockrandomisierung, stratifiziert nach Zentrum; zentrale Durchführung
Verblindung	Doppelt verblindet
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach den drei Kovariaten Schweregrad der Erkrankung, gemessen mit dem APACHE-II-Score, Alter und Protein-C-Spiegel im Plasma; „Intention-to-treat“-Analyse
Ergebnisse	
Patienten	Gesamt: n = 1690, Intervention: n = 850, Placebo: n = 840
„Baseline“-Kriterien	Keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen; etwa 75 % der Patienten in beiden Gruppen hatten eine Dysfunktion von mindestens zwei Organsystemen
„Response“-Rate / Dropout	K. A.
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität: Intervention: 25 %, Kontrolle: 31 % Relative Risikoreduktion durch Intervention: 19,4 % (95 % KI 6,6 bis 30,5) Absolute Risikoreduktion durch Intervention: 6,1 % (P = 0,005)
„Safety“	SUE: Intervention: 12 %, Kontrolle: 13 % (P = 0,84) Schwere Blutungen*: Intervention: 3,5 %, Kontrolle: 2,0 % (P = 0,06)
Schlussfolgerung (Autoren)	Therapie mit DAA führte bei Patienten mit schwerer Sepsis zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität, war allerdings möglicherweise mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert.
Interessenskonflikt	Dres. LaRosa, Helderbrand und Fischer Angestellte von Eli Lilly; Dres. Helderbrand und Fischer Aktieninhaber von Eli Lilly; Dres. Bernard, Garber, Dhainaut, Vincent und Laterre Beratungstätigkeit für Eli Lilly
Förderung	Eli Lilly

* Schwere Blutungen waren definiert als intrakranielle Hämorrhagie, jede lebensbedrohliche Blutung, jede Blutung, die vom Prüfarzt als schwer eingestuft wurde oder jede Blutung, die die Infusion von drei Einheiten von Erythrozytenkonzentraten an zwei aufeinander folgenden Tagen erforderlich machte.

APACHE = Acute physiology and chronic health evaluation. DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K., A. = Keine Angabe.
RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SUE = Schweres unerwünschtes Ereignis. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Zusammenfassung

In der randomisierten, kontrollierten, verblindeten Phase-III-Studie von Bernard et al. wurden erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis eingeschlossen. Die Patienten erhielten in der Interventions- eine Infusion mit DAA und in der Kontrollgruppe eine Infusion mit Placebo. Der primäre Endpunkt war die 28-Tage-Letalität. Von den 1690 randomisierten Patienten wurden 850 der Interventions- und 840 der

Placebogruppe zugeteilt. Die Letalität betrug in der Interventions- 25 % und in der Kontrollgruppe 31 %. Die Therapie mit DAA war damit mit einer Reduktion des relativen Risikos von 19 % (95 % KI 6,6 bis 30,5) und einer Reduktion des absoluten Risikos von 6,1 % (P = 0,005) verbunden. Es bestand insgesamt ein nicht-signifikant erhöhtes Blutungsrisiko in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe (3,5 % vs. 2,0 %; P = 0,06). Schwere Blutungen traten vor allem bei Patienten mit einer Prädisposition für Blutungen auf, z. B. Patienten mit gastrointestinalen Ulzerationen, einer verlängerten partiellen Thromboplastinzeit (PTT), einer erhöhten „INR“, einem Thrombozytenwert < 30000 / µl und traumatischen Verletzungen eines stark vaskularisierten Organs oder eines Blutgefäßes. Die Autoren folgerten, dass die Therapie mit DAA mit einer signifikant erniedrigten Letalität im Vergleich zu Placebo verbunden war. Sie wiesen allerdings darauf hin, dass die Therapie möglicherweise mit einem erhöhten Blutungsrisiko einherginge.

Kommentar

Es handelte sich um eine gut durchgeführte und in der Publikation klar dargestellte randomisierte Interventionsstudie. Anzumerken war, dass aus statistischer Sicht die A-priori-Berechnung der Fallzahl fehlte. Außerdem waren keine Angaben zu Begleitmedikation und sonstiger Therapie gemacht. Dies betraf in erster Linie die Therapie mit anderen Antikoagulantien wie Heparin oder Thrombozytenaggregationshemmern. Auch wenn die Therapie mit Medikamenten, die in das Gerinnungssystem eingreifen, weitestgehend als Ausschlusskriterium galt, wäre eine klare Aussage hierzu wünschenswert gewesen. So war z. B. niedermolekulares Heparin in einer als prophylaktisch bezeichneten Dosierung erlaubt gewesen. Evtl. Unterschiede in der Begleitmedikation zwischen Interventions- und Kontrollgruppe könnten mögliche Confounder der Ergebnisse sein. Auch hätte die Studie von einer Dreiarmsstudie profitiert, z. B. Placebo vs. Drotrecogin alfa vs. Heparin (oder sonstige Antikoagulation). Die Autoren diskutierten außerdem nicht die Generalisierbarkeit ihrer Ergebnisse, d. h. die Frage, ob die Patienten für die Mehrheit der Patienten mit schwerer Sepsis repräsentativ waren, z. B. im Hinblick auf ihren mittleren APACHE-II-Score und damit den Schweregrad ihrer Erkrankung oder im Hinblick auf das Spektrum ihrer Begleiterkrankungen.

Einschätzung der Studie

Es handelte sich um eine gut durchgeführte Interventionsstudie, bei der sich möglicher Bias allerdings durch die Heterogenität der Studienpopulation nicht vollständig ausschließen ließ.

„Grading“ nach SIGN Kriterien: Evidenzebene 1+ (RCT mit geringem Biasrisiko).

Langzeitbeobachtung PROWESS³

Tabelle 11: The effect of DAA on long-term survival after severe sepsis (Angus 2004)

Studientyp	Retrospektives Langzeit-„Follow Up“ der PROWESS-Studie, Querschnittsstudie
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Retrospektive Studie der Patienten der PROWESS-Studie
Studienzeitraum	Juli 1998 bis Juni 2000 (Einschluss der Patienten); „Follow Up“: September 2001 bis April 2002
Zentren	164 Zentren in elf Ländern
Indikation	Schwere Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	S. PROWESS-Hauptpublikation
Ausschlusskriterien	S. PROWESS-Hauptpublikation
Intervention	DAA vs. Placebo
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primärer Endpunkt	Langzeitüberlebensraten
Sekundäre Endpunkte	--
Randomisierung	K. A.
Verblindung	K. A.
Fallzahlschätzung	K. A.
„Follow Up“	<u>Zeitpunkte:</u> 28-Tage, Krankenhausentlassung, drei Monate, sechs Monate, ein Jahr und 2,5 Jahre (Range: 15 bis 45 Monate)
Primäre Analyse	Überlebenszeitanalysen mit Mantel-Haenszel Log-Rank und Peto-Wilcoxon Tests; Subgruppenanalysen nach Alter, Funktionalität, APACHE-Score und Organdysfunktion; Interaktionsterme mithilfe Cox-Modell

Fortsetzung Tabelle 11: The effect of DAA on long-term survival after severe sepsis (Angus 2004)

Studientyp	Retrospektives Langzeit-„Follow Up“ der PROWESS-Studie, Querschnittsstudie
Ergebnisse	
Patienten	Gesamt: n = 1690, Intervention: n = 850, Placebo: n = 840
„Baseline“-Kriterien	Keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen; etwa 75 % der Patienten in beiden Gruppen hatten eine Dysfunktion von mindestens zwei Organsystemen.
„Response“-Rate / Dropout	„Response“-Rate: Je 100 %, 98 %, 94 % und 93 % (k. A. zu sechs Monaten und 2,5-Jahren)
Primärer Endpunkt	<u>Überlebensraten:</u> Krankenhausentlassung: Intervention: 70 %, Kontrolle: 65 % (P = 0,03) Drei Monate: Intervention: 66 %, Kontrolle: 62 % (P = 0,11) Sechs Monate: Intervention: 62 %, Kontrolle: 60 % (P = 0,44) Ein Jahr: Intervention: 59 %, Kontrolle: 57 % (P = 0,49) 2,5 Jahre: Intervention: 53 %, Kontrolle: 49 % (P = 0,21) <u>Mediane Überlebenszeiten:</u> Intervention: 1113 Tage, Kontrolle: 846 Tage (P = 0,10) <u>Subgruppen:</u> Patienten mit APACHE-Score \geq 25 Drei Monate: Intervention: 59 %, Kontrolle: 48 % (P = 0,003) Sechs Monate: Intervention: 55 %, Kontrolle: 45 % (P = 0,005) Ein Jahr: Intervention: 52 %, Kontrolle: 41 % (P = 0,002) 2,5 Jahre: Intervention: 46 %, Kontrolle: 34 % (P = 0,001) Intervention 450 Tage, Kontrolle: 71 Tage (P < 0,001) Patienten mit APACHE-Score < 25 Drei Monate: Intervention: 73 %, Kontrolle: 75 % (P = 0,45) Sechs Monate: Intervention: 69 %, Kontrolle: 74 % (P = 0,08) Ein Jahr: Intervention: 66 %, Kontrolle: 72 % (P = 0,04) 2,5 Jahre: Intervention: 59 %, Kontrolle: 64 % (P = 0,20) Kein signifikanter Unterschied im Überleben
„Safety“	--
Studientyp	Retrospektives Langzeit-„Follow Up“ der PROWESS-Studie, Querschnittsstudie
Schlussfolgerung (Autoren)	Der Überlebensvorteil durch DAA war zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung vorhanden. Danach gab es zu den verschiedenen „Follow Up“-Zeitpunkten keinen statistischen Vorteil bezüglich des Überlebens in der Interventionsgruppe. Lediglich in der Subgruppe der Patienten mit schwerem Krankheitsbild (APACHE-Score \geq 25) zeigte sich ein signifikanter Vorteil in der medianen Überlebenszeit.
Interessenskonflikt	Dr. Angus Forschungsfinanzierung durch und Beratungstätigkeit für Eli Lilly, Dr. Helterbrand Aktienbesitzer und ehemaliger Angestellter von Eli Lilly; Dr. Ely Forschungsfinanzierung durch Eli Lilly; Mr. Ball Aktienbesitzer und Angestellter von Eli Lilly, Dr. Garg Angestellte von Eli Lilly, Dr. Bernard Forschungsfinanzierung Eli Lilly
Förderung	Eli Lilly

APACHE = Acute physiology and chronic health evaluation. DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe.
PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis.

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es, die Mortalität im Rahmen der PROWESS-Studie im Vergleich zwischen Interventions- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten Krankenhausentlassung, drei, sechs, zwölf Monate bzw. 2,5 Jahre nachzuerheben. Die PROWESS-Studie hatte als primären Endpunkt die 28-Tage-Mortalität erfasst. Die Überlebensrate bei Entlassung aus dem Krankenhaus betrug in der Interventions- 70 % und in der Kontrollgruppe 65 % (P = 0,03). Es gab allerdings keinen signifikanten Unterschied in der medianen Überlebenszeit zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (1113 vs. 846 Tage; P = 0,10) oder in den Überlebensraten zu den Zeitpunkten drei Monate (66 % vs. 62 %; P = 0,11), sechs Monate (62 % vs. 60 %; P = 0,44), ein Jahr (59 % vs. 57 %; P = 0,49) und 2,5 Jahre (53 % vs. 49 %; P = 0,21). In einer „Post Hoc“-Analyse zeigte sich, dass die Überlebensrate in der Subgruppe der Patienten mit einem APACHE-Score \geq 25 signifikant höher gegenüber der Kontrollgruppe während des verlängerten Beobachtungszeitraums war (drei, sechs und zwölf Monate, 2,5 Jahre). In der Subgruppe der Patienten mit einem Apache-II-Score < 25 bestanden zu den Zeitpunkten drei und sechs Monate sowie 2,5 Jahre keine signifikanten Unterschiede im Überleben,

allerdings war die Überlebensrate zum Zeitpunkt zwölf Monate in der Placebo- signifikant höher als in der Interventionsgruppe. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die verbesserte Überlebensrate durch DAA nur bis zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus anhält, danach war kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil durch DAA mehr nachweisbar.

Kommentar

Die Autoren gaben an, zum Zeitpunkt 28 Tage eine 100-%-„Response“-Rate zu haben. Für das „Follow Up“ wurden im Ergebnisteil die Resultate für die „Follow Up“-Zeitpunkte Krankenhausentlassung, drei Monate, sechs Monate, ein Jahr und 2,5 Jahre angegeben, die „Response“-Raten wurden allerdings nur für die Zeitpunkte 28 Tage, Krankenhausentlassung, drei Monate und ein Jahr genannt.

Eine höhere Anzahl an Patienten der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe war „Lost To Follow Up“ „post day 28“ (39 vs. 54). Hier ließ sich ein „Response“-Bias nicht ausschließen, d. h. die Patienten der Interventions- könnten ein unterschiedliches Outcome im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe haben und damit der „Loss to follow-up“ nicht zufällig erfolgt sein, sondern mit der Intervention zusammenhängen. Die Charakteristika der Patienten ohne „Follow Up“ unterschieden sich zum Teil erheblich, vor allem hinsichtlich Alter, Geschlecht, Präsenz von Grunderkrankungen, Prävalenz von Multiorganversagen und Infektionsherd. Die Unterschiede waren zwar statistisch nicht signifikant, dies war allerdings in Anbetracht der kleinen Anzahl an Patienten vermutlich eher auf eine zu geringe „Power“ zurückzuführen als auf tatsächlich nicht vorhandene Unterschiede. Es stellte sich daher die Frage, ob eine statistische Testung hier sinnvoll und nicht eher irreführend ist.

Die Auswertung der retrospektiven Erfassung erfolgte unter den Überlebenden nach Tag 28, dadurch bestand im Gegensatz zur prospektiv geplanten Hauptstudie keine „Intention-to-treat“-Analyse mehr.

Einschätzung

Es handelte sich um eine retrospektiv durchgeführte Nacherhebung über einen längeren Beobachtungszeitraum im Rahmen der PROWESS-Studie. Die Studie lieferte wichtige zusätzliche Erkenntnisse über die fehlende Persistenz des in der PROWESS-Studie beobachteten Überlebensvorteils durch DAA. Sie unterstrich allerdings, dass eine prospektiv angelegte Interventionsstudie mit einem längeren „Follow Up“ nach Therapie mit DAA dringend erforderlich wäre.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine eigene Bewertung, da retrospektives „Follow Up“ der PROWESS-Studie

5.5.2.1.2 Medizinische Effektivität bei schwerer Sepsis und kombiniertem Letalitätsrisiko – Subgruppenanalysen

Im Folgenden werden neun Arbeiten, davon sieben Artikel und zwei als „Abstract“, zu o. g. Fragestellung im Einzelnen dargestellt und bewertet.

Zur PROWESS-Studie lag eine Vielzahl an sowohl prospektiv als auch retrospektiv durchgeführten Subgruppenanalysen sowie Auswertungen zu sekundären Endpunkten vor. Tabelle 12 gibt eine Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen.

Tabelle 12: Subgruppenanalysen der PROWESS-Studie

Studientyp	RCT, multizentrisch
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	Phase-III-Studie
Studienzeitraum	Juli 1998 bis Juni 2000 (Einschluss der Patienten)
Indikation	Schwere Sepsis
Primärer Endpunkt	28-Tage-Mortalität
Hauptstudie	PROWESS (Bernard N Engl J Med 2001)
Subgruppenanalyse	Chirurgische Patienten (Barie Am J Surg 2004)
	Patienten mit Multiorganversagen (Dhainaut Int Care Med 2003)
	Patienten mit DIC vs. keine DIC (Dhainaut J Thromb Haemost 2004)
	Alter (< 65 / >= 65 Jahre), Geschlecht, Rasse, Region, Herzinsuffizienz, Tumor, COPD, Operation innerhalb der vorausgegangenen 30 Tage, Infektionsherd, Erreger (Ely Crit Care Med 2003)
	Alter (>= 75 Jahre) (Ely CID 2003)

Fortsetzung Tabelle 12: Subgruppenanalysen der PROWESS-Studie

Studientyp	RCT, multizentrisch
Subgruppenanalyse	Fortsetzung von Seite 40
	Patienten mit „community-acquired pneumonia“ (Laterre Crit Care Med 2005)
	Patienten mit Faktor-V-Leiden – kombiniert mit ENHANCE-Studie (Yan Crit Care Med 2004)
	Patienten unter Therapie mit Steroiden (Levy Crit Care Abstract 2005)
	Patienten mit adäquater Antibiotikatherapie (Maki ICAAC Abstract 2002)
Sekundäre Endpunkte	Krankenhausletalität (Laterre Crit Care Med 2004)
	SOFA-Score im Verlauf (Vincent Crit Care Med 2003)

COPD = Chronic obstructive pulmonary disease. DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). DIC = Disseminated intravascular coagulation. ENHANCE = Efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment.

Barie et al.⁶

Tabelle 13: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der chirurgischen Patienten (Barie 2004)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Phase-III-Studie, retrospektiv durchgeführte Subgruppenanalyse – Subgruppe chirurgische Patienten
Studienzeitraum	Juli 1998 bis Juni 2000 (Einschluss der Patienten)
Zentren	164 Zentren in elf Ländern
Indikation	Schwere Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	S.PROWESS-Hauptpublikation sowie hier operativer Eingriff innerhalb der letzten 30 Tage, aber länger als zwölf Stunden her
Ausschlusskriterien	S.PROWESS-Hauptpublikation
Intervention	DAA vs. Placebo
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primärer Endpunkt	28-Tage Letalität
Sekundäre Endpunkte	Krankenhausletalität
Randomisierung	1 : 1; Blockrandomisierung, stratifiziert nach Zentrum; zentrale Durchführung
Verblindung	Doppelt verblindet; verblindetes „Surgical Evaluation“-Komitee zur Untersuchung der Art und Zeitpunkt der Operation, Infektionsherd und Angemessenheit der Kontrolle des Infektionsherds
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Vergleich kategorialer und stetiger Variablen mit Pearson Chi-Quadrat-Test bzw. Varianzanalyse mit Therapie und chirurgischem Status als Haupteffekte; der Vergleich der Häufigkeit von Blutungen wurde mit Pearson Chi-Quadrat-Test und der Mortalität mit „logit relative risk“ untersucht.
Ergebnisse	
Patienten	Gesamt: n = 474, Intervention: n = 228, Placebo: n = 246
„Baseline“-Kriterien	Keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen
„Response“-Rate / Dropout	K. A.
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität: Intervention: 28 %, Kontrolle: 31 % Relatives Risiko: 0,90 (95 % KI 0,68 bis 1,18) Absolutes Risiko: 3,2
„Safety“	Blutungskomplikationen: Intervention: 3,5 %, Kontrolle: 1,6 % (nicht-signifikant) Infusionsperiode: Intervention: 3,1 %, Kontrolle: 0 % (P = 0,006)

Fortsetzung Tabelle 13: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der chirurgischen Patienten (Barie 2004)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Schlussfolgerung (Autoren)	Im Einklang mit den Ergebnissen der gesamten PROWESS-Studienpopulation hatte DAA ein günstiges Risiko-Nutzen-Verhältnis bei chirurgischen Patienten
Interessenskonflikt	K. A., s. Hautpublikation
Förderung	Eli Lilly

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Zusammenfassung

Es handelte sich hier um eine Subgruppenanalyse der PROWESS-Studie, bei der die Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo bei chirurgischen Patienten untersucht wurde. Insgesamt waren 28 % der Patienten aus der PROWESS-Studie chirurgische Patienten und hatten eine Operation innerhalb der vorausgegangenen 30 Tage. Im Vergleich zu den nicht-chirurgischen Patienten der PROWESS-Studie waren die chirurgischen Patienten signifikant älter, eher mechanisch ventiliert oder erhielten Vasopressoren. Außerdem hatten sie einen höheren IL-6-Spiegel, häufiger Zeichen einer hämatologischen Dysfunktion und niedrigere Protein-C-Aktivität bei „Baseline“. Ihr mittlerer Apache-II-Score war niedriger, alle weiteren Zeichen eines höheren Schweregrads der Sepsis allerdings ausgeprägter (metabolische Azidose, hämatologische oder renale Dysfunktion) als bei den nicht-chirurgischen Patienten. Bei chirurgischen Patienten waren intraabdominelle Infektionen wesentlich häufiger als bei nicht-chirurgischen, allerdings waren pulmonale Infektionen und Infektionen des Urogenitaltrakts seltener. Innerhalb der chirurgischen Patienten waren die „Baseline“-Kriterien zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ähnlich verteilt, allerdings hatten die Patienten der DAA- häufiger eine präoperative schwere Sepsis als die Patienten der Placebogruppe (57 % vs. 49 %, keine Testung auf Signifikanz). Die relative Risikoreduktion bei allen chirurgischen Patienten betrug 0,90 (95 % KI 0,68 bis 1,18) und war damit weder in der Gesamtgruppe der chirurgischen Patienten noch in einzelnen Untergruppen signifikant. Die Blutungsraten während der 28 Tage waren insgesamt in der Interventionsgruppe nicht-signifikant erhöht, allerdings bestand eine signifikante Erhöhung während der Infusion, analog der gesamten PROWESS-Studienpopulation. Die Autoren zogen den Schluss, dass die Therapie mit DAA in der Subgruppe der chirurgischen Patienten ein ähnlich günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis zeigte wie in der gesamten PROWESS-Studienpopulation.

Kommentar

Die Schlussfolgerung der Autoren ließ sich nicht nachvollziehen. In der Subgruppe der chirurgischen Patienten war der Unterschied in der 28-Mortalität zwischen Interventions- und Kontrollgruppe statistisch nicht-signifikant. Während der Unterschied im Auftreten von Blutungen innerhalb der 28 Tage nicht-signifikant war, gab es einen signifikanten Unterschied im Auftreten von Blutungen während der Infusion zu Ungunsten der Interventionsgruppe.

Eine wesentliche Limitation der vorliegenden Publikation war, dass es sich um eine retrospektive Subgruppenanalyse handelte. Es gab keine A-priori-Berechnung der Fallzahl. Teilweise fehlte die Angabe von Signifikanz und / oder Konfidenzintervalls (z. B. absolutes Risiko).

Nicht klar war ebenfalls, wieso der APACHE-II-Score zwar insgesamt bei den chirurgischen Patienten niedriger als bei der gesamten PROWESS-Population war, während alle übrigen Zeichen eines höheren Schweregrads bei den chirurgischen Patienten häufiger waren.

Einschätzung

Es handelte sich um eine retrospektiv durchgeführte Subgruppenanalyse der PROWESS-Studie, die aufgrund der fehlenden Fallzahlberechnung wenig aussagekräftig war. Die Schlussfolgerungen der Autoren zu Effektivität und „Safety“ von DAA bei chirurgischen Patienten ließen sich nicht nachvollziehen.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine eigene Bewertung, da Subgruppenanalyse der PROWESS-Studie

Dhainaut et al.²¹

Tabelle 14: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der Patienten mit MOV (Dhainaut 2003)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Phase-III-Studie – Subgruppe Patienten mit MOV
Studienzeitraum	Juli 1998 bis Juni 2000 (Einschluss der Patienten)
Zentren	164 Zentren in elf Ländern
Indikation	Schwere Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	S. PROWESS-Hauptpublikation, hier Patienten mit MOV
Ausschlusskriterien	S. PROWESS-Hauptpublikation
Intervention	DAA vs. Placebo
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität
Sekundäre Endpunkte	Krankenhausletalität
Randomisierung	1 : 1; Blockrandomisierung, stratifiziert nach Zentrum; zentrale Durchführung
Verblindung	Doppelt verblindet
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Vergleich der Überlebenskurven mit Cox-Regression, Berechnung der Mortalitätsraten und 95 % KI zur Berechnung des relativen Risikos, logistische Regression zum Vergleich der Mortalitätsraten unter Adjustierung für „Baseline“-Unterschiede, Vergleich zwischen Patienten mit und ohne MOV mithilfe des Chi-Quadrat-Test für kategorielle und des Wilcoxon-Test für stetige Variablen
Ergebnisse	
Patienten	Gesamt: n = 1271, Intervention: n = 634, Placebo: n = 637, 75 % der PROWESS-Studienpopulation mit MOV
„Baseline“-Kriterien	Keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität: Intervention: 27 %, Kontrolle: 34 % (P = 0,006) Relatives Risiko: 0,78 (95 % KI 0,66 bis 0,92) Absolute Risikoreduktion bei Versagen von 2, 3, oder ≥ 4 Organen: 5,3 %, 8,2 %, 10,6 %
„Safety“	Schwere Blutungen: Intervention: 3,8 %, Kontrolle: 2,4 % (OR 1,63; 95 % KI 0,85 bis 3,14)
Schlussfolgerung (Autoren)	Die Therapie mit DAA reduzierte die 28-Tage-Letalität signifikant im Vergleich zu Placebo. Allerdings könnte die Therapie mit einer erhöhten Rate an Blutungen einhergehen. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis schien jedoch günstig zu sein.
Interessenskonflikt	Dres. Dhainaut, Laterre, Bernard und Vincent Beratungstätigkeit für Eli Lilly, Dres. Janes, Basson und Utterbeck Angestellte und Aktieninhaber von Eli Lilly
Förderung	Eli Lilly

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe. MOV = Multiorganversagen. OR = Odds Ratio. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Zusammenfassung

Es handelte sich hier um eine Subgruppenanalyse der PROWESS-Studie, bei der die Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Multiorganversagen (MOV) untersucht wurde. Insgesamt hatten 75 % der Patienten aus der PROWESS-Studie ein MOV, 25 % hatten ein Versagen eines Organsystems. Im Vergleich zu den Patienten mit Versagen eines Organsystems waren die Patienten mit MOV signifikant älter, hatten einen höheren APACHE-II-Score, häufiger eine COPD, eine vorausgegangene Operation, wurden häufiger mechanisch ventiliert, hatten öfter einen Schock und bekamen häufiger Vasopressoren. Sie hatten ebenfalls häufiger eine offene disseminierte intravasale Gerinnungsstörung (DIC), sie hatten einen höheren D-Dimer- und IL-6-Spiegel sowie eine geringere Protein-C-Aktivität. Patienten mit MOV hatten häufiger intraabdominelle Infektionen oder eine Bakteriämie als Patienten mit Versagen eines Organsystems. Innerhalb der Patienten mit MOV waren die „Baseline“-Kriterien zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ähnlich verteilt. Die relative

Risikoreduktion bei Patienten mit MOV betrug 0,78 (95 % KI 0,66 bis 0,92) und war damit signifikant. Die Blutungsraten während der 28 Tage waren insgesamt in der Interventionsgruppe nicht-signifikant erhöht. Die Autoren folgerten, dass die Therapie mit DAA in der Subgruppe der Patienten mit MOV ein ähnlich günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis zeigte wie in der gesamten PROWESS-Studienpopulation. Allerdings könnte die erhöhte Blutungsrate klinisch relevant sein.

Kommentar

Eine wesentliche Limitation der Subgruppenanalyse war die fehlende Fallzahlberechnung. Es wurden zudem innerhalb der Subgruppe der Patienten mit MOV zahlreiche weitere Untergruppenanalysen (nach Zahl der versagenden Organsysteme, APACHE-II-Score, Alter, Geschlecht, Heparin bei „Baseline“, Steroiden bei „Baseline“ etc.) durchgeführt, in denen die Fallzahl dann erneut abnahm. Auch erfolgte damit ein multiples Testen, für das nicht adjustiert wurde. Es wurde zwar kein statistisches signifikant erhöhtes Blutungsrisiko festgestellt, allerdings ist auch hier das Fallzahlproblem zu vermerken.

Einschätzung

Es handelte sich um eine Subgruppenanalyse von Patienten mit MOV der PROWESS-Studie mit zahlreichen weiteren Untergruppenanalysen, die aufgrund der fehlenden Fallzahlberechnung wenig aussagekräftig waren. In der Untergruppe der Patienten mit MOV schien die Therapie mit DAA zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität zu führen.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine eigene Bewertung, da Subgruppenanalyse der PROWESS-Studie.

Dhainaut et al.²²

Tabelle 15: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der Patienten mit DIC, (Dhainaut 2004)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Phase-III-Studie – Subgruppe Patienten mit DIC
Studienzeitraum	Juli 1998 bis Juni 2000 (Einschluss der Patienten)
Zentren	164 Zentren in elf Ländern
Indikation	Schwere Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	S. PROWESS-Hauptpublikation, hier Patienten mit DIC
Ausschlusskriterien	S. PROWESS-Hauptpublikation
Intervention	DAA vs. Placebo
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität
Sekundäre Endpunkte	Krankenhausletalität
Randomisierung	1 : 1; Blockrandomisierung, stratifiziert nach Zentrum; zentrale Durchführung
Verblindung	Doppelt verblindet
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Chi-Quadrat- und Wilcoxon-Test für den Vergleich der „Baseline“-Kriterien von Patienten mit und ohne DIC; Vergleich der Mortalitätsraten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe

Fortsetzung Tabelle 15: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der Patienten mit DIC, (Dhainaut 2004)

Ergebnisse	
Patienten	Gesamt: n = 454, Intervention: n = 233, Placebo: n = 221
„Baseline“-Kriterien	Keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität: Intervention: 31 %, Kontrolle: 43 % RR: 0,71 (95 % KI 0,55 bis 0,91) Relative Risikoreduktion: 29,1 % Absolute Risikoreduktion: 12,5 %
„Safety“	Schwere Blutungen: Intervention: 4,7 %, Kontrolle: 2,7 % (RR 1,74; 95 % KI 0,65 bis 4,62)
Schlussfolgerung (Autoren)	Patienten mit DIC scheinen unter der Therapie mit DAA ein günstiges Risiko (Blutungen)-Nutzen (verbessertes Überleben und geringeres Thromboserate)-Verhältnis zu haben.
Interessenskonflikt	Dres. Dhainaut Beratungstätigkeit für Eli Lilly, Dr. Levi Vortragshonorare durch Eli Lilly, Dres. Yan, Joyce, Basson, Brandt und Sundin Angestellte und Aktieninhaber von Eli Lilly
Förderung	Eli Lilly

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). DIC = Disseminated intravascular coagulation. K. A. = Keine Angabe.
PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RR = Relatives Risiko. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Zusammenfassung

Es handelte sich hier um eine Subgruppenanalyse der PROWESS-Studie, bei der die Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit DIC untersucht wurde. Insgesamt hatten 29 % der Patienten aus der PROWESS-Studie eine DIC (454 / 1568; bei 122 Patienten konnte der DIC-Status nicht bestimmt werden). Im Vergleich zu den Patienten ohne DIC waren Patienten mit DIC signifikant häufiger Nichtkaukasier, kamen von chirurgischen Intensivstationen und hatten eine geringere Komorbidität. Sie hatten einen höheren Schweregrad der Erkrankung, gemessen am APACHE-II-Score, an der Zahl der versagenden Organe und dem SOFA-Score. Definitionsgemäß hatten Patienten mit DIC eine schwerer ausgeprägte Koagulopathie als Patienten ohne DIC. Unter den Patienten mit DIC waren die „Baseline“-Kriterien zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ähnlich verteilt Die relative Risikoreduktion bei Patienten mit DIC betrug 0,71 (95 % KI 0,55 bis 0,91) und war damit signifikant. Die Blutungsraten während der 28 Tage waren insgesamt in der Interventionsgruppe nicht-signifikant erhöht. Die (relative) Risikoreduktion durch DAA war bei Patienten mit DIC nicht-signifikant höher als bei Patienten ohne DIC. Die Autoren folgerten, dass die Therapie mit DAA in der Subgruppe der Patienten mit DIC zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität führte, allerdings mit einem nicht-signifikant erhöhtem Blutungsrisiko einherging.

Kommentar

Eine wesentliche Limitation der Subgruppenanalyse war die fehlende Fallzahlberechnung. Auch in Bezug auf die zwar erhöhte Blutungsrate in der Interventions-, die allerdings nicht-signifikant gegenüber der Kontrollgruppe war, spielte die relativ kleine Fallzahl in der Subgruppe eine Rolle. Ansonsten s. Kommentar zur PROWESS-Hauptpublikation.

Einschätzung

Es handelte sich um eine Subgruppenanalyse von Patienten mit DIC der PROWESS-Studie mit fehlender Fallzahlberechnung. Es fehlte die Angabe der Konfidenzintervalle bei der relativen und absoluten Risikoreduktion. In der Untergruppe der Patienten mit DIC schien die Therapie mit DAA zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität zu führen.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine eigene Bewertung, da Subgruppenanalyse der PROWESS-Studie.

Ely et al.²⁸

Tabelle 16: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in klinisch wichtigen Subgruppen bei Patienten mit schwerer Sepsis (Ely 2003)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Phase-III-Studie
Studienzeitraum	Juli 1998 bis Juni 2000 (Einschluss der Patienten)
Zentren	164 Zentren in elf Ländern
Indikation	Schwere Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	S. PROWESS-Hauptpublikation
Untergruppen	Alter (< / ≥ 65 Jahre), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Region, Herzinsuffizienz, Tumorerkrankung, chronische obstruktive Lungenerkrankung, vorausgegangene Operation, Infektionsherd, Erreger, DIC, Protein-C-Mangel, Quickwert, partielle Thromboplastinzeit, Thrombozyten, Interleukin 6-Spiegel, mechanische Ventilation, Einsatz von Vasopressoren, Zahl der versagenden Organsysteme, APACHE-II-Score, SOFA-Wert
Ausschlusskriterien	S. PROWESS-Hauptpublikation
Intervention	DAA vs. Placebo
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität
Sekundäre Endpunkte	Krankenhausletalität
Randomisierung	1 : 1; Blockrandomisierung, stratifiziert nach Zentrum; zentrale Durchführung
Verblindung	Doppelt verblindet
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Grafische Darstellung des relativen Risikos in den genannten Subgruppen.
Ergebnisse	
Patienten	Zahlen in Interventions- und Placebogruppe variierten je nach Subgruppe.
„Baseline“-Kriterien	K. A.
Primärer Endpunkt	Grafische Darstellung des relativen Risikos, in den 28 Tagen zu versterben; k. A. des relativen Risikos in Zahlen sowie der dazugehörigen KI Nach <u>grafischer Darstellung</u> war 28-Tage-Mortalität in folgenden Subgruppen in der Interventionsgruppe <u>signifikant gesenkt</u> (d. h. die 1 wird beim relativen Risiko graphisch mit dem KI nicht überschritten): < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre, Männer, Kaukasier, Region USA / Kanada, keine Herzinsuffizienz, Tumorerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, keine vorausgegangene Operation, Infektionsherd Lunge, Erreger grampositiv, DIC, Protein-C-Mangel, Prothrombinzeit > 14,5 bis 100 s, partielle Thromboplastinzeit > 37 bis 74 s, Thrombozyten < 140000 / µl, Interleukin 6-Spiegel ≥ 1000 pg / mL, mechanische Ventilation, Vasopressoren nicht erkennbar, 3. und 4. Apache-II-Score Quartile 25-29 und 30-53, 4. SOFA-Quartile > 11, höheres „Baseline“-Mortalitätsrisiko (nicht gut lesbar, entweder 60 % bis 100 % oder 80 % bis 100 %) Nach <u>grafischer Darstellung nicht-signifikant gesenkt</u> : Frauen, Nichtkaukasier, Region Europa und sonstige, Herzinsuffizienz, keine Tumorerkrankung, keine chronisch obstruktive Lungenerkrankung, vorausgegangene Operation, Infektionsherd intraabdominell, Harnwegsinfekt und sonstige, Erreger gramnegativ, gemischt oder kein Mikroorganismus, keine DIC, kein Protein-C-Mangel, Prothrombinzeit ≤ 14,5 s, partielle Thromboplastinzeit ≤ 37 s und > 74 bis 100 s, Thrombozytenzahl ≥ 140000 / µl, Interleukin-6-Spiegel < 1000 pg / mL, keine mechanische Ventilation, keine Vasopressoren, Zahl der versagenden Organe 1 bis 5, 1. und 2. APACHE-II-Score Quartile 3-19 und 20-24, 1-3 SOFA-Score-Quartile 0-7, 8-9 und 10-11, geringeres „Baseline“-Mortalitätsrisiko (nicht gut lesbar, entweder 0 % bis 60 % oder 0 % bis 80 %)
„Safety“	Über alle Subgruppen rangierte das Blutungsrisiko von 0,65 bis 1,86; eine detaillierte Auflistung der relativen Risiken oder eine grafische Darstellung in den einzelnen Subgruppen lag nicht vor; Angabe von acht Fällen mehr an Blutungen in der DAA-Gruppe bei Patienten in der niedrigsten APACHE-II-Score-Quartile
Schlussfolgerung (Autoren)	DAA war bei Patienten mit schwerer Sepsis mit einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Placebo assoziiert ist. Der Überlebensvorteil erhöhte sich tendenziell mit zunehmendem Mortalitätsrisiko bei „Baseline“. Das absolute Risiko einer Blutung stieg nicht mit zunehmendem Ausgangsmortalitätsrisiko an.
Interessenskonflikt	Dres. Ely, Laterre, Angus, Dhainaut, Vincent und Bernard Forschungsförderung und Honorare für Beratungstätigkeit durch Eli Lilly, Dres. Levy, Macias und Helterbrand Angestellte und Aktieninhaber von Eli Lilly
Förderung	Eli Lilly

APACHE = Acute physiology and chronic health evaluation. DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). DIC = Disseminated intravascular coagulation, disseminierte intravasale Gerinnung. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Zusammenfassung

Es handelte sich hier um Subgruppenanalysen der PROWESS-Studie, bei der die Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis untersucht wurde. Dabei ging es um folgende Subgruppen: Alter ($< / \geq 65$ Jahre), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Region, Herzinsuffizienz, Tumorerkrankung, COPD, vorausgegangene Operation, Infektionsherd, Erregerart, DIC, Protein-C-Mangel, Quickwert, partielle Thromboplastinzeit, Thrombozyten, IL-6-Spiegel, mechanische Ventilation, Einsatz von Vasopressoren, Zahl der versagenden Organsysteme, APACHE-II-Score in Quartilen und SOFA-Score in Quartilen. Die 28-Tage-Mortalität war in allen Subgruppen in der Interventions- absolut geringer als in der Placebogruppe, allerdings war der Unterschied in etlichen Subgruppen nicht-signifikant (s. o.). Gleichzeitig wurde bei den Patienten der Placebogruppe ein Risikoprädiktorenmodell entwickelt, das die folgenden Variablen als Prädiktoren der 28-Tage-Mortalität ergab: APACHE-II-Score, Alter, IL-6-Spiegel, Funktionalität, Komorbidität und das Vorliegen einer Urosepsis (ja / nein). Es zeigte sich in allen Risikostrata eine ähnliche Reduktion des relativen Risikos, allerdings unterschied sich die Reduktion des absoluten Risikos nach initialem Risiko, d. h. mit zunehmendem initialem Risiko stieg die Reduktion des absoluten Risikos an. Hinsichtlich des unter DAA nicht-signifikant erhöhten Risikos einer Blutung zeigte sich keine Variation im absoluten Risiko über die einzelnen Risikostrata. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis mit einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Placebo assoziiert war. Der Überlebensvorteil erhöhte sich tendenziell mit zunehmendem Mortalitätsrisiko bei „Baseline“. Das absolute Risiko einer Blutung erhöhte sich nicht mit zunehmendem Ausgangsmortalitätsrisiko.

Kommentar

Es handelte sich bei der vorliegenden Publikation um die Auswertung zahlreicher Subgruppen. Die Autoren diskutierten auch die wesentlichen damit zusammenhängenden Probleme, d. h. die fehlende Fallzahlberechnung mit damit zu geringer „Power“ in den Subgruppen, die erhöhte Varianz und durch multiples Testen das vermehrte Auftreten von Zufallsergebnissen. Allerdings zogen sie keine weitere Konsequenz hinsichtlich ihrer Schlussfolgerung daraus. Außerdem handelte es sich in weiten Teilen bei der vorliegenden Publikation um eine Doppelveröffentlichung zu anderen Veröffentlichungen der PROWESS-Gruppe, mit allerdings zum Teil anderen Grenzwerten, z. B. beim Alter hier $< / \geq 65$ Jahre, in zweiter Publikation $< / \geq 75$ Jahre. Zu folgenden Subgruppen lagen andere Veröffentlichungen vor: Vorliegen einer DIC (mit anderer Einteilung der DIC), Zahl der versagenden Organsysteme (ein Organ vs. Multiorganversagen in zweiter Publikation), SOFA-Score und vorausgegangener Operation (ja / nein).

Es erfolgt lediglich die grafische Darstellung der Ergebnisse ohne Angabe des genauen relativen Risikos und der zugehörigen KI. Hier wäre in den Grafiken die Angabe des relativen Risikos der KI hinter der Angabe der absoluten Mortalität in Interventions- und Kontrollgruppe möglich gewesen. Die Autoren schrieben, dass die Mortalitätsraten in allen Subgruppen in der Interventions- geringer als in der Kontrollgruppe waren. Dies betraf allerdings lediglich die absoluten Prozentzahlen, bei Interpretation der grafischen Darstellung waren die Mortalitätsraten in zahlreichen Subgruppen in der Interventions- nicht-signifikant niedriger als in der Placebogruppe (s. o. Auflistung der nicht-signifikant unterschiedlichen Risiken). In den wenigen Subgruppen, bei denen relatives Risiko und KI im Text angegeben waren, wie z. B. bei Patienten mit Versagen solitär der respiratorischen Funktion (relatives Risiko 0,76; 95 % KI 0,46 bis 1,25) oder solitär der kardiovaskulären Funktion (relatives Risiko 0,88; 95 % KI 0,37 bis 2,96) wurden auch nicht-signifikant unterschiedliche Ergebnisse als Reduktion des relativen Risikos beschrieben.

In isolierten Subgruppen zeigte sich eine nicht-signifikante Erhöhung der Mortalität unter DAA im Vergleich zu Placebo. Dies betraf die Subgruppe der Patienten mit solitärer renaler Dysfunktion, metabolischer Azidose und Versagen des hämatologischen Organsystems zusammengefasst (33 % vs. 19 %; RR 1,80, 95 % KI 0,72 bis 4,50). Hier wären weiterführende Studien dringend erforderlich.

Die Subgruppenanalysen wurden als prospektiv festgelegte Subgruppenanalysen beschrieben. In der Arbeit von Barie et al. hingegen wurde die Untersuchung der Subgruppe der chirurgischen Patienten als retrospektiv festgelegt bezeichnet. Dies erweckte Zweifel an der prospektiven Festlegung der übrigen Subgruppen.

Ein weiterer Kritikpunkt war, dass in der gleichen Arbeit ein nicht-validiertes Prädiktormodell entwickelt und eingesetzt wurde. Das Prädiktorenmodell für das Mortalitätsrisiko (Variablen: APACHE-II-Score,

Alter, log IL-6, Funktionalität, Komorbidität, Urosepsis vs. keine Urosepsis) im Verlauf der 28 Tage wurde im Placeboarm der PROWESS ermittelt und dann für die Risikoprädiktion der gesamten Studie verwendet. Ebenfalls war nicht klar, in welcher Form die Funktionalität ermittelt wurde, ebenso fehlte die Angabe über die Zusammensetzung der Variable Komorbidität.

Einschätzung

Es erfolgte eine Analyse zahlreicher Subgruppen in der PROWESS-Studie mit fehlenden Fallzahlberechnungen. Es fehlten die Angabe von RR und KI bei den meisten Subgruppenanalysen. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass DAA in fast allen Subgruppen mit einer Reduktion der Mortalität assoziiert war, ließ sich bei Betrachtung der grafischen Darstellung mit fehlender Signifikanz für etliche Subgruppen nicht nachvollziehen.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine eigene Bewertung, da Subgruppenanalysen der PROWESS-Studie.

Ely et al.²⁷

Tabelle 17: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der Patienten ≥ 75 Jahre (Ely 2003)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Phase-III-Studie – Subgruppe: Patienten ≥ 75 Jahre
Studienzeitraum	Juli 1998 bis Juni 2000 (Einschluss der Patienten)
Zentren	164 Zentren in elf Ländern
Indikation	Schwere Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	S. PROWESS-Hauptpublikation; hier Patienten ≥ 75 Jahre
Ausschlusskriterien	S. PROWESS-Hauptpublikation
Intervention	DAA vs. Placebo
Dosierung	DAA 24 μg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität
Sekundäre Endpunkte	Krankenhausletalität; Tage ohne Vasopressoren, Ventilation, Intensivstation, Krankenhaus Funktionalität (Activities of Daily Living) TISS-28 Zwei-Jahres Mortalität
Randomisierung	1 : 1; Blockrandomisierung, stratifiziert nach Zentrum; zentrale Durchführung
Verblindung	Doppelt verblindet
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Vergleich der Gesamt-, 28-Tage- und Krankenhausmortalität mithilfe des Pearson Chi-Quadrat-Test und Berechnung des relativen Risikos mit KI, Überlebenskurven wurden mit dem „log rank“-Test verglichen etc.
Ergebnisse	
Patienten	Gesamt: n = 386, Intervention: n = 205, Placebo: n = 181
„Baseline“-Kriterien	Absolute Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich Funktionalität, Anteil an Patienten, die von zu Hause kamen und Anteil der Patienten unter Vasopressorentherapie
„Response“-Rate / Dropout	„Response“-Rate nach zwei Jahren: 97 %
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität: Intervention: 34 %, Kontrolle: 49 % Relative Risikoreduktion durch Intervention: 15,5 % (P = 0,002) Absolute Risikoreduktion durch Intervention: 15,6 % (P = 0,002)
„Safety“	Schwere Blutungen: Intervention: 3,9 %, Kontrolle: 2,2 % (P= 0,34)
Schlussfolgerung (Autoren)	Ältere Patienten mit schwerer Sepsis hatten bessere Kurz- und Langzeitüberlebensraten, wenn sie mit DAA im Vergleich zu Placebo therapiert wurden. Es bestand allerdings ein erhöhtes Blutungsrisiko, das altersunabhängig ist.
Interessenskonflikt	K. A., s. Hauptpublikation
Förderung	Eli Lilly

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. TISS = Therapeutic Intervention Scoringssystem.

Zusammenfassung

Es handelte sich hier um eine Subgruppenanalyse der PROWESS-Studie, bei der die Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) untersucht wurde. Insgesamt waren 23 % der Patienten aus der PROWESS-Studie mindestens 75 Jahre alt. Die älteren Patienten zeigten im Vergleich zu den Patienten unter 75 Jahren erwartungsgemäß eine höhere Prävalenz von Hypertonie, Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, COPD und vorausgegangenen Operationen. Auch hatten sie einen höheren mittleren APACHE-II-Score als jüngere Patienten. Innerhalb der Patienten ≥ 75 Jahre waren die „Baseline“-Kriterien zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ähnlich verteilt. Die relative Risikoreduktion der 28-Tage-Mortalität in der Interventionsgruppe betrug bei älteren Patienten 15,5 % (34 % vs. 49 %; $P = 0,002$). Bezüglich des sekundären Endpunkts Krankenhausmortalität ergab sich eine relative Risikoreduktion bei älteren Patienten von 16 % (37 % vs. 53 %; $P = 0,002$). Ebenso zeigte sich in der Interventionsgruppe ein signifikanter Anstieg der mittleren Anzahl an Tagen ohne erforderliche Vasopressorentherapie (3,1 Tage; $P = 0,006$), an Tagen ohne erforderliche mechanische Ventilation (3,7 Tage; $P = 0,001$), an Tagen ohne erforderliche Therapie auf einer Intensivstation (3,0 Tage; $P = 0,004$) und an krankenhaushausfreien Tagen (1,9 Tage; $P = 0,008$). Die TISS-28-Werte, der prozentuale Anteil an nach Hause entlassenen Patienten und die Funktionalität unterschieden sich allerdings nicht-signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die Blutungsrate war während der 28 Tage insgesamt in der Interventionsgruppe nicht-signifikant erhöht, allerdings zeigte sich eine signifikante Reduktion thrombotischer Ereignisse in der DAA-Gruppe im Vergleich zu Placebo (2 vs. 9; $P = 0,019$). Bei Patienten, die die 28 Tage der PROWESS überlebt hatten, zeigten sich im Zwei-Jahres-„Follow Up“ signifikant höhere Überlebensraten in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe ($P = 0,02$). Die Autoren folgerten, dass ältere Patienten unter Therapie mit DAA im Vergleich zu Placebo verbesserte Überlebensraten hatten. Die Anzahl der Blutungen war bei älteren Patienten nicht statistisch signifikant erhöht.

Kommentar

Eine wesentliche Limitation der Subgruppenanalyse war die fehlende Fallzahlberechnung. Die Patienten in der Interventions- und Placebogruppe unterschieden sich hinsichtlich ihrer „Baseline“-Charakteristika. Auch in Bezug auf die zwar erhöhte Blutungsrate in der Interventions-, die allerdings nicht-signifikant gegenüber der Kontrollgruppe war, spielte die relativ kleine Fallzahl in der Subgruppe eine Rolle. Ansonsten s. auch Kommentar zur PROWESS-Hauptpublikation. Eine detaillierte Darstellung der Funktionalität (Activities of Daily Living) wäre hilfreich gewesen, auch über den Zeitraum 28 Tage hinaus.

Einschätzung der Studie

Es handelte sich um eine Subgruppenanalyse von älteren Patienten (≥ 75 Jahre) der PROWESS-Studie mit unterschiedlicher Verteilung der „Baseline“-Charakteristika zwischen Interventions- und Placebogruppe. In der Untergruppe der älteren Patienten schien die Therapie mit DAA zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität und zur Verbesserung weiterer Morbiditäts-, Funktionalitäts- und Versorgungsparameter zu führen. Im Gegensatz zur Gesamtpublikation blieb der Überlebensvorteil bei älteren Patienten auch über einen Verlauf von zwei Jahren signifikant (s. Publikation von Angus et al., Langzeit-„Follow Up“).

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine eigene Bewertung, da Subgruppenanalyse der PROWESS-Studie.

Laterre et al.⁴³

Tabelle 18: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der Patienten mit CAP (Laterre 2005)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Phase-III-Studie – Subgruppe: Patienten mit CAP, retrospektiv
Studienzeitraum	Juli 1998 bis Juni 2000 (Einschluss der Patienten)
Zentren	164 Zentren in elf Ländern
Indikation	Schwere Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	S. PROWESS-Hauptpublikation, hier Patienten mit CAP, d. h. Lunge als primärer Infektionsherd, nicht institutionalisiert und Infektionsdauer nicht mehr als vier Tage

Fortsetzung Tabelle 18: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der Patienten mit CAP (Laterre 2005)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Methodik	Fortsetzung von Seite 49
Ausschlusskriterien	S. PROWESS-Hauptpublikation
Intervention	DAA vs. Placebo
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität
Sekundäre Endpunkte	Krankenhausletalität 90-Tage-Letalität
Randomisierung	1 : 1; Blockrandomisierung, stratifiziert nach Zentrum; zentrale Durchführung
Verblindung	Doppelt verblindet
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Deskriptive Statistik, Kaplan-Meier für Überlebenskurven, relatives Risiko unter Adjustierung für „Baseline“-Variable mit Cochran-Mantel-Haenszel Methode, Varianzanalyse für Dauer Aufenthalt Intensivstation
Ergebnisse	
Patienten	Gesamt: n = 602, Intervention: n = 324, Placebo: n = 278
„Baseline“-Kriterien	„Baseline“-Kriterien ähnlich in den beiden Gruppen; absolut allerdings höherer Prozentsatz an Patienten mit kardiovaskulärer und pulmonaler Dysfunktion, Vasopressorentherapie, mechanischer Ventilation, mit Grunderkrankungen oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
„Response“-Rate / Dropout	K. A.
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität: Intervention: 23 %, Kontrolle: 31 % Relatives Risiko durch Intervention : 0,72 (95 % KI 0,55 bis 0,94) Absolute Risikoreduktion durch Intervention: 9 %
„Safety“	K. A.
Schlussfolgerung (Autoren)	Bei Patienten mit schwerer Sepsis und CAP verbesserte die Therapie mit DAA im Vergleich zu Placebo das Überleben.
Interessenskonflikt	Dr. Laterre, Dr. Garber, Dr. Sollet und Dr. Dhainaut Beratertätigkeit für Eli Lilly bzw. Lilly Canada, Dr. Levy, Ms. Bates und Dr. Yan Aktienbesitzer und Angestellte von Eli Lilly, Dr. Wunderink Beratertätigkeit für und Forschungsförderung durch Eli Lilly
Förderung	Eli Lilly

CAP = „Community-acquired“ Pneumonie. DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Zusammenfassung

Es handelte sich hier um eine retrospektive Subgruppenanalyse der PROWESS-Studie, bei der die Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit „community-acquired“ Pneumonie (CAP) untersucht wurde. Insgesamt hatten 36 % der Patienten aus der PROWESS-Studie eine CAP. Mehr als die Hälfte der Patienten mit CAP (53 %) hatte ein hohes Mortalitätsrisiko (APACHE-II-Score ≥ 25). Unter den Patienten mit CAP waren die „Baseline“-Kriterien zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ähnlich verteilt, allerdings gab es absolut einen höheren Anteil an Patienten mit kardiovaskulärer und pulmonaler Dysfunktion, Vasopressorentherapie, mechanischer Ventilation, mit Grunderkrankungen oder mit COPD in der Placebogruppe. Das relative Risiko der 28-Tage-Mortalität betrug in der Interventions- im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit CAP 0,72 (95 % KI 0,55 bis 0,94; Mortalität 31 % vs. 23 %). Die absolute Risikoreduktion betrug 9 %. Bezüglich des sekundären Endpunkts Mortalität bei Krankenhausentlassung war das relative Risiko 0,76 (95 % KI 0,60 bis 0,97; Mortalität 35 % vs. 27 %), die absolute Risikoreduktion betrug 8 %. Bezüglich des sekundären Endpunkts 90-Tage-Mortalität war das absolute Risiko 0,86 (95 % KI 0,69 bis 1,07; Mortalität 40 % vs. 34 %), die absolute Risikoreduktion betrug 6 %. Bei Subgruppenanalysen innerhalb der Gruppe der Patienten mit CAP ergaben sich nur in der Gruppe der Patienten mit einem APACHE-II-Score ≥ 25 , Patienten mit mechanischer Ventilation und Patienten mit einem Pneumonia Severity Index (PSI) Score ≥ 4 ein signifikantes relatives Risiko der Mortalität zum Zeitpunkt 28 Tage. Bezüglich der

Mortalität bei Krankenhausentlassung und nach 90 Tagen war das relative Risiko in keiner der untersuchten Subgruppen der CAP-Patienten signifikant reduziert. Hinsichtlich der Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation unterschieden sich Interventions- und Kontrollgruppe bei Patienten mit CAP nicht-signifikant (zehn vs. elf Tage; $P = 0,77$). Hinsichtlich des Auftretens von Blutungen schrieben die Autoren, dass das „Safety“-Profil der Patienten mit CAP ähnlich dem der gesamten PROWESS-Population wäre, gaben aber keine genauen Zahlen an. Die Autoren folgerten, dass in der Subgruppe der Patienten mit schwerer Sepsis und CAP das Überleben durch die Therapie mit DAA im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert wurde.

Kommentar

Eine wesentliche Limitation der Subgruppenanalyse war die fehlende Fallzahlberechnung, auch war die korrekte Randomisierung innerhalb der Subgruppe nicht gewährleistet und damit die Gefahr einer ungleichen Verteilung möglicher Confounder gegeben. Die Patienten in der Interventions- und Placebogruppe unterschieden sich teilweise hinsichtlich ihrer „Baseline“-Charakteristika (s. o.).

Im Ergebnisteil der Publikation schrieben die Autoren, dass sich der Überlebens-„Benefit“ in der DAA-Gruppe gegenüber Placebo, der zum Zeitpunkt 28 Tage bestand, auch im 90-Tage-„Follow Up“ zeigen würde. Allerdings war das relative Risiko in der 90-Tage-Mortalität zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nicht-signifikant unterschiedlich. Bei den Überlebenskurven ist der p-Wert nicht abgelesen, d. h. die Schlussfolgerung der Autoren ließ sich nicht nachvollziehen.

Die Definition der Fälle, d. h. der Patienten mit CAP, erfolgte post hoc. Dadurch lagen einige der Kriterien, die zur Definition einer CAP nach den Empfehlungen der Fachgesellschaft erforderlich waren, nicht vor. Vor allem konnte mit der in der PROWESS-Studie verwendeten Definition nicht ausgeschlossen werden, dass sich schnell entwickelnde Infektionen auf der Basis einer Aspiration doch in die Subgruppe eingeschlossen wurden und damit eine Überschätzung des prozentualen Anteils der Patienten mit CAP erfolgte. Außerdem war der Anteil an Patienten, die einen positiven Erregernachweis in der Blutkultur hatten, im Vergleich zu den sonst dazu publizierten Daten hoch (50 bis 70 % vs. 25 bis 30 %). Eine Selektion einer schwerer erkrankten Population in der PROWESS-Studie ließ sich nicht ausschließen, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkte. Auch fand sich bei den Patienten mit CAP ein anderes Erregerspektrum als in der Literatur beschrieben. So war z. B. der Anteil der Infektionen mit Legionellen geringer. Evtl. wurde der Anteil der Patienten in der PROWESS unterdiagnostiziert, da für die Testung ein spezifisches Medium erforderlich war und in der PROWESS-Studie keine Antigentestung im Urin bzw. eine serologische Testung gefordert war. Möglicherweise verbergen sich bei den Pneumonien mit nicht-bekanntem Erreger häufiger Infektionen mit Legionellen.

Die Autoren schrieben zwar, dass es in der Subgruppe der Patienten mit CAP ein erhöhtes Blutungsrisiko gegeben hätte. Sie nannten aber keine konkreten Zahlen, sondern verwiesen darauf, dass das erhöhte Blutungsrisiko in der Subgruppe ähnlich dem der gesamten Population sei.

Einschätzung der Studie

Es handelte sich um eine Subgruppenanalyse von Patienten mit CAP der PROWESS-Studie mit unterschiedlicher Verteilung der „Baseline“-Charakteristika. In der Untergruppe der Patienten mit CAP schien die Therapie mit DAA zu einer signifikanten Reduktion der 28-Tage-Mortalität und der Mortalität bei Krankenhausentlassung zu führen. Bezüglich der 90-Tage-Mortalität zeigte sich allerdings kein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine eigene Bewertung, da Subgruppenanalyse der PROWESS-Studie.

Yan et al.⁷⁵

Tabelle 19: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der Patienten mit Faktor-V-Leiden (Yan 2003)

Studientyp	RCT, multizentrisch (PROWESS) plus Anwendungsbeobachtung IIIB (ENHANCE)
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis (PROWESS) plus einarmige, „Open Label“-Studie mit DAA (ENHANCE)
Methodik	
Design	Gepoolte Phase-III / IIIB-Studien – Subgruppe: Patienten mit Faktor-V-Leiden
Studienzeitraum	Juli 1998 bis Juni 2000 (Einschluss der Patienten PROWESS) März 2001 bis Januar 2003 (ENHANCE)
Zentren	164 Zentren in elf Ländern (PROWESS) 361 Zentren in 25 Ländern (ENHANCE)
Indikation	Schwere Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	S. PROWESS und ENHANCE, hier Patienten mit Faktor-V-Leiden
Ausschlusskriterien	S. PROWESS und ENHANCE
Intervention	DAA vs. Placebo (PROWESS) DAA gesamte Studienpopulation (ENHANCE)
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primärer Endpunkt	28-Tage-Mortalität
Sekundäre Endpunkte	--
Randomisierung	1 : 1; Blockrandomisierung, stratifiziert nach Zentrum; zentrale Durchführung (PROWESS); ENHANCE einarmig
Verblindung	Doppelt verblindet PROWESS, ENHANCE „open-label“
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Deskriptive Statistik, „Baseline“-Vergleiche Patienten mit und ohne Faktor-V-Leiden (gepoolte Daten) mit Chi-Quadrat- und Wilcoxon-Test.
Ergebnisse	
Patienten	Gesamt PROWESS: n = 65, Intervention: n = 33, Placebo: n = 32 Interventionsgruppe in ENHANCE: n = 85
„Baseline“-Kriterien	Kein Vergleich der „Baseline“-Kriterien innerhalb der PROWESS Subgruppe Faktor-V-Leiden durchgeführt
„Response“-Rate / Dropout	K. A.
Primärer Endpunkt	28-Tage-Mortalität: Intervention: 12 %, Kontrolle: 16 % (PROWESS) Intervention: 24 % (ENHANCE) Intervention gepoolt: 20 % (PROWESS + ENHANCE) Keine Testung zwischen Intervention und Placebo in PROWESS durchgeführt
„Safety“	Schwere Blutungen: Intervention: 0 %, Kontrolle: 0 % (PROWESS) Intervention: 5 % (ENHANCE) Intervention gepoolt: 3 % (PROWESS + ENHANCE)
Schlussfolgerung (Autoren)	Patienten mit schwerer Sepsis und Faktor-V-Leiden schienen einen ähnlichen Benefit durch die Therapie mit DAA im Vergleich zu Placebo wie Patienten ohne Faktor-V-Leiden zu haben.
Interessenskonflikt	Studie aus dem Forschungsbereich von Eli Lilly
Förderung	Eli Lilly

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert).- ENHANCE = Efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. K. A. = Keine Angabe. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Zusammenfassung

Es handelte sich hier um eine Subgruppenanalyse von Patienten mit Faktor-V-Leiden, bei der Daten aus der PROWESS- (Phase III) mit Daten der ENHANCE-Studie (Phase III B) gepoolt wurden. Die Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Faktor-V-Leiden konnte allerdings nur innerhalb der PROWESS-Studie, da es in der ENHANCE-Studie keinen Arm mit Placebo gab. Von

den Patienten der PROWESS-Studie hatten insgesamt 4 % (65 / 1690) der Patienten ein Faktor-V-Leiden, von den Patienten der ENHANCE-Studie ebenfalls 4 % (85 / 2262). Es gab nur heterozygote Formen der Erkrankung, homozygote Formen waren nicht vorhanden. Die Patienten (gepoolt) mit Faktor-V-Leiden unterschieden sich hinsichtlich der „Baseline“-Kriterien nicht-signifikant von Patienten ohne Faktor-V-Leiden. Allerdings war die 28-Tage-Mortalität bei Patienten mit Faktor-V-Leiden in der PROWESS-Studie signifikant niedriger als bei Patienten ohne Faktor-V-Leiden (14 % vs. 28 %; RR 0,50, 95 % KI 0,27 bis 0,92). In der ENHANCE-Studie unterschied sich die 28-Tage-Mortalität nicht zwischen Patienten mit und ohne Faktor-V-Leiden. Innerhalb der Patienten mit Faktor-V-Leiden war in der PROWESS-Studie kein Vergleich der „Baseline“-Kriterien zwischen Interventions- und Placebogruppe durchgeführt worden. Absolut betrachtet gab es in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe (16 % vs. 12 %) zwar eine geringere 28-Tage-Mortalität, allerdings war keine statistische Testung durchgeführt worden. Die Mortalität der Patienten mit Faktor-V-Leiden lag in der PROWESS- erheblich unter der in der ENHANCE-Studie. Dies betraf sowohl den Vergleich zwischen den Interventionsgruppen ENHANCE und PROWESS (24 % vs. 12 %) als auch den Vergleich mit der Placebogruppe PROWESS (16 %). Die Autoren zogen den Schluss, dass in der Subgruppe der Patienten mit schwerer Sepsis und Faktor-V-Leiden ein ähnlicher Benefit durch die Therapie mit DAA im Vergleich zu Placebo wie in der gesamten Population erreicht wird. Sie schrieben weiter, dass Patienten mit Faktor-V-Leiden nicht von der Therapie mit DAA ausgeschlossen werden sollten.

Kommentar

Eine wesentliche Limitation der Subgruppenanalyse war die fehlende Fallzahlberechnung, damit war auch die korrekte Randomisierung innerhalb der Subgruppe nicht gewährleistet und die Gefahr einer ungleichen Verteilung möglicher Confounder gegeben. Insgesamt hatten nur etwa 4 % der Patienten beider Populationen ein Faktor-V-Leiden. Die Patienten in der Interventions- und Placebogruppe mit Faktor-V-Leiden wurden nicht hinsichtlich ihrer „Baseline“-Kriterien verglichen. Es erfolgte auch kein statistischer Vergleich der 28-Tage-Mortalität zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Aufgrund der im Vergleich zur Gesamtpopulation geringeren Mortalität bei Patienten mit Faktor-V-Leiden und des geringen absoluten Mortalitätsunterschieds (Intervention: 12 %, Kontrolle: 16 %) ist eher davon auszugehen, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand. Das Fehlen der statistischen Auswertung ist vor allem im Vergleich zu den sonstigen Publikationen und Subgruppenanalysen der PROWESS-Studiengruppe auffallend. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass ein ähnlicher Benefit durch die Behandlung mit DAA in der Subgruppe der Patienten mit Faktor-V-Leiden wie in der gesamten PROWESS-Population bestünde, ließ sich daher nicht nachvollziehen.

Die Mortalität der Patienten mit Faktor-V-Leiden war in der PROWESS-Studie deutlich unter der Mortalität in der ENHANCE-Studie (Patienten mit DAA 12 % vs. 24 %). Auch unterschied sich der Prozentsatz der Patienten, die die Therapie mit DAA innerhalb von 24 Stunden erhielten, erheblich (PROWESS: 92 % vs. ENHANCE: 47 %). In bisherigen Publikationen und Subgruppenanalysen war die Therapie mit DAA vor allem bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung effektiv. Da die 28-Tage-Mortalität bei Patienten mit Faktor-V-Leiden deutlich unter der Mortalität der Patienten ohne Faktor-V-Leiden in der PROWESS-Studie lag, war die Therapie mit DAA in dieser Gruppe möglicherweise nicht indiziert. Allerdings schien die Mortalität der Patienten mit Faktor-V-Leiden in der PROWESS-Studie nicht der Mortalität dieser Patienten im „Usual Care Setting“ (ENHANCE-Studie) zu entsprechen.

Das Blutungsrisiko unter DAA war absolut bei Patienten mit Faktor-V-Leiden geringer als bei Patienten ohne Faktor-V-Leiden, allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Einschätzung der Studie

Es handelte sich um eine Subgruppenanalyse von Patienten mit Faktor-V-Leiden der PROWESS und ENHANCE-Studien mit kleiner Patientenzahl. In der Untergruppe der Patienten mit Faktor-V-Leiden wurde die Therapie mit DAA im Vergleich zu Placebo nicht statistisch ausgewertet. Der absolute Unterschied schien jedoch gering zu sein, so dass in dieser Untergruppe keine Empfehlung zur Therapie mit DAA gegeben werden konnte. Auffallend waren die Mortalitätsunterschiede bei Patienten mit Faktor-V-Leiden zwischen der PROWESS- (Phase III) und der ENHANCE-Studie (Phase IV).

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine eigene Bewertung, da Subgruppenanalyse der PROWESS- und ENHANCE-Studien.

„Abstracts“:
Levy et al.⁴⁵

Tabelle 20: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in Abhängigkeit von einer Therapie mit Steroiden (Levy 2005)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Phase-III-Studie – Subgruppe: Patienten unter Therapie mit Steroiden
Studienzeitraum	K. A., s. Hauptpublikation
Zentren	K. A., s. Hauptpublikation
Indikation	Schwere Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	Patienten mit schwerer Sepsis, hier: Patienten, die die AEC für die Therapie mit intravenösen Steroiden erfüllten (Randomisierung innerhalb von acht Stunden nach Einsetzen der Schocksymptomatik; Infektion, Fieber oder Hypothermie; Tachykardie; systolischer Blutdruck < 90 mmHg unter Vasopressorentherapie; mechanische Ventilation; Ausscheidung < 0,5 ml / kg / h; Laktatazidose etc.)
Ausschlusskriterien	K. A.; s. Hauptpublikation
Intervention	DAA vs. Placebo
Dosierung	K. A.; s. Hauptpublikation
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität
Sekundäre Endpunkte	--
Randomisierung	K. A., s. Hauptpublikation
Verblindung	K. A., s. Hauptpublikation
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Untersuchung der Mortalität und des Einsatzes von Steroiden
Ergebnisse	
Patienten	6 % der Patienten (97 / 1690) erfüllten AEC-Kriterien, unabhängig vom tatsächlichen Einsatz von Steroiden
„Baseline“-Kriterien	K. A.
„Response“-Rate / Dropout	K. A.
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität: Intervention: 38 %, Kontrolle: 28 % Relatives Risiko durch Intervention: 0,73 (0,41 bis 1,30) <u>Erweiterte Analyse:</u> Patienten mit Steroidtherapie, die alle AEC-Kriterien erfüllten, außer dass die Randomisierung innerhalb von acht Stunden erfolgt war (n = 612) 28-Tage-Letalität: Intervention: 38 %, Kontrolle: 29 % Risikoreduktion durch Intervention: 0,78 (95 % KI 0,62 bis 0,98)
„Safety“	K. A.
Schlussfolgerung (Autoren)	Bei Patienten, die die AEC-Kriterien erfüllten, zeigte sich, unabhängig vom tatsächlichen Einsatz von Steroiden, ein Überlebensvorteil für Patienten in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe
Interessenskonflikt	H. Levy Angestellter von Eli Lilly
Förderung	K. A., s. Hauptpublikation

AEC = Annane Enrollment Criteria. DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Zusammenfassung

Es handelte sich bei dem „Abstract“ um einen Vergleich der Wirksamkeit von DAA im Vergleich zu Placebo in der Subgruppe der Patienten mit schwerer Sepsis, die die Annane Enrollment Criteria (AEC)-Kriterien (s. o.) für die Therapie mit intravenösen Steroiden erfüllten. Insgesamt entsprachen 6 % (97 / 1690) der Patienten den AEC-Kriterien. Die Patienten, die Steroide erhielten, waren älter, hatten einen höheren APACHE-II-Score, eine höhere Anzahl an versagenden Organen und wurden häufiger mechanisch beatmet. Bei den Patienten, die den AEC-Kriterien entsprachen, war die Mortalität in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht-signifikant niedriger (28 % vs. 38 %; RR 0,78, 95 % KI 0,41 bis 1,30). Dies war unabhängig davon, ob die Patienten tatsächlich Steroide

erhalten hatten. Die erweiterte Analyse schloss Patienten ein, die alle AEC-Kriterien erfüllten, bei denen die Randomisierung allerdings erst nach acht Stunden erfolgt war und die Steroide erhielten. In dieser erweiterten Analyse war das RR in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant gesunken (29 % vs. 38 %; RR 0,78, 95 % KI 0,62 bis 0,98). Die Autoren zogen den Schluss, dass bei den Patienten, die die AEC-Kriterien erfüllten, ein Überlebensvorteil in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe, der unabhängig vom tatsächlichen Einsatz von Steroiden war, bestand.

Kommentar

Da es sich bei der vorliegenden Publikation um einen „Abstract“ handelte, war sie nur eingeschränkt zu verwerthen. Eine wesentliche Limitation war auch hier, dass für die vorliegende Analyse keine Fallzahlberechnung erfolgt war. Die Gruppe der Patienten, die die AEC-Kriterien erfüllte, war zudem klein (6 % der Gesamtpopulation). Dies führte dazu, dass das RR in dieser Subgruppe in der Interventionsgruppe nicht-signifikant gesenkt wurde, während der Unterschied in der erweiterten Analyse mit höherer Fallzahl bei ähnlichem RR signifikant war. Unklar blieb, wie viele der Patienten, die den AEC-Kriterien entsprachen, tatsächlich Steroide erhielten. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass bei Patienten, die die AEC-Kriterien erfüllten, unabhängig vom tatsächlichen Einsatz von Steroiden, die Therapie mit DAA mit einem Überlebensvorteil verbunden war, ließ sich aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz nicht nachvollziehen.

Einschätzung der Studie

Es handelte sich um die Auswertung einer Subgruppe (Erfüllung der AEC-Kriterien: ja / nein), die als „Abstract“ vorlag. Aufgrund der im Kommentar genannten Einschränkungen war die Aussagekraft des „Abstract“ stark reduziert. Der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe war in der Untergruppe der Patienten, die den AEC-Kriterien entsprachen, nicht-signifikant.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine eigene Bewertung, da Subgruppenanalyse der PROWESS-Studie.

Maki et al.⁴⁹

Tabelle 21: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in Abhängigkeit von der Angemessenheit der antibiotischen Therapie (Maki 2002)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Phase-III-Studie – Effektivität in Abhängigkeit von adäquater antibiotischer Therapie (ja / nein)
Studienzeitraum	Juli 1998 bis Juni 2000 (Einschluss der Patienten)
Zentren	164 Zentren in elf Ländern
Indikation	Schwere Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	Patienten mit schwerer Sepsis
Ausschlusskriterien	K. A.; s. Hauptpublikation
Intervention	DAA vs. Placebo
Dosierung	K. A.; s. Hauptpublikation
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität
Sekundäre Endpunkte	--
Randomisierung	K. A.
Verblindung	Verblindetes „Clinical Evaluation“-Komitee zur Bewertung der Angemessenheit der antibiotischen Therapie (post hoc)
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Untersuchung der Homogenität bezüglich der Mortalität und „Safety“ zwischen den beiden Gruppen
Ergebnisse	
Patienten	9 % der Patienten (148 / 1690) hatten keine adäquate antibiotische Therapie.
„Baseline“-Kriterien	K. A.
„Response“-Rate / Dropout	K. A.

Fortsetzung Tabelle 21: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in Abhängigkeit von der Angemessenheit der antibiotischen Therapie (Maki 2002)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Ergebnisse	Fortsetzung von Seite 55
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität: Adäquate antibiotische Therapie: relative Risikoreduktion 0,82 (0,69 bis 0,96) Keine adäquate antibiotische Therapie: relative Risikoreduktion 0,69 (0,44 bis 1,06) Mortalität in Placebogruppe: mit adäquater antibiotischer Therapie 30 %, ohne adäquate antibiotische Therapie 43 %
„Safety“	Schwere Blutungen: während Infusion und gesamten 28 Tagen signifikant erhöht
Schlussfolgerung (Autoren)	Die Angemessenheit der antibiotischen Therapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf Effektivität und „Safety“ der Therapie mit DAA im Vergleich die Placebo auf das Überleben von Patienten mit schwerer Sepsis.
Interessenskonflikt	B. Basson und G. Johnson Angestellte von Eli Lilly
Förderung	K. A.

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert), K. A. = Keine Angabe. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Zusammenfassung

Es handelte sich bei dem „Abstract“ um einen Vergleich der Wirksamkeit und „Safety“ von DAA im Vergleich zu Placebo zwischen Patienten mit schwerer Sepsis, die eine adäquate antibiotische Therapie erhielten bzw. denen, die keine adäquate antibiotische Therapie erhielten. Ein verblindetes „Clinical Evaluation“-Komitee teilte die antibiotische Therapie post hoc in adäquat und nicht adäquat ein. Dabei wurden die Faktoren Erregerart, Resistenzmuster, Infektionsherd sowie Art und Dauer der antibiotischen Therapie zur Einteilung herangezogen. Die Homogenität der Mortalität und die Sicherheit in den beiden Therapiearmen wurde in Relation zur Angemessenheit der antibiotischen Therapie gesetzt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (91 %) hatte eine angemessene antibiotische Therapie erhalten, lediglich 9 % (148 / 1690) eine angemessene antibiotische Therapie. Das RR für die 28-Tage-Mortalität im Vergleich DAA zu Placebo betrug bei Patienten mit angemessener antibiotischer Therapie 0,82 (0,69 bis 0,96). Bei Patienten ohne angemessene antibiotische Therapie betrug das RR 0,69 (0,44 bis 1,06). Blutungen traten sowohl während der Infusionsperiode als auch während der gesamten 28 Tage signifikant häufiger in der Interventions- als in der Kontrollgruppe auf, unabhängig von der antibiotischen Therapie. Die Autoren folgerten, dass die Angemessenheit der antibiotischen Therapie keinen signifikanten Effekt auf den Mortalitäts-Benefit und die „Safety“ bei Patienten unter Therapie mit DAA hätte.

Kommentar

Da es sich bei der vorliegenden Publikation um ein „Abstract“ handelte, war sie nur eingeschränkt zu verwenden. Eine wesentliche Limitation war auch hier, dass für die vorliegende Analyse keine Fallzahlberechnung erfolgt war, sondern dass es sich um eine „Post Hoc“-Analyse handelte. Die Gruppe der Patienten ohne antibiotische Therapie war zudem klein (9 % der Gesamtpopulation). Dies führte dazu, dass das RR in der Gruppe ohne angemessene antibiotische Therapie zwar stärker als der Gruppe mit angemessener antibiotischer Therapie gesenkt wurde, aber der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nicht-signifikant war (RR 0,69; 95 % KI 0,44 bis 1,06 vs. RR 0,82; 95 % KI 0,69 bis 0,96). Die zu geringe Fallzahl spiegelte sich in der Breite des KI mit der einhergehenden fehlenden Präzision wider. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass die Angemessenheit der antibiotischen Therapie keinen signifikanten Effekt auf Mortalität und „Safety“ hätte, ließ sich nicht nachvollziehen. Zunächst war die Frage, ob die Angemessenheit der antibiotischen Therapie einen Einfluss auf Mortalität und „Safety“ hatte, nicht mit vorliegendem Design und Auswertung zu beantworten. Es handelte sich hier um eine Subgruppenanalyse, die untersuchte, ob sich der Effekt von DAA in den beiden Subgruppen angemessene antibiotische Therapie ja / nein unterschied. Durch die fehlende Signifikanz in der Untergruppe der Patienten ohne angemessene antibiotische Therapie unterschied sich der Effekt im Gegensatz zur Schlussfolgerung der Autoren tatsächlich zwischen den beiden Patientengruppen.

Außerdem schrieben die Autoren, dass sich Blutungen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe signifikant in beiden Patientengruppen unterscheiden würden. Dies stand im Gegensatz zur Haupt-

publikation PROWESS, bei der beschrieben wurde, dass kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Blutungen bestehen würde.

Einschätzung der Studie

Es handelte sich um die Auswertung einer Subgruppe (angemessene antibiotische Therapie: ja / nein), die als „Abstract“ vorlag. Aufgrund der im Kommentar genannten Einschränkungen war die Aussagekraft des „Abstract“ stark reduziert. Der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ist in der Untergruppe der Patienten mit angemessener antibiotischer Therapie signifikant, in der Untergruppe ohne angemessene antibiotische Therapie fand sich kein signifikanter Unterschied.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine eigene Bewertung, da Subgruppenanalyse der PROWESS-Studie.

5.5.2.1.3 Medizinische Effektivität bei schwerer Sepsis und kombiniertem Letalitätsrisiko – Analyse sekundärer Endpunkte

Im Folgenden werden zwei Arbeiten zu o. g. Fragestellung im Einzelnen dargestellt und bewertet.

Laterre et al.⁴⁴

Tabelle 22: Krankenhausmortalität und Krankenhausaufenthaltsdauer als sekundäre Endpunkte der PROWESS-Gesamtpopulation sowie in einzelnen Subgruppen (Laterre 2004)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Phase-III-Studie – Analyse sekundärer Endpunkt Krankenhausletalität in verschiedenen Subgruppen
Studienzeitraum	Juli 1998 bis Juni 2000 (Einschluss der Patienten)
Zentren	164 Zentren in elf Ländern
Indikation	Schwere Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	Analog PROWESS-Hauptpublikation
Untergruppen	Alter (< / ≥ 65 Jahre), Geschlecht, Infektionsherd, Erreger, Protein-C-Mangel, Interleukin 6-Spiegel, mechanische Ventilation, Einsatz von Vasopressoren, Anzahl der versagenden Organsysteme, APACHE-II-Wert:
Ausschlusskriterien	Analog PROWESS-Hauptpublikation
Intervention	DAA vs. Placebo
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primärer Endpunkt	28-Tage-Mortalität
Sekundäre Endpunkte	Krankenhausmortalität Aufenthaltsdauer Krankenhaus (length of stay)
Randomisierung	1 : 1; Blockrandomisierung, stratifiziert nach Zentrum; zentrale Durchführung
Verblindung	Doppelt verblindet
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Pearson Chi-Quadrat-Test für den Vergleich der Krankenhausmortalität; Sensitivitätsanalysen zur „Missings“
Ergebnisse	
Patienten	Zahlen variieren je nach sekundärem Endpunkt und Subgruppe
„Baseline“-Kriterien	
Primärer Endpunkt	S. entsprechende Publikationen
Sekundäre Endpunkte	Krankenhausmortalität: Intervention: 30 %, Kontrolle: 35 %; P = 0,03 <u>Dauer Krankenhausaufenthalt (median):</u> Intervention: 16 Tage, Kontrolle: 17 Tage; P = 0,22 <u>Dauer Aufenthalt Intensivstation (median):</u> Intervention: neun Tage, Kontrolle: neun Tage; P = 0,70

Fortsetzung Tabelle 22: Krankenhausmortalität und Krankenhausaufenthaltsdauer als sekundäre Endpunkte der PROWESS-Gesamtpopulation sowie in einzelnen Subgruppen (Laterre 2004)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Ergebnisse	Fortsetzung von Seite 57
Sekundärer Endpunkt Krankenhausmortalität - Subgruppen	Graphische Darstellung des relativen Risikos der Krankenhausmortalität; k.A. des relativen Risikos in Zahlen sowie der dazugehörenden KI. Nach <u>graphischer Darstellung</u> war die Krankenhausmortalität in folgenden Subgruppen in der Interventionsgruppe <u>signifikant gesenkt</u> (d. h. die 1 wird beim relativen Risiko graphisch mit dem KI nicht überschritten): ≥ 65 Jahre, Männer, Infektionsherd Lunge, Interleukin 6-Spiegel < 143,5 pg / mL, mechanische Ventilation, Anzahl der versagenden Organsysteme fünf, drei. APACHE-II-Score-Quartile 25 bis 29 bzw. APACHE-II-Score ≥ 25 Nach <u>graphischer Darstellung</u> <u>nicht-signifikant erniedrigt</u> : < 65 Jahre, Frauen, Infektionsherd intraabdominell, Harnwegsinfekt und sonstige, alle Erregerarten, Protein-C-Mangel (ja / nein), Interleukin 6-Spiegel ≥ 143,7 pg / mL, keine mechanische Ventilation, Vasopressoren (ja / nein), Anzahl der versagenden Organe 1 bis 4, erste., zweite und vierte APACHE-II-Score-Quartile bzw. APACHE-II-Score < 25
„Safety“	S. entsprechende Publikationen
Schlussfolgerung (Autoren)	Die Reduktion der Krankenhausmortalität durch DAA war in den meisten Subgruppen mit der Reduktion der 28-Tage-Mortalität und Krankenhausmortalität der gesamten PROWESS Population konsistent.
Interessenskonflikt	Dres. Laterre, Angus und Dhainaut Beratungstätigkeit für und Forschungsförderung durch Eli Lilly, Dres. Garg und Levy, Hr. Ball und Nelson Angestellte und Aktienbesitzer von Eli Lilly
Förderung	Eli Lilly

APACHE = Acute physiology and chronic health evaluation. DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe.
KI = Konfidenzintervall. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis.
RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Zusammenfassung

Es handelte sich hier um Analysen zur gesamten Population der PROWESS-Studie sowie in einzelnen Subgruppen, in denen die Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis hinsichtlich der sekundären Endpunkte Krankenhausmortalität und Dauer des Krankenhausaufenthalts untersucht wurden. Folgende Subgruppen wurden analysiert: Alter (< / ≥ 65 Jahre), Geschlecht, Infektionsherd, Erreger, Protein-C-Mangel, IL-6-Spiegel, mechanische Ventilation, Einsatz von Vasopressoren, Anzahl der versagenden Organsysteme und APACHE-II-Score. Die Krankenhausmortalität war in der PROWESS-Studie in der Interventions- signifikant gegenüber der Placebogruppe erniedrigt. In folgenden Subgruppen war die Mortalität in der Interventionsgruppe ebenfalls reduziert: ≥ 65 Jahre, Männer, Infektionsherd Lunge, IL-6-Spiegel < 143,5 pg / mL, mechanische Ventilation, Zahl der versagenden Organsysteme fünf, drei. APACHE-II-Score-Quartile 25 bis 29 bzw. APACHE-II-Score ≥ 25. In folgenden Subgruppen war die Krankenhaufmortalität in der Interventionsgruppe nicht gesenkt: < 65 Jahre, Frauen, Infektionsherd intraabdominell, Harnwegsinfekt und sonstige, alle Erregerarten, Protein-C-Mangel (ja / nein), IL-6-Spiegel ≥ 143,7 pg / mL, keine mechanische Ventilation, Vasopressoren (ja / nein), Zahl der versagenden Organe eins bis vier, erste, zweite und vierte APACHE-II-Score Quartile bzw. APACHE-II-Score < 25. Bezüglich der Dauer des Krankenhausaufenthalts bestand zwischen Interventions- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied, ebenfalls bestand kein signifikanter Unterschied in der Dauer des Aufenthalts auf einer Intensivstation. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Reduktion der Krankenhausmortalität durch DAA ist den meisten Subgruppen mit der Reduktion der Krankenhausmortalität der gesamten PROWESS-Population konsistent war.

Kommentar

Es handelte sich bei der vorliegenden Publikation um die Auswertung zahlreicher Subgruppen hinsichtlich sekundärer Endpunkte. Damit war die vorliegende Auswertung unterpowert. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass sich der Unterschied in der Krankenhausmortalität zwischen den beiden Therapiearmen in den einzelnen Subgruppen nicht wesentlich von den Ergebnissen der Hauptpopulation unterschiede, ließ sich nicht nachvollziehen. In der Mehrheit der vorliegenden Subgruppenanalysen unterschieden sich Interventions- und Kontrollgruppe nach der grafischen Darstellung nicht

voneinander. Die Darstellung der Ergebnisse nicht nur in grafischer Form, sondern auch die zahlenmäßige Angabe des relativen Risikos und der KI wäre wünschenswert gewesen.

Einschätzung

Es handelte sich um eine Analyse zahlreicher Subgruppen in der PROWESS-Studie mit fehlenden Fallzahlberechnungen. Es fehlten die Angabe von relativen Risiken und KI bei den meisten Subgruppenanalysen. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass DAA in fast allen Subgruppen mit einer Reduktion der Mortalität assoziiert war, ließ sich bei Betrachtung der graphischen Darstellung mit fehlender Signifikanz für etliche Subgruppen nicht nachvollziehen.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine eigene Bewertung, da Analyse sekundärer Endpunkte der PROWESS-Studie.

Vincent et al.⁶⁹

Tabelle 23: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Dysfunktion bzw. das Versagen von Organsystemen (Vincent 2003)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Phase-III-Studie – Analyse sekundärer Endpunkt Organdysfunktion
Studienzeitraum	Juli 1998 bis Juni 2000 (Einschluss der Patienten)
Zentren	164 Zentren in elf Ländern
Indikation	Schwere Sepsis mit unterschiedlichem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	Analog PROWESS-Hauptpublikation
Ausschlusskriterien	Analog PROWESS-Hauptpublikation
Intervention	DAA vs. Placebo
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität
Sekundäre Endpunkte	Hier: Organversagen nach SOFA-Score (kardiovaskulär, respiratorisch, renal, hämatologisch, hepatisch): SOFA-Score = 0: keine Dysfunktion eines Organsystems, 1 bis 2: Dysfunktion eines Organsystems, = 3 bis 4: Versagen eines Organsystems.
Randomisierung	1 : 1; Blockrandomisierung, stratifiziert nach Zentrum; zentrale Durchführung
Verblindung	Doppelt verblindet
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Varianzanalyse, um Unterschiede im gemittelten SOFA-Score (Tag 1 bis 7 und 1 bis 28) zu vergleichen, Veränderung im SOFA-Score (Tag 1 bis 7) wurden mithilfe der Cox Regression verglichen, Cochran-Mantel-Haenszel-Test, um die Proportionen der Patienten mit Organversagen oder der verstorbenen Patienten zu vergleichen
Ergebnisse	
Patienten	Gesamt: 1690, Intervention: 850, Kontrolle: 840 Einteilung der Patienten nach SOFA-Score ≥ 2 = 1271 (75 %), ≥ 3 = 728 (43 %) und ≥ 4 = 296 (18 %).
„Baseline“-Kriterien	Keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, prozentuales Verhältnis an kardiovaskulärer, respiratorischer, renaler, hämatologischer oder hepatischer Organdysfunktion ähnlich.
„Response“-Rate / Dropout	K. A.
„Missing“	2 % der kardiovaskulären, 20 % der respiratorischen, 22 % der renalen, 23 % der hämatologischen und 53 % der hepatischen SOFA-Scores fehlten.
Sekundärer Endpunkt	Mittlere SOFA-Scores Tag 1 bis 7: nicht signifikant unterschiedlich (P = 0,463). Mittlere SOFA-Scores Tag 1 bis 28: nicht signifikant unterschiedlich (P = 0,329).
„Safety“	K. A.
Schlussfolgerung (Autoren)	DAA zeigte signifikante Verbesserungen in der Funktion der Organsysteme im Vergleich zu Placebo.
Interessenskonflikt	K. A., s. Hauptpublikation
Förderung	Eli Lilly

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment.

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Analyse sekundärer Endpunkte im Rahmen der PROWESS-Studie war es, mithilfe der SOFA-Scores die Dysfunktion von Organsystemen zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe im Verlauf der Studie zu vergleichen. Von den Patienten hatten 1271 (75 %) einen SOFA-Score ≥ 2 , 728 (43 %) einen Score ≥ 3 und 296 (18 %) einen Score ≥ 4 . Interventions- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer SOFA-Scores bei Aufnahme in die Studie. Im weiteren Verlauf bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den mittleren SOFA-Scores zwischen den beiden Gruppen. Dies betraf sowohl die gemittelten Werte Tag 1 bis 7 ($P = 0,463$) als auch die gemittelten Werte Tag 1 bis 28 ($P = 0,329$). Bezüglich einzelner Organsysteme ließ sich allerdings ein signifikant niedriger SOFA-Score für das kardiovaskuläre Organsystem in der Interventionsgruppe verzeichnen (Tag 1 bis 7: $P = 0,029$, Tag 1 bis 28: $P = 0,022$). Die SOFA-Scores für das hepatische Organsystem waren hingegen in der Kontrollgruppe signifikant niedriger, allerdings nur für die über Tag 1 bis 7 gemittelten Werte ($p = 0,035$). Die Werte der Tage 1 bis 28 für das hepatische Organsystem unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Bezüglich der übrigen Organsysteme (renal, hämatologisch, respiratorisch) gab es ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In einer weiteren Analyse untersuchten die Autoren, ob es bei Patienten mit einer Dysfunktion in einem Organsystem zu Unterschieden in der Behebung dieser Dysfunktion zwischen den beiden Gruppen gekommen war. Dabei zeigte sich in der Analyse Tag 1 bis 7 ein signifikant höherer Anteil an Patienten in der Interventionsgruppe, deren kardiovaskuläre und respiratorische Dysfunktion behoben wurde. Kein Unterschied ergab sich bezüglich des renalen, hämatologischen und hepatischen Organsystems. Die Autoren folgerten, dass die Therapie mit DAA zu signifikanten Verbesserungen in der Funktion der Organsysteme führte.

Kommentar

Es handelte sich um die Auswertung eines sekundären Endpunktes der PROWESS-Studie. Dadurch war die Aussagekraft per se bereits eingeschränkt, da keine Fallzahlberechnung erfolgt war. Es wurden zahlreiche Untergruppen sowie verschiedene Zeiträume (Tag 1 bis 7 und Tag 1 bis 28) untersucht, außerdem wurden unterschiedliche statistische Tests verwendet, um ähnliche Vergleiche zwischen den Gruppen zu erstellen (Vergleich der Proportionen mit Dysfunktion, Auflösung der Dysfunktion etc.). Es fehlte zum einen die Power für die Vergleiche in den jeweiligen Subgruppen. Zum anderen wurde ein multiples Testen durchgeführt, so dass die beschriebenen signifikanten Effekte möglicherweise zufallsbedingt aufgetreten waren. Die Autoren erklärten im Ergebnisteil, dass die fehlende Signifikanz im Gruppenvergleich in Bezug auf die Behebung der Dysfunktion im renalen, hämatologischen und hepatischen Organsystem durch die fehlende Power bedingt sein könnte. Allerdings war kein absoluter Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen, so dass auch eine Erhöhung der Fallzahl vermutlich nicht zu einer Signifikanz führen würde, zumindest nicht in einem klinisch relevanten Bereich. Unklar war auch, warum in den Analysen zur Behebung der Dysfunktion nur der Zeitraum Tag 1 bis 7 gezeigt wurde, während in den vorherigen Analysen der Zeitraum Tag 1 bis 28 ebenfalls aufgeführt wurde. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass die Therapie mit DAA zu einer signifikanten Verbesserung in den entsprechenden Organsystemen führte, ließ sich bis auf einzelne Vergleiche nicht nachvollziehen. Der über die Tage gemittelte SOFA-Score war zwischen beiden Gruppen nicht-signifikant verschieden. Die Darstellung im „Abstract“ des Artikels war irreführend, da hier nur die signifikanten Ergebnisse in einzelnen Subgruppen und Vergleichen aufgeführt wurden, aber nicht das Gesamtergebnis und negative Subgruppenanalysen.

Einschätzung

Es handelte sich um eine Analyse des sekundären Endpunkts Dysfunktion bzw. Versagen von Organsystemen im Rahmen der PROWESS-Studie. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Ausprägung von Dysfunktion bzw. Versagen von Organsystemen insgesamt zwischen den beiden Gruppen, lediglich in zwei der fünf Organsysteme traten Unterschiede auf. In diesen beiden Organsystemen war einmal die Interventions- über- (kardiovaskuläres Organsystem) und einmal die Kontrollgruppe überlegen (hepatisches Organsystem).

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine eigene Bewertung, da Analyse sekundärer Endpunkte der PROWESS-Studie.

5.5.2.1.4 Medizinische Effektivität bei schwerer Sepsis und geringem Letalitätsrisiko

Im Folgenden wird eine Arbeit zu o. g. Fragestellung im Einzelnen dargestellt und bewertet.

Abraham et al. - ADDRESS¹

Tabelle 24: Effektivität von DAA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Letalitätsrisiko, ADDRESS (Abraham 2005)

Studientyp	RCT, multizentrisch
Zielsetzung	Vergleich von DAA und Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Letalitätsrisiko
Methodik	
Design	Phase-III-Studie
Studienzeitraum	September 2002 bis Februar 2004 (Einschluss der Patienten)
Zentren	516 Zentren in 34 Ländern
Indikation	Schwere Sepsis mit geringem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	Patienten mit nachgewiesener oder vermuteter Infektion; drei oder mehr Zeichen einer systemischen inflammatorischen Reaktion und die Sepsis-induzierte Dysfunktion eines Organsystems, deren Beginn nicht mehr als 24 Stunden zurücklag; APACHE-II-Score < 25 oder Versagen eines Organs /-systems
Ausschlusskriterien	Patienten mit Multiorganversagen, APACHE-Score ≥ 25, erhöhtes Blutungsrisiko, moribunder Zustand u. a.
Intervention	DAA vs. Placebo
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität
Sekundäre Endpunkte	Krankenhausletalität
Randomisierung	1 : 1; Blockrandomisierung, stratifiziert nach Zentrum und innerhalb des Zentrums nach Heparin-gabe ja / nein; zentrale Durchführung
Verblindung	Doppelt verblindet
„Follow Up“	28 Tage; falls am 28 Tage überlebend, „Follow Up“ bis Krankenhausentlassung oder 90 Tage; Ein-Jahres-„Follow Up“ läuft noch.
Fallzahlschätzung	alpha = 0,05, zweiseitig; Power: 90 %, Annahme: Mortalität in Kontrollgruppe 20 %, in Interventionsgruppe 16 %; initial berechnete Fallzahl n = 11444
Primäre Analyse	Gruppenvergleiche für kategorielle Variablen mit Chi-Quadrat, Fischer's Exakt, Cochran-Mantel-Haenszel- oder Breslow-Day-Test; Varianzanalyse; Kaplan-Meier-Kurven; „Intention-to-treat“-Analyse; geplante Interimsanalysen nach 1000, 3816 und 7632 Patienten und bei entsprechender Indikation.
Ergebnisse	
Patienten	Gesamt: n =2613, Intervention: n = 1316, Placebo: n = 1297
„Baseline“-Kriterien	Geringe numerische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen
„Response“-Rate / Dropout	„Lost To Follow Up“: Intervention: 1 % (17 / 1333), Kontrolle: 1 % (10 / 1307)
Primärer Endpunkt	28-Tage-Letalität: Intervention: 18,5 %, Kontrolle: 17,0 % (P = 0,34) Relatives Risiko: 1,08 (95 % KI 0,92 bis 1,28)
„Safety“	Schwere Blutungen: Intervention: 3,9 %, Kontrolle: 2,2 % (P = 0,01)
Schlussfolgerung (Autoren)	Die Therapie mit DAA war bei Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Letalitätsrisiko nicht mit einem Vorteil gegenüber Placebo assoziiert. Hingegen stieg das Blutungsrisiko unter Therapie mit DAA an.
Interessenskonflikt	Dres. Abraham und Laterre Beratungstätigkeit für Eli Lilly, Dr. Bruckmann Vortragshonorar, Dres. Garg, Levy und Marcias sowie Hr. Trzaskoma, Fr. Arkins und Fr. Utterback Angestellte und Aktieninhaber von Eli Lilly; die Datenerhebung und -analyse erfolgte durch Sponsor
Förderung	Eli Lilly

ADDRESS = Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. APACHE = Acute physiology and chronic health evaluation. DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). KI = Konfidenzintervall. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Zusammenfassung

In die randomisierte, kontrollierte, verblindete Phase-III-Studie von Abraham et al. wurden erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Letalitätsrisiko eingeschlossen. Ein geringes Letalitätsrisiko war definiert als APACHE-II-Score < 25 oder Versagen nur eines Organsystems. Die Patienten erhielten in der Interventionsgruppe eine Infusion mit DAA und in der Kontrollgruppe eine Infusion mit Placebo. Der primäre Endpunkt war die 28-Tage-Letalität. Die initial berechnete Fallzahl, um bei einer 90 % Power einen Mortalitätsunterschied von 20 % zu entdecken, betrug 11444 Patienten. A priori waren Interimsanalysen nach 1000, 3816 und 7632 Patienten geplant, sowie bei entsprechender Indikation bei prospektiv definierten statistischen Kriterien. Nach der ersten Interimsanalyse (1000 Patienten) wurde die Studie weitergeführt, die zweite nicht-geplante Interimsanalyse erfolgte nach Einschluss von 1500 Patienten. Es waren die statistischen Kriterien der „Futility“ mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 5 % erreicht worden, dass eine signifikante Reduktion der Mortalität durch DAA stattfinden würde. Außerdem trug die erhöhte Blutungsrate unter DAA zur vorzeitigen Beendigung der Studie bei.

Zum Zeitpunkt der Beendigung des Einschlusses von Patienten waren 2640 Patienten in die Studie aufgenommen. Von diesen 2640 Patienten lagen bei 2613 Patienten Daten für die Auswertung vor. Von den 2613 Patienten wurden 1316 der Interventions- und 1297 der Placebogruppe zugeteilt. Bei Progredienz der Sepsis konnten die Patienten entblindet werden und erhielten DAA. Die Entblindung betraf 3 % der Patienten ($n = 39 / 1316$) der Interventions- und 4 % der Patienten der Placebogruppe ($n = 47 / 1297$). Die Mortalität betrug in der Interventions- 19 % und in der Kontrollgruppe 17 %. Das relative Risiko der 28-Tage-Mortalität im Vergleich DAA mit Placebo betrug 1,08 (95 % KI 0,92 bis 1,28) und war damit nicht-signifikant. Die Mortalität bei Krankenhausentlassung unterschied sich ebenfalls nicht-signifikant zwischen Interventions- und Placebogruppe (jeweils 21 %; relatives Risiko 1,00, 95 % KI 0,86 bis 1,16). Das Blutungsrisiko war hingegen unter der Therapie mit DAA signifikant im Vergleich zu Placebo erhöht (3,9 % vs. 2,2 %; $P = 0,01$). Die Erhöhung bestand sowohl während der Infusion als auch während der gesamten 28-Tage-Beobachtung.

In prospektiv definierten Subgruppenanalysen fand sich kein Unterschied in der 28-Tage-Mortalität und Krankenhausmortalität zwischen DAA und Placebo in den Subgruppen nach APACHE-II-Score (< 20 , 20 bis 24, > 24), Versagen eines Organs bzw. MOV, vorausgegangene Operation ja / nein und dem Einsatz von Heparin bei Aufnahme. In einer „Post Hoc“-Subgruppenanalyse zeigte sich, dass chirurgische Patienten, bei denen ein Organ versagte, unter der Therapie mit DAA im Vergleich zu Placebo eine erhöhte 28-Tage-Mortalität (21 % vs. 14 %; $P = 0,03$) hatten. Die Krankenhausmortalität war in der Interventionsgruppe nicht-signifikant erhöht (23 % vs. 20 %; $P = 0,26$). Die Blutungsrate war bei chirurgischen Patienten mit Versagen eines Organs unter DAA signifikant erhöht, sowohl während der gesamten 28 Tage (11 % vs. 6 %; $P = 0,03$) als auch während der Infusion (10 % vs. 5 %; $P = 0,01$).

Die Autoren zogen den Schluss, dass die Therapie mit DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Letalitätsrisiko aufgrund des fehlenden Benefits nicht mit einem Vorteil gegenüber Placebo assoziiert war. Hingegen stieg das Blutungsrisiko unter der Therapie mit DAA signifikant an.

Kommentar

Es handelte sich um eine gut durchgeführte und in der Publikation klar dargestellte randomisierte Interventionsstudie. Anzumerken ist, dass Angaben zu Begleitmedikation, die im Ermessen der behandelnden Ärzte lagen, und sonstiger Therapie nur in geringem Umfang gemacht wurden. Dies betraf vor allem auch die Therapie mit anderen Antikoagulantien wie Heparin oder Thrombozytenaggregationshemmern. Hier war lediglich die Heparintherapie bei Aufnahme aufgeführt, allerdings fehlten weitere Angaben über Art und Dauer. Ein weiterer Kritikpunkt war, dass die Ausschlusskriterien je nach teilnehmendem Land variierten. So war es z. B. möglich, dass ein Untersucher in einem Land das Risiko trotz erhöhtem APACHE-II-Score und Multiorganversagen als gering einstufte, während es in einem anderen Land ein hohes Risiko gewesen wäre. Dies spiegelte sich auch in dem relativ hohen Prozentsatz der Patienten mit einem APACHE-II-Score ≥ 25 wider (12 %).

Die Autoren diskutieren außerdem nicht die Generalisierbarkeit ihrer Ergebnisse, d. h. die Frage, ob die Patienten für die Mehrheit der Patienten mit schwerer Sepsis mit geringem Letalitätsrisiko repräsentativ waren, z. B. im Hinblick auf ihren mittleren APACHE-Score und damit den Schweregrad ihrer Erkrankung oder im Hinblick auf das Spektrum ihrer Begleiterkrankungen.

Einschätzung

Es handelte sich um eine gut durchgeführte Interventionsstudie, bei der sich ein möglicher Bias allerdings durch die Heterogenität der Studienpopulation nicht ausschließen ließ. Der Bias war allerdings durch die Einschränkung auf Patienten mit einem APACHE-Score < 25 geringer als in der PROWESS-Studie. Es zeigte sich keinen Vorteil der Therapie mit DAA gegenüber Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Letalitätsrisiko.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: Evidenzebene 1+ (RCT mit geringem Biasrisiko).

5.5.2.1.5 „Safety“ und Wirksamkeit im klinischen Alltag; Anwendungsbeobachtungen

Im Folgenden werden drei Arbeiten zu o. g. Fragestellung im Einzelnen dargestellt und bewertet.

Levy et al.⁴⁶

Tabelle 25: „Safety“ von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis und Adipositas (Levy 2005)

Studientyp	Anwendungsbeobachtung, multizentrisch
Zielsetzung	Vergleich der „Safety“ und Pharmakokinetik von DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis und Körpergewicht ≤ 135 bzw. > 135 kg
Methodik	
Design	Open Label“, „single-arm“ Phase-IV-Studie
Studienzeitraum	März 2001 bis Januar 2003 (Einschluss: Bis Ende 28-Tage-„Follow Up“)
Zentren	361 Zentren in 25 Ländern
Indikation	Schwere Sepsis mit hohem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	Analog PROWESS, Ausnahme: auch Patienten > 135 kg eingeschlossen
Ausschlusskriterien	Analog PROWESS
Intervention	DAA
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
„Safety“	Schwere Blutungen
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Fisher's Exakt-Test für Analyse der „Safety“-Daten
Ergebnisse	
Patienten	Eingeschlossen: n = 52, davon n = 32 ≤ 135 kg und n = 20 > 135 kg
„Baseline“-Kriterien	Keine wesentlichen Unterschiede zwischen Patienten ≤ 135 bzw. > 135 kg, nur ein (nicht-signifikant) höherer Anteil an Frauen in Gruppe > 135 kg
„Response“-Rate / Dropout	K. A.
„Safety“	<u>Schwere Blutungen:</u> Gruppe ≤ 135 kg: n = 1 (3 %) Gruppe > 135 kg: n = 0 (0 %), P = 1,00
Schlussfolgerung (Autoren)	Es bestand kein Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen Patienten ≤ 135 bzw. > 135 kg. DAA sollte nach dem aktuellen Körpergewicht dosiert werden.
Interessenskonflikt	Dr. Levy Medical Director Eli Lilly, Dr. Small Forscher bei Eli Lilly, Ruquin Chen Statistiker bei Eli Lilly, Rebecca L Qualy, Christelle Darstein, Ellen Mongan Mitarbeiter von Eli Lilly
Förderung	Eli Lilly

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert).. K. A. = Keine Angabe. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis.

Zusammenfassung

In der einarmigen, „Open Label“-Phase-IV-Studie wurden Patienten mit schwerer Sepsis und einem Körpergewicht ≤ 135 bzw. > 135 kg, die mit DAA behandelte wurden, verglichen. Die Studie hatte das Ziel, die Pharmkokinetik, „Safety“ und Mortalität in den beiden Gruppen zu untersuchen. Die Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 135 bzw. > 135 kg unterschieden sich nicht wesentlich hinsichtlich ihrer demographischen Variablen, es lag lediglich ein nicht-signifikanter höherer Frauenanteil in der Gruppe ≤ 135 kg vor. Insgesamt trat eine schwere Blutung in der Gruppe ≤ 135 kg (3 %) auf, keine in der Gruppe > 135 kg. Die Schlussfolgerung der Autoren bezog sich auf die Pharmakokinetik, es erfolgte keine Stellungnahme zur „Safety“.

Kommentar

In der Anwendungsbeobachtung erfolgte keine Berechnung der Fallzahl, d. h. die Fragestellung nach Unterschieden zwischen den Gruppen konnte aufgrund der fehlenden Power nicht beantwortet werden.

Einschätzung

Es handelte sich um eine Studie mit fehlender Fallzahlberechnung und damit geringer Aussagekraft. Lediglich die Daten zur „Safety“ konnten ergänzend aufgenommen werden.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: Evidenzebene 2- (Anwendungsbeobachtung mit hohem Risiko von Bias, Confounding oder Zufall).

Micek et al.⁵²

Tabelle 26: Wirksamkeit und Sicherheit von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis (Micek 2005)

Studientyp	Prospektive Beobachtungsstudie
Zielsetzung	Ermittlung von Prädiktoren für Mortalität unter Therapie mit DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Beobachtungsstudie
Studienzeitraum	Jan 2002 bis April 2004
Zentren	Akademisches Zentrum mit 1400 Betten
Indikation	Schwere Sepsis
Einschlusskriterien	Schwere Sepsis mit Versagen mindestens eines Organsystems
Ausschlusskriterien	Kontraindikationen nach Packungsbeilage
Intervention	DAA
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primärer Endpunkt	28-Tage-Mortalität
Sekundäre Endpunkte	--
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Multivariate logistische Regression (stepwise) zur Ermittlung von Prädiktoren für die Mortalität
Ergebnisse	
Patienten	Eingeschlossen: n = 102
„Baseline“-Kriterien	Mittlerer APACHE-II-Score bei Überlebenden (n = 59): 26,3 ± 5,1: Mittlerer APACHE-II-Score bei Nicht-Überlebenden (n = 43): 29,7 ± 6,1:
„Response“-Rate / Dropout	K. A.
Primärer Endpunkt	Krankenhausmortalität: 42,2 % (43 / 102)
„Safety“	K. A.
Schlussfolgerung (Autoren)	Anzahl der versagenden Organsysteme, Vasopressintherapie und Behandlung mit einem nicht-indizierten Antibiotikum waren unabhängige Prädiktoren für die Mortalität.
Interessenskonflikt	K. A.
Förderung	K. A.

APACHE = Acute physiology and chronic health evaluation. DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe.

Zusammenfassung

In die prospektive, „Open Label“-Beobachtungsstudie zur Therapie mit DAA wurden Patienten mit schwerer Sepsis eingeschlossen. Die Krankenhausmortalität lag mit 42 % höher als in der PROWESS-Studie. Es gab keine Angaben zur „Safety“ bzw. zum Auftreten von Blutungen. Faktoren, die mit einer höheren Mortalität assoziiert waren, waren Anzahl der versagenden Organsysteme, Vasopressintherapie und Behandlung mit einem nicht-indizierten Antibiotikum. Zeit bis zur Therapie mit DAA war uni-, aber nicht multivariat, mit einer reduzierten Mortalität verbunden.

Kommentar

Die Beobachtungsstudie lieferte zusätzliche Daten zur Mortalität von Patienten mit DAA im klinischen Alltag. Die Krankenhausmortalität war im Vergleich zur PROWESS-Studie erhöht. Im Vergleich zur PROWESS-Studie waren die Patienten in der vorliegenden Studie jünger, häufiger männlich, hatten einen höheren APACHE-II-Score, wurden häufiger mechanisch ventiliert und waren häufiger chirurgische Patienten.

Einschätzung

Beobachtungsstudie, die zusätzliche Daten zur Mortalität von Patienten unter Therapie mit DAA lieferte. Daten zur „Safety“ lagen nicht vor.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: Evidenzebene 2- (Anwendungsbeobachtung mit hohem Risiko von Bias, Confounding oder Zufall).

Vincent et al. - ENHANCE⁷⁰

Tabelle 27: Wirksamkeit und Sicherheit von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis und hohem Letalitätsrisiko, ENHANCE (Vincent 2005)

Studientyp	Anwendungsbeobachtung, multizentrisch
Zielsetzung	Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis und kombiniertem Letalitätsrisiko
Methodik	
Design	„Open Label“, „single-arm“-Phase-IIIB-Studie
Studienzeitraum	März 2001 bis Januar 2003 (Einschluss bis Ende 28-Tage-„Follow Up“)
Zentren	361 Zentren in 25 Ländern
Indikation	Schwere Sepsis mit kombiniertem Letalitätsrisiko
Einschlusskriterien	Patienten mit nachgewiesener oder vermuteter Infektion; drei oder mehr Zeichen einer systemischen inflammatorischen Reaktion und die Sepsis-induzierte Dysfunktion mindestens eines Organsystems, deren Beginn nicht mehr als 24 Stunden zurücklag.
Ausschlusskriterien	Mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbundene Erkrankungen und vorausgegangene Operationen, Störungen des Gerinnungssystems, chronische Niereninsuffizienz, HIV-Infektion, Leberzirrhose, akute Pankreatitis u. a.
Intervention	DAA
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
Primärer Endpunkt	28-Tage-Mortalität
Sekundäre Endpunkte	--
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	28-Tage-Mortalität mit 95 % KI zum Vergleich ENHANCE-Studie mit Interventionsgruppe PROWESS, kumulative Mortalität und Kaplan-Meier Überlebenskurven; Blutungen und SUE ebenfalls mit 95 % KI; stratifizierte Subgruppenanalysen; Assoziation zwischen Zeitpunkt der Therapie und Mortalität mithilfe multivariater logistischer Regression ermittelt
Ergebnisse	
Patienten	Eingeschlossen: n = 2434, davon n = 2378 DAA
„Baseline“-Kriterien	Vergleich Patienten ENHANCE und Intervention PROWESS: ENHANCE höherer Anteil an Kaukasiern, chirurgischen Patienten, häufiger Blut- und intraabdomineller Infektionsherd, weniger Lunge und Urogenitaltrakt als Infektionsherd; niedrigerer APACHE-Score im Mittel, allerdings andere Zeichen für höheren Schweregrade der Sepsis häufiger (Multiorganversagen, höherer SOFA-Score, häufiger ventiliert und mit Vasopressoren behandelt)
„Response“-Rate / Dropout	„Response“-Rate: 99,8 % Dropout: n = 3
Primärer Endpunkt	<u>28-Tage-Letalität:</u> ENHANCE: 25,3 %, PROWESS: 24,7 % (95 % KI 23,5 bis 27,1)
„Safety“	<u>Blutungen:</u> ENHANCE: 6,5 % (95 % KI 5,6 bis 7,6), PROWESS: 3,5 % (95 % KI 2,4 bis 5,0 %); signifikanter Unterschied in der Postinfusions-, nicht während der Infusionsphase.

Fortsetzung Tabelle 27: Wirksamkeit und Sicherheit von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis und hohem Letalitätsrisiko, ENHANCE (Vincent 2005)

Studientyp	Anwendungsbeobachtung, multizentrisch
Schlussfolgerung (Autoren)	ENHANCE unterstützte die Ergebnisse der PROWESS-Studie und deren positivem Risiko- Nutzen-Verhältnis. Eine frühzeitige Therapie mit DAA war möglicherweise mit einem höheren Nutzen verbunden.
Interessenskonflikt	Drs. Vincent, Bernard, Beale, Doig, Putensen, Dhainaut, Artigas, Fumagelli Forschungsförderung durch Eli Lilly, Drs. Vincent, Bernard, Beale, Doig, Putensen, Dhainaut Beratungstätigkeit für Eli Lilly, Drs. Vincent, Bernard, Beale, Dhainaut Vortragstätigkeit für Eli Lilly, Drs. Macias, Wright, Wong, Sundin, Janes and Turlo Angestellte und Aktienbesitzer von Eli Lilly
Förderung	Eli Lilly

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). ENHANCE = Efficacy and safety of Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. K. A. = Keine Angabe, KI = Konfidenzintervall. PROWESS = Recombinant Human Protein C. Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment. SUE = Schweres unerwünschtes Ereignis.

Zusammenfassung

In die einarmige, „Open Label“-Phase-IIIb-Studie zur Therapie mit DAA wurden Patienten mit schwerer Sepsis eingeschlossen. Es wurden Patienten mit jedem Letalitätsrisiko und auch ohne Multiorganversagen in die Studie aufgenommen. In der späteren Zulassung wurde die Indikation zur Therapie mit DAA auf Patienten mit schwerer Sepsis und hohem Letalitätsrisiko beschränkt. Es wurden insgesamt 2434 erwachsene Patienten eingeschlossen, von denen 2378 DAA erhielten. Die 28-Tage-Mortalität der ENHANCE-Studie war ähnlich der in der PROWESS-Interventionsgruppe (25,3 % vs. 24,7 %). In der ENHANCE-Studie traten im Vergleich zur PROWESS-Interventionsgruppe allerdings häufiger Blutungen auf (3,5 %, 95 % KI 2,4 bis 5,0 % vs. 6,5 %, 95 % KI 5,6 bis 7,6 %). Bei den Patienten, die im Rahmen der ENHANCE-Studie innerhalb der ersten 24 Stunden mit DAA behandelt worden waren, zeigte sich eine geringere Mortalität als bei den Patienten, die nach 24 Stunden behandelt worden waren (23 % vs. 27 %, P = 0,01). Die Autoren folgerten, dass ENHANCE einen weiteren Nachweis für das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis, das in der PROWESS-Studie gesehen wurde, liefern würde.

Kommentar

Die Blutungsrate in der ENHANCE-Studie, d. h. in der „Usual Care“-Situation, war im Vergleich zur Blutungsrate der PROWESS-Studie, d. h. unter Bedingungen einer klinischen Prüfung, fast doppelt so hoch. Da sich die KI der Blutungen zwischen der ENHANCE-Studie und dem Interventionsarm der PROWESS-Studie nicht überlappten, war von einem statistisch signifikanten Unterschied auszugehen. Als methodisches Problem von statistischen Vergleichen zwischen zwei verschiedenen, nicht-gepoolten Studien war allerdings anzumerken, dass sie weder randomisiert noch für Kovariaten adjustiert werden konnten.

Die KI für die 28-Tage-Mortalität wurden, trotz Ankündigung im Methodikteil der Studie, nicht angegeben. Hieraus ließe sich zumindest ein Anhalt gewinnen, ob sich die Mortalität der ENHANCE-Studie nicht nur zur Mortalität des Interventionsarms der PROWESS-Studie, sondern auch zum Placeboarm der PROWESS-Studie signifikant unterscheiden würde.

In der ENHANCE-Studie ergaben sich ähnliche Limitationen wie in der PROWESS-Studie. Zum einen war die Mortalität als Endpunkt nicht ausreichend, weitere Endpunkte wie Funktionalität (Activities of Daily Living), Pflegebedürftigkeit und Lebensqualität wären dringend erforderlich. Der erhöhte Prozentsatz von Blutungen, auch intrazerebralen, nicht-fatalen Blutungen, führte möglicherweise zu einem erhöhten Prozentsatz an pflegebedürftigen Patienten mit funktionalem Defizit. Ein weiterer Punkt war der kurze Beobachtungszeitraum der ENHANCE wie auch der PROWESS-Studie. Zwar waren in der PROWESS-Studie retrospektiv Überlebensraten zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben worden, allerdings sollte bereits a priori ein längerer Nachbeobachtungszeitraum geplant werden. Dies wäre umso wichtiger, als sich in Nacherhebung der PROWESS-Studie ab dem dritten Monat kein Überlebensvorteil in der Interventions- gegenüber der Placebogruppe mehr zeigte.

Einschätzung

Es handelte sich um eine Phase-IIIb-Studie / Anwendungsbeobachtung, deren Berichterstattung in einigen Punkten nicht komplett war. Die inhärenten Probleme des Studiendesigns wie die fehlende Vergleichsgruppe führten dazu, dass die Effektivität des Medikaments nicht bewertet werden konnte.

Eine der primären Aufgaben von Anwendungsbeobachtungen war allerdings die Erfassung von Nebenwirkungen im klinischen Alltag, hier gab die vorliegende Studie Hinweise auf eine deutlich erhöhte Blutungsrate unter DAA bei Alltagsbedingungen.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: Evidenzebene 2++ (Anwendungsbeobachtung mit sehr geringem Risiko von Bias, Confounding oder Zufall).

5.5.2.1.6 Gepoolte Analysen zur „Safety“ (PROWESS, ENHANCE und zwei „Compassionate Use“-Studien)

Im Folgenden wird eine Arbeit zu o. g. Fragestellung im Einzelnen dargestellt und bewertet.

Bernard et al.⁸

Tabelle 28: Sicherheit von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis (Bernard 2003)

Studientyp	Gepoolte Analyse zur „Safety“ von PROWESS, ENHANCE und zwei „Compassionate Use“-Studien
Zielsetzung	Erfassung der „Safety“ von DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Gepoolte Analyse (Phase-II / III / IIIB-Studien) sowie Daten aus Pharmakovigilanzdatenbank
Studienzeitraum	Alle Daten, die bis April 2002 erfasst waren.
Studien	Sieben Studien, davon allerdings drei ENHANCE-Subgruppen, plus eine Pharmakovigilanzdatenbank.
Indikation	Schwere Sepsis.
Einschlusskriterien	Analog PROWESS-Patienten mit schwerer Sepsis, nur eine Studie Patienten mit Purpura fulminans (n = 28).
Ausschlusskriterien	Analog PROWESS.
Intervention	DAA.
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden, in einer Studie unterschiedliche Dosierungen (Dosisfindung).
Primärer Endpunkt	28-Tage-Mortalität.
„Safety“	Definition schwerer Blutung: jede intrakranielle Blutung (intracranial hemorrhage, ICH), jede lebensbedrohliche Blutung, mindestens drei Einheiten Erythrozytenkonzentrate pro Tag an zwei aufeinander folgenden Tagen erforderlich oder Blutungen, die die sonstigen Kriterien für SUE erfüllten.
Ergebnisse	
Patienten	Phase-II / III / IIIB: n = 2786 Pharmakovigilanzdatenbank: n = 3991.
„Baseline“-Kriterien	K. A., s. Hauptpublikationen PROWESS und ENHANCE.
Response“-Rate / Dropout	K. A.
Primärer Endpunkt	28-Tage-Mortalität (gepoolt) unter DAA: Klinische Studien: 25,1 % (95 % KI 22,4 % bis 28,0 %) „Open Label“ Studien: 25,2 % (95 % KI 23,1 % bis 27,4 %) „Compassionate Use“ Studien: 26,1 % (95 % KI 21,0 % bis 31,8 %) Alle Studien kombiniert: 25,3 % (95 % KI 23,7 % bis 26,9 %) Placebo: 31,0 % (95 % KI 28,0 % bis 34,2 %)
„Safety“	<u>Schwere Blutung (gepoolt) unter DAA</u> Klinische Studien (Pre-PROWESS + PROWESS, n = 940): 3,7 % „Open Label“-Studien (ENHANCE, n = 1578): 5,9 % „Compassionate Use“-Studien (n = 268*): 7,1 % Alle Studien kombiniert (n = 2786): 5,3 % Placebo (n = 881): 2,3 % <u>Während Infusionsperiode:</u> Klinische Studien (Pre-PROWESS + PROWESS, n = 940): 2,1 % „Open Label“ Studien (ENHANCE, n = 1578): 3,1 % „Compassionate Use“-Studien (n = 268*): 3,7 % Alle Studien kombiniert (n = 2786): 2,8 % Placebo (n = 881): 0,7 %

Fortsetzung Tabelle 28: Sicherheit von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis (Bernard 2003)

Studientyp	Gepoolte Analyse zur „Safety“ von PROWESS, ENHANCE und zwei „Compassionate Use“-Studien
Schlussfolgerung (Autoren)	Schwere Blutungen waren die wichtigsten Nebenwirkungen unter DAA. Invasive Prozeduren während der Infusion mit DAA waren mit schweren Blutungen assoziiert. Schwere Thrombozytopenie könnte ein Risikofaktoren für schwere Blutungen unter DAA sein, Meningitis zusätzlich für intrakranielle Blutungen.
Interessenskonflikt	Dr. Bernard Beratungstätigkeit für und Forschungsförderung durch Eli Lilly, Dr. Vincent Beratungstätigkeit für Eli Lilly, William L Macias, David E Joyce, Mark D Williams und Joan Bailey Angestellte von Eli Lilly
Förderung	Eli Lilly

* 28 Patienten mit Purpura fulminans

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). ENHANCE = Efficacy and safety of Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. K. A. = Keine Angabe. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. SUE = Schweres unerwünschtes Symptom. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Zusammenfassung

In der gepoolten Analyse wurden die Ergebnisse zur Sicherheit der PROWESS, ENHANCE und zweier „Compassionate Use“-Studien zusammen getragen sowie durch Daten einer Pharmakovigilanzdatenbank ergänzt. Die Daten der Studien wurden eingeteilt in klinischen (Phase II, PROWESS), „Open Label“- (ENHANCE) und „Compassionate Use“-Studien. Die Einschlusskriterien der Studien entsprachen denen der PROWESS-Studie, lediglich eine der beiden „Compassionate Use“-Studien enthielt Patienten (n = 28) mit der Diagnose Purpura fulminans. Die Blutungsrate war in den klinischen Studien am geringsten (3,7 %), dann folgten die „Open Label“- (5,9 %) und anschließend die „Compassionate Use“-Studien (7,1 %).

In den klinischen Studien war nach Einschätzung der Prüfarzte die Mehrheit der auftretenden schweren Blutungen mit der Therapie mit DAA verbunden (58 / 79). Das Auftreten von schweren Blutungen war häufig (42 %, n = 22) mit dem Vorliegen einer Thrombozytopenie ($\leq 50000 \mu\text{l}$) assoziiert, zumindest bei Patienten, bei denen diesbezüglich Daten vorlagen (53 / 79). In den klinischen Studien war ein relativ hoher Prozentsatz der schweren Blutungen mit invasiven Prozeduren verbunden (39 %, 58 / 148). Die Inzidenz schwerer Blutungen war am ersten Tag der Therapie am höchsten und nahm danach ab. Von den schweren Blutungen am ersten Tag traten 56 % (15 / 27) im Zusammenhang mit invasiven Prozeduren auf. Von den zwölf Patienten mit schweren Blutungen ohne Zusammenhang mit Prozeduren, hatten drei Patienten eine schwere Thrombozytopenie ($\leq 30000 / \mu\text{l}$) und drei Patienten eine erhöhte International Normalized Ratio (INR) $> 2,0$.

In der PROWESS-Studie lag der Anteil der Patienten, die zeitgleich zur Therapie mit DAA auch Heparin erhielten bei 75 % (634 / 850). Von den Patienten, bei denen während der Infusion mit DAA eine schwere Blutung auftrat, erhielten in der PROWESS-Studie 61 % Heparin (11 / 18), in den „Open Label“- 29 % (14 / 49) und in den „Compassionate Use“-Studien 30 % (3 / 10).

Bei Patienten, die kommerziell erworbenes DAA (n = 3991) erhielten, ergab eine Pharmakovigilanzdatenbank eine Rate an spontan gemeldeten schweren Blutungen von 0,9 % (34 / 3991).

Kommentar

Die gepoolte Analyse zu Blutungen im Rahmen der Therapie mit DAA ergab eine Zunahme der Blutungsrate bei Abnahme des kontrollierten Designs, d. h. von klinischen bis hin zu „Open Label“- und „Compassionate Use“-Studien. Die deutlich geringere Blutungsrate in der Pharmakovigilanzdatenbank war aufgrund der Spontanerfassung nicht überraschend, hier kam es vermutlich zu einer Unterschätzung der Blutungsrate durch nicht-erfolgte Meldungen.

Die Rolle von Heparin und sonstige Medikation, vor allem in das Gerinnungssystem eingreifender Therapie, blieb weiterhin unklar. So schien die Therapie mit Heparin bei Patienten unter DAA mit einer verringerten Rate an schweren Blutungen assoziiert zu sein. Insgesamt erhielt ein hoher Prozentsatz der Patienten Heparin, d. h. 75 %. Leider fehlten Angaben zu Dosierung und Art der Verabreichung des Heparins sowie zum Auftreten von schweren Blutungen in der Placebogruppe mit und ohne koncordante Heparinabgabe. Auch war nach dem Studienprotokoll die systemische Gabe von Heparin in der PROWESS-Studie ein Ausschlusskriterium gewesen.

Einschätzung

In der gepoolten Analyse zur „Safety“ zeigte sich eine Zunahme der Blutungsrate bei Abnahme des kontrollierten Designs. Unklar blieb die Rolle von Heparin unter Therapie mit DAA im Vergleich zu Placebo. Die gepoolte Analyse enthielt im Wesentlichen Daten zur „Safety“ aus der PROWESS- und der ENHANCE-Studie, die auch in der Publikation von Vincent et al. beschrieben wurden. Zusätzlich wurden hier die Daten zweier „Compassionate Use“-Studien, von denen eine allerdings Patienten mit einer anderen Indikation enthielt, analysiert sowie Daten aus einer Pharmakovigilanzdatenbank beschrieben.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: Evidenzebene 1- (Gepoolte Studie mit hohem Biasrisiko).

5.5.2.1.7 „Abstracts“ / „Letter to the Editor“/ „FDA briefing document“

Im Folgenden werden zusätzlich sieben Arbeiten zu medizinischen Aspekten im Einzelnen dargestellt und bewertet.

Food and Drug Administration (FDA) Briefing Document.²⁹

Tabelle 29: Sicherheit von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis in „Compassionate Use“-Studie (FDA 2002)

Studientyp	„Compassionate Use“-Studie
Zielsetzung	Erfassung der „Safety“ von DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	„Compassionate Use“-Studie
Studienzeitraum	K. A.
Zentren	K. A.
Indikation	Schwere Sepsis
Einschlusskriterien	Patienten unter DAA
Ausschlusskriterien	K. A.
Intervention	DAA
Dosierung	K. A.
„Safety“	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Ergebnisse	
Patienten	Patienten in „Open Label“ Studien: n = 520
„Baseline“-Kriterien	K. A.
„Response“-Rate / Dropout	K. A.
Primärer Endpunkt	K. A.
„Safety“	Bei den 520 Patienten traten auf: 13 intrakranielle Blutungen (2,5 %), davon acht während der Infusion (1,5 %).
Schlussfolgerung	K. A.
Interessenskonflikt	K. A.
Förderung	K. A.

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe.

Zusammenfassung

In dem FDA-„Briefing Document“ wurden die „Safety“-Daten von 520 Patienten unter DAA beschrieben. Die Rate an intrakraniellen Blutungen betrug insgesamt 2,5 %, während der Infusion traten 1,5 % der intrakraniellen Blutungen auf.

Kommentar

Die vorliegenden Daten waren aus der Veröffentlichung des FDA-„Briefing Document“ entnommen. Die Bewertung war nur eingeschränkt möglich gewesen. Die Rate an intrakraniellen Blutungen lag deutlich höher als in der PROWESS-Studie (2,5 % vs. 0,2 %). Es lässt sich nicht feststellen, ob es sich bei diesen Daten auch aus anderweitig veröffentlichten „Open Label“-Studien handelte.

Einschätzung

Die Rate an intrakraniellen Blutungen lag in dem vorliegenden FDA-„Briefing Document“ bei Patienten, die im Rahmen von „Compassionate Use“-Studien behandelt wurden, deutlich höher als in der PROWESS-Studie.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine Bewertung möglich, da zu wenig Informationen vorlagen.

Higgins et al.³⁷

Tabelle 30: „Safety“ von DAA in der „Usual Care“-Situation (Higgins 2002)

Studientyp	Anwendungsbeobachtung, „Single Center“
Zielsetzung	Outcome bei Therapie mit DAA in „Usual Care“
Methodik	
Design	Anwendungsbeobachtung.
Studienzeitraum	K. A.
Zentren	Ein Zentrum
Indikation	--
Einschlusskriterien	Analog PROWESS.
Ausschlusskriterien	Analog PROWESS.
Intervention	DAA.
Dosierung	K. A.
Erfassung	K. A.
Primärer Endpunkt	30-Tage-Mortalität.
Sekundäre Endpunkte	
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Nur deskriptive Statistik.
Ergebnisse	
Patienten	Eingeschlossen: n = 34 von 1012 Intensivpatienten (3 %).
„Baseline“-Kriterien	Medianes Alter: 54 Jahre (Spannbreite 18 bis 85); 78 % unter Vasopressorentherapie, mittlerer APACHE-II-Score 22.
„Response“-Rate / Dropout	K. A.
Primärer Endpunkt	Krankenhausmortalität: 47 % (12 Todesfälle auf Intensiv-, vier auf Allgemeinstation).
„Safety“	Blutungen, die zum Abbruch der Therapie führten, traten bei vier Patienten auf. Alle vier Patienten starben, allerdings nicht an Blutungen.
Schlussfolgerung (Autoren)	Die Mortalität in dieser Studie war höher als in PROWESS, bei insgesamt niedrigeren APACHE-II-Scores und ähnlichen Kriterien zur Therapie.
Interessenskonflikt	K. A.
Förderung	K. A.

APACHE = Acute physiology and chronic health evaluation. DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe.
PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis.

Zusammenfassung

In der Anwendungsbeobachtung wurden die 30-Tage-Mortalität und die „Safety“ im klinischen Alltag unter Therapie mit DAA auf einer Intensivstation erfasst. Die Patienten entsprachen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien für die Therapie mit DAA der PROWESS-Studie. Sie zeigten einen geringeren Schweregrad der Sepsis, gemessen am mittleren APACHE-II-Score, im Vergleich zur PROWESS-Studie.

Außerdem wurden Risikofaktoren für das Auftreten einer schweren Blutung ermittelt. Insgesamt wurden 274 Patienten unter DAA eingeschlossen. In dieser Gruppe hatten sich zwölf schwere Blutungen während der Infusion mit DAA ereignet und eine schwere Blutung danach. In dem deskriptiven Vergleich der „Baseline“-Kriterien von Patienten mit und ohne schwere Blutungen zeigte sich bei Patienten mit schweren Blutungen prozentual häufiger eine Koagulopathie bzw. eine hepatische Dysfunktion als bei Patienten ohne schwere Blutung. Eine Testung auf Signifikanz konnte aufgrund der insgesamt geringen Inzidenzraten nicht erfolgen.

Kommentar

Da es sich bei der vorliegenden Publikation um ein „Abstract“ handelte, war die Bewertung nur eingeschränkt möglich. Eine Aussage über die „Baseline“-Kriterien der eingeschlossenen Patienten und damit der Generalisierbarkeit der Ergebnisse war nicht möglich. Die retrospektive Form der Erfassung aus Krankenhausakten schränkte die interne Validität der Studie ein. Allerdings lieferte die MERCURY-Studie zumindest explorativ einen Anhalt dafür, dass Gerinnungsparameter bei „Baseline“ ein Prädiktor für das Auftreten von schweren Blutungen unter DAA sein könnten. Die weitere Untersuchung in prospektiv geplanten Studien wäre hier dringend erforderlich.

Einschätzung

Gerinnungsparameter könnten möglicherweise ein Prädiktor für das Auftreten von schweren Blutungen unter DAA sein. Die weitere Untersuchung in prospektiv geplanten Studien wäre hier dringend erforderlich.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine Bewertung möglich, da zu wenig Informationen vorlagen.

Kanji.³⁹

Tabelle 31: Sicherheit von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis in „Compassionate Use“-Studie (Kanji 2003)

Studientyp	„Compassionate Use“
Zielsetzung	Erfassung der „Safety“ von DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	„Compassionate Use“-Studie
Studienzeitraum	K. A.
Zentren	Ein Krankenhaus
Indikation	Schwere Sepsis
Einschlusskriterien	Analog PROWESS
Ausschlusskriterien	Analog PROWESS
Intervention	DAA
Dosierung	DAA 24 µg pro kg Körpergewicht pro Stunde über 96 Stunden
„Safety“	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Ergebnisse	
Patienten	Sieben Patienten
„Baseline“-Kriterien	Mittlerer APACHE-II-Score: 19 (Spannbreite: 6 bis 36), mittleres Alter 46 Jahre, alle Patienten mechanisch ventiliert und unter Vasopressorentherapie
„Response“-Rate / Dropout	K. A.
Primärer Endpunkt	Mortalität: 14 % (1 / 7)
„Safety“	Schwere Blutung: 14 % (1 / 7)
Schlussfolgerung	K. A.
Interessenskonflikt	K. A.
Förderung	K. A.

APACHE = Acute physiology and chronic health evaluation. DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis.

Zusammenfassung

In dem vorliegenden Letter to the Editor wurden Mortalität und „Safety“ von sieben Patienten unter Therapie mit DAA erfasst („Compassionate Use“-Studie). Die Patienten waren jünger und hatten einen niedrigeren mittleren APACHE-II-Score als die Patienten der PROWESS-Studie, allerdings wurden alle mechanisch ventiliert und waren unter Vasopressorentherapie. Insgesamt hatten fünf der sieben Patienten einen APACHE-II-Score unter 25, d. h. sie entsprachen nicht den Zulassungskriterien. Die Autoren schrieben abschließend, dass sie nur noch Patienten mit einem APACHE-II-Score von mindestens 25 behandeln würden.

Kommentar

Da es sich bei der vorliegenden Publikation um einen „Letter To The Editor“ handelte, war die Bewertung nur eingeschränkt möglich. Insgesamt war die Mortalität niedriger und die Rate an Blutungen

höher als in der PROWESS-Studie, allerdings war die Aussagekraft bei insgesamt nur sieben Patienten begrenzt.

Einschätzung

Die Mortalität war geringer als in der PROWESS-Studie, die Rate an Blutungen allerdings höher. Aufgrund der geringen Fallzahl mit sieben Patienten war die Aussagekraft eingeschränkt.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine Bewertung möglich, da zu wenig Informationen vorlagen.

Quap et al.⁵⁶

Tabelle 32: „Safety“ von DAA in der „Usual Care“-Situation (Quap 2002)

Studientyp	Beobachtungsstudie
Zielsetzung	Outcome und „Safety“ bei Therapie mit DAA in „Usual Care“
Methodik	
Design	Beobachtungsstudie.
Studienzeitraum	Beginn Dezember 2001.
Zentren	Multizentrisch.
Indikation	Schwere Sepsis.
Einschlusskriterien	K. A.
Ausschlusskriterien	K. A.
Intervention	DAA.
Dosierung	K. A.
Primärer Endpunkt	Mortalität.
„Safety“	Blutungen.
Primäre Analyse	Deskriptive Statistik.
Ergebnisse	
Patienten	Eingeschlossen: n = 83.
„Baseline“-Kriterien	K. A.
„Response“-Rate / Dropout	NA
Primärer Endpunkt	Mortalität: 51 % (42 / 83) Mortalität durch Sepsis: 40 % (33 / 83)
„Safety“	Blutungen: 18 % (15 / 83), kein Unterschied in der Häufigkeit zwischen Patienten mit Risikofaktor für eine Blutung und solchen ohne Risikofaktor Intrakranielle Blutung: 2,4 % (2 / 83).
Schlussfolgerung (Autoren)	Im Vergleich zu publizierten Literatur zeigten die Patienten ähnliche „Baseline“-Kriterien. Allerdings waren hier Mortalität und Blutungsrate höher.
Interessenskonflikt	K. A.
Förderung	K. A.

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe. NA = Not Answered,

Zusammenfassung

In der vorliegenden Beobachtungsstudie wurden Mortalität und „Safety“ bei Patienten unter Therapie mit DAA erfasst. Die Patienten waren bezüglich ihrer „Baseline“-Kriterien ähnlich der Patienten der PROWESS-Studie. Im Verlauf der Therapie mit DAA zeigten sich allerdings eine höhere Mortalität und eine höhere Blutungsrate im Vergleich zur PROWESS-Studie. Allerdings ergab sich keine höhere Rate an Blutungen bei Patienten mit Risikofaktoren im Vergleich zu Patienten ohne Risikofaktoren.

Kommentar

Da es sich bei der vorliegenden Publikation um ein „Abstract“ handelte, war die Bewertung nur eingeschränkt möglich. Allerdings zeigte die Studie, dass sich Mortalität und das Auftreten von Blutungen unter Therapie mit DAA im klinischen Alltag und in klinischen Studien unterschieden. Möglicherweise handelte es sich hier um eine Untergruppe der ENHANCE-Studie, dies war dem vorliegenden „Abstract“ nicht zu entnehmen.

Einschätzung

Sowohl Mortalität als auch Blutungsrate waren in der Studie im klinischen Alltag höher als in der PROWESS-Studie. „Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine Bewertung möglich, da zu wenig Informationen vorlagen.

Riker et. al.⁵⁹

Tabelle 33: „Safety“ von DAA in der „Usual Care“-Situation (Riker 2003)

Studientyp	Retrospektive Studie
Zielsetzung	Erfassung von Mortalität und „Safety“ bei Patienten unter DAA im klinischen Alltag.
Methodik	
Design	Retrospektive Studie,
Studienzeitraum	K. A.
Zentren	Fünf Institutionen,
Indikation	Schwerer Sepsis mit Schock oder Multiorganversagen ≥ 2 ,
Einschlusskriterien	Patienten unter Therapie mit DAA,
Ausschlusskriterien	K. A.
Intervention	DAA
Dosierung	K. A.
Erfassung	Krankenhausakten.
Primärer Endpunkt	28-Tage-Mortalität.
Sekundäre Endpunkte	Krankenhausmortalität.
„Safety“	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Blutungen.
Primäre Analyse	Deskriptive Statistik.
Ergebnisse	
Patienten	Eingeschlossen: n = 21.
„Baseline“-Kriterien	Mittlerer APACHE-II-Score: $21,6 \pm 5,8$; 81% APACHE-II-Score < 25; Multiorganversagen häufig: 85 % ≥ 2 , 40 % ≥ 4 .
„Response“-Rate / Dropout	NA.
Primärer Endpunkt	28-Tage-Mortalität: 33 %. Krankenhausmortalität: 43 %.
„Safety“	Blutungen: 14 % (3), als milde klassifiziert, allerdings eine Blutung mit Bedarf Erythrozytenkonzentrat. Bei drei Patienten Abbruch der Therapie aufgrund Tod, bei einer aufgrund von Thrombozyten < 30000 / μl .
Schlussfolgerung (Autoren)	Der Einsatz von DAA war im klinischen Alltag sicher und mit wenigen unerwünschten Nebenwirkungen assoziiert. Die Mehrheit der Patienten hatte zwar einen APACHE-II-Score < 25, allerdings lag trotz des relativ geringen APACHE-II-Scores ein hoher Prozentsatz an Multiorganversagen und eine erhebliche Mortalität vor.
Interessenskonflikt	K. A.
Förderung	K. A.

APACHE = Acute physiology and chronic health evaluation. DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe.
NA = Not Answered.

Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Erfassung wurden die Daten von 21 Patienten mit schwerer Sepsis unter DAA ausgewertet. Die Patienten hatten einen im Vergleich zur PROWESS-Studie geringeren APACHE-II-Score, hatten allerdings auf der anderen Seite häufiger ein MOV ≥ 2 (85 % vs. 75 %). Die 28-Tage-Mortalität war in der vorliegenden Studie höher als im Therapiearm der PROWESS-Studie (33 % vs. 25 %). Bei drei Patienten traten nach Angaben der Autoren milde Blutungen auf, die in einem Fall die Gabe von Erythrozytenkonzentraten erforderten. Bei drei Patienten musste die Therapie aufgrund von Tod abgebrochen werden, bei einem Patienten aufgrund einer Thrombozytenzahl < 30000 / μl . Die Autoren folgerten, dass die Therapie mit DAA im klinischen Alltag sicher sei und mit wenigen Nebenwirkungen behafter sei.

Kommentar

Da es sich bei der vorliegenden Publikation um ein „Abstract“ handelte, war die Bewertung nur eingeschränkt möglich. Die retrospektive Form der Erfassung aus Krankenhausakten schränkte die interne Validität der Studie ein. Die Einteilung in unerwünschte Arzneimittelwirkungen und milde bzw. schwere Blutungen war nicht nachzuvollziehen. So beschrieben die Autoren, dass bei drei Patienten die Therapie aufgrund von Tod und bei einem Patienten aufgrund von niedriger Thrombozytenzahl

abgebrochen werden musste. Auch wurden die Blutungen als milde bezeichnet, allerdings war bei einem Patienten die Gabe von Erythrozytenkonzentraten erforderlich. Hier fehlte die Angabe über die Häufigkeit der Erythrozytengabe. Würden die Patienten, die unter der Therapie verstarben, sowie der Patient mit erforderlicher Erythrozytengabe in der Gruppe der SUE kombiniert werden, würde sich hier ein Prozentsatz von 19 % ergeben.

Einschätzung

Die Mortalität war in der Studie im klinischen Alltag höher als in der PROWESS-Studie. Die Einteilung in SUE und Blutungen ließ sich nicht bewerten, würde aber im „Worst Case“ bei 19 % und damit ebenfalls höher als in der PROWESS-Studie liegen.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine Bewertung möglich, da zu wenig Informationen vorlagen.

Steingrub et al.⁶⁶

Tabelle 34: „Safety“ von DAA in der MERCURY-Studie – retrospektive Beobachtungsstudie (Steingrub 2003)

Studientyp	Retrospektive Studie bei Patienten unter DAA
Zielsetzung	Ermittlung von Risikofaktoren für das Auftreten einer schweren Blutung bei Patienten unter DAA.
Methodik	
Design	Retrospektive Beobachtungsstudie
Studienzeitraum	November 2001 bis Dezember 2002
Zentren	Fünf Institutionen
Indikation	K. A.
Einschlusskriterien	Patienten unter Therapie mit DAA
Ausschlusskriterien	K. A.
Intervention	DAA
Dosierung	K. A.
Erfassung	Krankenhausakten
Primärer Endpunkt	Mortalität
Sekundäre Endpunkte	K. A.
„Safety“	Schwere Blutungen
Fallzahlschätzung	K. A.
Primäre Analyse	Nur deskriptive Statistik, da geringe Fallzahl.
Ergebnisse	
Patienten	Eingeschlossen: n = 274
„Baseline“-Kriterien	K. A.
„Response“-Rate / Dropout	NA
Primärer Endpunkt	Mortalität: 42 %
„Safety“	<u>Schwere Blutungen:</u> Gesamt; n = 12 (4,4 %) Während Infusion: n = 11, nach Infusion: n = 1
Schlussfolgerung (Autoren)	Patienten, die eine schwere Blutung unter DAA erlitten, hatten häufiger eine Koagulopathie oder eine hepatische Dysfunktion als Patienten, die keine schwere Blutung erlitten. Die Therapie mit Heparin schien nicht mit einer erhöhten Inzidenz von schweren Blutungen einherzugehen. Allerdings war die Berechnung eines statistischen Testwerts aufgrund der geringen Inzidenz nicht möglich.
Interessenskonflikt	Michael Zeckel, Becky Bates, Rebecca Qualy Angestellte von Eli Lilly
Förderung	Eli Lilly

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). K. A. = Keine Angabe. MERCURY=Retrospektive Beobachtungsstudie. NA = Not Answered.

Zusammenfassung

In der retrospektiven MERCURY-Studie wurde das Auftreten von schweren Blutungen bei Patienten unter DAA-Therapie erfasst. Außerdem wurden Risikofaktoren für das Auftreten einer schweren Blutung ermittelt. Insgesamt wurden 274 Patienten unter DAA eingeschlossen. In dieser Gruppe hatten sich zwölf schwere Blutungen während der Infusion mit DAA ereignet und eine schwere Blutung danach. In dem deskriptiven Vergleich der „Baseline“-Kriterien von Patienten mit und ohne

schwere Blutungen zeigten sich bei Patienten mit schwerer Blutung prozentual häufiger eine Koagulopathie bzw. eine hepatische Dysfunktion als bei Patienten ohne schwere Blutung. Eine Testung auf Signifikanz konnte aufgrund der insgesamt geringen Inzidenzraten nicht erfolgen.

Kommentar

Da es sich bei der vorliegenden Publikation um ein „Abstract“ handelte, war die Bewertung nur eingeschränkt möglich. Eine Aussage über die „Baseline“-Kriterien der eingeschlossenen Patienten und damit der Generalisierbarkeit der Ergebnisse war nicht möglich. Die retrospektive Form der Erfassung aus Krankenhausakten schränkte die interne Validität der Studie ein. Allerdings lieferte die MERCURY-Studie zumindest explorativ einen Anhalt dafür, dass Gerinnungsparameter bei „Baseline“ ein Prädiktor für das Auftreten von schweren Blutungen unter DAA sein könnten. Die weitere Untersuchung in prospektiv geplanten Studien wäre hier dringend erforderlich.

Einschätzung

Die Blutungsrate lag in der MERCURY- höher als in der PROWESS-Studie. Möglicherweise waren Gerinnungsparameter mit einer erhöhten Blutungsrate verbunden. Dies müsste allerdings in größeren, prospektiv angelegten Studien erfasst werden.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine Bewertung möglich, da zu wenige Informationen vorlagen.

Tanzi.²⁰

Tanzi M. Use of drotrecogin alfa (activated) (Xigris™) for the treatment of severe sepsis – medical use evaluation by Novation® - the supply company of VHA & UHC. Novation, 2004, zitiert nach Deans 2004.²⁰

Mortalität und „Safety“ von 363 plus 231 Patienten berichtet.

Tabelle 35: Sicherheit von DAA in der Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis in zwei „Medical Utilization“-Evaluationen (nach Deans 2004)

Studientyp	Zwei „Medical Utilization“-Evaluationen
Zielsetzung	Erfassung der „Safety“ von DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis
Methodik	
Design	Zwei „Medical Utilization“ Evaluationen
Studienzeitraum	Mai bis November 2002 Mai bis November 2003
Zentren	Erste Studie: 60 Zentren Zweite Studie: 33 Zentren
Indikation	Schwere Sepsis
Einschlusskriterien	Analog PROWESS
Ausschlusskriterien	Analog PROWESS
Intervention	DAA
Dosierung	K. A.
„Safety“	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Ergebnisse	
Patienten	Erste Studie: n = 363 Zweite Studie: n = 231
„Baseline“-Kriterien	K. A.
„Response“-Rate / Dropout	K. A.
Primärer Endpunkt	<u>Mortalitätsraten höher als in PROWESS:</u> Zwei Organe betroffen: 34 % vs. 21 %. Drei Organe betroffen: 47 % vs. 26 %. Vier Organe betroffen: 56 % vs. 39 %. Fünf Organe betroffen: 58 % vs. 32 %.
„Safety“	<u>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:</u> 18,0 % (im Vergleich PROWESS 12,5 %, P = 0,004) (vor allem Blutungen).
Schlussfolgerung (Autoren)	DAA wurde im klinischen Alltag auch bei Patienten mit Kontraindikationen eingesetzt und diese wurden dadurch einem höheren Risiko ausgesetzt.
Interessenskonflikt	Keiner.
Förderung	National Institutes of Health.

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert).. K. A. = Keine Angabe. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis.

Zusammenfassung

In dem Artikel von Deans et al. wurden die Ergebnisse von zwei „Medical Utilization“-Evaluierungen beschrieben, die von Novation veröffentlicht wurden. Die Originalpublikation von Novation lag nicht vor. Die zitierten „Medical Utilization Evaluations“ erfassten Mortalität und „Safety“ in zwei Populationen mit jeweils 363 und 231 Patienten. Die Mortalitätsraten lagen bei den Patienten dieser beiden Studien höher als in der PROWESS-Studie. Dies war unabhängig von der Anzahl der betroffenen Organsysteme. Die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen war ebenfalls höher als in der PROWESS-Studie. Insgesamt hatten 219 der Patienten aus den beiden Studien (37 %), die DAA erhielten, Kontraindikationen, die den Einschluss in die PROWESS-Studie verhindert hätten. Die Mortalität war bei Patienten mit Kontraindikationen signifikant höher als bei Patienten ohne Kontraindikationen (49 % vs. 41 %, $P = 0,05$). Die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen war in der vorliegenden Anwendungsbeobachtung signifikant höher als in der PROWESS-Studie. Der Abbruch der Therapie aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen war in der Studie ebenfalls höher als in der PROWESS-Studie (10,4 % vs. 6,4 %, $P = 0,008$). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass DAA im klinischen Alltag auch an Patienten mit Kontraindikationen vergeben wurde und diese dadurch einem erhöhten Risiko ausgesetzt wurden.

Kommentar

Die vorliegenden Daten lagen nicht als Originalpublikation vor, sondern wurden aus dem Artikel von Deans et al. übernommen. Dadurch war die Bewertung dieser Daten nur eingeschränkt möglich. Die Mortalität im klinischen Alltag schien jedoch höher als die Mortalität in den klinischen Interventionsstudien zu sein. Ebenfalls traten mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, dies waren vor allem Blutungen. Ein erheblicher Prozentsatz der Patienten erhielt DAA trotz bestehender Kontraindikation. Weitere Informationen zu „Baseline“-Kriterien der Patienten und Art der Kontraindikationen lagen in dem Artikel von Deans et al. nicht vor.

Einschätzung

Sowohl die Mortalität als auch die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen war in beiden zitierten Studien im klinischen Alltag höher als in der PROWESS-Studie. Weitere Informationen zu den beobachteten Patienten und vorliegender Komorbidität sind für eine umfassende Bewertung erforderlich.

„Grading“ nach SIGN-Kriterien: keine Bewertung möglich, da zu wenig Informationen vorlagen.

5.5.2.2 Nicht-berücksichtigte Publikationen des medizinischen Teils

Tabelle 36 zeigt die im medizinischen Teil nicht-berücksichtigten Studien, die ausgeschlossen wurden, da sie keine zusätzlichen Informationen zu den oben eingeschlossenen Originalpublikationen enthielten.

Tabelle 36: Nicht-berücksichtigte Studien des medizinischen Teils

Studien	Titel	Grund des Ausschlusses
Bearden and Garvin (2002)	Recombinant human activated protein C for use in severe sepsis	Nur PROWESS II / III enthalten
Dellinger et al. (2004)	Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock	Nur PROWESS II / III enthalten
Dhainaut et al. (2004)	Protein C / activated protein C pathway: overview of clinical trial results in severe sepsis	Nur PROWESS II / III enthalten
Fourrier (2004)	Recombinant human activated protein C in the treatment of severe sepsis: an evidence-based review	Nur PROWESS II / III enthalten
Frampton and Foster (2004)	DAA	Nur PROWESS II / III enthalten
Healy (2002)	New and emerging therapies for sepsis	Nur PROWESS II / III enthalten
McCoy and Matthews (2003)	Drotrecogin alfa (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis	Nur PROWESS II / III enthalten

DAA = Drotrecogin Alfa (aktiviert). PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis.

5.5.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus systematischen Reviews / HTA-Berichten / „Guidance“

Die zwei RCT mit der primären Fragestellung zur Mortalität unter Therapie mit DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Die PROWESS-Studie zeigte eine signifikante Reduktion der 28-Tage-Mortalität im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis und kombiniertem Letalitätsrisiko (25 % vs. 34 %; relative Risikoreduktion 19,4 %, 95 % KI 6, % bis 30,5 %; absolute Risikoreduktion 6,1 %). Die ADDRESS-Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied in der 28-Tage-Mortalität unter DAA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Letalitätsrisiko (18,5 % vs. 17,0 %; relatives Risiko 1,08, 95 % KI 0,92-1,28).

Im retrospektiven erfassten Langzeitverlauf der PROWESS-Studie ergab sich kein Unterschied in der Mortalität zu den Zeitpunkten drei, sechs, zwölf Monate bzw. 2,5 Jahre.

In den Subgruppenanalysen der PROWESS-Studie zeigte sich in folgenden Subgruppen eine signifikant verringerte Mortalität durch die Therapie mit DAA: < / ≥ 65 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre, Männer, Kaukasier, Region USA / Kanada, keine Herzinsuffizienz, Tumorerkrankung, COPD, keine Operation, Infektionsherd Lunge bzw. Pneumonie (CAP), Erreger grampositiv, DIC, Protein-C-Mangel, Quick > 14,5 bis 100 s, PTT > 37 bis 74 s, Thrombozyten < 140000 / µl, IL 6 ≥ 1000 pg / mL, mechanische Ventilation, Vasopressoren nicht erkennbar, höherer APACHE-II (≥ 25) und SOFA-Score, höheres Mortalitätsrisiko und MOV (≥ 2 Organe zusammengefasst).

In folgenden Subgruppen zeigte sich keine signifikante Reduktion der Mortalität durch DAA: Frauen, Nichtkaukasier, Region Europa / sonstige, Herzinsuffizienz, keine Tumorerkrankung, keine COPD, vorausgegangene Operation, Infektionsherd Abdomen, Harnwege / sonstige, Erreger gramnegativ, gemischt oder kein Mikroorganismus, keine DIC, kein Protein-C-Mangel, Quick ≤ 14,5 s, PTT ≤ 37 s und > 74 bis 100 s, Thrombozytenzahl ≥ 140000 / µl, IL 6 < 1000 pg / mL, keine mechanische Ventilation, keine Vasopressoren, Zahl versagender Organe eins bis fünf stratifiziert (nicht zusammengefasst), niedriger APACHE II und SOFA-Score sowie geringes Mortalitätsrisiko.

Schwere Blutungen waren die wesentlichen SUE unter Therapie mit DAA. Während die PROWESS-Studie keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von schweren Blutungen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ergab (3,5 % vs. 2,0 %; P = 0,06), war die Blutungsrate in der ADDRESS-Studie signifikant in der Interventionsgruppe erhöht (3,9 % vs. 2,2 %, P = 0,01). Die erhöhte Blutungsrate hatte zusammen mit dem fehlenden Nachweis einer Reduktion der Mortalität zu einem vorzeitigen Abbruch der ADDRESS-Studie geführt.

Die Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis war in den meisten „Open Label“- und „Compassionate Use“-Studien höher als in der PROWESS-Studie. Ebenso war die Blutungsrate beim Einsatz von DAA im klinischen Alltag höher als in der PROWESS-Studie und stieg mit Abnahme des kontrollierten Designs an (klinische, „Open Label“-, „Compassionate Use“-Studien). ENHANCE als größte „Open Label“, „Single Arm“-Phase-IV-Studie zeigte eine etwa doppelt so hohe Blutungsrate im Vergleich zur PROWESS-Studie (6,5 % vs. 3,5 %).

5.5.3 Qualitative Ergebnisse des ökonomischen Teils

5.5.3.1 Berücksichtigte Publikationen

Tabelle 37: Berücksichtigte Publikationen des ökonomischen Teils

Autoren	Titel	Art der Publikation
Angus D, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Wesley E, Laterre PF, Vincent JL, Bernard G, van Hout B	Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis	Kostennutzwertanalyse
Betancourt M, McKinnon PS, Massanari RM, Kanji S, Bach D, Devlin JW	An evaluation of the Cost Effectiveness of Drotrecogin Alfa (Activated) Relative to the number of Organ System Failures	Kosteneffektivitätsanalyse
Davies A, Ridley S, Hutton J, Chinn C, Barber B, Angus DC	Cost effectiveness of droetrecogin alfa (activated) for the treatment of sever sepsis in the United Kingdom	Kostennutzwertanalyse
Fowler RA, Hill-Popper M, Stasinis J, Petrou C, Sanders GD, Garber AM	Cost-effectiveness of Recombinant Human Activated Protein C and the Influence of Severity of Illnes in the Treatment of Patients with Severe Sepsis	Koatennutzwertanalyse
Green C, Dinnes J, Takeda A, Shepherd J, Hartwell D, Cave C, Payne E, Cuthbertson BH	Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris®) for the treatment of severe sepsis in adults: a systematic review and economic evaluation	HTA-Bericht
Green C, Dinnes J, Takeda A, Cuthbertson BH	Evaluation of the cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom	Kostennutzwertanalyse
Hjelmgren J, Persson U, Ragnarson Tennvall G	Local Treatment Pattern Versus Trial-based Data: A Cost-effectiveness Analysis of Drotrecogin Afa (Activated) in the Treatment of Severe Sepsis in Sweden	Kostennutzwertanalyse
Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C	An economic evaluation of activated protein c treatment for severe sepsis	Kostennutzwertanalyse
Neilson AR, Burchardi H, Chinn C, Clouth J, Schneider H, Angus D	Cost-Effectiveness of Drotrecogin Alfa (Activated) for the Treatment of severe Sepsis in Germany	Kosteneffektivitätsanalyse
Riou Franca L, Launois R, Le Lay K, Aegerter P, Bouhassira M, Meshaka P, Guidet B	Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis with multiple organ failure	Kostennutzwertanalyse

HTA = Health Technology Assessment.

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Wesley E, Laterre PF, Vincent JL, Bernard G, van Hout B: Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis⁴

Zielsetzung

Diese Studie evaluiert auf Basis der PROWESS-Studie die Kosteneffektivität aus volkswirtschaftlicher Sicht für die USA.

Methodik

Zunächst wurde die Kosteneffektivität innerhalb des 28-Tage-Beobachtungszeitraums untersucht. Dieser wurde als mit fundierten Daten unterlegter „Base Case“ betitelt. Über die Schätzung der lebenslangen Kosten und Wirkungen von DAA entwickelten die Autoren einen Langzeit -„Reference Case“. In diesen flossen alle direkten und indirekten Kosten, die dem Medikament zugeordnet werden konnten.

Für das Outcome des „Base Case“ wurden QALY errechnet. Jedes vorhergesagte zusätzliche Lebensjahr wurde mit einem Multiplikator, der die erwartete Lebensqualität anzeigen soll, korrigiert. Der Faktor 0,51 für die Korrektur der Lebensjahre von Sepsispatienten von Quartin et al. fand in dieser Studie Anwendung. Ein 62-Jähriger Sepsisüberlebender hätte eine statistische Restlebenserwartung von 18 Jahren. Dies ergäbe nach der Korrektur nun nur noch 9,2 Jahre, auf die dann QALY errechnet werden. Die Autoren ordnen Sepsisüberlebenden eine niedrigere Lebensqualität zu als der normalen Population.

Bei der Kalkulation der Kosten im „Base Case“ wurden die Kosten des Behandlungsarms der PROWESS-Studie mit dem Placeboarm verglichen. Die Kosten für die ambulante Nachversorgung wurden dabei für jeden Patienten je nach Entlassungsziel ausdifferenziert errechnet.

Im „Reference Case“ wurden den „Base Case“-Kosten die jährlichen Gesundheits- und die Pflegeausgaben hinzugerechnet. Bei den Langzeiteffekten wurde eine Abzinsungsrate von 3 % in Anwendung gebracht. Für die Kosteneffektivität wurde die Entwicklung der Kosten von Behandlungs- und Placebokohorte zu den Effekten ins Verhältnis gesetzt. Für den „Reference Case“ ließ sich diese Rate durch die Division des Unterschiedsbetrages der Lebenskosten und der Differenz der Lebensjahre oder QALY ermitteln. Es wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die die Robustheit der Annahmen sichern sollten. Unter anderem wurden die Krankenhauskosten variiert sowie die nach dem 28. Tag anfallenden Kosten, die Kosten für Xigris® selbst, die Lebenserwartung und der Nutzen der Intervention. Für den „Reference Case“ wurden zweifache Sensitivitätsanalysen genutzt, da die Annahmen zur Überlebenszeit und der Lebensqualität ausschlaggebend für das Ergebnis waren. Es wurden zudem die Effekte auf folgende Subgruppen beobachtet: Alter > 60 Jahre vs. ≤ 60 Jahre, Ort vor Aufnahme zu Hause oder im Krankenhaus, Komorbiditäten, Schwere der Erkrankung und Infektionsart.

Ergebnisse

Nach den 28 Tagen unterschied sich die Mortalität zwischen Placebo und DAA um 6,1 % (30 % Placebo, 24,7 % Behandlung). Abgesehen von den Beschaffungskosten für Xigris® war kein Unterschied in den entstandenen Kosten bei beiden Gruppen festzustellen. Der durchschnittliche Überlebende war 58,1 Jahre alt mit einer Lebenserwartung von weiteren 12,3 Jahren bei einer Qualität von 0,68, was zu 8,5 QALY führte. DAA kostete im „Base Case“ pro gewonnenes Leben 160000 USD. Im „Reference Case“ waren es unangepasst 33300 USD und bei einer Anpassung der Lebensqualität 48800 USD pro Jahr.

Die Sensitivitätsanalyse ergab eine hohe Abhängigkeit der Ergebnisse im „Reference Case“ von Veränderungen in den Effekten, wohingegen Veränderungen der Folgekosten sowie der ambulanten Kosten keinen merklichen Einfluss hatten. Für die Subgruppen war in den Tornadodiagrammen zu den Sensitivitätsanalysen deutlich erkennbar, dass eine höhere Morbidität, ausgedrückt in einem höheren APACHE-II-Wert zu einer besseren Kosteneffektivität führt. Bei wenig morbiden (untere zweite APACHE-Quartile) und Patienten ohne Schock fiel die Kosteneffektivität ungünstiger aus. In den Simulationen blieben die Werte unter 500000 USD pro gerettetem Leben und 100000 USD pro QALY. Ältere Patienten hatten eine schlechtere „Reference“-Kosteneffektivität, da ihnen eine kürzere Lebenserwartung zuzuordnen ist.

Tabelle 38: Sensitivitätsanalysen (Angus et al.)

Parameter	Cost-Effectiveness Ratio Range Base Case (USD160000 / Life Saved)		Reference Case (USD48800 / QALY)		
	Range (% of Original Value)	% Change	Range USD / Life Saved	% Change	Range (USD / QALY)
Hospital costs within first 28 days	+ 25	+ 7.5	147900-171700	+ 4.6	46600-51000
Physician costs within first 28	-50 to + 100	-2.2 to + 4.3	156300-166700	-1.3 to +2.7	48100-50100
Postdischarge costs up to 28	+ 25	+ 0.7	158700-160900	+ 0.4	48600-49000
Study drug costs	+ 25	+ 16.8	132900-186700	+ 10.3	43800-53800
Long-term costs	+ 25	NA	—	+ 9.7	44000-53500
Remove long-term costs		NA	—	- 38.9	2980
Long-term survival	+ 25	NA	—	-11.4 to +25.8	43200-61400
Average utility (quality of life)	+ 25	NA	—	-20.0 to +33.3	39000-65000

QALY = quality adjusted life-year. NA = Not Answered. USD = US-Dollar

Quelle: Angus DC et al.: Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis, S. 6.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Abgesehen von den eigentlichen Beschaffungskosten führte der Einsatz von DAA in dieser Studie nicht zu einem erhöhten Ressourcenverbrauch. Da die Überlebenden in beiden Behandlungssträngen mit nahezu identischem Gesundheitszustand herausgingen, kann von einer Morbiditätsstrafe für den Mortalitätsgewinn nicht ausgegangen werden. In der Betrachtung des 28-Tage-Outcome kostet DAA 160000 USD pro gerettetes Leben. Zieht man den „Reference Case“ heran, kostet DAA 48800 USD pro QALY. Einschränkend erwähnen die Autoren, dass ein großer Teil der Daten aus nur einer klinischen Studie stammt, was die Übertragbarkeit von beobachteten Effekten beeinflusst. Da aber die Sensitivitätsanalysen eine hohe Abhängigkeit der Ergebnisse von Behandlungsvorschriften gezeigt haben, sollte der Patientenselektion, der richtigen Verabreichung sowie dem falschen Einsatz von Therapieelementen ein besonderes Augenmerk zukommen. In anderen Ländern könnten Unterschiede in der Mortalitätsreduktion aus den Patientenprofilen der typischerweise Behandelten, aus der Anwendung von Xigris®, der Nutzung von begleitenden Therapien, den Kosten für das Medikament sowie den gewonnenen Lebensjahren (LYG) pro Patienten resultieren. Bei den Langzeitkosten wurden sämtliche Kosten mit einbezogen, was zu einer Schlechterstellung von DAA führt, da an sich nur die tatsächlich sepsisinduzierten Kosten ihren Niederschlag finden sollten. Letztendlich führt der Einsatz von Xigris® zu höheren Kosten von zunächst 7000 USD für das Medikament selbst. Im Vergleich zu anderen akzeptierten Interventionen ist die Kosteneffektivität im amerikanischen Gesundheitssystem akzeptabel. Die strengen Anwendungsanforderungen der FDA begünstigen die Kosteneffektivität.

Kommentar

Die Kalkulation der QALY erscheint nachvollziehbar, leider wurden auch in dieser Studie nur ganz spezielle Fragestellungen einer Sensitivitätsanalyse unterzogen, so dass ein Bias hier nicht ausgeschlossen werden kann. Noch stärker als bei Neilson et al. basiert der „Base Case“ unangepasst auf PROWESS-Daten. Dies mag zunächst sinnvoll erscheinen, da doch ein großer Teil der Studienteilnehmer jenseits des Atlantiks rekrutiert worden ist. Durch die Beschränkung auf eine Phase-III-Studie erhalten die Zahlen bis zu dem Schlusspunkt der Studie beim 28. Tag eine hohe Validität unter kontrollierten Studienbedingungen, darüber Hinausgehendes ist leider schwierig zu prognostizieren. An dieser Stelle wäre eine Analyse der Langzeitkosten und -wirkungen sinnvoll, um die Evidenz zu verbessern. Gute Hinweise und Warnungen werden in Bezug auf die genaue Anwendung der Behandlungsempfehlungen seitens der FDA ausgesprochen, da eine freie Auslegung des Behandlungsablaufes die Vorteilhaftigkeit der Intervention wieder schmälern könnte.

Betancourt M, McKinnon PS, Massanari RM, Kanji S, Bach D, Devlin JW: An Evaluation of the Cost Effectiveness of Drotrecogin Alfa (Activated) Relative to the Number of Organ System Failures¹¹

Zielsetzung

Diese Studie hat sich zum Ziel gesetzt die Kosteneffektivität von DAA insbesondere vor dem Hintergrund zu untersuchen, in welcher Relation sich die Schwere der Sepsis gemessen an der Zahl der dysfunktionalen Organe auf die Kosteneffektivität auswirkt. Die Patientenpopulation stammt aus einem 340-Betten-Trauma Center. Auf diese Ausgangskohorte wurde eine Monte-Carlo-Simulation durchgeführt, die die unterschiedlichen Outcomes für eine Kohorte von 10000 Patienten simuliert. Unterschieden wird nach der Anzahl der ausgefallenen Organe von eins bis vier. Die Outcomes sind den 28-Tage-Werten der PROWESS-Studie entnommen.

Methodik

Ausgehend davon, dass in einer „Post Hoc“-Analyse der PROWESS-Studie festgestellt worden war, dass nur für Patienten mit mehr als zwei versagenden Organen ein Mortalitätsvorteil existent zu sein schien, bei allerdings gleichzeitig steigendem Risiko von schwerwiegenden Blutungen wurde diese Kalkulation unternommen. Die Untersuchung des Wirkunterschieds in Abhängigkeit von der Anzahl der dysfunktionalen Organe ist deshalb sehr relevant, da verschiedene Zulassungsinstanzen in diesem Punkt unterschiedliche Ansichten vertreten. Nur zum Teil wurde die Anwendungsempfehlung von Xigris® auf multiples Organversagen beschränkt. Angus et al. wie auch Manns et al. ziehen den APACHE-II-Score als Entscheidungshilfe heran und nicht die Anzahl der versagenden Organe, da sie in ihren Studien bessere Outcomes bei einem hohen APACHE-II-Score konstatieren konnten. Welche Budgetwirkungen eine Restriktion der medikamentösen Intervention nach versagenden Organen entfaltet, soll hier untersucht werden. Um Aussagen zu generieren wurden zunächst Monte-Carlo-Simulationen durchgeführt mit dem Ziel, die Kosten einer hypothetischen Patientenkohorte von 10000 mit einem oder mehreren dysfunktionalen Organen zu ermitteln. Einbezogen wurden lediglich die direkten stationären Kosten und Outcomes. Auf Basis dieser Kohorte wurden vier Szenarien (≥ 1 , ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 versagende Organe) in Entscheidungsbäumen unter Nutzung der Software TreAge® abgebildet. Die erste Verzweigung eines jeden Szenarios unterscheidet in konventionelle Therapie und Gabe von DAA. Die eingesetzten Wahrscheinlichkeiten von Tod und schweren Blutungen entstammen der PROWESS-Studie.

Tabelle 39: Mortalitätswahrscheinlichkeiten (Betancourt 2003)

Data from the Prowess-trial used to determine probabilities of mortality (28 days) and major bleeding in relation to the number of organ failures (OSF).

No. of OSF	Mortality (28 days) [n / total (%)]			Major bleeding [n / total (%)]		p value
	Drotrecogin alfa (activated) [n= 850]	Placebo (n= 840) RR (95% CI)		Drotrecogin alfa (activated) [n= 850]	Placebo (n= 840)	
1	42 / 215 (20)	43 / 203 (21)	0.92 (0.63-1.35)	6 / 215 (2.79)	2 / 203 (0.99)	0.92
2	56 / 270 (21)	71 / 73 (26)	0.80 (0.59-1.08)	6 / 270 (2.22)	4 / 273 (1.47)	
3	56 / 214 (26)	75 / 218 (34)	0.76 (0.57-1.02)	12 / 214 (5.61)	7 / 218 (3.21)	
4	46 / 119 (39)	54 / 116 (47)	0.83 (0.62-1.12)	6 / 119 (5.04)	4 / 116 (3.45)	
5	10 / 31 (32)	16 / 30 (53)	0.60 (0.33-1.11)	0 / 31 (0)	0 / 30 (0)	

PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis; RR = relative risk

DAA = Drotrecogin alfa (activated). COSF = Organ failures.

Quelle: Betancourt M, McKinnon PS, Massanari RM, Kanji S, Bach D, Devlin JW: An Evaluation of the Cost Effectiveness of Drotrecogin Alfa (Activated) Relative to the Number of Organ System Failures, S. 1334.

Der Einschluss von Patienten erfolgte über eine nachträgliche Patientendatenanalyse der tatsächlichen Behandlungsfälle, um den Studienkriterien von PROWESS nahe zu kommen. Da Blutungen im oberen Magen-Darmtrakt die in der PROWESS-Studie am häufigsten beobachtete Form von

Blutungen waren, wurden diese in der Kostenkalkulation mit berücksichtigt. Die Behandlungsarme unterscheiden sich in der LOS nicht. Diese Annahme ist ebenso den Ergebnissen der PROWESS-Studie entlehnt. Ferner wurde angenommen, dass DAA zum einen das Organversagen nicht beeinflusst, zum anderen das die Verabreichung von DAA die Standardtherapie nicht beeinflusst. Aufgrund des kurzen Betrachtungszeitraums fand keine Abzinsung von Kosten und Outcomes statt. Die Kosten für die Behandlung der Blutungen wurden der Literatur entnommen. Die Gesamtkosten wurden als Kosten pro Patient in USD von 2002 kalkuliert. Die Kosteneffektivitätsberechnungen enthielten Kosten und Mortalitätswahrscheinlichkeiten für beide Behandlungsoptionen. Eine Division der Durchschnittskosten mit den Durchschnittsoutcomes lieferte die inkrementelle Kosteneffektivität (ICER) pro gerettetem Leben am 28. Tag. Eine Einweg-Sensitivitätsanalyse wurde für alle Variablen durchgeführt. Die Vergleichbarkeit der Anwendbarkeit eines jeden Szenarios erfolgte über eine Monte-Carlo-Simulation. Je nach untersuchter Variablen wurden durch die Monte-Carlo-Simulation unterschiedliche Verteilungen (Normal, logarithmiert Normal, Binomial, Best-Fit) ermittelt.

Ergebnisse

Die durchschnittlichen inkrementellen Kosten lagen unabhängig vom Szenario bei 6240 bis 6262 USD, wobei die Überlebenswahrscheinlichkeit mit DAA mit zunehmender Anzahl versagender Organe stieg. Bei dem Szenario eins wären am meisten Patienten in den Genuß der Therapie gekommen sowie sechs von hundert Leben mehr gerettet worden durch das Medikament. In dem vierten Szenario wurden hingegen elf von hundert Leben gerettet (s. Tabelle 39). Die inkrementellen Kosten pro LYG sanken mit steigenden Organversagen. Somit zeigte sich das Szenario 4 als das kosteneffektivste pro gewonnenes Lebensjahr am 28-Tage-Beobachtungspunkt. Die Sensitivitätsanalyse ergab, dass keine der Variablen mit Ausnahme einer fixierten Kosteneffektivität bei 55000 USD pro LYG bei der der Wert von neun Leben von 100 nicht mehr kosteneffektiv war, als kritisch anzusehen waren.

Tabelle 40: Kosteneffektivitäten (Betancourt 2003)

Cost-effectiveness analysis after Monte Carlo simulation (year 2002 values) for drotrecogin alfa (activated) plus best standard care versus best standard care alone (placebo).

No. of organ system failures	Mean incremental per-patient cost (95 % CI)	Incremental outcome	Mean ICER (95 % CI)
>1	USD 6246 (USD1553-11383)	0.06	USD 104100 (USD 24871-196074)
>2	USD 6246 (USD1554-11383)	0.08	USD 78075 (USD 19430-146412)
>3	USD 6262 (USD1571-11404)	0.09	USD 69578 (USD 17038-130741)
>4	USD 6240 (USD1543-11376)	0.11	USD 56727 (USD 14001-107807)

a Lives saved with drotrecogin alfa (activated) versus placebo.

b Incremental cost per life saved with drotrecogin alfa (activated) versus placebo.

ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio. USD = US-Dollar. 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall.

Quelle: Betancourt M, McKinnon PS, Massanari RM, Kanji S, Bach D, Devlin JW: An Evaluation of the Cost Effectiveness of Drotrecogin Alfa (Activated) Relative to the Number of Organ System Failures, S. 1336.

Wenn die Minimierung von zusätzlichen Kosten das Hauptziel darstellt, dann sollte die Gabe von DAA auf mehr als vier versagende Organe beschränkt werden. Dies hätte zur Folge, dass weniger Patienten behandelt und auch nur wenige Leben gerettet werden würden. Szenario 1 und 2 erreichen in dieser Studie denselben Outcome bei deutlich höheren Kosten der Behandlung der Patienten mit nur einem Organversagen. Bei einem Ansatz der Nutzenmaximierung geben die Autoren somit dem Szenario 2 den Vorzug. Patienten mit zumindest zwei versagenden Organen erreichen eine Kosteneffektivität von 78075 USD pro gerettetem Leben.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Wie die Ergebnisse anschaulich demonstrieren, hätte eine sehr strikte Begrenzung auf mehrere versagende Organe ein besseres Mortalitätsoutcome zur Folge und zudem einen höheren Anteil an

geretteten Leben bei niedrigeren Kosten. Auch die Blutungsergebnisse ändern dieses Resultat nicht. Soll hingegen die Zahl der geretteten Leben hoch sein, muss ein weniger restriktiver Ansatz gewählt werden. Da bei der Restriktion auf mindestens zwei versagende Organe ein ähnliches Outcome (vier bis fünf gerettete Leben p. a.) bei wesentlich reduzierten Kosten (356022 USD vs. 462204 USD) erreicht werden kann, ist Szenario 2 dem ersten klar vorzuziehen, da Entscheidungen sowohl in Hinblick auf das Budget als auch nach klinischen Vorzügen getroffen werden müssen. Die hier gewählte Perspektive der Klinik vernachlässigt Folgekosten höherer Mortalität nach Entlassung oder Lebensqualität und Produktivitätsverluste. Diese Perspektive soll zu einem konservativen Ergebnis geführt haben, das die Vorteile von DAA eher untergewichtet. Die Kosten aus einer gesellschaftlichen Sichtweise fallen in aller Regel höher aus. Starke Annahmen wie die Unveränderbarkeit der LOS trotz Gabe von DAA, den nicht vorhandenen Einfluss auf den Fortgang der Organversagen und der Standardtherapie sowie die Anlehnung der Wahrscheinlichkeiten an die PROWESS-Studie können erhebliche Verzerrungen darstellen. Studienbedingungen und Klinikalltag sind zudem häufig inkongruent. Unter Idealbedingungen sollte DAA denjenigen zukommen, die die höchste Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit haben. In dieser Studie wären das diejenigen mit mindestens zwei Organversagen.

Kommentar

Die ermittelte ICER wurde aus einer Datenteilmenge der PROWESS-Studie kalkuliert. Insbesondere aufgrund der speziellen Patientencharakteristika sind weitere Forschungsanstrengungen empfehlenswert. Da die Kostendaten nur eines Krankenhauses verwendet wurden, ist eine Übertragbarkeit auf andere Einrichtungen zumindest eingeschränkt. Trotz der durchgeführten Sensitivitätsanalysen und Monte-Carlo-Simulationen können die Haupteinflussgrößen der Wirkvariabilität von DAA nicht klar ermittelt werden. Grund hierfür ist die starke Nutzung von PROWESS-Studiendaten. Die Handhabungsempfehlung der Verabreichung an die Patienten mit mindestens dualem Organversagen deckt sich mit den Zulassungskriterien mehrerer Institutionen. Die hierbei verursachten inkrementellen Kosten pro Patient liegen bei 78075 USD pro gerettetes Leben, was einem Wert zumindest am oberen Spektrum akzeptierter Interventionen entspricht. Dass Blutungen berücksichtigt worden sind, ist eine Stärke dieser Studie, leider bleiben die Feststellungen zu den Auswirkungen dieser Inputvariablen hinter den Erwartungen zurück. Es wurde festgestellt, dass morbidere Patienten mit multiplen Organversagen eine höhere Blutungswahrscheinlichkeit vorwiesen, dieses aber die Empfehlung nicht verändern würde. Gerade die Patientenselektion der PROWESS-Studie hatte bereits in Hinblick auf Blutungsgefahren im Vorweg selektiert, ein neues repräsentatives Ergebnis der Blutungsgefahren wird sich nur durch eine neue Primärstudie einer anderen Patientenkohorte ermitteln lassen.

Davies A, Ridley S, Hutton J, Chinn C, Barber B, Angus DC: Cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom¹⁹

Zielsetzung

Anhand der Daten aus der PROWESS-Studie, der Anschlussstudie EVBI und einbezogenen Kosten aus dem Vereinigten Königreich soll die Kosteneffektivität von DAA — ausgedrückt in LYG und QALY — analysiert werden. Verglichen wird eine Gruppe von Behandelten und eine Kontrollgruppe, die Placebos erhielt.

Methodik

Aus der Perspektive des NHS (National Health Service) werden QALY auf der Basis der direkten Kosten errechnet. Neben den PROWESS-Daten wurden britische Kostendaten und das EVBI einbezogen. Die Patientenkohorte umfasste ausschließlich Fälle schwerer Sepsis mit multiplen Organversagen. Es wurden zwei Analysen durchgeführt in Bezug auf Daten der PROWESS-Studie und der EVBI. Aus 92 Krankenhäusern wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme nur Patienten betrachtet, die den Kriterien der PROWESS-Studie entsprachen. Da in den Krankenhäusern das Behandlungsschema keine Gabe von DAA vorsah, wurde auf PROWESS-Daten zurückgegriffen und diese mit den tatsächlichen Behandlungsdaten kombiniert. In die Betrachtung einbezogen wurde ferner eine Patientenkohorte der Intensivmedizin aus Glasgow von 2104 Personen. Die Lebensjahre aus der britischen Sterbetabelle wurden um eine erhöhte Mortalität angepasst und mit 1,5 % diskontiert. Die Lebensqualitätsminderung nach einer Sepsisperiode wurde mittels einer Anpassung um 0,69 abgebildet. Ein Intensivstationstag kostete 2002 1466 GBP und in einer nachgelagerten Belegstation noch 213 GBP. Diese Werte wurden mit den Daten zur LOS multipliziert um die Gesamtkosten zu ermitteln. Für den Preis von Xigris® wurden 152,05 GBP pro 5 mg Infusionsflasche in der Kalkulation eingesetzt.

Ergebnisse

In der Gruppe der Patienten mit Organversagen von mindestens zwei Organen lag die absolute Risikoreduktion in der PROWESS-Studie bei 7,3 % und in der EVBI-Studie noch bei 4,6 %. Aufgrund der Nähe der Datenlage des „Case Mix Programme Database“ zu den PROWESS-Daten wurde keine Anpassung wegen Unterschieden in der LOS vorgenommen. Bei der Glasgowgruppe lag die durchschnittliche Lebenserwartung der Krankenhausüberlebenden bei 17,88 Jahren im Placebo und 18,10 Jahren im Behandlungsarm zum 28-Tage-Wert Beobachtungszeitpunkt.

Tabelle 41: Selective baseline characteristics of patients with multiple organ failure from the PROWESS study, patients from the Case Mix Programme Database (CMPD), and patients from the database of the Western Infirmary Glasgow (limited data available). Values are mean (SD) or number (proportion), (Davies 2005)

	PROWESS study		UK data	
	Drotrecogin alfa (activated) (n= 634)	Placebo (n= 637)	CMPD (n= 9007)	Glasgow (n= 202)
Age, years	61.2 (16.8)	61.8 (16.1)	61.9 (16.1)	57.5 (15.2)
Patients > 75 years of age	162 (25.6%)	159 (25 %)	2062 (22.4 %)	17 (8.4 %)
Male	353 (55.7 %)	366 (57.5 %)	5118 (55.6 %)	92 (45.5 %)
Medical	453 (71.5 %)	448 (70.3 %)	6232 (67.7 %)	NA
Surgical				
No. of organ dysfunction	181 (28.5 %)	189 (29.7 %)	2973 (32.3 %)	NA
1	NA	NA	1773 (19.7 %)	NA
2	270 (42.6 %)	273 (42.9 %)	3689 (41.0 %)	NA
3	214 (33.8 %)	218 (34.2 %)	2602 (28.9 %)	NA
4	119 (18.8 %)	116 (18.2 %)	822 (9.1 %)	NA
5	31 (4.9 %)	30 (4.7 %)	121 (1.3 %)	Na
Shock				
Hospital mortality at day 28	515 (81.2 %)	532 (83.5 %)	4621 (50.2 %)	NA
Final hospital mortality	165 (26.0 %)	212 (33.3 %)	3010 (32.7 %)	93 (46 %)
	200 (32.3 %)	232 (36.9 %)	3608 (39.2%)	101 (50 %)*
* Assuming all Glasgow deaths up to day 60 are in-hospital, and deaths beyond day 60 are after Discharge. Percentages for final hospital mortality based on follow up in EVBI.				

CMPD = Case Mix Programme Database. EVBI = The effects of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after sepsis. NA = Not answered. UK = United Kingdom, vereinigtes Königreich.

Quelle: Davies A, Ridley S, Hutton J, Chinn C, Barber B, Angus DC: Cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom, S. 157.

Kostenunterschiede der jeweiligen Behandlungsarme in EVBI und PROWESS in Höhe von 5000 GBP lagen vornehmlich an den Kosten von DAA selbst. Bei inkrementellen dikontierten Kosten von 5139 GBP in der PROWESS-Analyse wurden 1,12 Lebensjahre gewonnen im Gegensatz zu 5386 GBP bei der EVBI-Studie mit 0,71 LYG. Gewonnene QALY (Anpassung um 0,69) waren somit 0,77 (PROWESS) und 0,49 (EVBI). Umgerechnet in Kosten pro QALY liefert die PROWESS-Studie 6679 GBP und EVBI 11051 GBP. Diese Kosteneffektivitäten lägen somit unter der Schwelle von 30000 GBP (ca. 48000 Euro). In Sensitivitätsanalysen wurden Veränderungen in Kostenannahmen, LOS, Abzinsung, Nutzen und der Sterblichkeit im Krankenhaus für beide Analysen unternommen. Hierbei wurde neben dem Einfluss der Arzneikosten ein großer Einfluss von Variationen der Abzinsungsrate und der qualitätskorrigierten Lebenserwartung beobachtet. Eine Erhöhung der Diskontierung auf 3,5 % senkte das Outcome auf 0,45 und die Verringerung der zukünftigen Lebenserwartung aller Überlebenden um 35 % erhöhte die Kosten pro QALY in der EVBI-Studie um 50 %.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Bei dem Endpunkt von 28 Tagen lieferte die PROWESS-Studie eine signifikante Mortalitätsverbesserung durch DAA. Das Medikament steht sowohl in jener, als auch in der EVBI-Studie für 90 % der verursachten Kostendifferenzen der Analysen. Im Vergleich der PROWESS- und der Langzeitdaten fällt die absolute Risikoreduzierung geringer aus. LYG und QALY nehmen ab und mit ihnen sinkt auch die ICER, ausgedrückt in höheren Werten. Kostenunterschiede zwischen Placebo- und Behandlungsgruppe konnten in der PROWESS-Analyse für die USA nicht beobachtet werden. Bei Nutzung der Daten aus der englischen „Case Mix Programme Database“ wurden erheblich längere LOS britischer Sepsispatienten festgestellt. Die Begründung liegt in einem Zeitlimit von 24 Stunden nach Einweisung in dem die Diagnose schwere Sepsis gestellt worden sein muss, ein Kriterium das keine Anwendung in der PROWESS-Studie fand. Die längeren LOS könnten aber auch ein Indiz für bessere Überlebensraten durch DAA sein. Da Wright et. al. eine erhöhte Mortalität für die ersten fünf Jahre nach der Entlassung festgestellt haben, wurde dies im Modell berücksichtigt, wobei nach diesen fünf Jahren eine normale Mortalität angenommen wurde⁷³. Die QALY wurden auf der Basis eines Nutzen-outcomes modelliert und über die gesamte verbliebene Lebensspanne angewandt. Eine Zweiweg-Sensitivitätsanalyse zeigte ein Ansteigen der Kosten pro QALY mit niedrigeren Nutzenannahmen allerdings innerhalb akzeptierter Bereiche. Bei höherer Risikoreduktion bleibt DAA kosteneffektiv auch bei Patienten mit geringerer qualitätsadjustierter Lebenserwartung. Die Sensitivitätsanalysen lieferten einen geringen Einfluss von Änderungen der Lebenserwartung und der Stationskosten auf die Kosten pro QALY. Kosten pro QALY in Höhe von 11051 GBP entsprechen in etwa 20000 USD (Stand: 29. August 2005) und liegen damit im unteren Bereich der Studienergebnisse.

Tabelle 42: ICER aus PROWESS und EVBI (Davies 2005)

	PROWESS study				EVBI study			
	Drotrecogin alfa (activated), (n= 634)	Placebo (n= 637)	Difference*	ICER	Drotrecogin alfa (activated) (n= 619)	Placebo (n= 628)	Difference (95 % CI)	ICER
Survival; %	73.97	66.72	7.26	NA	67.69	63.06	4.63 (-0,7-9,5)	NA
Use of resources								
Stay in ICU; days								
Stay in ward; days	9.47	9.32	0.15	NA	9.12	8.77	0.35 (0.05-0.68)	NA
Drotrecogin alfa (activated); 5-mg vials	21.92	20.95	0.97	NA	20.77	19.97	0.81 (0.01-1.53)	NA
	31.02	NA	31.02	NA	30.90	NA	30.90 (30.03-31.86)	NA
Costs †								
Stay in ICU; £	13 885	13 770	115	NA	13 372	12 857	515 (73-997)	NA
Stay in ward; £	4 670	4 462	208	NA	4 425	4 253	172 (2-325)	NA
Drotrecogin alfa; £	4 716		4 716	NA	4 699		4699 (4566-4844)	NA
Total cost; £	23 271	18 132	5 139	NA	22 496	17 110	5387 (4779-6012)	NA
Life years per survivor								
Undiscounted	18.10	17.88	NA	NA	18.45	18.23	0.22 (-1.81-2.33)	NA
Discounted	14.18	14.05	NA	NA	14.38	14.32	0.06 (-1.34-1.54)	NA
Cost effectiveness ‡								
Life years	10.49	9.38	1.12	4 608	9.73	9.03	0.71 (-0.49-1.89)	7 625
QALYs	7.24	6.47	0.77	5 579	6.72	6.23	0.49 (-0.34-1.30)	11051

* 95 % CI are based on bootstrap percentiles; bootstrapping of the 28-day data was not performed, and 95 % CI are therefore reported only for the EVBI analysis.

† Unit costs: ICU GBP 1466; ward £213; drotrecogin alfa (activated) £152.05 (see text)

‡ Cost effectiveness calculated as the difference in total costs divided by the difference in life years or QALYs gained.

CI = Konfidenzintervall. EVBI = The effects of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after sepsis. GBP = Britische Pfund.

ICER = Incremental Cost-effectiveness Ratio. NA = Not Answered. QALY = Qualitätskorrigierte Lebensjahre.

Quelle: Davies A, Ridley S, Hutton J, Chinn C, Barber B, Angus DC: Cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom, S. 159.

Kommentar

Hohe LOS im britischen Setting sprechen für die artifizielle Studienumgebung der PROWESS-Studie und die möglichen Übertragungsfehler auf den klinischen Alltag. Blutungen wurden überhaupt nicht in

die Berechnung miteinbezogen mit dem Argument, dass diese Begleiterscheinung durch andere positive Begleiterscheinungen kompensiert werden könnten. Zukünftige Behandlungskosten wurden ebenso nicht einbezogen in Anlehnung an die Vorgehensweise des NICE. Die sinnvolle Verknüpfung von Studiendaten (PROWESS, EVBI) mit den tatsächlichen Behandlungsschemen (Glasgow, CMPD) erscheint nicht konsistent und konsequent verfolgt. Diese Studie wurde finanziell von Eli Lilly unterstützt, um die Zustimmung vom NICE als akzeptierte Therapie zu erhalten, die Unabhängigkeit ist somit in Frage gestellt.

Fowler RA, Hill-Popper M, Stasinis J, Petrou C, Sanders GD, Garber AM: Cost-effectiveness of Recombinant Human Activated Protein C and the Influence of Severity of Illness in the Treatment of Patients with Severe Sepsis³⁰

Zielsetzung

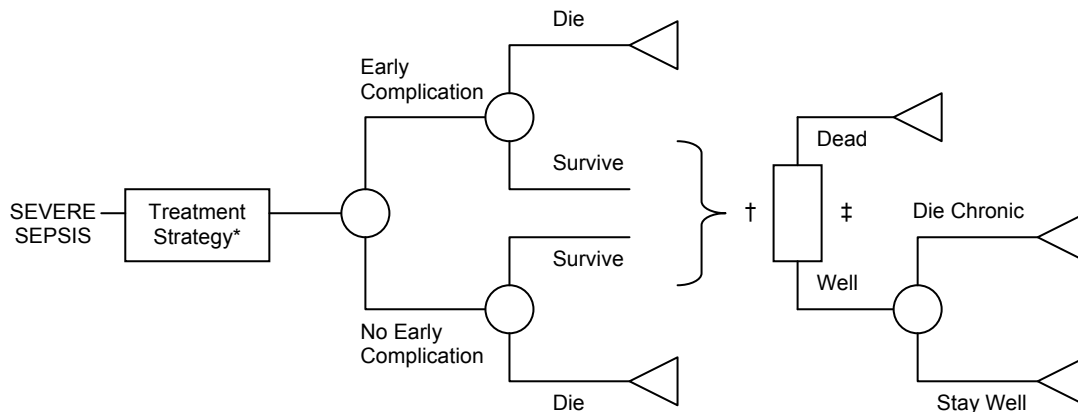
Im besonderen Fokus dieser Studie steht neben der Kosteneffektivität von DAA der Einfluss, den die Schwere der Erkrankung auf die Kosteneffektivität spielt. Ihre Datenquelle ist neben der PROWESS-Studie auch andere Sepsisliteratur. Die Kostenschätzungen greifen auf die Medicare Erstattungsregelwerke zurück. Neben der Messung des Outcomes in Lebensjahren und QALY wurden Kosten und die ICER genutzt.

Methodik

Die Autoren nutzen für die Kosteneffektivitätsanalyse einen Entscheidungsanalyserahmen. Aus volkswirtschaftlicher Sicht wurde ein „Reference Case“ modelliert. Sowohl Kosten als auch Nutzen wurden mit 3 % diskontiert. In Sensitivitätsanalysen wurde dies zudem auch variiert (0 und 5 %). Monte-Carlo-Simulationen wurden für alle Parameter eingesetzt. Das Entscheidungsmodell umfasst neben dem klinischen Problem, frühe und späte Kosten sowie frühe und späte Wirkungen. Für die betrachteten Patienten aus sieben US-amerikanischen Staaten wurden die PROWESS-Kriterien herangezogen. Das Modell kennzeichnet den Weg von Intensivstationspatienten durch Phasen der frühen Erkrankung und möglichen Komplikationen und Kosten. Der Zeithorizont ist die verbleibende Lebenszeit, so dass auch Langfristeffekte mit einbezogen werden. Diese Betrachtung erscheint den Autoren im Besonderen wichtig, da eine Sepsis die Mortalität für die nächsten acht Jahre erhöhend beeinflusst. In dem Modell wurden vier verschiedene hypothetische Patientenkohorten betrachtet. Die erste erhielt allein Standardtherapie. In der zweiten wurden sämtliche Patienten mit Xigris® behandelt. In der dritten Kohorte erhielten diejenigen mit einem APACHE-II-Score von größer oder gleich 25 die kombinierte Therapie, während in der vierten Gruppe allein diejenigen mit einem APACHE-II-Score unter 25 zusätzlich mit Xigris® behandelt wurden. Als frühe Komplikationen der Behandlung mit DAA konnten Blutungen beobachtet werden. Dies waren vor allem Magen-Darm-Blutungen, die als Bezugsgröße für die Kostenkalkulation aller frühen Komplikationen Anwendung fanden. Die Wahrscheinlichkeiten des Modells entstammen der PROWESS-Studie. Neben frühen Komplikationen wurden auch spätere Komplikationen berücksichtigt. Nach dem achten Jahr werden für die Überlebenden dann normale Lebenserwartungen weiterkalkuliert. Die jeweiligen Stadien mit oder ohne Komplikation, weiterhin vorherrschende subakute Sepsis und das Weiterleben nach der Sepsisperiode wurden mit Nutzen versehen, die die jeweilige Qualität des Lebens abbilden sollen.

Neben den Kosten für die Beschaffung von DAA für die Standarddosis in Höhe von 1237 USD pro Fall, wurde angenommen, dass ein stationärer Folgemonat bei einer Sepsis angenommen werden kann, welcher Kosten in Höhe von 22100 USD verursacht. Letztendlich wurden weiterhin die zukünftigen Kosten geschätzt.

Für jeden Behandlungsarm des Entscheidungsmodells wurde auf Basis der Wahrscheinlichkeiten, der Kosten und Nutzen der Erwartungswert der Kosten und der QALY errechnet. Die ICER der Behandlung mit DAA wurde mit der Standardtherapie für die verschiedenen Therapiestrategien verglichen. Die Differenz in den Kosten wurde ins Verhältnis zu der Differenz in den QALY gesetzt.



*Treatment strategies consist of treating all patients with rhAPC, treating those with APACHEII score < 25 with rhAPC, treating those with Apache-II-Score ≥ 25 , treating those without protein C deficiency with rhAPC.

† The circular nodes represent chance nodes. The chance node labelled (†) indicates that the terminal subtrees beyond the node are common to both branches.

‡ A patient who survives the initial septic illness and early treatment enters a Markov process (represented by the rectangle containing two circles and an arrow), which models the monthly probability of death, and continues until all patients have died.

Abbildung 5: Entscheidungsbaum nach Fowler 2003

Quelle: Fowler RA, Hill-Popper M, Stasinou J, Petrou C, Sanders GD, Garber AM: Cost-effectiveness of Recombinant Human Activated Protein C and the Influence of Severity of Illness in the Treatment of Patients with Severe Sepsis, S. 182.

Ergebnisse

Die Gesamtkosten für die Variante, dass alle schwer erkrankten Patienten behandelt werden, belaufen sich auf 61751 USD im Gegensatz zu 51006 USD bei der konventionellen Behandlung. Die Behandlung mit Xigris® führt zu einem QALY-Gewinn in Höhe von 6,63 im Gegensatz zu 6,09 QALY in der konventionellen Behandlung. Die Kosten pro QALY belaufen sich somit auf 20047 USD bzw. 15801 USD pro LYG. Bei Betrachtung allein des Outcomes am 28. Tag, erhöht die Gabe von DAA die Kosten um 7885 USD und die Lebenserwartung um 0,061 pro Patient. Dies entspräche Kosten von 129262 USD pro gewonnenes Leben. Bei einer Eingrenzung auf die Sepsispatienten mit einem APACHE-II-Score von ≥ 25 lägen die durchschnittlichen Gesamtkosten bei 57659 USD und die Kosten bei 13493 USD pro QALY. Betrachtet man bei dieser Gruppe den Status Quo am 28. Tag kostet Xigris® 70297 USD pro gewonnenes Leben. Bei den weniger kranken Patienten ist die Wirkung von Xigris deutlich abgeschwächt. Der Kostendifferenz zur konventionellen Behandlung in Höhe von 6851 USD ist eine QALY-Gewinn von 0,017 zugeordnet. Als Resultat folgt eine ICER für diese Kohorte in Höhe von 403000 USD pro QALY. Einbezogen wurde auch eine Gruppe von Patienten, die keinen dokumentierten Protein-C-Mangel aufwies. Selbst in dieser Gruppe profitierten die Patienten von der Xigris®-Gabe mit einer Kosteneffektivität von 7506 USD pro zusätzliches QALY.

Tabelle 43: Kosteneffektivität verschiedener Behandlungsstrategien (Fowler 2003)

Treatment Strategy	Cost (USD)	Effectiveness (QALY)	Incremental Cost	Incremental Effectiveness	Incremental C/E (USD/QALY)
All Patients No rhAPC All rhAPC	51006 61751	6093 6629	10745	0,536	20047
Patients with less severe sepsis* No rhAPC rhAPC	58794 65645	7133 7150	6851	0,017	403000
Patients with very severe sepsis† No rhAPC rhAPC	42493 57659	4957 6081	15166	1,124	13493
Patients with PC deficiency‡ No rhAPC rhAPC	56867 61091	5978 6541	4224	0,563	7503
Patients without PC deficiency‡ No rhAPC rhAPC	60431 67757	6453 7429	7326	0,976	7506

QALY = Quality adjusted Life Years, rhAPC, = recombinant human activated protein C.
* Less severe sepsis refers to patients with Apache-II-Score < 25
† Very severe sepsis refers to patients with Apache-II-Score > 25
‡ PC deficiency refers to patients with protein C activity < 81 %

Quelle: Fowler RA, Hill-Popper M, Stasinis J, Petrou C, Sanders GD, Garber AM: Cost-effectiveness of Recombinant Human Activated Protein C and the Influence of Severity of Illness in the Treatment of Patients With Severe Sepsis, S. 186.

In Sensitivitätsanalysen wurde unter anderem untersucht, ob Veränderungen des Marktpreises von Xigris® das Gesamtergebnis verändern. Dies war nicht der Fall selbst bei Veränderungen im Bereich von – bis + 50 %. Auch die Behandlungskosten bringen die Kosteneffektivität nicht in unakzeptable Bereiche. Variationen der Einflüsse von Komplikationen auf die Kosteneffektivität ergaben keine Bewegung in nicht mehr kosteneffektive Bereiche.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Bei Einschränkung der Zielpatientengruppe auf diejenigen, bei denen eine schwere Sepsis, ausgedrückt in einem hohen APACHE-II-Score, diagnostiziert wird, hat DAA eine gute Kosteneffektivität in Höhe von 13493 USD pro QALY. Im Kontrast dazu liegt die Behandlung von Patienten mit einem APACHE-II-Score von unter 25 weit über dem akzeptierten Bereich von 50000 bis 100000 USD pro QALY, in dieser Berechnung bei 403000 USD pro QALY. Die Autoren plädieren daher für eine konsequente Beschränkung auf die Fälle mit schwerer Sepsis, insbesondere um die Gelder des Gesundheitssystems zielgerichtet einzusetzen. Ihre Analyse von Komplikationen hat allerdings ergeben, dass selbst eine ungenauere Auslegung der Ein- und Ausschlusskriterien die Kosteneffektivität nicht massiv negativ beeinflusst. Dies zeigt das Beispiel der Blutungen, deren Risikopatienten in der PROWESS-Studie ausgeschlossen worden sind. Die Sensitivitätsanalysen in Bezug auf Magen-Darm-Blutungen haben gezeigt, dass ihr Einfluss akzeptierte Grenzen nicht überschreitet. Sie konnten des Weiteren feststellen, dass der Basislevel von Protein C im Körper keinen Ausschlag auf die Kosteneffektivität von Xigris® ausüben kann. Die Autoren weisen weiterhin daraufhin, dass es keine Therapie zum direkten Kostenvergleich gibt, die in ihren Gesamtausgaben evtl. günstiger wäre, als die Behandlung mit Xigris®.

Kommentar

Die Autoren haben zu den Daten mit Bezug zu der PROWESS-Studie eigene Berechnungen und Schätzungen auf Basis der von Ihnen beobachteten Patientenkohorte genutzt. Neben solchen Schätzungen sollte in Zukunft evidenz-basiertes Beobachtungsmaterial hinzugezogen werden. Positiv ist ihre konsequente Analyse der Gruppen mit unterschiedlicher Schwere der Erkrankung. Sie beziehen

hier eine klare Haltung, die die Zulassungsvorschriften der FDA bestätigt. Ihre Analyse der Patientenkohorte erstreckt sich über deren Lebenszeit, was positiv hervorzuheben ist. Im Schlussteil weisen die Autoren auf die zusätzliche Belastung des Gesundheitssystems mit bis zu 5 Mrd. USD im Jahr hin, wenn alle Sepsispatienten mit dem Medikament behandelt würden. Der Einsatz von DAA kann zum einen kosteneffektiv auch im direkten Vergleich zu anderen akzeptierten Interventionen sein zugleich aber enorme Ressourcen benötigen. Diese Gelder müssen aus anderen Therapien abgezweigt werden, da eine Erhöhung des Gesundheitsbudgets als eher unwahrscheinlich anzusehen ist. Die Ergebnisse zu einem Einfluss von Blutungen bleiben unverständlich, zumal in einer weniger selektierten Patientengruppe mit vermehrtem Auftreten dieser Komplikation gerechnet werden kann mit entsprechenden Folgen für Kosten und Lebensqualität.

Green C, Dinnes J, Takeda A, Shephard J, Hartwell D, Cave C, Payne E, Cuthbertson BH: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris®) for the treatment of severe sepsis in adults: a systematic review and economic evaluation³⁵

Zielsetzung

Dieser HTA-Bericht hat die Evaluation der klinischen und Kosteneffektivität von DAA für Großbritannien zum Ziel. Evaluiert wird in der ökonomischen Analyse die Kosteneffektivität der Versorgung schwerer Sepsispatienten mit DAA als Komplement zur bestmöglichen Standardtherapie gegen die Standardtherapie als alleinige Behandlung. Quellen stellen neben der Literatur zur Kosteneffektivität von DAA auch ein Modell des Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC) dar. Eingeschlossen wurden nur vergleichende Studien, die denselben Ansatz wie dieser HTA-Bericht verfolgen. Genauere Betrachtung erfuhren somit die Werke von Angus et al., Manns et al. und Fowler et al., wohingegen Neilson et al., Davies et al. und weitere nur als „Abstract“ vorlagen und nicht weitergehend untersucht wurden.

Methodik

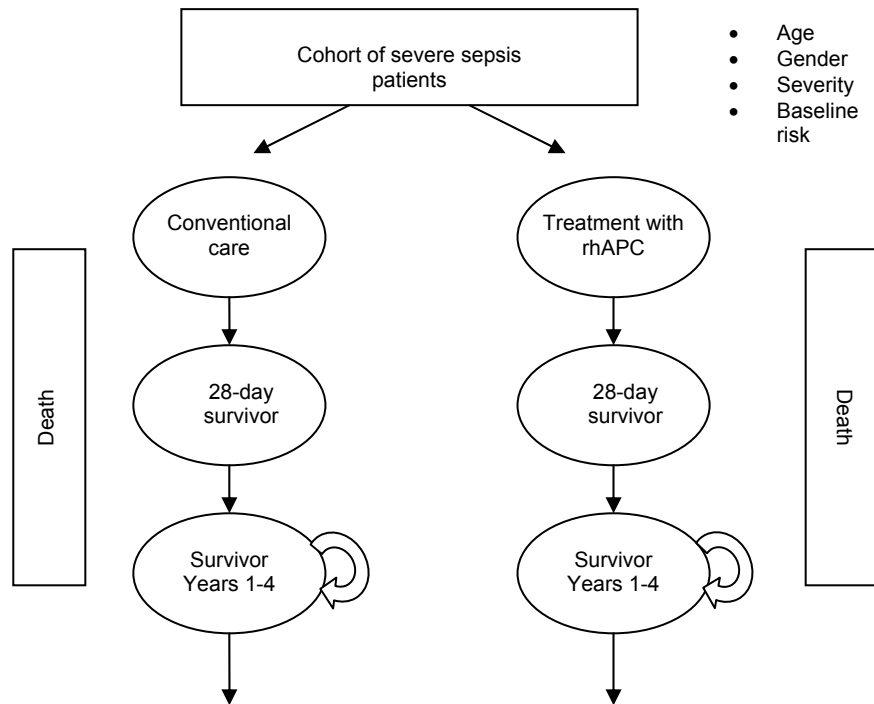
Die Studie von Angus et al. mißt Kosten als Differenz von Placebo und Behandlungsgruppe in der Basisfallanalyse (28-Tage-Beobachtungspunkt). Krankenhauskosten wurden anhand einer beobachteten Kohorte geschätzt. Die Medikamentenkosten entstammen der PROWESS-Studie und die Kosten nach der Entlassung (innerhalb der 28 Tage) wurden über Annahmen zu Tagessätzen pro Patient einbezogen. Im „Reference Case“ wurden die Kosten des weiteren Lebens zusätzlich mit einbezogen. Im Basisfall erhöhte die Gabe von DAA die Kosten um 9800 USD, im „Reference Case“ um 16000 USD. Manns et al. dagegen schätzen Kosten für die Standardbehandlung der Sepsis auf der Intensiv- und der Belegstation sowie die Kosten für die längerfristige Versorgung von Sepsispatienten. Ihre Basisanalyse nutzt die Perspektive des Kostenträgers im Gesundheitssystem, die aber im Folgenden um die indirekten Kosten auf die gesellschaftliche Perspektive ausgeweitet wird. Die zusätzliche Blutungsgefahr durch DAA wurde in Form von zusätzlichen Kosten pro Patient berücksichtigt. Ihre inkrementellen Kosten pro Patient liegen somit bei 10615 USD. Fowler et al. nutzen eine Markov-Modellierung um zwei Unteranalysen durchzuführen. Zum einen von Patienten mit einem APACHE-II-Score über 25 und denjenigen unter 25. Sie nutzen eine lebenslange Zeitspanne und diskontieren zukünftige Kosten mit 3 %. Kosten von Blutungen werden ebenso berücksichtigt wie die Kosten einer generell erhöhten Mortalität. Ihre Patientenpopulation stammt aus den Abrechnungsdaten von sieben großen US-Bundesstaaten. Die zusätzlichen Kosten von DAA in der Gesamtgruppe werden von ihnen mit 10745 USD beziffert. Trennt man nach dem APACHE-II-Score erreichen die mit einem Mindestwert von 25 15166 USD Zusatzkosten und die unter 25 6851 USD. Dieser HTA-Bericht stützt sich des Weiteren auf eine Eingabe von Eli Lilly an das NICE. Die in dieser Eingabe errechnete Kosteneffektivität bezieht sich auf Daten der PROWESS-Studie. Eine leicht verminderte absolute Risikoreduktion von 7,26 % wird in dem Kostenmodell herangezogen. In der Analyse wurden Alters- und Geschlechtsangaben der PROWESS-Studie mit einer erwarteten Lebenserwartung aus britischen Lebenstabellen kombiniert. Diese Kalkulation ergab 1,115 LYG pro behandelten Patienten. Die zusätzlichen Kosten lägen bei 5106 GBP.

Ergebnisse

Die Betrachtung der gesamten Patientenbreite ergab eine Streuung von Ergebnissen zwischen 15801 USD pro LYG bei Fowler et al.³⁰ und 33000 USD bei Angus et al.⁴ Die Subgruppenanalyse nach APACHE-II-Score ergab bei diesen Studien ein leicht besseres Ergebnis für die Patienten mit hohem Wert (≥ 25) in Form geringerer Kosten pro LYG und im Verhältnis schlechte Werte für die Patienten mit niedrigem APACHE-II-Wert. Hier dominierte zum Teil sogar die konventionelle Therapie

die Behandlung mit DAA. Die untersuchten „Abstracts“ lieferten auf der Basis der europäischen Behandlungsempfehlung der Beschränkung auf multiples Organversagen bessere Effektivitätswerte, da der Effekt in dieser Subgruppe besser ausfällt. Davies et al. errechnen für Patienten mit mehreren ausgefallenen Organen Kosten pro LYG zwischen 4716 und 6385 GBP. In der gesamten PROWESS-Gruppe lag der Wert zwischen 7037 und 9519 GBP je nachdem welche Methode zur Schätzung der Lebenserwartung ihre Anwendung fand. Die Analyse von Eli Lilly lieferte 4580 GBP pro LYG bei Patienten mit multiplen Organversagen. Da die obig beschriebenen Ergebnisse sich entweder auf US-amerikanische Daten, oder auf kanadische Daten stützten, ist eine direkte Übertragbarkeit auf Großbritannien nicht möglich. Dies hängt auch mit der Einschränkung auf multiples Organversagen in Europa als Mindestvoraussetzung der Verabreichung von DAA zusammen. Green et al. untersuchen des Weiteren die Berechnungsmethoden der Lebenserwartung für Überlebende, die in den Studien jeweils zur Anwendung gelangten. Grund für diesen Exkurs ist der enorme Einfluss der Annahmen zu der Lebenserwartung auf die berechneten LYG und QALY. Quartin et al. beziehen sich in ihrer Kalkulation auf eine US-amerikanische Patientenkohorte von 1505 Patienten einer Studie aus den 80er Jahren. Damals wurde die Wirksamkeit von Corticosteroiden bei Sepsis bewertet. Verglichen wurde die behandelte Gruppe mit einer Kontrollgruppe nicht sepsiserkrankter Patienten (n = 91830) in Hinblick auf die Überlebensraten. Beide Gruppen hatten eine vergleichbare Altersstruktur, waren aber ausschließlich männlich. In einer achtjährigen Beobachtungsstrecke wiesen die Sepsispatienten eine höhere Mortalität als die Kontrollgruppe aus. Diese erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit hielt allerdings nur für fünf Jahre an, danach glichen die Werte den Nicht-Sepsiserkrankten. Nach dem achtjährigen Beobachtungszeitraum waren 1229 der 1505 Sepsispatienten verstorben, was für einen durchschnittlichen Erkrankten 2,36 Lebensjahren entspricht. Bei einer Extrapolation dieser Werte ergab sich eine Reduktion der verbleibenden Lebensspanne von 8,03 auf 4,08 Jahre. Viele Kosteneffektivitätsstudien nutzen diesen Quotienten (0,51) als Anpassung für die Lebenserwartung der Sepsisüberlebenden. Problematisch bleibt die Verwendung dieses in der Umgebung einer klinischen Studie gewonnenen Wertes bei generellen Populationsstatistiken. Des Weiteren liegt die Studie und die einhergehende Sepsisbehandlung einige Jahre zurück, den Komorbiditätsunterschieden von Interventions- und Kontrollgruppe wurde zudem nicht genügend Rechnung getragen. Generell zeigt diese Erkenntnis, dass über den Beobachtungspunkt von 28 Tagen hinaus eine erhöhte Mortalität bei Sepsispatienten eine große Rolle spielt. Wright et al. nutzen eine Studienkohorte aus Glasgow von 2104 Patienten der Zeitperiode 1985 bis 1992 mit einem Nachbeobachtungszeitraum bis 1997 für ihre Lebenserwartungsberechnungen. Die langfristige Überlebensrate der schwerkranken Patienten wurde mit der normalen Bevölkerung Schottlands verglichen. Ihre Beobachtungen ergaben eine erhöhte Mortalität der Überlebenden für vier Jahre, danach näherte sich der Wert wie bei Quartin et al. der normalen Bevölkerung an. Manns et al. ermitteln ebenso eine erhöhte Mortalität in den ersten drei Jahren nach der Behandlung, wobei die Sterbewahrscheinlichkeitsrate von 12,2 % im ersten Jahr über 5,2 %, im zweiten Jahr auf 4,2 %, im dritten Jahr abnimmt. Wird die Lebensqualitätsdimension mit einbezogen so zeigt sich, dass Green et al. kaum Informationen dazu aus publizierten Studien gewinnen konnten. Gesundheitszustände und Nutzenwerte werden häufig nicht erhoben. In einem „Abstract“ von Drabinski et al. wurde eine Zwischenanalyse einer Studie mit 701 Teilnehmern allerdings ohne Kriterien für schwere Sepsis anzugeben durchgeführt. Zur Anwendung kam das EuroQol© (EQ-5D) Frageinstrument. Diese Daten ergaben eine Verbesserung des Werts von 0,53 bei 30 Tagen auf 0,69 bei 180 Tagen. Diese Verbesserungen resultierten aus verbesserter Mobilität, Eigenpflege und allgemeinen Aktivitäten.

Das SHTAC hat mit den Daten der PROWESS-Studie eine Markov-Modellierung zur Ermittlung der Kosteneffektivität durchgeführt. Die Perspektive ist die des Kostenträgers von Gesundheitsleistungen, die Kostendaten der NHS sowie die Vorzüge für den Patienten werden ebenso berücksichtigt. Ziel der Modellierung war die Ermittlung der Langzeitvorteile durch die Gabe von DAA über den kurzfristigen Zeitpunkt von 28 Tagen hinaus. Das Modell simuliert die Erfahrungen mit einer Kohorte von 1000 Patienten pro Behandlungsarm.



SHTAC = Southampton Health Technology Assessments Center.

Abbildung 6: Flussdiagramm, das die Grundstruktur des SHTAC-Modells veranschaulicht (Green 2005)

Quelle: Green et al.: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa for the treatment of severe sepsis in adults: a systematic review and economic evaluation, S.42.

Die zugrunde liegende Patientenpopulation wurde in Großbritannien definiert nach den Kriterien der PROWESS-Studie. Die Einschlusskriterien stimmen vollständig überein, die Ausschlusskriterien leider nicht. Diese Gruppe entsprach somit sowohl den europäischen Einschlusskriterien als auch den Bestimmungen der FDA. Die beobachtete relative Risikoreduktion bei allen Patienten (0,79) lag sehr nah an derjenigen der Patienten mit mindestens zwei Organversagen (0,78). Die durchschnittliche Lebenserwartung der Patienten mit schwerer Sepsis wurde zum einen mit Daten des Intensive Care National Audit and Research Centre (ICNARC), zum anderen aus Daten der britischen Bevölkerung modelliert. Vor der Kosteneffektivitätskalkulation erfolgte die Errechnung sowohl für die 28-Tage-Überlebenden als auch für die Langzeitpatienten der erwarteten mittleren Lebenserwartung. Für einen Zeitraum von vier Jahren wurde eine erhöhte Mortalität in den Modellberechnungen unterstellt. In den Sensitivitätsanalysen wurde die Anpassung nach Quartin et al. vorgenommen in Übereinstimmung mit anderen Autoren, die diese Variante bereits für die erste Kalkulation verwendeten. Zukünftige Benefits wurden mit einer Rate von 1,5 % abgezinst, wie es auch die „Guidelines“ des NICE vorsehen. Die Interventionskosten der 28-Tage-Betrachtung umfassen zunächst die Anschaffungskosten von DAA sowie einen Beitrag für das erhöhte Risiko schwerer Blutungen. Letzterer wurde über eine einfache Berechnung einbezogen. Die NHS-Referenzdaten liefern einen mittleren Kostenbetrag pro durchschnittliche Blutungsperiode. Dieser wurde mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer solchen Blutung multipliziert und lieferte somit einen Kostenzusatz in Höhe von 47,73 GBP pro Patient. Die Wahrscheinlichkeit eines Blutungsproblems wurde somit nicht als Parameter des Entscheidungsmodells berücksichtigt. Überlebende einer Sepsisperiode würden in ihrem weiteren Leben sepsisbedingt einen höheren Ressourcenverbrauch aufweisen als die übrige Bevölkerung. Diese Unterstellung des NHS kann untermauert, wie auch kritisiert werden. Eine genaue Aussage ist zu diesem Zeitpunkt nach Green et al. nicht möglich. Da die Nutzung längerfristiger Kosten in der Fachwelt nicht kongruent behandelt wird, finden sich sowohl Studien mit eingeschlossenen Langzeitkosten, als auch ohne diese. Generell werden zukünftige Kosten mit einer Rate von 6 % abdiskontiert. Die SHTAC Studie berichtet QALY und durchschnittliche inkrementelle Kosten. Die Ergebnisse wurden getrennt nach der britischen Patientenpopulation, die den Einschlusskriterien der PROWESS-Studie entsprach und

denjenigen, die zusätzlich multiples Organversagen aufweisen konnten. Für erstere Gruppe ergaben sich Kosten pro LYG von 5495 GBP und Kosten pro QALY von 9161 GBP im Vergleich der konventionellen Therapie sowie der konventionellen Therapie plus DAA. Bei multiplen Organversagen lagen die Werte bei 4931 GBP pro LYG und 8228 GBP pro QALY. Die Kosten pro gerettetes Leben liegen bei 73744 GBP und bei 61468 GBP wenn man lediglich die direkten Medikamentenkosten und Krankenhauskosten berücksichtigt. Für das gesamte Gesundheitssystem des NHS würde eine flächendeckende Versorgung der Bevölkerung mit DAA bei multiplen Organversagen zu Mehrkosten in Höhe von 118 Mill. GBP führen.

Diskussion und Schlussfolgerungen

In dem HTA-Bericht des NICE wurden drei gesundheitsökonomische Studien berücksichtigt, wie auch acht Kurzdarstellungen. Die Berechnungsmethoden der Kosten und Outcomes variierten zum Teil, kamen dennoch einhellig zu dem Schluss, dass die konventionelle Therapie der schweren Sepsis in Kombination mit DAA eine kosteneffektive Intervention im direkten Vergleich zu der konventionellen Therapie allein darstellt. Erkenntnisse aus den USA und Kanada lieferten Kosten pro Lebensjahr von 15801 bis 33000 USD sowie Kosten pro QALY von 20047 bis 48800 USD. Green et al. verweisen auf eine größere Transparenz der Studien von Angus et al. und Manns et al. in Bezug auf die Offenlegung der Forschungsmethoden im Gegensatz zu Fowler et al. die zu besseren QALY kommen. Angus, Manns und Fowler et al. beziehen sich auf den APACHE-II-Score als Entscheidungsgrundlage. Sie liefern für die selektierte Gruppe der Erkrankten mit hohem Score bessere Kosteneffektivitätswerte als für die Gesamtpopulation und unakzeptable Werte für Patienten mit einem Score unter 25. Die Kosteneffektivitäten in europäischen Studien liegen höher als in Kanada und USA, vornehmlich da die Einschränkung auf multiples Organversagen eine Begrenzung auf die schwersten Fälle vornimmt, deren Mortalitätsgewinn durch DAA am stärksten ausfällt. Weitere Einflussfaktoren der Unterschiede sind niedrigere Folgekosten und andere Berechnungsmethoden der Effektivitäten.

Die Basisdaten aller Studien entstammen den USA, was die uneingeschränkte Übertragbarkeit begrenzt. Die Ein- und Ausschlusskriterien der PROWESS-Studie entsprechen nicht den Vorgaben der Zulassungsbestimmungen in Europa. Green et al. kritisieren die unkritische Verknüpfung von PROWESS-Daten mit Angaben aus dem britischen Versorgungskontext. Die angewandten Mortalitäten mögen nicht mit der tatsächlichen Patientenpopulation korrespondieren. Unsicherheit resultiert zudem aus der Annahme, dass Ärzte in britischen Hospitälern sich nicht exakt an die Ausschlusskriterien der PROWESS-Studie halten, zumal diese auch nicht Bestandteil der Zulassung in Europa sind, was vermehrtes Auftreten von Blutungen zur Folge haben könnte.

Weitere Problemfelder stellen die Mortalität nach 28 Tagen und die Lebensqualität der Überlebenden dar. Hier wurden Daten einer anderen Indikation (ARDS) herangezogen und mit Schätzungen von Wright et al. gearbeitet, die nicht auf Sepsispatienten bezogen sind. Letztlich empfehlen die Autoren aus der ihnen vorliegenden Studienlage für die Kohorte der Patienten mit schwerer Sepsis eine Therapie mit DAA plus Standardtherapie gegenüber der Standardtherapie allein.

Kommentar

Green et al. stellen in dem vorliegenden HA-Bericht treffsicher die Probleme des Wissensstands von 2004 dar. Es lagen nur drei vollständige Studien vor, die anderen Studien mussten anhand von „Abstracts“ analysiert werden. Die kontroverse Sichtweise der „Cost / Outcome“-Ergebnisse resultiert aus den fehlenden Ergebnissen einer zweiten echten Studie zu dem Einsatz der neuen Intervention. Zu Recht wird die alleinige Datenbasis in Form der PROWESS-Studie kritisiert. Als weitere Forschungsschwerpunkte empfiehlt dieser HTA-Bericht die Untersuchung der Langfristigergebnisse einer Behandlung mit DAA in Bezug auf Mortalität und Morbidität sowie auf die Kostenentwicklung. Sie empfehlen eine Untersuchung zu Kindern, vor allem auch eine Phase-IV-Anwendung in der Auswirkungen der tatsächlichen Gabe unter realen Bedingungen dokumentiert werden können. Neben Dosierung und Kostendaten vermögen solche Beobachtungen Langzeiteffekte und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu identifizieren, die im artifiziellen Umfeld einer Phase-III-Studie nicht auftreten.

Green C, Dinnes J, Takeda AL, Cuthbertson BH: Evaluation of the cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom³²

Zielsetzung

Aufbauend auf ein systematisches Review der klinischen und ökonomischen Evidenz wurden von den

Autoren Entscheidungsanalysemodelle konstruiert um die Kosteneffektivität von DAA für das Vereinigte Königreich zu ermitteln. In England und Wales liegt die Inzidenz bei 27,1 % der Intensivpatienten, was in absoluten Zahlen 21191 Fällen pro Jahr entspricht. Das NICE gab den Auftrag für diese Studie, da ein erheblicher Ressourcenverbrauch für die Intensivstationen somit festgestellt werden muss.

Methodik

DAA wurde als zusätzliche Therapiemaßnahme zu der konventionellen Therapie mit den besten herkömmlichen Verfahren verglichen. Als Zulassungskriterium wurde in Europa das Vorliegen eines mehrfachen Organversagens festgelegt, was für England und Wales zu 10000 bis 21000 potentiellen Patienten führt. Dennoch lief die Anwendung des Wirkstoffs nur langsam seit der Zulassung 2002 an, was die Autoren auf die Kosten des Medikaments, die möglicherweise zu große Patientengruppe und die Unterschiede in den Zulassungskriterien in den Vereinigten Staaten und Europa zurückführen. In dem Markov-Modell werden DAA zusätzlich zur konventionellen Behandlung gegen die konventionelle Behandlung allein in einer britischen Patientenkohorte betrachtet. Das Modell bestimmt sowohl die Kosteneffektivität nach den Einschlusskriterien der PROWESS-Studie, als auch für jene Patienten mit multiplem Organversagen. Als Perspektive wurde die des Kostenträgers gewählt in diesem Fall das NHS. Sämtliche Kosten wurden einbezogen, wie auch alle vermuteten Outcomes. Aus anderen Studien folgte eine Mortalitätsverbesserung des relativen Risikos bei der Gabe von DAA wenn entweder ein APACHE-II-Score über 25 gemessen werden konnte oder ein mehrfaches Organversagen. Die in der PROWESS nachgewiesene höhere Blutungsrate in der Behandlungs- von 3,5 % gegenüber 2 % in der Kontrollgruppe wird von den Autoren als klinisch relevant eingestuft. Als Basisgruppe des Modells wurde die Kohorte nach den PROWESS-Kriterien aus der Datenbasis des ICNARC ausgewählt. Die Einschlusskriterien wurden somit berücksichtigt, die Ausschlusskriterien der PROWESS-Studie hingegen nicht.

Ergebnisse

Um zu längerfristigen Werten zu gelangen müssen die kurzzeitigen Ergebnisse des 28-Tage-Überlebenszeitpunkts entsprechend extrapoliert werden. Errechnet werden sollen LYG und QALY. Als Effektivitätskriterium im Markov-Modell wurde das relative Streberisiko aus der PROWESS-Studie herangezogen um die Langzeitüberlebenseffekte der Therapie mit DAA plus konventioneller Therapie im Gegensatz zu letzterer allein zu simulieren. Als Daten flossen vom ICNARC neben den Patientencharakteristika auch die Daten zu der Lebenserwartung in die Berechnung ein. Der erhöhten Sterbewahrscheinlichkeit von Sepsisüberlebenden Rechnung tragend wurde für vier Jahre ein erhöhtes Sterberisiko kalkuliert. Diese Methode, die auf den Untersuchungen von Wright et al. basiert, nutzt einen durchschnittlichen Anpassungsfaktor von 70 %.

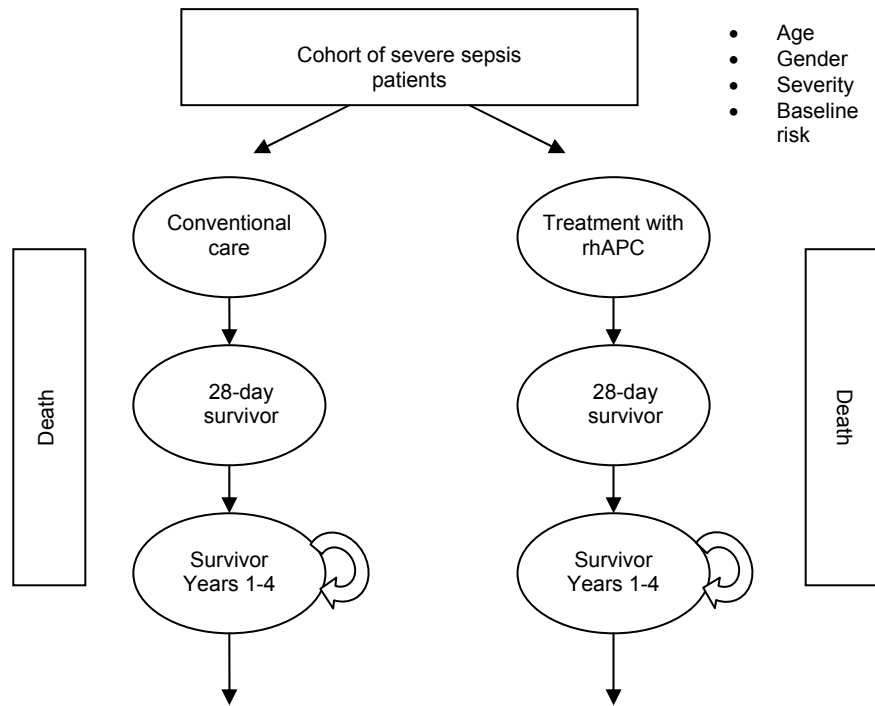


Abbildung 7: Flussdiagramm der Basisstruktur des Kosteneffektivitätsmodells (Green 2006)

Quelle: Green et al.: Evaluation of the cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom, S. 94.

Die Lebenserwartung wurde um die Qualitätsversion durch Ergänzung von Gesundheitszustandswerten erweitert. In Ermangelung geeigneter Studien wurden die Berechnungen von Angus et al. Einbezogen, die auf einer Kohorte von Patienten mit „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) beruhen⁵. In Sensitivitätsanalysen wurden zudem Lebensqualitätswerte ermittelt durch den EuroQol-Fragebogen nach Drabinski et al. herangezogen²⁴. Zu den Kosten wurden neben den Beschaffungskosten von DAA, die Kosten der erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit, die Hospitalisierungskosten der zusätzlich Überlebenden und die Langzeitbehandlungskosten gezählt. Die Kosten für DAA entstammen der PROWESS-Studie, die Blutungskosten lieferte das NHS, zur Hospitalisierung lagen Kostendaten des ICNARC vor. Insbesondere die Langzeitkosten der Überlebenden sind für den Kostenträger von besonderer Bedeutung. Diese Handhabung ist unter Gesundheitsökonomern umstritten, da ein Einbezug von Langzeitkosten auch häufig verneint wird. Als Diskontierungsraten wurden in Übereinstimmung mit dem NICE 1,5 % für zukünftige Outcomes und 6 % für zukünftige Kosten angesetzt. Die Kosteneffektivitäten wiederum werden sowohl für die Gruppe der britischen Patienten, die den Einschlusskriterin gerecht werden, als auch für die Gruppe bei denen zusätzlich noch multiples Organversagen vorlag.

Tabelle 44: Kosteneffektivitäten von DAA im Basisfall

Cost-Effectiveness of DAA plus Conventional Care versus Conventional Care Alone, Applying Base Case Assumptions.

Patient group	Incremental cost (mean, [SD])	Incremental life years (mean, [SD])	Incremental QALY (mean, [SD])	Cost per LYG	Cost per QALY
Patients with severe sepsis	£6288 (£593)	1.144 (0.343)	0.686 (0.208)	£5495	£9161
Patients with severe sepsis and 2 or more organ dysfunctions	£6661 (£772)	1.351 (0.43)	0.810 (0.258)	£4931	£8228

DAA = Drotrecogin Alfa (Activated). LYG = life-year gained. QALY = quality-adjusted life years. SD= Standarddifferenz.

Quelle: Green et al. (2006): Evaluation of the cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom.

Aus den durchschnittlichen inkrementellen Kosten und inkrementellen Outcomes wurde eine Kosten-effektivitätsakzeptabilitätskurve (CEAC) gezeichnet, die die Wahrscheinlichkeiten einer positiven Differenz zeigt basierend auf den Werten der Zahlungsbereitschaft pro QALY. Liegt die Zahlungsbereitschaft hier der NHS bei 20000 GBP, so ist die Gabe von DAA in 98,7 % der Fälle von Patienten mit schwerer Sepsis und multiplen Organversagen kosteneffektiv und bei den Patienten mit schwerer Sepsis allein sind es noch 96,8 %. Die errechneten Kosten pro LYG und pro QALY beider Gruppen sind in Tabelle 44 abgetragen. Sensitivitätsanalysen sind unternommen worden, um im Besonderen die Unsicherheit der geschätzten Kosteneffektivitäten abzusichern. Eine Anwendung der Quartin-anpassungsformel für die erhöhte Morbidität steigert die Kosten pro QALY auf 10439 GBP für die Gruppe mit multiplem Organversagen. Wird dem QALY hingegen statt 0,60 ein Gewicht von 0,69 zugeordnet folgen leicht niedrigere Kosten pro QALY. Wird hingegen die Blutungsgefahr erhöht, steigen auch die Kosten pro QALY leicht an. Auch Preiserhöhungen konnten als Einflussparameter ausgemacht werden. Großen Einfluss haben des Weiteren Veränderungen der Effektivität. Senkt man die Reduktion der relativen Sterbewahrscheinlichkeit, dann steigen die Kosten pro QALY deutlich an auf 15637 GBP bei den Patienten mit multiplen Organversagen.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie empfehlen den Einsatz von DAA in einem britischen Versorgungskontext. Für Großbritannien konnten bessere Kosteneffektivitäten ermittelt werden als in den USA^{4, 30} und Kanada⁵⁰. Da britische Kostenannahmen verwendet wurden und durch ein eigenes Modell weniger Abhängigkeit von den PROWESS-Daten gegeben ist als bei anderen europäischen Studien bezeichnen die Autoren ihre Studie als besonders valide. Aufgrund von fehlenden Daten zu Kosten, der Lebenserwartung, dem Gesundheitszustand, Langzeitdaten zu Morbidität und Mortalität musste dennoch von den 28-Tage-Daten der PROWESS-Studie extapoliert werden. Aufgrund der hohen Kosten von DAA erwarten die Autoren ein jährliches Budget-Impact des NHS von 86,9 Mio. GBP exklusive der Mehrwertsteuer. In dieser Schätzung wurde der gesamte potenziell zu behandelnde Patientenstamm in Großbritannien berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass zum einen aufgrund der Ausschlusskriterien die Zahl potenzieller Patienten sinkt, durch die andere Anwendung im klinischen Alltag die Verordnungshäufigkeit zum anderen von der PROWESS-Idealvorstellung eher nach oben abweichen wird. Die Zahlenbasis stellen 27,1 % der Intensivpatienten in Form von Sepsispatienten dar, wovon 83,6 % multiples Organversagen aufweisen. Die Autoren fordern aufgrund der von Ihnen aufgezeigten hohen Kosteneffektivität einen vermehrten Einsatz der Intervention von den Entscheidungsträgern.

Kommentar

Tatsächlich werden in dieser Studie sowohl Langzeitfolgekosten, als auch die Kosten der schweren Blutungen berücksichtigt. In dieser Hinsicht ist den Autoren in ihrer Einschätzung der Qualität der Studie zu folgen. Warum ausgerechnet die Morbiditätsberücksichtigung über Wright et al. zur Anwendung gekommen ist, bleiben sie dem Leser hingegen schuldig. Dies zumal die Sensitivitätsanalysen zeigen, dass diese Variante zu besseren Kosteneffektivitäten führt. Ein weiterer Makel ist die immer noch bestehende Abhängigkeit von den PROWESS-Daten in Bezug auf so wichtige Parameter wie die absolute Risikoreduktion durch die Intervention. Dies ist ein Dreh- und Angelpunkt der Analyse, eine weitere echte Phase-III- oder -IV-Studie mit anderem Endpunkt und ggf. auch anderem Studienprotokoll erscheint dringend geboten, um neue Erkenntnisse zu erhalten.

Hjelmgren J, Persson U, Tennvall GR: Local Treatment Pattern Versus Trial-based Data: A Cost-effectiveness Analysis of Drotrecogin Alfa (Activated) in the Treatment of Severe Sepsis in Sweden³⁸

Zielsetzung

Um die Kosteneffektivität von DAA für das schwedische Gesundheitssystem zu ermitteln, wurden drei gesundheitsökonomische Modellsimulationen angewandt. Als Voraussetzung bei der Patienten-population wurde das Vorliegen einer schweren Sepsis mit multiplen Organversagen angesetzt. In die Modelle wurden schwedische Versorgungsdaten eingesetzt. Ein primäres Ziel dieser Studie ist die Identifikation der Hauptdeterminanten der Kosteneffektivität der Therapie unter Einsatz von DAA im Vergleich zur konventionellen Therapie. Neben den relativen Preisen, die oft herangezogen werden, könnten andere Einflüsse wie die Anreizschemata der Behandler sowie unterschiedliche Behandlungsleitlinien eine Rolle bei dieser Beurteilung spielen.

Methodik

Als Basis dient erneut der PROWESS-Studienaufbau wobei an dieser Grundstruktur Veränderungen vorgenommen worden sind. Als Outcome wurde die absolute Risiko Reduktion der Mortalität um die Lebenserwartung in Schweden angepasst. Die Multiplikation der Lebenserwartung mit der Risikoreduktion lieferte in der Folge die LYG. Um den Komorbiditäten von Sepsispatienten Rechnung zu tragen, fand eine Anpassung der Lebenserwartung mit dem Faktor 0,5 statt. Bei der Kalkulation der QALY wurde den 180-Tage-Überlebenden ein Nutzwengewicht von 0,69 zugeordnet. Wie vorangehend eingeführt wurden drei unterschiedliche Modelle berechnet. In dem ersten Modell, dem so genannten „Local Data Approach“, wurde das Originalmodell um schwedische Preisdaten, Ressourcenverbräuche, der Alters- und Geschlechterstruktur und Lebenserwartungstabellen angepasst. Der „Local Unit Approach“ hingegen berücksichtigte allein die schwedischen Preise pro Einheit der Intervention. Der dritte Ansatz verwendet eine Mischung aus den beiden oben genannten. In allen drei Fällen wurden die klinischen Outcomes aus den Ergebnissen der PROWESS-Studie verwendet. Da keine schwedischen Probanden Teil der PROWESS-Studie waren, wurde als Bezugsgruppe retrospektiv eine Kohorte von 55 Sepsispatienten des Huddinge Universitätsklinikums herangezogen, die 2001 entlassen worden waren und mindestens ein Organversagen aufwiesen. In dieser Gruppe war das Durchschnittsalter 59, das Medianalter hingegen 61. Der Anteil weiblicher Patienten betrug 40 % und der Anteil mit multiplem Organversagen lag bei 31 % (n = 17). Die direkten Kosten wurden ebenso dem Controlling des Huddinge Hospitals entnommen. Bei der Errechnung der Krankenhauskosten des Behandlungsarms fand eine Berücksichtigung der Liegedauer der PROWESS-Studie statt. Die LYG wurden mit jeweils 3 % diskontiert, in Sensitivitätsanalysen ebenso mit 0 und 5 %. Variationen der Kosten pro Medikationseinheit wurden ebenso in Sensitivitätsanalysen getestet.

Ergebnisse

Die Altersstruktur im Huddinge Hospital und die der PROWESS-Studie unterschieden sich leicht. Die schwedischen Patienten waren 1,8 Jahre jünger, bei multiplem Organversagen noch 1,1 Jahre. Bei den Überlebenden mit mehr als zwei ausgefallenen Organen lag das Alter in der schwedischen Kohorte mit 67,9 Jahren deutlich über den 58,2 Jahren in der PROWESS-Studie. Des Weiteren waren Unterschiede in den Behandlungsstrategien, den LOS auf der Intensivstation und auch der nachsorgenden Station zu verzeichnen. Die durchschnittliche LOS auf der Intensivstation war in Huddinge 3,1 Tage kürzer. Bei mehr als zwei Organversagen hatten die Patienten hingegen eine um 1,4 Tage längere Verweildauer. Bei der Konstellation der Verknüpfung von Studiendaten mit den schwedischen Preisinformationen wurde eine Kosteneffektivität von 21556 Euro pro LYG bzw. 31241 Euro pro QALY ermittelt. Bei mehr als zwei Organversagen waren die korrespondierenden Werte 15965 Euro pro LYG und 23138 Euro pro QALY. Wurden hingegen gänzlich lokale Daten herangezogen, kam 18126 Euro pro LYG und 26232 Euro pro QALY bei dem Vergleich der Behandlungsgruppe mit der Standardtherapie (multiples Organversagen: 24400 Euro und 35124 Euro) heraus. Einschränkend sollte Erwähnung finden, dass die Kohorte des Huddinge Hospitals nicht repräsentativ für die schwedische Population stehen sollte. Das hohe Alter könnte ein Ergebnis der geringen Fallzahl sein. Daher wurde die dritte Modulation vorgenommen, in der die schwedischen Daten zu Behandlungsleitlinien und Preisen mit der Altersstruktur der PROWESS-Studie verknüpft wurde. Als Resultat kamen 21401 Euro pro LYG und 31016 Euro pro QALY heraus (mehr als zwei Organversagen: 16410 Euro und 24661 Euro). Diese Zahlen sollen nun die Unterschiede der ersten zwei Modellierungen erklären und somit das Alter als die unterscheidende Einflussgröße identifizieren. Die Ergebnisse des lokalen Preisansatzes wurden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Parameter Diskontierungsrate, Behandlungseffekt und Medikamentenpreis unterzogen. Eine höhere Sensitivität wurde für die Abzinsungsrate ermittelt und geringere Sensitivitäten für die Modulationen der Preise und der Behandlungseffekte.

Tabelle 45: Kosten und Effekte in Abhängigkeit von der Anzahl versagender Organe (Hjelmgren 2005)

Costs and effects in the DAA and standard care treatment according to the number of organ failures and methological approach in 2002 Euro.													
Local data approach				Local unit price approach				Local data-trial age structure					
All patients		Patients with		All patients		Patients with		All patients		Patients with			
(≥ 1 organ dysfunction)		≥ 2 organ dysfunctions		(≥ 1 organ dysfunction)		≥ 2 organ dysfunctions		(≥ 1 organ dysfunction)		≥ 2 organ dysfunctions			
Drotrecogin	Standard	Drotrecogin	Standard	Drotrecogin	Standard	Drotrecogin	Standard	Drotrecogin	Standard	Drotrecogin	Standard	Drotrecogin	Standard
alfa	Care	alfa	Care	alfa	Care	alfa	Care	alfa	Care	alfa	Care	alfa	Care
(activated)		(activated)		(activated)		(activated)		(activated)		(activated)			
ICU cost	29491	28393	48066	45111	29491	48067	45110	40228	29491	28393	48067	45110	
General ward cost	8431	7679	7925	7046	8431	7925	7046	3951	8431	7679	7925	7046	
Drug cost	7851	0	7754	0	7851	7755	0	0	7851	0	7755	0	
per patient treated*													
total hospital cost	45774	36073	63747	52156	45774	63747	52156	44179	45774	36073	63747	52156	
per patient													
Incremental hospital cost	9701		11591		9771		10885		9701		11591		
Gains in life expectancy per survivor discounted at 3 % †	8.92		6.41		7.43		9.2		7.43		9.2		
Gains in added life years ‡	0.544		0.474		0.453		0.68		0.453		0.68		
Gains in QALYs	0.375		0.327		0.313		0.47		0.313		0.47		
Cost per life year gained	18126		24400		21556		15965		21401		16410		
Cost per QALY gained	26232		35124		31241		23138		31016		24661		

*The average number of vials in the Prowess-trial was 31.4 and 31.0 respectively.

† Mean age of survivors in Schweden was 59.0 years for all patients (mean life expectancy 24.62). Comorbidity adjusted life expectancy was $0.5 * 24.62 = 12.31$ (undiscounted).

Mean age of survivors for patients with ≥ 2 organ dysfunctions was 67.9 (mean life expectancy 16.47). Comorbidity adjusted life expectancy was $0.5 * 16.47 = 8.23$ (undiscounted).

‡ In the Prowess-trial, the absolute risk reduction (ARR) in hospital mortality at day 28 was 6.1 % for all patients. The incremental number of discounted life expectancy was $8.92 * 0.06 = 0.5352$.

The utility weight was equal to 0.69. The number of quality-adjusted life expectancy was $0.5352 * 0.69$. The ARR in hospital mortality at 28 days was 7.4 % for patients with ≥ 2 organ dysfunctions.

The incremental number of discounted life expectancy was $6.41 * 0.074 = 0.474$. The number of quality-adjusted life expectancy was $0.5352 * 0.69 = 0.327$.

QALY = Qualitätskorrigierte Lebensjahre

Quelle: Hjelmgren J, Persson U, Tennvall GR: Local Treatment Pattern Versus Trial-based Data: A Cost-effectiveness Analysis of Drotrecogin Alfa (Activated) in the Treatment of Severe Sepsis in Sweden, S. 428.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Für alle drei Modelle wird die Kosteneffektivität von den Autoren bejaht und für Schweden als „Threshold“ ein Wert von 72000 Euro pro QALY beziffert unter dem eine Intervention als kosteneffektiv zu bezeichnen ist. Dieser Wert liegt deutlich über den Grenzen anderer Autoren. Ein von der NICE bezifferter „Threshold“ wird gar mit 78000 Euro pro QALY benannt. Auch die akzeptierten Werte der australischen Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) im Spektrum von 25000 Euro bis 46000 Euro pro QALY in den Preisen von 1996 werden herangeführt. Bei Betrachtung des Ansatzes mit den lokalen Arzneimittelpreisen ist die Kosteneffektivität bei zwei oder mehr Organversagen höher. Der Ansatz, der die schwedischen Arzneimittelpreise einbezieht, kommt zu ähnlichen Ergebnissen wie der auf der Altersstruktur der Phase-III-Studie basierende. Bei beiden wäre der Einsatz von DAA bei multiplen Organversagen empfehlenswerter als bei leichteren Fällen der Sepsis. Die Alterstruktur der schwedischen Subgruppe mag dies für den vollständigen lokalen Ansatz ins Gegenteil verkehrt haben. Dort ist der QALY bei nur einem Organausfall günstiger. Da die betrachtete Kohorte relativ klein ausfällt, bleibt an dieser Stelle nur anzumerken, dass eine Erweiterung auf das ganze Land besser nicht auf einer so kleinen Subgruppe fußen sollte. Nimmt man die oben genannten Grenzen der Akzeptabilität für einen QALY, dann kann die Frage nach der Kosteneffektivität nach allen drei Ansätzen bejaht werden.

Kommentar

Auffällig ist bei diesem Beitrag die undurchschaubare Verknüpfung von schwedischen Strukturdaten mit den Ergebnissen aus der PROWESS-Studie. Wenn man nun den Ansatz der kompletten lokalen Daten mit denen der lokalen Daten und der PROWESS-Altersstruktur vergleicht, fällt einem sofort das schlechtere Outcome des „Local Data Approaches“ auf. Bei multiplen Organversagen liegt der Wert bei 35124 Euro pro QALY im Gegensatz zu den sehr studiennahen Werten mit 24661 Euro pro QALY. Dies lässt auf einen erheblichen Einfluss der betrachteten Studienpopulation schließen mit den daraus folgenden deutlichen Abweichungen in einem tatsächlichen Setting wie hier am Beispiel der Kohorte aus dem Huddinge Hospital sich zeigen lässt. Im Vergleich aller drei Ansätze bleibt festzuhalten, dass der QALY-Wert bei dem „Local data approach“ bei multiplen Organversagen ungünstiger ausfällt, als bei den studiennahen Ansätzen. Hier hätte evtl. keine alleinige Empfehlung für die schwereren Fälle gegeben werden können, im Gegensatz zu den vorgenannten anderen Modellen. Auch dies ist eine wichtige Feststellung, da die Zulassungsempfehlung auf Basis der PROWESS-Studie zurzeit auf die schweren Fälle beschränkt wurde. Die Kosteneffektivität ausgedrückt in QALY hingegen bei nur einem Organversagen im Modell mit den kompletten schwedischen Daten ist deutlich besser als in den PROWESS-näheren Ansätzen (26232 vs. 31241 und 31016 Euro pro QALY).

Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C: An economic evaluation of activated protein C Treatment For Severe Sepsis⁵⁰

Zielsetzung

Die Autoren versuchen die Kosteneffektivität von DAA zu ermitteln, um eine Aussage zu der Anwendungsempfehlung für Kanada geben zu können. Die FDA hat die Gabe nach einer auf die PROWESS-Studie folgenden „Post Hoc“-Analyse auf Patienten mit einem APACHE-II-Score von mindestens 25 beschränkt. Die für diese Studie gesammelten Informationen sollen Aufschluss über die Kosteneffektivität dieser Intervention geben.

Methodik

Unter Betrachtung der Lebensspanne einer Person wurden die Kosten pro LYG für den Fall errechnet, dass DAA komplementär zum Einsatz gelangt für die alleinige konventionelle Behandlung. Es wurden Untergruppen in Abhängigkeit von Alter und Schwere der Erkrankung gebildet. In dieser Untersuchung wurde die Basisanalyse aus Sicht der Kostenträger des Gesundheitssystems vorgenommen, in den Sensitivitätsanalysen hingegen zum Teil die volkswirtschaftliche Sichtweise herangezogen, um indirekte Kosten an jener Stelle zu berücksichtigen. In der Basisanalyse wurde des Weiteren keine Lebensqualitätsanpassung vorgenommen. Als Outcomegrößen lieferte diese Analyse Lebensjahre. Sowohl Kosten als auch Lebensjahre wurden mit 5 % diskontiert. Es wurden Patienten aus drei großen Kliniken in Calgary, Kanada von 1996 bis 1999 betrachtet. Diese Patienten mussten den Einschlusskriterien der PROWESS-Studie entsprechen. Die Kosteneffektivität wurde mittels eines Markov-Modells untersucht. Die jeweiligen Wahrscheinlichkeiten der verschiedenen Stadien wurden aus der beobachteten Patientenpopulation ermittelt. Eine Verbesserung in der Überlebenswahr-

scheinlichkeit nach den 28 Tagen wurde nicht angenommen, ebenso keine Änderungen in der LOS zwischen Placebogruppe und mit Xigris® behandelten Patienten.

Ergebnisse

In der beobachteten Kohorte lag das mittlere Alter bei 61,1 Jahren, 13,1 % der Patienten hatten Diabetes, 14,5 % Krebs, 15,2 % einen Herzinfarkt, 21,9 % Herzversagen und 20,2 % chronische Bronchitis. Von den insgesamt 787 beobachteten Patienten überlebten 504 den stationären Aufenthalt. Die Autoren haben Kosten pro LYG in Höhe von 27936 USD ermittelt. Werden die Daten der FDA-Empfehlung verwendet, erhält man bei Patienten mit einem APACHE-II-Score ≥ 25 einen Wert von 19723 USD. Variationen der Krankenhauskosten, die Kosten der Folgebehandlung, die Abzinsungsrate für Kosten und Wirkungen spielten kaum eine Rolle, einzig eine Veränderung des relativen Mortalitätsrisikos verschlechterte die Kosten pro LYG enorm auf 74612 USD. Aufgrund einer geringeren Schwere der Erkrankung Jüngerer erzielten die Patienten zwischen 40 und 79 bessere (niedrigere) Kosteneffektivitätswerte als die unter 40-Jährigen. Schränkt man die betrachtete Gruppe auf diejenigen mit einem APACHE-II-Wert von ≥ 25 ein, dann stiegen die Kosten pro LYG mit zunehmendem Alter wieder an, da die erwartete Lebenszeit für ältere Krankenhausüberlebende niedriger ist. In der beobachteten Region hätte die Behandlung aller Patienten in den Einschlusskriterien der Zulassung 482800 USD gekostet. Wären alle Patienten (auch APACHE-II < 25) behandelt worden, ergäben sich Ausgaben in Höhe von 1,36 Mill. Euro.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Wie Tabelle 46 visualisiert, ergaben sich für die Subgruppen durchaus unterschiedliche Kosteneffektivitäten. Die direkten Kosten pro LYG variieren von 25991 USD bis 32393 USD innerhalb der Altersgruppen. Zieht man die sich verschlechternde Lebensqualität mit ein und betrachtet somit die Kosten pro zusätzliches QALY erhält man ein höher angesiedeltes Spektrum zwischen 43319 USD und 53989 USD. Signifikant auffällig ist der enorme Unterschied in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung. Bei einem APACHE-II-Wert von ≥ 25 werden deutlich bessere Kosteneffektivitäten erreicht, ein Wert von 575054 USD pro LYG kann als unakzeptabel angesehen werden. Vorhandene Komorbiditäten könnten als weiteres Ausschlusskriterium für die Gabe von Xigris® herangezogen werden. Grund ist die längere Lebenserwartung „gesünderer“ Patienten nach der Sepsisperiode.

Tabelle 46: Kosteneffektivität von Drotrecogin Alfa (aktiviert), (Manns 2005)

Cost effectiveness of Recombinant Human Activated Protein C for Patients with severe Sepsis*.

Group of Patients	Incremental Gain in Life-Years per Patient	Incremental Cost per Life-Year Gained	Incremental Cost per Quality-Adjusted Life-Years Gained
All patients	0.38	27936	46560
APACHE II score < 24	0.01	575054	958423
> 25	0.76	19723	32872
Age < 40 Yr	0.30	31158	51930
40-59 Yr	0.40	25991	43319
60-79 Yr	0.40	27392	45652
> 80 Yr	0.32	32393	53989

* Data for all patients and for patients and for patients stratified according to age are based on the relative risks of death reported in the PROWESS study for patients treated with activated protein C as compared with those given placebo; data for patients stratified according to Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Apache-II-Score are based on the relative risks reported in the reanalysis by the FDA.

FDA = Food and Drug Administration

Quelle: Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C: An Economic Evaluation of Activated Protein C Treatment for Severe Sepsis, S.997.

Kommentar

Die Studie von Manns et al. bezieht sich auf eine relativ kleine Patientenpopulation allein einer Region. Sie haben ihre Ergebnisse anhand von Sensitivitätsanalysen abgesichert. Von besonderer Bedeutung ist die gute Datenlage, da die Folgebeobachtungszeit bis zu drei Jahren betrug, was sich von dem in anderen Studien oft primär betrachteten Zeitpunkt von 28 Tagen deutlich abhebt. Die Betrachtung der Mortalitätsrisiken in den drei Folgejahren nach der Sepsisperiode unterscheidet diese Studie von anderen deren Hauptdatenquelle die PROWESS-Studie darstellt. Die Generalisierbarkeit muss hingegen in Frage gestellt werden, da in anderen Ländern abweichende Behandlungsleitlinien zur Anwendung kommen können und divergente Kostenstrukturen in der stationären Behandlung vorliegen könnten. Diese Einflüsse seien aus Sicht der Autoren aber nicht so entscheidend, wie die Altersstruktur der Kohorte. Letztere entspricht weitestgehend der in amerikanischen Intensivstationen, eine Übertragbarkeit auf ein kanadisches Setting erscheint somit annehmbar. Ihre erweiterte Einschränkung der Anwendungsempfehlung über einen APACHE-II-Score von ≥ 25 hinaus auf bestehende Komorbiditäten sollte in Folgeuntersuchungen überprüft werden.

Neilson AR, Burchardi H, Chinn C, Clouth J, Schneider H, Angus D: Cost-Effectiveness Of Drotrecogin Alfa (Activated) for the Treatment of Severe Sepsis in Germany⁵⁴

Zielsetzung

Die Studie vergleicht die Kosteneffektivität der Standardtherapie der schweren Sepsis mit der Standardtherapie und zusätzlichem Einsatz von DAA bei zum einen Patienten mit Sepsis und zum anderen mit zusätzlichem multiplem Organversagen in Deutschland.

Methodik

Sowohl die Kosten als auch der Outcome beider Therapievarianten werden untersucht. Die Kosteneffektivität wird in dem Verhältnis von inkrementellen Kosten und Gesundheitsverbesserungen angegeben. Dieses Verhältnis repräsentiert zugleich die inkrementellen Kosten pro LYG.

Einbezogen wurden die stationären Kosten in direkter Folge der Erkrankung, Kosten nach der Entlassung wurden ausgeschlossen. Letztere wurden aus Gründen der nicht ausreichenden Datenlage nicht berücksichtigt. Indirekte Kosten in Form von Produktivitätsverlusten aufgrund der Erkrankung sind in dieser Studie ebenso nicht berücksichtigt worden.

Bei dem Outcomeparameter LYG wurde die prognostizierte Lebenserwartung herangezogen der durch die Behandlung zusätzlichen Krankenhausüberlebenden.

Da die PROWESS-Daten verwandt wurden, haben die Autoren zunächst eine „Base Case“-Analyse auf allen Patienten erstellt und diese dann wiederholt mit der eingeschränkten Indikation von mindestens zwei Organversagen, das die europäische Zulassungsregelung darstellt. Die Krankenhauskosten wurden geschätzt auf der Basis der deutschen PROWESS-Daten unter Einbezug einer neuen Krankheitskostenstudie von Schmid, Burchardi, Clouth et al.⁶⁴ Um diese Herangehensweise zu validieren wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die den Transfer von zunächst Studiendaten zu den vor Ort tatsächlichen Ressourcenverbräuchen sicherstellen sollen.

Um die Vergleichbarkeit für die verschiedenen Situationen errechnen zu können wurde ein Entscheidungsbaum entwickelt.

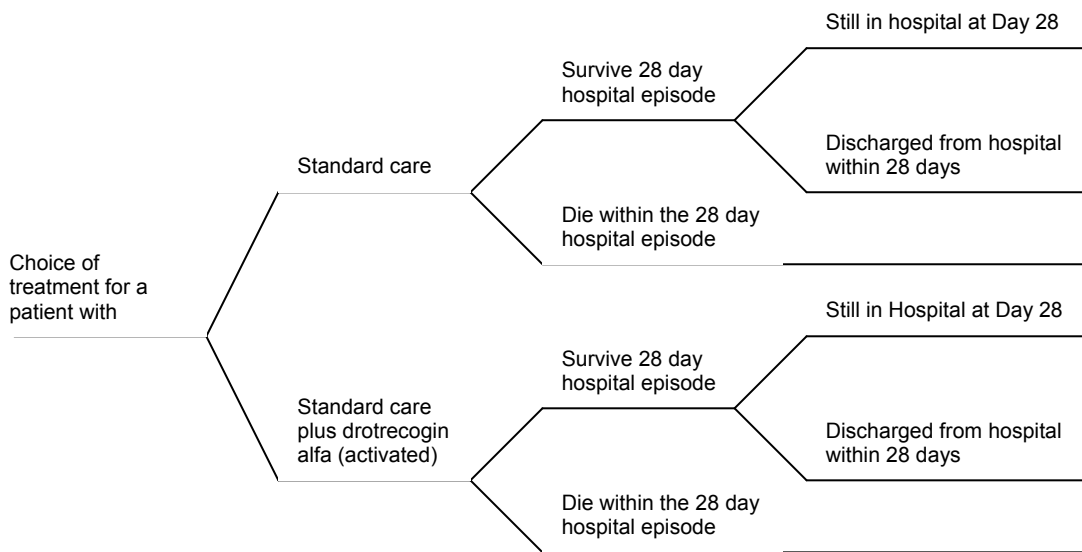


Abbildung 8: Basisentscheidungsbaum für die Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis in der Intensivstation (Neilson 2003)

Quelle: Neilson AR, Burchardi H, Chinn C, Clouth J, Schneider H, Angus D: Cost-Effectiveness Of Drotrecogin Alfa (Activated) for the Treatment of Severe Sepsis in Germany, S. 219.

Am Ende des Entscheidungsbaums kann ein Patient entweder nach 28 Tagen noch im Krankenhaus sein, entlassen worden oder innerhalb dieses Zeitraums verstorben sein. Diese Alternativen existieren sowohl für den Behandlungsarm als auch für die alleinige Standardtherapie. Jeder dieser Alternativen wurden Kosten zugeordnet, die den Ressourcenverbrauch widerspiegeln sollen. Bis zum 28. Tag lassen sich diese errechnen, für diejenigen die weiterhin im Krankenhaus verblieben sind, wurden die Kosten geschätzt. Sowohl die weitere Krankenhausmortalität, als auch die Organversagensbehandlungsleitlinien wurden Sensitivitätsanalysen unterzogen, um sicherzustellen, dass die weitere Mortalität keinen Bias in der erzielten absoluten Risikoreduktion bewirkt. Für die 28-Tage-Periode wurden die Durchschnittsverbräuche der PROWESS-Studie herangezogen. Für die zusätzliche Krankenhauskostenschätzung wurde auf die Daten von Linde-Zwirble⁴⁸ zurückgegriffen.

Auch bei der Lebenserwartungsschätzung wurde auf die PROWESS-Daten zurückgegriffen. Hierbei wurde vorausgesetzt, dass die finale absolute Risikoreduktion nach Entlassung derjenigen entspricht, die während der 28 Tage ermittelt wurde. Die deutsche Lebenserwartungsskala wurde mit einbezogen und die verbleibende Lebenserwartung nach Quartin et al. um den Faktor 0,51 angepasst, um der erhöhten Mortalität von Sepsispatienten Rechnung zu tragen. Die Behandlungskosten wurden nicht diskontiert, im Gegensatz zu den Lebensjahren, die um 3 % p. a. diskontiert worden sind.

Mehrere Sensitivitätsanalysen wurden unternommen um die Kostenvergleichbarkeit der PROWESS Daten mit den deutschen stationären Kosten sicherzustellen. Die Anwendung der deutschen Lebenserwartungsskala ergab eine Lebenserwartung von 19,4 Jahren, die auf 9,9 Jahre angepasst wurde. Bei der Gruppe mit zwei oder mehr Organversagen wurden 23,5 Jahre für jeden Überlebenden auf 12,0 aufgrund der Nachentlassungsmortalität diskontiert.

Ergebnisse

Die Kosteneffektivitätsanalyse ergab eine Rate von 14119 Euro pro LYG (undiskontiert) und bei einer Rate von 3 % p. a. für die Lebensjahre ergaben sich 17723 Euro für die gesamte Studienpopulation und von 10215 Euro bzw. 12880 Euro respektive für jene Patienten mit mindestens zwei Organversagen.

Über eine weitere Sensitivitätsanalyse wurden Einflussfaktoren auf die LOS sowohl für die Überlebenden als auch die Verstorbenen ermittelt. Bei den Überlebenden ergab sich ein erhöhter Ressourcenverbrauch aufgrund längerer LOS in Europa im Gegensatz zu den USA. Die Behandlung ergab keine Erhöhung der LOS.

Die Kosteneffektivität ist höher bei den Patienten mit mehr als zwei Organversagen. Dies ist unter anderem bedingt durch eine höhere Verweildauer in Europa. Sie ist wiederum geringer, wenn man die deutschen Behandlungsleitlinien heranzieht. Die Kosteneffektivität ist sehr abhängig von Preisveränderungen von Xigris® hingegen weniger abhängig von anderen Faktoren wie der Veränderung der Diskontierung der Lebenserwartung.

Tabelle 47: Sensitivitätsanalysen (Neilson 2003)

	Incremental Cost per Life Year Gained, (life years disc. Rate = 3 %=)
Base case analysis for > 2 organ dysfunctions	10215 (12880)
One-way SA	
Drotrecogin alfa (activated) cost + 10 %	11063 (13949)
Drotrecogin alfa (activated) cost – 10 %	9367 (11811)
Life expectancy (LE) Approach 2	7596 (10805)
Adding ATII to drotrecogin alfa (activated)	10275 (12955)
Life expectancy (LE) Approach 3	5228 (8229)
Life years disc rate = 5 %	14812
ARR in hospital mortality: + 1.0 % (i.e. ARR of 6.3 % and 8.3 %)	11417 (14.62) 8970 (11212)
ARR in hospital mortality: + 2.5 % (i.e. ARR of 4.8 % and 9.8 %)	14828 (18782) 7792 (9803)
Multi-way SA	
Life years discounted at 5%; ARR = 4.8 %	21672
LE Approach 2 (disc rate = 0 %), ARR = 4.8 %	11121
LE Approach 2 (disc rate = 3 %), ARR = 4.8 %	15947
LE Approach 4 (disc rate = 0 %), ARR = 4.8 %	7684
LE Approach 4 (disc rate = 0 %), ARR = 9.8 %	4016
Drotrecogin alfa (activated) cost + 10 %; LE Approach 1 (disc rate = 5 %), ARR = 4.8 %	23538
Drotrecogin alfa (activated) cost – 10 %; LE Approach 4 (disc rate = 0 %), ARR = 4.8 %	7022
Drotrecogin alfa (activated) cost – 10 % LE Approach 4 (disc rate = 0 %), ARR = 9.8 %	3692
LE Approach 1: Remaining life expectancy reduced by a factor of 0.51 derived from Quartin et al.	
LE Approach 2: Adjusting (by 0.51) only for patients with a baseline comorbiditiy	
LE Approach 3: Twice the risk of death for the first year post discharge	
LE Approach 4: Adjustment only for PROWESS age-sex distribution	

ARR = Absolute Risk Reduction. LE = LIFE expectancy. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis. SA = Sensitive Analysis.

Quelle: Neilson AR, Burchardi H, Chinn C, Clouth J, Schneider H, Angus D: Cost-Effectiveness Of Drotrecogin Alfa (Activated) for the Treatment of Severe Sepsis in Germany, S. 224.

Diskussion und Schlussfolgerung

Die in der PROWESS-Studie nachgewiesene klinische Effektivität von DAA entspricht bei Organversagen mit mehr als zwei betroffenen Organen einem geretteten Leben pro 14 Patienten. Dies kann mit anderen lebensrettenden Interventionen konkurrieren. Die Einführung dieser Methode wird zu einer Kostensteigerung führen, primär aufgrund der Kosten für die Arznei selbst. Neilson et al. haben versucht zu zeigen, dass diese zusätzlichen Kosten aufgrund der Benefits tragbar sein sollten. Ihre Entscheidungsbaumanalyse mit verschiedenen Kostengruppen ergab eine Kosteneffektivität im Bereich von 9000 Euro bis 14100 Euro pro LYG. Neben den Kosten von Xigris® haben die Annahmen zu der Lebenserwartung entscheidenden Einfluss auf die Kosteneffektivität. Sie erwarten zukünftig neue Erkenntnisse zur Sterblichkeit nach den 28-Tagen, die die Genauigkeit der Schätzungen erhöhen dürfte. Sie schränken ein, dass die Datenlage im Besonderen von großen Universitätskliniken stammt und die Übertragbarkeit auf kleinere Häuser eventuell nicht vollständig gegeben sein könnte. Die Autoren kommen insgesamt zu dem Schluss, dass DAA eine kosteneffektive Behandlungsergänzung darstellt. Sie weisen auf die genaue Patientenselektion hin, die zur Erreichung dieses Ergebnisses unabdingbar ist, da Patienten mit höherer Mortalität eine bessere Kosteneffektivität erreichen. Eine solche Selektion erscheint zudem geboten, da eine erhöhte Anfälligkeit für Blutungen ein wichtiges Ausschlusskriterium der Vergabe von Xigris® darstellt.

Kommentar

Neilson et al. präsentieren eine Kosteneffektivitätsanalyse, deren Ergebnisse anhand mehrerer Sensitivitätsanalysen abgesichert wurden. Hierbei gilt es allerdings zu beachten, dass die Parametermodulationen von den Autoren möglicherweise in jenen Bereichen vorgenommen worden sind, in denen eine Beeinflussung eben nicht vorliegt. Die Blutungsgefahr wird nur in der Schlussfolgerung angesprochen. Die herangezogenen Daten entstammen zum größten Teil der PROWESS-Studie, die Anpassungen an das deutsche System führen zu einer Vermischung von Datenquellen. Die gewählte Perspektive vernachlässigt indirekte Kosten in Form von Produktivitätsverlusten gänzlich zudem werden leider nur die LYG als Benefit genutzt, eine aussagekräftigere Kalkulation von QALY unterblieb. Ihre vier Szenarien erscheinen sehr selektiv gewählt, denkbar wären auch andere Anpassungen gewesen, die man mittels Sensitivitätsanalyse hätte testen können.

Riou Franca L, Launois R, Le Lay K, Aegerter P, Bouhassira M, Meshaka P, Guidet B: Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis with multiple organ failure⁶⁰

Zielsetzung

Die Autoren untersuchen die Kosten und Outcomewirkungen von DAA in einem französischen Krankenhaussetting. Ziel war es die Kosten zu ermitteln, die nötig sind um ein zusätzliches Lebensjahr zu gewinnen in der Patientengruppe mit multiplen Organversagen bei der zusätzlichen Gabe von DAA zur konventionellen Behandlung.

Methodik

9848 Krankenhausaufenthalte aus dem Zeitraum von 1997 bis 2000 wurden aus der Datenbank des Intensive Care Database User Group (CubRea) selektiert. Diese Kohorte musste einen Infektionsherd oder eine positive Blutkultur aufweisen, mindestens zwei Organversagen sowie eine Mindest-LOS von 24 Stunden. Für die Effektivität der Intervention wurde auf PROWESS-Daten zurückgegriffen. Produktivitätsverlustskosten wurden nicht mit einbezogen. Die direkt verursachten Krankenhauskosten wurden herangezogen, wobei auf eine Diskontierung verzichtet wurde, da Folgekosten einer erneuten stationären Aufnahme aussen vor gelassen wurden. Da in der CubRea-Datenbank Intensivpatienten überrepräsentiert sind, wurde eine Korrekturmodellierung vorgenommen, die eine Extrapolation der PROWESS-Ergebnisse auf die französische Population ermöglichen sollte. Hierzu wurde ein Entscheidungsbaum kreiert, in dem sämtliche Parameter durch probabilistische Dichtefunktionen definiert wurden. Blutungskosten wurden nicht einkalkuliert. Als durchschnittliche Behandlungskosten aufgrund von DAA wurde für die betrachtete Kohorte als Mittelwert 7705,50 USD berechnet. Für die Risikoreduktion wurde statt dem PROWESS-Wert ein eigener Mittelwert der Überlebensspanne der Patienten ermittelt. Da keine französische Kohortenstudie zu der Lebenserwartung von Sepsisüberlebenden vorliegt, wurde eine eigene Kalkulation erstellt, die unter anderem die Ergebnisse von Quartin et al. berücksichtigt, aber auch die Lebenserwartung der französischen Bevölkerung. Eine Halbierung der Lebenserwartung im Vergleich zur normalen Bevölkerung ist das Ergebnis der Kalkulation. In der Entscheidungsbaumanalyse wurden die Patienten nach Aufnahmekriterien, Ort vor der Intensivstation und Versorgungsstatus eingeteilt. Es wurden Sensitivitätsanalysen unternommen um sämtliche Variablen abzutesten zudem eine Monte-Carlo-Simulation in Bezug auf den Outcome. Welche Angriffspunkte (Variablen) im Detail getestet worden sind, wird nicht berichtet.

Ergebnisse

Die CubRea-Patienten unterscheiden sich von der PROWESS-Population primär in einer anderen Verteilung der versagenden Organe bei den Patienten. Beatmung und Flüssigkeitsersatz sowie die Alterstruktur hingegen ähneln sich. Da die PROWESS-Studie das Mortalitätsrisiko anhand des APACHE-II-Scores abbildet und in CubRea hierfür der SAPS-II-Anwendung findet, sind die Unterschiede in den Mortalitäten schwierig vergleichbar. Eine unkritische Akzeptanz beider Ansätze ergäbe eine höhere Mortalität in der PROWESS-Gruppe. Abgesehen von der Lebenserwartung wurden alle Parameter der CubRea-Datenbank entnommen. Mit steigender Zahl zu unterstützender Organe steigen auch die Kosten der Behandlung. In dieser Studie wurden Kosten in Höhe von 31289 USD pro behandelten Patient ermittelt. Dies entspricht dem Wert den auch Manns et al. in Kanada ermittelt hatten⁵⁰. Die ICER werden in USD pro LYG und USD pro QALY ermittelt.

Tabelle 48: Kosteneffektivität von DAA (Riou-Franca 2006)

	Δ Cost (USD)	Δ Effectiveness (life years ^a)	ICER ^b per life year	ICER per QALY
All patients combined	7545	0.64	11812	19686
Admissions:				
Medical	7508	0.65	11507	19178
Unplanned surgery	7704	0.60	12776	21293
Planned surgery	7453	0.62	12084	20140
Less than two organ supports	7400	0.42	17704	29507
Two organ supports	7333	0.57	12942	21570
Three organ supports	8187	1.04	7873	13122
^a Average life years gained per patient treated.				
^b incremental cost-effectiveness ratio.				
ICER = incremental cost-effectiveness ratio; QALY =quality-adjusted life year/year.				

Quelle: Riou Franca L, Launois R, Le Lay K, Aegerter P, Bouhassira M, Meshaka P, Guidet B: Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis with multiple organ failure, S. 105.

Der niedrigste Wert der Kosteneffektivität pro LYG findet sich bei den Patienten, die die meiste Unterstützung auf der Intensivstation benötigen und bei denen mindestens drei Organe ausgefallen sind (7873). Die Patienten mit weniger als zwei versagenden Organen waren offenbar deshalb im Verhältnis unwirtschaftlicher, da ihre zugrunde liegende Morbidität nicht der schwerer Erkrankter entsprach. Bei Ihnen mussten für ein LYG 17704 USD aufgebracht werden. Dies liegt darin begründet, dass als Entscheidungskriterium die relative Risikoreduktion im Vordergrund steht und nicht die Lebenserwartung. In Sensitivitätsanalysen ließ sich eine hohe Abhängigkeit des Outcomes von der erreichten relativen Risikoreduktion feststellen. Unvorhergesehene Komplikationen verändern den ICER nur gering, wenn die Kosten dieser Komplikationen 500 USD nicht übersteigen. Preisveränderungen liefern dagegen eine mäßige Verschlechterung des ICER (von 11065 auf 12559 bei 12,9 %iger Preiserhöhung) Diskontierungsveränderungen vermögen ebenso die Kosteneffektivität zu verschlechtern.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Nutzung einer relativen Risikoreduktion führte dazu, dass morbidere Patienten eine bessere Kosteneffektivität als bei einer absoluten Risikoreduktion aufweisen. Nach Auffassung der Autoren wäre eine Vergleichbarkeit der Studienpopulation und der französischen Gesamtbevölkerung bei Anwendung einer absoluten Risikoreduktion nicht gewährleistet. Nach Ansicht der Autoren ist das Ergebnis trotz nachgewiesener Sensitivität auf mehrere Faktoren stabil und gut unterhalb akzeptierter Grenzen in Höhe von 50000 USD pro QALY. Diese wird erst bei einer relativen Risikoreduktion von über 0,92 überschritten. Die Autoren verwiesen auf die amerikanischen und kanadischen Studien, die zu ähnlichen Kosteneffektivitäten gelangt sind, obwohl diese unter den dort geltenden Zulassungsbedingungen durchgeführt wurden. Französische Patienten können mit 7,9 Jahren durchschnittlicher Restlebenszeit rechnen. Das Ergebnis dieser Studie ist die Zustimmung zur Kosteneffektivität auch in der europäischen Zulassung. Die Autoren plädieren aus ethischen Gründen für eine breite Anwendung, obwohl besonders multimorbide Patienten stärker von dieser Intervention profitieren.

Kommentar

Riou-Franca et al. ziehen als Basis ihrer eigenen Berechnungen die Ergebnisse des 28-Tage-Abbruchpunkts der PROWESS-Studie heran. Ihre eigenen Kalkulationen werden nicht ausreichend transparent dargestellt. Somit kann diese Studie leider außer des Erkenntnisgewinns für den französischen Zahler der Krankenversicherung in Form einer Kostenschätzung der Anwendung von DAA keine neuen Erkenntnisse liefern. Die Sensitivitätsanalysen ergaben ein erhebliches Einflussnahmepotential von Parametermodulationen. Diese werden aber eher als weniger bedeutend dargestellt. Zu bemängeln ist des Weiteren der unzureichende Einbezug der erhöhten Blutungsgefahr und der daraus resultierenden erhöhten Behandlungskosten und niedrigerer Lebensqualität der Patienten. Diese Komplikation könnte die Vorteilhaftigkeit von DAA in Frage stellen und bedarf eingehender Untersuchungen. Leider blieb erneut dieser wichtige Aspekt unbeachtet.

5.5.3.2 Nicht-Berücksichtigte Publikationen ökonomischer Teil

Tabelle 49: Nicht-Berücksichtigte Publikationen ökonomischer Teil

Publikation	Art der Publikation	Grund des Ausschlusses
O. V.: Medicare to partly cover extra costs of sepsis therapy, drug-eluting stents (1)	Overview	Reiner Überblicksartikel zu PPS-Implikationen neuer Sepsistherapien.
Abraham E, Latrückmann M, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma B, Francois B, Guy JS, Brückmann M, Neto AR, Rossiant R, Perrotin D, Sablotzki A, Arkins N, Utterback BG, Macias WL: Drotrecogin Alfa (Activated) for Adults with Severe Sepsis and a Low Risk of Death	Klinische Studie	Diese Publikation enthält keine Kostenkalkulationen.
Awad SS: State-of-the art therapy for severe sepsis and multisystemorgan dysfunction	Klinische Studie	Diese Publikation enthält keine Kostenkalkulationen.
Balk RA: Optimum treatment of severe sepsis and septic shock: evidence in support of the recommendations	Klinische Studie	Evaluation verschiedener möglicher Behandlungsstrategien.
Banks SM, Gerstenberger E, Eichacker PQ, Natanson C: Long-term cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated): an unanswered question.	Kritischer Beitrag	Sowohl Manns et al. als auch Angus et al. werden in ihren Ergebnissen kritisiert; im Besonderen was die Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation angeht.
Bearden DT, Garvin CG: Recombinant human activated protein C for use in severe sepsis.	Klinische Studie	Kurzer klinischer Beitrag, keine Betrachtung von Kosten.
Bhagwanjee S: Ethical critical care practice in an era of cost containment: Dreams and nightmares.	Deskriptive Darstellung	Beschreibung der Probleme der Kostenkontrolle und dem ethischen Auftrag für Mediziner.
Bloomfield R, Noble DW: Corticosteroids for septic shock- A standard of care?	Reviewartikel	Betrachtung der Corticosteroide bei septischem Schock, medizinischer Text.
Bloos F, Reinhardt K: Antiinflammatorische Therapie in der Sepsis. Wann und für wen?	Klinische Studie	Nur eine Studie zu den Wirkungen von Corticosteroiden und APC.
Bloos F, Reinhardt K: Aktuelle Aspekte zur Supportiven und Adjuvanten Therapie der Sepsis	Reviewartikel	Schwerpunkt auf Corticosteroiden und APC.
Boldt, J.: Können wir uns die Fortschritte der Intensivmedizin noch leisten? Ein Plädoyer für eine offene Debatte.	Overviewartikel	Vergleich verschiedener Interventionen und ihrer fiskalischen Implikationen.
Boldt J, Papsdorf M: Neue teure Therapie-Optionen in der Intensivmedizin in Deutschland – werden sie genutzt? Ergebnisse einer Fragebogenaktion.	Befragung	Befragung um die Akzeptanz mehrerer innovativer Therapien zu ermitteln. Keine Kostenstudie.

Fortsetzung Tabelle 49: Nicht-Berücksichtigte Publikationen ökonomischer Teil

Publikation	Art der Publikation	Grund des Ausschlusses
Booke M, Westphal M.: Treatment of severe sepsis and septic shock: Is there a light at the end of the tunnel?	Reviewartikel	Nur Beschreibung medizinischer Interventionen bei der Diagnose Sepsis.
Booth B, Zimmel R: Prospects for productivity.	Overview	Schwerpunkt liegt auf der Forschungspipeline und dem Erfolgsmodell forschender Arzneimittelhersteller.
Bourne RS, Webber SJ, Hutchinson SP: Adrenal axis testing and corticosteroid replacement therapy in septic shock patients – Local and national perspectives	Klinische Studie	Fokus auf anderen Verfahren als in diesem HTA-Bericht evaluiert.
Brun-Buisson C, Roudot-Toraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I: The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis.	Krankheitskostenstudie	Studie deren Augenmerk auf den Kosten der Sepsis liegt.
Caron MR, Kuti JL, Quintiliani R, White CM: Drotrecogin alfa (activated): A new approach to treating sepsis.	Reviewartikel	Im Vordergrund stehen klinische Ergebnisse, ökonomische Analysen finden nicht statt.
Chalfin DB, Teres D, Rapoport J: A price for cost-effectiveness: implications for recombinant human activated protein C (rhAPC).	Reviewartikel	Bezugnehmend auf Angus et al. wird keine eigene Kostenanalyse präsentiert.
Clermont G, Linde-Zwirble W, van Hout BA, Ball D, Basson B, Angus D: The effect of recombinant human activated protein C on hospital costs and resource use in severe sepsis	Kostennutzenanalyse	Nur ein „Abstract“ bereits veröffentlichter Studienergebnisse.
Dattelzweig S, Jaff MR: Medical management and coagulation of venous thromboembolic disease	Medizinische Studie	Reine klinische Aufarbeitung einer anderen Intervention.
Dellinger RP: Inflammation and coagulation: implications for the septic patient.	Medizinische Studie	Klinische Studie zu APC.
Dhainaut JF, Yan SB, Claessens YE: Protein C/activated protein C pathway: overview of clinical trial results in severe sepsis.	Overviewartikel	Übersicht klinischer Artikel.
Dixon B: The role of microvascular thrombosis in sepsis.	Medizinischer Artikel	Reine klinische Beschreibung der Sepsis.
Doig CJ, Zygun DA, Delaney A, Manns BJ: Drotrecogin alfa (activated; Xigris®): an effective and cost-efficient treatment for severe sepsis.	Overviewartikel	Wiedergabe der Ergebnisse von Manns, Angus und Fowler et al.

Fortsetzung Tabelle 49: Nicht-Berücksichtigte Publikationen ökonomischer Teil

Publikation	Art der Publikation	Grund des Ausschlusses
Doig CJ, Laupland KB, Zygun DA, Manns BJ: The epidemiology of severe sepsis syndrome and its treatment with recombinant human activated protein C.	Medizinischer Review	Keine eigenen Kostenkalkulationen.
Drews RE: Critical issues in haematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients.	Medizinischer Artikel	Kosten werden nicht ermittelt oder errechnet.
Durthaler DM, Miller A: Hospital inpatient prospective payment system: incorporating new technology	Reviewartikel	Es geht um DRG und PPS, kein Bezug zu APC.
Edbrooke DL, Bourne RS: Nondrug costs of therapy in acute care – Are they important?	Overview	Probleme der Kosteneffektivität werden im Allgemeinen angesprochen.
Fischer MA, Lilly CM, Churchill WW, Baden LR, Avorn J: An algorithmic computerised order entry approach to assist in the prescribing of new therapeutic agents: Case study of activated protein C at an academic medical centre.	„Case Study“-Bericht	Keine Kostenstudie.
Frampton FE, Foster RH: A Pharmacoeconomic Review of its use in Severe Sepsis	Review	Wiedergabe der Ergebnisse aus mehreren Primärstudien.
Garces K: Activated protein C for severe sepsis	Overview	Nur Überblick über PROWESS-Ergebnisse.
Gropper MA: Evidence-based management of critically ill patients: analysis and implementation	Review	Wiedergabe medizinischer Ergebnisse.
Haley M, Cui X, Minneci PC, Deans KJ, Natanson C, Eichacker PQ: Activated protein C in sepsis: emerging insights regarding its mechanisms of action and clinical effectiveness	Reviewartikel	Keine Kostenstudie.
Haley M, Cui X, Minneci PC, Deans KJ, Natanson C, Eichacker PQ: Recombinant human activated protein C in sepsis: assessing its clinical use.	Reviewartikel	Keine echte Kostenstudie, nur Wiedergabe von Kosteneffektivitäten.
Heine J, Goeben H, Böttinger BW: Neue Wege und aktuelle Aspekte in der Intensivmedizin – Eine Auswahl wegweisender Artikel der letzten Monate	Overviewartikel	Keine Kostenbetrachtung.

Fortsetzung Tabelle 49: Nicht-Berücksichtigte Publikationen ökonomischer Teil

Publikation	Art der Publikation	Grund des Ausschlusses
Herschmann Z, Bloomfield EL: Controlling costs of critical care requires new focus	Kritischer Beitrag	Nur kommentierender Artikel.
Kent DM, Fendrick AM, Langa KM: New and Dis-improved: On the Evaluation and Use of Less Effective, Less Expensive Medical Interventions	Reviewartikel	Keine eigene Kostenkalkulation.
Kotapi S, Kuti JL, Nicolau DP: Role of a Clinical Pharmacist on Drotrecogin Alfa (Activated) Outcomes in a Large Community Hospital	Reviewartikel	Bezug zu Daten von Manns und Angus et al.
Krishnagopalan S, Dellinger RP: Innovative therapies for sepsis.	Klinische Studie	Keine Kostenbetrachtung.
Kumar A, Mann HJ: Appraisal of four novel approaches to the prevention and treatment of sepsis	Klinische Studie	Keine Kostenbetrachtung.
Launois R, Riou-Franca L, Guidet B, Aergeter P, Meshaka P, Pinton P: Cost-effectiveness analysis of drotrecogin alfa (activated) as a treatment for severe sepsis	Overview	Nur Überblicksartikel.
Lee H, Doig CJ, Ghali W, Donaldson C, Johnson D, Manns B: Detailed cost analysis of care for survivors of severe sepsis	Krankheitskostenstudie	Betrachtung der sepsisinduzierten Kosten ohne DAA einzubeziehen.
Liang J, Streat S, Torrance J, Sleight J, Freebairn R, Ramsey M: Drotrecogin alfa (recombinant human activated protein C) in severe sepsis: A New Zealand viewpoint	Reviewartikel	Keine Kostenbetrachtung.
Lucion C, Guidi L, Mazzi S, Chinn C: The treatment of severe sepsis patients with drotrecogin alfa (activated): An economic evaluation with reference to Italy.	Reviewartikel	Daten anderer werden auf italienische Verhältnisse umgerechnet. Keine echte Studie.
McCoy C, Matthews SJ: Drotrecogin alfa (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis.	Medizinische Studie	Es werden keine eigenen Kosten kalkuliert.
O' Brien JM, Abraham E: New approaches to the treatment of sepsis	Medizinische Studie	Umfangreiche medizinische Studie zu den Therapiemöglichkeiten bei der schweren Sepsis.
Olsen KM, Martin SJ: Pharmacokinetics and clinical use of drotrecogin alfa (activated) in patients with sever sepsis.	Medizinische Studie	Umfangreiche medizinische Studie.
Pastores SM: Drotrecogin alfa (activated): a novel therapeutic strategie for severe sepsis.	Reviewartikel	Medizinische Betrachtung des Coagulationsprozesses.

Fortsetzung Tabelle 49: Nicht-Berücksichtigte Publikationen ökonomischer Teil

Publikation	Art der Publikation	Grund des Ausschlusses
Poe K: Drotrecogin alfa (activated) approved for treatment of severe sepsis.	Reviewartikel	Primär klinische Untersuchung, Kosten werden nicht eigens berechnet.
Poldermann KH, Girbes AR: Drug intervention trials in sepsis: divergent results.	Reviewartikel	Es werden keine eigenen Kosten kalkuliert.
Rensing H, Bauer M: Multiorganversagen. Mechanismen, Klinische Manifestation und Therapiestrategien	Medizinische Studie	Es werden keine eigenen Kosten kalkuliert. Umfangreiche klinische Untersuchung.
Rice TW, Bernard GR: Advances in sepsis treatment.	Medizinische Studie	Es werden keine eigenen Kosten kalkuliert.
Rice TW, Bernard GR: New additions to the intensive care armamentarium	Medizinische Studie	Es werden keine eigenen Kosten kalkuliert.
Salzberger B, Franzen C, Gluck T: Infectious diseases – Part II: New agents, resistances, an treatment strategies.	Medizinische Studie	Es werden keine eigenen Kosten kalkuliert.
Smith BS, Schroeder WS, Tataronis GR: Hospital Reimbursement for Adult Patients with Severe Sepsis Treated with Drotrecogin Alfa (Activated)	Kostenstudie	Keine Berechnung der Kosteneffektivität.
Smithies WN, Weaver CB: Role of the tissue factor pathway in the pathogenesis and management of multiple organ failure	Medizinische Studie	Es werden keine eigenen Kosten kalkuliert.
Spies C, Otter H, Zuckermann-Becker H, Kox WJ: Fokussanierung, Antibiotikatherapie – und dann? Die Rolle von rhAPC in der Sepsis	Medizinische Studie	Es werden keine eigenen Kosten kalkuliert.
Thompson CA: High-cost sepsis drug forces pharmacists to weigh patient's future	Reviewartikel	Probleme einer Krankenhausapothek bei rhAPC.
Thompson CA: Medicare to partly cover extra cost of sepsis therapy, drug-eluting stents.	Reviewartikel	Es werden keine eigenen Kosten kalkuliert.
Vincent JL: Drotrecogin alfa: a new approach in the treatment of severe sepsis.	Medizinische Studie	Es werden keine eigenen Kosten kalkuliert.
Vincent JL, Bruzzi de Cavalho F, de Backer D: Management of septic shock	Medizinische Studie	Es werden keine eigenen Kosten kalkuliert.
Weiss M, Martin J, Feser U, Schafmayer C, Bauer M: Notwendigkeit und Probleme einer fallbezogenen Kostenträgerrechnung bei intensivtherapiepflichtigen Patienten	Krankheitskostenstudie	Sepsis nur Randthema, DAA nicht untersucht.

Fortsetzung Tabelle 49: Nicht-Berücksichtigte Publikationen ökonomischer Teil

Publikation	Art der Publikation	Grund des Ausschlusses
Wiedermann C: Perspektives in economic analysis of sepsis	Reviewartikel	Keine eigenen Berechnungen zu Kosteneffektivitäten.
Wong DH, Yang P: Managing high-cost biotechnology products	Kritischer Beitrag	Vorschläge wie der Einsatz neuer Therapien eingegrenzt werden kann.
Zuppa AF, Nadkarni VM: Recent developments in the pharmacologic approach to pediatric critical care	Medizinische Studie	Umfangreiche medizinische Studie zu den Therapiemöglichkeiten bei der schweren Sepsis.

APC = Aktiviertes Protein C. DAA = Drotrecogin alfa (activated). DRG = Diagnosis Related Groups. HTA = Health Technology Assessment. PROWESS = Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis.

5.5.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Wird zunächst die gesamte potentiell zu behandelnde Population betrachtet, rangieren die errechneten Kosteneffektivitäten am oberen Rand bislang von den Kostenträgern akzeptierten Bereichen. Angus et al. errechnen 48800 USD pro QALY, Betancourt et al. nennen 160000 USD pro gerettetem Leben. Fowler kommen zu einem Ergebnis von 46560 USD und Hjelmgren 31241 Euro pro gewonnenem QALY. Manns et al. errechnen für alle Patienten 46500 USD für jedes QALY. Wenn nun allerdings ein hohes Letalitätsrisikos (MOV oder APACHE-II-Score ≥ 25) herangezogen wird, dann kommen die vorliegenden Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Kosteneffektivität von DAA definitiv zu bejahen sei. Die ermittelten Werte von 27400 USD pro QALY (in den oberen zwei APACHE-Quartilen)⁴, 78075 USD pro gewonnenes Leben (\geq zwei Organversagen)¹¹, 23138 Euro pro QALY (mehr als zwei Organversagen)³⁸, 32872 USD (APACHE-II-Score ≥ 25)⁵⁰ liegen nicht mehr am oberen Rand eines noch zu akzeptierenden Bereichs.

Dieser erstreckt sich je nach Betrachtungswinkel entweder von 20000 bis 30000 GBP nach Aussagen von Entscheidungsträgern, oder in der retrospektiven Analyse der Entscheidungen des NICE von 35000 bis 57000 GBP¹⁶. In der Analyse von Davies et al. erreicht die Intervention einen besseren Wert von 11051 GBP pro QALY (MOV), ebenso bei Fowler et al. 13493 USD pro QALY (APACHE-II-Score ≥ 25) und Neilson et al. (12880 Euro pro LYG). Bei letzteren Studien bleiben aufgrund von Ungenauigkeiten in der Vermengung mehrerer Datenquellen und der Intransparenz ihrer Forschungsmethoden Fragen offen. Green et al. kalkulieren in ihrer Analyse für das Vereinigte Königreich lediglich 8228 GBP pro QALY und Riou Franca et al. 19686 USD für die gesamte Studienpopulation.

Wenn die Autoren Angus, Manns und Fowler et al. den APACHE-II-Score als Trennungsmaß nutzen, werden für die Patientensubgruppe mit einem APACHE-II-Score ≥ 25 bessere Kosteneffektivitätswerte errechnet als für die Gesamtpopulation und zudem meist unakzeptable Werte für Patienten mit einem APACHE-II-Score unter 25. Die Uneinheitlichkeit der differierenden Kriterien (MOV oder APACHE-II-Score) resultierend aus den unterschiedlichen Zulassungskriterien in Europa und den USA erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Es muss in die Betrachtung gezogen werden, dass die Gabe von DAA zusätzliche Kosten für das Gesundheitssystem darstellt, die über Einsparungen und Leistungsausgrenzungen an anderer Stelle aufgebracht werden müssen. Andere Interventionen verursachen z. T. erheblich weniger Kosten bei sichereren Outcomeverbesserungen. Die Kostenauswirkungen von Heparin sind nicht ausreichend erforscht. Die beobachteten Kosteneffektivitäten für DAA lagen allein dann in nach den Autoren akzeptierten Bereichen, wenn tatsächlich nach Schwere der Sepsis selektiert wurde. Eine Anwendung in der Breite verschob die Kosteneffektivität in nicht mehr akzeptable Höhen⁵⁰.

Die relevante unerwartete Arzneimittelwirkung in Form von Blutungen wurde nicht von allen Autoren thematisiert. In nur drei Studien und dem HTA-Bericht von Green et al. waren Blutungen Teil der Betrachtung, ihr Einbezug in die Kalkulation differierte zudem enorm. Betancourt et al. berücksichtigen die Kosten von Blutungen im oberen Magen-Darmtrakt in ihrer Kalkulation. Langzeitkosten blieben unberücksichtigt, allein die Behandlung der Blutungen wurde mit Literaturdaten hinterlegt. Fowler et al.

beziehen Kosten von bei der Gabe von DAA vermehrt auftretenden Blutungen in die Kostenkalkulation ein. Jene Studie kommt allerdings zu dem Ergebnis, dass kein signifikanter Kosteneinfluss feststellbar ist. Green et al. ermitteln in dem HTA-Bericht aus NHS-Referenzdaten einen mittleren Kostenbetrag pro durchschnittliche Blutungsperiode. Mit der erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit lieferte die Rechnung einen Kostenzusatz in Höhe von 47,73 GBP pro Patient. Leider wurde die Wahrscheinlichkeit eines Blutungsproblems nicht als Parameter des Entscheidungsmodells im SHTAC-Modell berücksichtigt, was den Blutungen einen erheblich höheren Stellenwert und Einfluss auf die Kosten zugeordnet hätte. In der Modellierung für das Vereinigte Königreich wurden die Blutungskosten von Green et al. in das Modell mit einbezogen. Als Ergebnis stellten die Autoren fest, dass mit steigender Blutungsgefahr auch die Kosten pro QALY stiegen. Eine echte Kostenadjustierung der Blutungen in einer nicht vorselektierten Patientenkohorte könnte somit offenbar eine erhebliche Verschlechterung der ermittelten Kosteneffektivitäten bewirken. Die Patientenkohorte aus der PROWESS-Studie war in Bezug auf die Blutungsgefahr vorselektiert, mit entsprechenden Risiken einer unkritischen Gabe von DAA. Auch Fowler et al. nutzen diese vorselektierte Patientenkohorte aus PROWESS für eine Verallgemeinerung ungeachtet der drohenden Gefahren aus einer breiten, unkontrollierten Anwendung dieses Medikaments, die zu einem Ansteigen gefährlicher Blutungsvorfälle führen könnte.

5.6 Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen

Die beiden RCT mit der primären Fragestellung zur Mortalität unter Therapie mit DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis ergaben uneinheitliche Ergebnisse. Die PROWESS-Studie zeigte eine signifikante Reduktion der 28-Tage-Mortalität im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerer Sepsis und unterschiedlichem Letalitätsrisiko⁹. Eine signifikante Reduktion der Mortalität lag in der PROWESS-Studie allerdings nur in der Subgruppe der Patienten mit einem hohen Letalitätsrisiko (APACHE-II-Score ≥ 25) vor, nicht bei Patienten mit niedrigem Letalitätsrisiko. In der daran anschließenden ADDRESS-Studie mit prospektivem Einschluss von Patienten mit niedrigem Letalitätsrisiko (APACHE-II-Score < 25) zeigte sich ebenfalls keine signifikante Reduktion in der 28-Tage-Mortalität unter DAA¹. Dagegen war das Blutungsrisiko in der Interventions- im Vergleich zur Placebogruppe signifikant erhöht. In der ENHANCE-Studie, einer Anwendungsbeobachtung, ergab sich bei gleichen Einschlusskriterien eine ähnliche Mortalität wie in der PROWESS-Studie, allerdings war die Blutungsrate etwa doppelt so hoch. In den weiteren „Open Label“ und „Compassionate Use“-Studien ohne Vergleichsgruppe lag die gepoolte Mortalität unter Therapie mit DAA über der Mortalität in den Interventionsstudien⁷:

5.6.1 Subgruppenanalysen in PROWESS

In der PROWESS-Studie wurden zahlreiche Subgruppenanalysen (≈ 50) durchgeführt, insgesamt lagen neun Publikationen, davon zwei „Abstracts“, zu Subgruppenanalysen vor^{6, 21, 23, 27, 28, 43, 47, 49, 74}. Von den untersuchten Subgruppen zeigte sich in 23 ein Überlebensvorteil bei Patienten mit schwerer Sepsis durch die Therapie mit DAA. Für 27 Subgruppen zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil durch die Therapie mit DAA. Zwischen den einzelnen Subgruppen gab es aufgrund unterschiedlich gewählter Grenzwerte Überschneidungen, z. B. beim Alter. Tendenziell zeigte sich in den Subgruppen mit einem höheren Schweregrad der Sepsis, z. B. APACHE-II-Score ≥ 25 oder Vorliegen eines MOV, eher ein Überlebensvorteil durch die Therapie mit DAA. Die Subgruppen wurden teilweise prospektiv festgelegt, z. B. nach APACHE-II-Score, Zahl dysfunktionierender Organsysteme, Alter, Geschlecht, Infektionsherd, Erreger oder Protein-C-Mangel²⁸. Zum Teil erfolgte die Festlegung der Subgruppen retrospektiv, z. B. bei Vorliegen einer DIC oder nach SOFA-Scores. Als Konsequenz war bei retrospektiven Analysen die Qualität der vorliegenden Daten reduziert. So war für die Bestimmung der SOFA-Scores nur die Erfassung der kardiovaskulären Werte, des Beatmungsstatus während der gesamten 28 Tage und der Thrombozytenwerte während der Infusion obligatorisch²¹. Weitere Laborwerte und Vitalparameter wurden nur berücksichtigt, wenn sie vorlagen. Insgesamt wurden in der PROWESS-Studie 2,4 % der kardiovaskulären, 19,5 % der respiratorischen, 22,2 % der renalen, 23,2 % der hämatologischen und 53,2 % der hepatischen SOFA-Scores an Tagen, an denen die Patienten lebten, nicht erhoben.

Subgruppenanalysen führen zu einer Reihe von methodischen Problemen. So erfolgt die Fallzahlberechnung in der Regel für die gesamte Studienpopulation. Subgruppenanalysen haben daher meistens keine ausreichende Power, um valide Aussagen über den Effekt in den jeweiligen Gruppen machen zu können. Neben der reduzierten Power erhöht sich durch das multiple Testen die Gefahr

von Zufallsergebnissen, d. h. die Wahrscheinlichkeit für ein falsch positives Ergebnis nimmt mit zunehmender Zahl an durchgeführten Tests zu⁶⁵. Ein weiterer wichtiger Kritikpunkt ist, dass die Randomisierung in Interventions- und Kontrollgruppe in der Gesamtpopulation erfolgt. Innerhalb der Subgruppen findet keine Randomisierung statt, so dass sich hier Bias und Confounding in der Interpretation der Ergebnisse nicht ausschließen lassen. Die Überinterpretation von Subgruppenanalysen kann zum Schaden der Patienten führen. So kann auf der einen Seite eine nicht geeignete Therapie eingesetzt werden und auf der anderen Seite eine potenziell lebensrettende Therapie zurückgehalten werden¹⁸. Daher sollten Subgruppenanalysen nur zur Generierung von Hypothesen für weitere valide Interventionsstudien eingesetzt werden.

5.6.2 Schwere Blutungen unter Drotrecogin alfa (aktiviert) (DAA)

Die wesentliche Nebenwirkung unter Therapie mit DAA waren schwere Blutungen. Die PROWESS-Studie zeigte insgesamt während des gesamten 28-Tage-Beobachtungszeitraums keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von schweren Blutungen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe⁹. Allerdings war das Risiko während der Infusionsperiode in der PROWESS-Studie signifikant erhöht, z. B. bei chirurgischen Patienten^{6, 49}. In der ADDRESS-Studie, die Patienten mit geringem Letalitätsrisiko einschloss, war die Blutungsrate in der Interventionsgruppe signifikant erhöht¹. Die erhöhte Blutungsrate hatte zusammen mit dem fehlenden Nachweis einer Reduktion der Mortalität zu einem vorzeitigen Abbruch der ADDRESS-Studie geführt. Zusätzlich war das Blutungsrisiko im klinischen Alltag in den meisten „Open Label“- und „Compassionate Use“-Studien deutlich höher als in der PROWESS-Studie^{8, 70}. Die ENHANCE-Studie als größte Anwendungsbeobachtung mit DAA ergab ein etwa doppelt so hohes Risiko einer Blutung wie die PROWESS-Studie. In dem FDA-„Briefing Document“ zeigte sich eine höhere Rate an intrakraniellen Blutungen von 2,5 %, nicht nur im Vergleich zur PROWESS-Studie, sondern auch zur ENHANCE-Studie (0,2 % bzw. 0,5 %)²⁶. Insgesamt schien das Risiko einer Blutung mit Abnahme des kontrollierten Designs zuzunehmen, d. h. von klinischen Studien hin zu Anwendungsbeobachtungen und „Compassionate Use“-Studien⁸.

Das Auftreten von schweren Blutungen war möglicherweise mit der Durchführung von invasiven Eingriffen und / oder dem Vorliegen einer Gerinnungsstörung assoziiert⁸. So lag der Prozentsatz der Blutungsereignisse, die im Zusammenhang mit invasiven Prozeduren während der Infusion mit DAA aufgetreten waren, in der gepoolten Analyse von Bernard et al. bei 43 %: Gerinnungsstörungen wie z. B. eine Thrombozytopenie und eine verlängerte PTT oder eine hepatische Dysfunktion schienen ebenfalls das Risiko einer schweren Blutung unter DAA zu erhöhen, auch wenn hier teilweise keine Testung auf Signifikanz durchgeführt worden war^{8, 67}. Die in Anwendungsbeobachtungen festgestellten erhöhten Blutungsraten unter DAA waren möglicherweise auf eine weniger konsequente Beachtung der Kontraindikationen unter Alltagsbedingungen zurückzuführen. So hatten 37 % der Patienten in den beiden „Medical Utilization Evaluations“ von Tanzi Kontraindikationen, die den Einschluss in die PROWESS-Studie verhindert hätten²⁰. Die Mortalität war bei Patienten mit Kontraindikationen signifikant höher als bei Patienten ohne Kontraindikationen. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung und der Heterogenität der Grunderkrankungen stellte sich allerdings die Frage, ob die Erfassung und Einhaltung von Kontraindikationen zur Therapie mit DAA im klinischen Alltag für die behandelnden Ärzte machbar war.

Schwere Blutungen manifestierten sich auf unterschiedliche Weise, u. a. als gastrointestinale oder intrathorale Blutungen, als Blutungen der Haut und Schleimhäute oder als intrakranielle Blutungen^{8, 26}. Hier wäre die prospektive Erfassung von potentiellen Langzeitschäden durch die Blutungen erforderlich, wie z. B. von Behinderung oder Pflegebedürftigkeit nach einem Schlaganfall durch intrakranielle Blutungen. Auch erforderliche Interventionen und deren Folgen, z. B. zur Blutungsstillung, müssten erfasst und berichtet werden.

5.6.3 Längerfristige Prognose unter Drotrecogin alfa (aktiviert) (DAA)

Im retrospektiv erfassten Langzeit-Verlauf der PROWESS-Studie ergab sich kein Unterschied in der Mortalität zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten drei, sechs, zwölf Monate bzw. 2,5 Jahre³. Lediglich in der Subgruppe der Patienten mit einem APACHE-II-Score ≥ 25 waren die Unterschiede zu den genannten Zeitpunkten signifikant. Hier wären prospektiv geplante Studien mit Langzeit-„Follow Up“ erforderlich, die Interventions- und Kontrollgruppe nach „Intention-to-treat“-Methode auswerten.

Die längerfristige Nachbeobachtung wäre um so wichtiger, da Patienten mit Sepsis in Untersuchungen nicht nur in den ersten 28 Tagen, sondern auch im ersten Jahr nach einer Sepsis prozentual häufiger im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung verstarben³³. In der primären Analyse der PROWESS-Studie war das „Follow Up“ nur 28 Tage und mehr als 40 % der Patienten waren zu diesem Zeitpunkt noch hospitalisiert. Nach Ansicht eines Expertenpanels wäre ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens drei bis sechs Monaten oder wenn möglich länger erforderlich¹⁷.

Viele der Patienten erreichten nach schwerer Sepsis wieder einen guten Gesundheitszustand, allerdings hatten auch bei einer Reihe von Patienten die Organsysteme dauerhaften Schaden genommen³³. Dies führte zu einer erheblichen Morbidität und zu Funktionseinbußen. Zum Beispiel litten oft Patienten nach schwerer Meningokokkensepsis unter starker Behinderung aufgrund von Amputationen und Organversagen. Insgesamt war jedoch die Studienlage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach schwerer Sepsis spärlich. In weiteren prospektiven Studien wäre es erforderlich, neben der Mortalität weitere relevante Outcomeparameter zu erfassen, wie z. B. Funktionalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Pflegebedürftigkeit. In der PROWESS-Studie wurden zwar „Activities of Daily Living“ als Maß der Funktionalität erhoben, aber es fehlte eine detaillierte Darstellung im Ergebnisteil. Lediglich in der Publikation des retrospektiven Langzeit-„Follow Up“ von Angus et al. wurden die „Activities of Daily Living“ zum Zeitpunkt 28 Tage grafisch dargestellt, aber ein direkter statistischer Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe lag nicht vor³.

5.6.4 Regionale Unterschiede in Prognose und Versorgung

Die Prognose nach schwerer Sepsis schwankte erheblich zwischen einzelnen Ländern, z. B. war die Krankenhausletalität in England / Wales etwa doppelt so hoch wie in den USA³³. Die Krankenhausletalität der meisten anderen Länder lag dazwischen. Neben der Zusammensetzung der Patientenpopulation einschließlich Komorbidität und dem Vorliegen von Organversagen spielte hierbei auch die Versorgungssituation eine wesentliche Rolle. So unterschieden sich die Raten an Patienten mit schwerer Sepsis, die auf einer Intensivstation behandelt wurden erheblich zwischen einzelnen Ländern. Im Vereinigten Königreich konnte eine hohe Mortalität nach Entlassung bei Patienten, die nicht auf einer Intensivstation gewesen waren, verzeichnet werden. Eine fehlende Aufnahme auf eine Intensivstation war in erster Linie durch eine zu geringe Zahl an zur Verfügung stehenden Intensivbetten bedingt gewesen. Ebenfalls war eine zu frühe Entlassung von der Intensivstation, am häufigsten durch einen Mangel an Intensivbetten bedingt, mit einer erhöhten Mortalität verbunden.

In Deutschland lag die 90-Tage-Letalität bei einer schweren Sepsis bei 54 % und entsprach damit etwa der entsprechenden Mortalität der PROWESS-Studie aus der Publikation von Angus et al.^{3, 13}. Weitere Daten zur Versorgungssituation von Patienten mit schwerer Sepsis in Deutschland wurden zurzeit im Rahmen einer Prävalenzstudie des Kompetenznetzes Sepsis erhoben. Brunkhorst et al. berichten von einer deutlichen Diskrepanz zwischen Leitlinienempfehlungen und der Versorgung von Patienten mit schwerer Sepsis im klinischen Alltag¹⁴. Regionale Unterschiede in Prognose und Versorgung von Patienten mit schwerer Sepsis könnten die Effektivität der Therapie mit DAA beeinflussen, da das Letalitätsrisiko bei „Baseline“ mit der Effektivität der Therapie assoziiert war. DAA war nun bei einem höheren Letalitätsrisiko effektiv, nicht jedoch bei einem niedrigeren Risiko^{1, 9}. Insgesamt wurden zwar die PROWESS-, ADDRESS- und ENHANCE-Studien multinational durchgeführt, aber die Fallzahlen in den einzelnen Ländern waren zu gering, um Unterschiede in der Effektivität der Therapie herauszufiltern.

In der ADDRESS-Studie, die Patienten mit niedrigem Letalitätsrisiko eingeschlossen hatte, zeigten sich regionale Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten und in der Einordnung des Schweregrades der schweren Sepsis¹. Während in den USA ein hohes Letalitätsrisiko als Vorliegen eines APACHE-II-Score von ≥ 25 definiert war, galt in den europäischen Ländern das Vorliegen eines Multiorganversagens als Indikator für ein hohes Risiko. Dementsprechend waren auch die Patienten mit niedrigem Risiko unterschiedlich definiert. Auch konnten die Prüfarzte das Risiko eines Patienten trotz eines APACHE-II-Scores ≥ 25 und / oder Vorliegen eines Multiorganversagens als niedrig einstufen. Dies zeigte sich an einem prozentualen Anteil an Patienten in der ADDRESS-Studie mit einem hohen APACHE-II-Score (≥ 25) von 12 %. Ausserdem bestand ein erheblicher Unterschied in der Dauer der Sepsis-assoziierten Dysfunktion von Organsystemen beim Vergleich der PROWESS- als klinischer Studie und der ENHANCE-Studie als Anwendungsbeobachtung. So wurden in die PROWESS-Studie mehr als 90 % der Patienten innerhalb von weniger als 24 Stunden der Organdysfunktion eingeschlossen, während in der ENHANCE-Studie nur etwa die Hälfte der Patienten in

diesem Zeitraum eingeschlossen wurde und der Rest später^{9, 69, 75}. Zusätzlich ließ sich ein Unterschied in der als „Standard Clinical Practice“ bezeichneten Therapie zwischen den ENHANCE-Patienten aus 25 Ländern nicht ausschließen⁶⁹.

5.6.5 Heterogenität der Erkrankung und Begleitmedikation

Die Studienpopulationen der PROWESS-Studie war, wie bei der schweren Sepsis üblich, heterogen⁹. Sie setzte sich u. a. aus Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und / oder Risikofaktoren, Diabetikern, Patienten mit COPD oder Tumoren zusammen. Etwa ein Drittel der Patienten hatte eine vorausgegangene Operation. Die Komorbidität könnte sowohl Auswirkungen auf den Gerinnungsstatus der Patienten haben, z. B. das erhöhte Risiko einer Thromboembolie bei Patienten mit Tumorerkrankungen, als auch auf die Begleitmedikation, z. B. Kortikosteroide bei Patienten mit COPD oder Ticlopidin bei Patienten mit Myokardinfarkt. In den Publikationen zur PROWESS-Studie wurden Begleitmedikationen und weitere therapeutische Interventionen nicht näher aufgeführt, sondern als „Standard Supportive Care“ in beiden Therapiearmen bezeichnet. Insgesamt wären weitere Studien, die die Effektivität von DAA in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und Begleitmedikation prospektiv untersuchten, erforderlich.

In Deutschland bestand nach den Angaben der im Rahmen des Kompetenznetzes Sepsis durchgeführten Querschnittsstudie bei 19 % der Patienten mit schwerer Sepsis eine schwerwiegende Komorbidität¹³. Diese setzte sich aus Krankheiten wie eine hochgradige Herzinsuffizienz, dialysepflichtigem Nierenversagen, metastasierter Tumorerkrankung, Leberzirrhose, schwere restriktive oder obstruktive Lungenerkrankung oder AIDS zusammen. Ein Teil dieser Erkrankungen würde ein Ausschlusskriterium für die Therapie mit DAA nach der PROWESS-Studie darstellen, z. B. ein chronisches dialysepflichtiges Nierenversagen oder eine HIV-Infektion mit $CD4 \leq 500 / \text{mm}^3$. Über das Vorliegen weiterer Komorbidität, auch weniger schwerwiegend, die einen Vergleich mit den „Baseline“-Kriterien der PROWESS-Studie ermöglichen würden, gab es bisher noch keine Informationen. Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse der PROWESS-Studie auf Patienten mit schwerer Sepsis in Deutschland war daher nur eingeschränkt beurteilbar.

5.6.6 Heparin in der Therapie der schweren Sepsis

Die Rolle einer gleichzeitigen Therapie von DAA zusammen mit Heparin oder anderer Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer blieb unklar. Im Rahmen der Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien war in der PROWESS-Studie die prophylaktische Gabe von entsprechend dosiertem hoch- bzw. niedermolekularem Heparin erlaubt gewesen⁹. Höhere Dosierungen, z. B. in der Therapie eines thromboembolischen Ereignisses, waren ein Ausschlusskriterium. Insgesamt erhielten 75 % der Patienten in PROWESS während der Therapie mit DAA Heparin²⁶. Allerdings fehlten weitere Angaben zu Dosierung und Art der Gabe in den Publikationen der PROWESS-Studie. Bei einem Vergleich des relativen Mortalitätsrisikos DAA mit dem Placebo zeigte sich bei Patienten ohne Heparintherapie ein größerer Unterschied zwischen den Therapiearmen als bei Patienten ohne Heparintherapie. In einer eigenen Berechnung aus den im FDA-„Briefing-Document“ veröffentlichten Daten ergab sich in der Gruppe mit Heparin ein relatives Risiko von 0,89 (95 % KI 0,74 bis 1,07) und in der Gruppe ohne Heparin von 0,61 (95 % KI 0,46 bis 0,82). Da es sich hierbei um Gruppendaten handelte, war die Analyse nur als explorativ zu bewerten. Es zeigte sich allerdings das Fehlen der Wirksamkeit in der mit Heparin behandelten Gruppe, dies sollte angesichts des hohen Prozentsatzes an Patienten, die Heparin zur Thromboseprophylaxe erhielten und der hohen Kosten von DAA prospektiv untersucht werden. Andere Autoren wiesen ebenfalls auf das in Sekundäranalysen unter Heparin aufgetretene verbesserte Outcome von Sepsispatienten hin⁵⁵. So zeigte sich in der Kybersept-Studie, die den Effekt von Antithrombin III untersuchte, und in der OPTIMIST-Studie, die den Effekt von „recombinant tissue factor pathway inhibitor“ (TFPI) untersuchte, eine geringere Mortalität bei Patienten unter Heparin im Vergleich zu Patienten unter Submedikation oder Placebo^{2, 71}. Diese Ergebnisse waren mit Vorsicht zu interpretieren, da die Patienten nicht zu Heparin randomisiert wurden und Heparin möglicherweise häufiger weniger schwer erkrankten Patienten gegeben wurde. In jedem Fall sollte allerdings der Einsatz von Heparin in einer randomisierten Studie untersucht werden.

5.7 Schlussfolgerung und weiterer Forschungsbedarf

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Therapie der schweren Sepsis mit DAA in der Subgruppe der Patienten mit hohem Letalitätsrisiko innerhalb einer klinischen Studie zu einer signifikanten

Reduktion der Letalität geführt hat. Bei Patienten mit niedrigem Letalitätsrisiko bestand keine Reduktion der Letalität durch DAA. Dies bestätigte sich in einer prospektiv durchgeführten Studie, hier wurde die Studie aufgrund des fehlenden Wirksamkeitsnachweises und der erhöhten Blutungsrate in der Interventionsgruppe vorzeitig beendet. Außerhalb des Einsatzes in klinischen Studien nahm die Mortalität mit Abnahme des kontrollierten Designs zu, außerdem erhöhte sich die Blutungsrate in der Routineversorgung erheblich. Weiterhin unklar bleibt auch die Bedeutung einer gleichzeitigen Therapie mit Heparin und anderen Antikoagulantien oder Aggregationshemmern.

Aus unserer Sicht ist die Therapie mit DAA bei Patienten mit schwerer Sepsis und niedrigem Letalitätsrisiko nicht indiziert. Bei Patienten mit hohem Letalitätsrisiko sollte eine Therapie mit DAA nur in den Subgruppen eingesetzt werden, bei denen ein signifikanter Überlebensvorteil auftrat. Im Hinblick auf die Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung und die fehlenden prospektiven Langzeitergebnisse sollte die Therapie mit DAA nur innerhalb von Studien unter striktem Monitoring und „Safety“-Bestimmungen erfolgen.

Es besteht bezüglich des weiteren Einsatzes von DAA ein erheblicher Forschungsbedarf zu folgenden Punkten: Langzeitwirkung von DAA auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Ressourcenverbrauch. Ebenso sollte der Effektivität von DAA durch prospektive Studien mit adäquater Fallzahl in den Subgruppen mit bisher fehlendem Wirksamkeitsnachweis erbracht werden. Auch sollten Studien durchgeführt werden, die nach Grunderkrankung stratifizieren, z. B. Patienten mit Tumorerkrankung oder koronarer Herzkrankheit, da es sich bei der schweren Sepsis klinisch um ein sehr heterogenes Krankheitsbild handelt. Weitere Studien sollten mit alternativem Design, z. B. als randomisierter Vergleich mit Heparin allein und in Kombination, und von unterschiedlichen Forschergruppen durchgeführt werden.

6 Anhang

Recherchestrategie

Auf der Grundlage der Suchbegriffe und der Recherchestrategie wurde vom DIMDI am 23. August 2005 folgende Suche durchgeführt:

Tabelle 50: Recherchestrategie des DIMDI

	NR	HITS	SUCHFORMULIERUNG
C=	1	74448	DAHTA; INAHTA; NHSEED; HT83; CDAR94; CDSR93
S=	2	342	SEPSIS
	3	2	VERGIFTUNG?
	4	2	SIRS
	5	17	SCHOCK?
	6	32	SEPTICAEMIA?
	7	2	SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME?
	8	383	2 TO 7
	9	10	8 AND DROTRECOGIN ALFA
	10	1	8 AND DROTRECOGIN ALPHA
	11	0	8 AND AKTIVIERTES PROTEIN C
	12	9	8 AND ACTIVATED PROTEIN C
	14	11	8 AND DROTRECOGIN? AND (ALFA OR ALPHA)
	15	3	8 AND RECOMBINANT # PROTEIN C
	16	6	8 AND XIGRIS
	17	1	8 AND ZOVANT
	18	2	8 AND RHAPC
	19	0	8 AND APC
	20	16	9 TO 19
	21	16	check duplicates: unique in s=20
C=	22	58966966	ME90; EM90; CB85; BA90; MK77; SE00; CCTR93; GA03; SM78; CV72; II78; BD82; EB94; ED93; AZ72; AR96; ME0A; EA08; IS90; LT01; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01
S=	23	8024	CT=SEPTICAEMIA?
	24	25944	CT=SEPSIS SYNDROME
	25	3652	CT=SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME
	26	14996	CT=SHOCK, SEPTIC
	27	34415	CTG D SEPSIS
	28	28027	CTG D SEPTIKÄMIE
	29	1936	CTG=SEPSISSYNDROM
	30	6867	CTG=SCHOCK, SEPTISCHER
	31	15254	SEPTICAEMIA?
	32	4935	SEPSIS SYNDROM?
	33	104	SYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME?
	34	5827	SIRS
	35	137638	SEPSIS
	36	4399	SEPTIKAEMIE?

Fortsetzung Tabelle 50: Recherchestrategie des DIMDI

NR	HITS	SUCHFORMULIERUNG
37	45167	SHOCK AND SEPTIC?
38	7334	SCHOCK AND SEPTISCH?
39	202724	23 TO 38
40	620	39 AND CT=ACTIVATED PROTEIN C?
42	1954	39 AND ACTIVATED PROTEIN C
43	33	39 AND AKTIVIERTES PROTEIN C
44	1	39 AND CT=RECOMBINANT PROTEIN C
45	0	39 AND CT=RCOMBINANT HUMAN PROTEIN C
46	21	39 AND RECOMBINANT PROTEIN C
47	16	39 AND RECOMBINANT HUMAN PROTEIN C
48	1126	39 AND DROTRECOGIN?
49	388	39 AND CT=DROTRECOGIN
50	399	39 AND CT=XIGRIS
51	264	39 AND XIGRIS
52	396	39 AND CT=ZOVANT
53	10	39 AND ZOVANT
54	164	39 AND RHAPC
55	516	39 AND APC
56	2644	40 TO 55
57	2509	56 AND PY>1999
58	2323	57 AND LA=(GER OR ENG)
59	1145	check duplicates: unique in s=58
60	2	59 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
61	2	59 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
62	1	59 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
63	0	59 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
64	2	59 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
65	0	59 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
66	0	59 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
67	2	59 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
68	0	59 AND HTA
69	0	59 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
70	2	59 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
71	0	59 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
72	0	59 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
73	0	59 AND EVALUATION #, MEDICAL?
74	1	59 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
75	0	59 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
76	5	60 TO 75
77	1145	59
78	0	77 AND DT=REVIEW ARTICLE?
79	0	77 AND DT=REVIEW-ARTICLE

Fortsetzung Tabelle 50: Recherchestrategie des DIMDI

NR	HITS	SUCHFORMULIERUNG
80	0	77 AND DT=REVIEW LITERATURE
81	3	77 AND CT=REVIEW LITERATURE?
82	7	77 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW?
83	0	77 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
84	27	77 AND REVIEW?/TI
85	7	77 AND REVIEW?, LITERATUR?
86	14	77 AND REVIEW?, SYSTEMATIC?
87	0	77 AND REVIEW?, ACADEMIC?
88	0	77 AND UEBERSICHTSARBEIT?
89	46	78 TO 88
90	1	77 AND DT=META-ANALYSIS
91	20	77 AND CT=META#ANALYSIS
92	27	77 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
93	27	90 TO 92
94	69	89 OR 93
95	1145	59
96	19	95 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
97	7	95 AND DT=RCT
98	25	95 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
99	1	95 AND CT=RANDOM ALLOCATION
100	0	95 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE?
101	1	95 AND CT=SINGLE#BLIND METHOD
102	16	95 AND CT=DOUBLE BLIND PROCEDURE?
103	34	95 AND CT=DOUBLE#BLIND METHOD
104	61	95 AND CT=PLACEBO?
105	2	95 AND CTG=PLACEBOS
106	0	95 AND CTG=PLACEBOEFFEKT
107	0	95 AND CT=CROSS#OVER STUD?
108	0	95 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE?
109	9	95 AND RCT
110	103	95 AND RANDOM!%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL?
111	50	95 AND RANDOM!%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?
112	39	95 AND RANDOM!%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL?
113	13	95 AND RANDOM!%ED? ? CLINICAL? ? STUD?
114	57	95 AND RANDOM!%ED? ? STUD?
115	117	95 AND RANDOM!%ED? ? TRIAL?
116	28	95 AND RANDOMISIERT? ? STUDIE?
117	0	95 AND RANDOMISIERT? ? VERSUCH?
118	1	95 AND RANDOM? ?, ALLOCAT?
119	1	95 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
120	55	95 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
121	0	95 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)

Fortsetzung Tabelle 50: Recherchestrategie des DIMDI

NR	HITS	SUCHFORMULIERUNG
122	2	95 AND EINFACH? AND (BLIND? OR VERBLIND?)
123	18	95 AND DOPPEL? AND (BLIND? OR VERBLIND?)
124	0	95 AND ZWEIFACH? AND (BLIND? OR VERBLIND?)
125	0	95 AND DREIFACH? AND (BLIND? OR VERBLIND?)
126	65	95 AND (BLIND OR BLINDED) AND (STUD? OR TRIAL?)
127	57	95 AND (BLIND? OR VERBLIND?) AND (STUD? OR VERSUCH?)
128	0	95 AND (SEMIBLIND? OR SEMIVERBLIND) AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
129	0	95 AND ZUFALL?
130	0	95 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
131	0	95 AND UEBERKREUZ?
132	131	95 AND PLA#EBO?
133	4	95 AND MASK?
134	212	96 TO 133
135	0	95 AND DT=CCT
136	3	95 AND DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL
137	214	95 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
138	29	95 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
139	0	95 AND CCT
140	66	95 AND CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL?
141	16	95 AND CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?
142	3	95 AND KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE?
143	1	95 AND KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?
144	138	95 AND CONTROLLED? ? TRIAL?
145	110	95 AND CONTROLLED? ? STUD?
146	30	95 AND KONTROLLIERT? ? STUDIE?
147	1	95 AND KONTROLLIERT? ? VERSUCH?
148	332	135 TO 147
149	12	95 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
150	11	95 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
151	17	95 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
152	17	149 TO 151
153	332	148
154	212	134
155	386	152 TO 154
156	1145	59
157	25	156 AND DT=CLINICAL TRIAL?
158	0	156 AND DT=CLINICAL STUDY
159	0	156 AND DT=CCT
160	3	156 AND DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL
161	14	156 AND DT=MULTICENTER STUDY
162	304	156 AND CT D CLINICAL TRIAL?
163	250	156 AND CT D CLINICAL STUD?

Fortsetzung Tabelle 50: Recherchestrategie des DIMDI

NR	HITS	SUCHFORMULIERUNG
164	243	156 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL?
165	84	156 AND CTG D KLINISCHE STUD?
166	301	156 AND CT=CLINICAL TRIAL?
167	7	156 AND CT=CLINICAL STUD?
168	0	156 AND CT=CCT
169	21	156 AND CT=MULTICENTER?
170	7	156 AND CTG=MULTIZENTRISCH?
171	398	156 AND CLINICAL (TRIAL? OR STUD?)
172	62	156 AND KLINISCH? (STUD? OR VERSUCH?)
173	0	156 AND CCT
174	51	156 AND (MULTICENTER? OR MULTIZENTRISCH?)
175	444	157 TO 173
176	1145	59
177	1	176 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
178	0	176 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
179	1	176 AND DT=VALIDATION STUDIES
180	0	176 AND DT=REPORT
181	25	176 AND DT=CLINICAL TRIAL
182	2	176 AND DT=EVALUATION STUDIES
183	0	176 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
184	14	176 AND DT=MULTICENTER STUDY
185	0	176 AND DT=TECHNICAL REPORT
186	475	176 AND (STUDY OR STUDIE?)
187	441	176 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
188	133	176 AND REPORT?
189	1	176 AND RESEARCH ARTICLE?
190	0	176 AND TECHNICAL REPORT?
191	715	177 TO 190
192	1145	59
193	32	192 AND CT D ECONOMICS
194	31	192 AND CTG D ÖKONOMIE
195	0	192 AND CT D SOCIOECONOMICS
196	1	192 AND CT D MODELS, ECONOMIC
197	102	192 AND CT D ECONOMIC ASPECT
198	98	192 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
199	97	192 AND CT D HEALTH ECONOMICS
200	107	192 AND CT D COST?
201	29	192 AND CTG D KOSTEN?
202	52	192 AND CT D EFFICIENCY?
203	39	192 AND CT D COST ANALYSIS
204	136	192 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
205	0	192 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE

Fortsetzung Tabelle 50: Recherchestrategie des DIMDI

NR	HITS	SUCHFORMULIERUNG
206	3	192 AND EFFICIENC?
207	13	192 AND ECONOMIC EVALUATION?
208	2	192 AND HEALTH CARE FINANCING?
209	42	192 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
210	4	192 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
211	49	192 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
212	12	192 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
213	0	192 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
214	24	192 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
215	1	192 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
216	16	192 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
217	45	192 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
218	16	192 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
219	0	192 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
220	1	192 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
221	1	192 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
222	0	192 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
223	8	192 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
224	205	193 TO 223
225	2	192 AND CT=PHARMACOECONOMICS
226	74	192 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
227	206	224 TO 226
228	1145	59
229	10	228 AND CT D ETHICS
230	0	228 AND CT D MORALS
231	1	228 AND CT D INFORMED CONSENT
232	0	228 AND CT=MORALITY
233	1	228 AND CT=SOCIAL JUSTICE
234	1	228 AND CT=JUSTICE
235	2	228 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
236	2	228 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
237	1	228 AND CT=FREEDOM
238	0	228 AND CT=ALTRUISM
239	1	228 AND CT=HUMAN RIGHTS
240	11	228 AND ETHIC?
241	0	228 AND BIOETHIC?
242	1	228 AND HUMAN RIGHTS
243	0	228 AND MORAL?
244	1	228 AND JUSTICE
245	0	228 AND AUTONOMY

Fortsetzung Tabelle 50: Recherchestrategie des DIMDI

NR	HITS	SUCHFORMULIERUNG
246	0	228 AND BENEFICENC?
247	1	228 AND ETHIK?
248	0	228 AND ETHISCH?
249	0	228 AND MENSCHENRECHTE
250	18	229 TO 249
251	21	21 OR 76 HTA-Berichte
252	27	93 Metaanalysen
253	46	89 systematic Reviews
254	212	134 RCT
255	332	148 CCTs
256	17	152 prospektive Studien
257	444	175 klinische Studien
258	715	191 (qualifizierte) Studien
259	206	227 ökonomische Dokumente
260	18	250 ethische Dokumente
261	823	251 TO 260 Dokumente (gesamt) INAHTA:6 NHSEED:8 CDSR:93 ME90:281 EM90: 358 BA90: 56 CCTR93:7 CV72:1 II78: 19 BD82: 2 AZ72: 5 AR96: 5 ME0A: 5 IS90: 65 SP97: 1 SPPP: 2
262	1145	59

save hta-12_05-sepsis-23-8-2005
Such-Profil HTA-12_05-SEPSIS-23-8-2005 gespeichert tab detail 261 f 59
262 : Anzahl Hits 1145
extract f=ct;sample=1000
Sample=1002 Dokumente analysiert
4457 Begriffe extrahiert
4457 Begriffe ausgewaehlt

Fortsetzung: Tabelle 50: Recherchestrategie des DIMDI

D-NR	HITS	FREQ	RELEV	DESKRIPTOR
D1	40478	559	31	CT=SEPSIS
D2	11523	323	24	CT=PROTEIN C
D3	3030	278	20	CT=ACTIVATED PROTEIN C
D4	487	169	13	CT=DROTRECOGIN
D5	1130	48	8	CT=TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR
D6	3652	37	7	CT=SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME
D7	128555	194	6	CT=RECOMBINANT PROTEINS
D8	16292	128	6	CT=SEPTIC SHOCK
D9	12713	31	6	CT=ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME
D10	7456	29	6	CT=DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION
D11	33	14	6	CT=RECOMBINANT HUMAN ACTIVATED PROTEIN C
D12	7546	13	5	CT=NITRIC OXIDE SYNTHASE INHIBITOR
D13	615437	10	5	CT=BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOPHYSICS
D14	416447	8	5	CT=CHEMICAL COORDINATION AND HOMEOSTASIS
D15	36837	8	5	CT=THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC TECHNIQUES
D16	8343	4	5	CT=MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1
D17	487	4	5	CT=THROMBIN ACTIVATABLE FIBRINOLYSIS INHIBITOR
D18	2379	3	5	CT=INDUCIBLE NITRIC OXIDE SYNTHASE
D19	3020	2	5	CT=EMBRYONIC STRUCTURE
D20	17	2	5	CT=ENDOTHELIAL CELL PROTEIN C RECEPTOR
D21	27	2	5	CT=ENDOTHELIAL PROTEIN C RECEPTOR
D22	25928	2	5	CT=FUNGI IMPERFECTI OR DEUTEROMYCETES
D23	246	2	5	CT=HUMAN UMBILICAL VEIN ENDOTHELIAL CELLS
D24	7142	1	5	CT=ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME
D25	0	1	5	CT=ACTIVATED PLASMA THROMBOPLASTIN TIME
D26	0	1	5	CT=ACUTE PULMONARY VASCULAR INJURY
D27	6930	1	5	CT=ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME
D28	0	1	5	CT=ANTIMICROBIAL-IMPREGNATED CATHETER
D29	14319	1	5	CT=BEHAVIORAL AND MENTAL DISORDERS
D30	0	1	5	CT=BONE MARROW AND OTHER TRANSPLANTATIONS
D31	3	1	5	CT=BRAIN ENDOTHELIUM
D32	21700	1	5	CT=CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
D33	29	1	5	CT=CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY
D34	0	1	5	CT=ETHINYL ESTRADIOL AND NORELGESTROMIN
D35	0	1	5	CT=ETHINYL ESTRADIOL AND NORELGESTROMIN TRANSDERMAL PATCH
D36	171	1	5	CT=EXTRACELLULAR SIGNAL-REGULATED KINASE 1/2
D37	45776	1	5	CT=FACULTATIVELY ANAEROBIC GRAMNEGATIVE RODS
D38	778	1	5	CT=GLOMERULAR CAPILLARY

Fortsetzung: Tabelle 50: Recherchestrategie des DIMDI

D-NR	HITS	FREQ	RELEV	DESKRIPTOR
D39	0	1	5	CT=HIGH RESOLUTION FOURIER TRANSFORM ICR MASS SPECTROMETRY
D40	0	1	5	CT=HIGH-MOBILITY GROUP B1 PROTEIN
D41	0	1	5	CT=HIGHLY SELECTIVE THERAPEUTIC AGENT
D42	6	1	5	CT=HUMAN TUMOR NECROSIS FACTOR-BETA GENE
D43	37	1	5	CT=INNATE IMMUNE SYSTEM
D44	0	1	5	CT=ISCHEMIA/REPERFUSION-INDUCED LIVER INJURY
D45	769	1	5	CT=MACROPHAGE MIGRATION INHIBITORY FACTOR
D46	173	1	5	CT=MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX CLASS II
D47	13532	1	5	CT=N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTORS
D48	4309	1	5	CT=PERINEUM
D49	142	1	5	CT=PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1
D50	11008	1	5	CT=PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION
D51	0	1	5	CT=RECOMBINANT ACTIVATED PROTEIN-C
D52	39	1	5	CT=RENAL ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY
D53	9	1	5	CT=STREPTOCOCCAL TOXIC SHOCK SYNDROME
D54	38602	94	4	CT=ANTI-INFECTIVE AGENTS
D55	12549	93	4	CT=MULTIPLE ORGAN FAILURE
D56	183740	127	3	CT=MORTALITY
D57	373425	186	2	CT=CLINICAL TRIAL
D58	107258	112	2	CT=INFLAMMATION
D59	28424	85	2	CT=INTENSIVE CARE
D60	4613041	71	2	CT=ARTICLE
D61	56382	69	2	CT=HYDROCORTISONE
D62	16623	57	2	CT=CRITICAL ILLNESS
D63	8861	54	2	CT=ANTITHROMBIN III
D64	17213	52	2	CT=FIBRINOLYSIS
D65	26614	50	2	CT=BLOOD COAGULATION
D66	3741	48	2	CT=ANTITHROMBIN
D67	19772	46	2	CT=FIBRINOLYTIC AGENTS
D68	25944	43	2	CT=SEPSIS SYNDROME
D69	4148	41	2	CT=THROMBOMODULIN
D70	14996	39	2	CT=SHOCK, SEPTIC
D71	11117928	397	1	CT=HUMAN
D72	8631740	362	1	CT=HUMANS
D73	604442	164	1	CT=REVIEW
D74	115062	90	1	CT=DISEASE SEVERITY
D75	4536696	89	1	CT=MALE
D76	216464	76	1	CT=DRUG EFFICACY
D77	76097	70	1	CT=ANTIBIOTIC AGENT
D78	53956	70	1	CT=BLEEDING
D79	74363	68	1	CT=HEPARIN

Fortsetzung: Tabelle 50: Recherchestrategie des DIMDI

D-NR	HITS	FREQ	RELEV	DESKRIPTOR
D80	1958182	57	1	CT=CONTROLLED STUDY
D81	64257	57	1	CT=CORTICOSTEROID
D82	25670	55	1	CT=INTENSIVE CARE UNIT
D83	22225	53	1	CT=ARTIFICIAL VENTILATION
D84	68878	53	1	CT=PATHOPHYSIOLOGY
D85	76543	52	1	CT=CYTOKINE
D86	62892	50	1	CT=PLACEBO
D87	51798	48	1	CT=THROMBOSIS
D88	68788	47	1	CT=ANTI-INFLAMMATORY AGENTS, NON-STEROIDAL
D89	43652	45	1	CT=ANTICOAGULANTS
D90	24676	45	1	CT=BLOOD CLOTTING
D91	15375	43	1	CT=ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY
D92	101976	42	1	CT=BACTERIAL DISEASE
D93	30631	42	1	CT=THROMBIN
D94	21176	39	1	CT=ANTICOAGULANT AGENT
D95	21828	38	1	CT=RESUSCITATION
D96	14981	37	1	CT=DOBUTAMINE
D97	4327	36	1	CT=DISSEMINATED INTRAVASCULAR CLOTTING
D98	34518	35	1	CT=NORADRENALIN
D99	30731	33	1	CT=DRUG COST
D100	12285	32	1	CT=FLUID THERAPY
D101	18061	32	1	CT=RECOMBINANT PROTEIN
D102	11285	30	1	CT=ANTICOAGULATION
D103	5705	30	1	CT=BLOOD CLOTTING DISORDER
D104	57122	30	1	CT=HEMORRHAGE
D105	40266	29	1	CT=APACHE
D106	2058	29	1	CT=FLUDROCORTISONE
D107	3951	27	1	CT=INTERLEUKIN 1 RECEPTOR BLOCKING AGENT
D108	4975	26	1	CT=PROTEIN S
D109	1547	26	1	CT=TUMOR NECROSIS FACTOR ANTIBODY
D110	3343	25	1	CT=INOTROPIC AGENT
D111	22224	25	1	CT=VASOPRESSIN
D112	43700	24	1	CT=INTERLEUKIN 1
D113	30291	22	1	CT=CRITICAL CARE
D114	2239	21	1	CT=TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA ANTIBODY
D115	6999	20	1	CT=BLOOD COAGULATION FACTORS
D116	5261	20	1	CT=HEMOFILTRATION
D117	746	18	1	CT=HYPERTENSIVE FACTOR
D118	368	16	1	CT=ENDOTOXIN ANTIBODY
D119	581	15	1	CT=MENINGOCOCCEMIA
D120	693	14	1	CT=BRADYKININ ANTAGONIST

Fortsetzung: Tabelle 50: Recherchestrategie des DIMDI

D-NR	HITS	EQ	RELEV	DESKRIPTOR
D121	121	13	1	CT=RECOMBINANT TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR
D122	16	11	1	CT=RECOMBINANT ACTIVATED PROTEIN C
D123	150	10	1	CT=DROTRECOGIN ALFA
D124	23831	8	1	CT=CIRCULATORY SYSTEM
D125	135	8	1	CT=DROTRECOGIN ALPHA
D126	57	8	1	CT=TIFACOGIN
D127	3889213	151	0	CT=PRIORITY JOURNAL
D128	8381528	116	0	CT=ANIMALS
D129	491473	95	0	CT=TREATMENT OUTCOME
D130	1934314	93	0	CT=NONHUMAN
D131	4423768	88	0	CT=FEMALE
D132	3225912	85	0	CT=ADULT
D133	2269157	77	0	CT=RESEARCH SUPPORT, NON-U.S. GOV'T
D134	499073	73	0	CT=UNCLASSIFIED DRUG
D135	865529	52	0	CT=INFECTION
D136	8362034	47	0	CT=ANIMALIA
D137	5924721	47	0	CT=CHORDATA
D138	5924236	47	0	CT=CHORDATES
D139	5557841	47	0	CT=MAMMALIA
D140	5593902	47	0	CT=MAMMALS

Checklisten

a) Medizinischer Teil

Tabelle 51: Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität medizinischer Reviews

Checkliste: Systematische Reviews und Metaanalysen				
Bericht-Nr.:				
Referenz-Nr.:				
Titel:				
Autoren:				
Quelle:				
Das vorliegende Dokument enthält: qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/>				
			ja nein ?	
Klas	A Fragestellung			
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Informationsgewinnung				
1. Dokumentation der Literaturrecherche				
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Bewertung der Informationen				
1. Dokumentation der Studienbewertung				
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von verschiedenen Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Informationssynthese				
1. Quantitative Informationssynthesen:				
QA	a) Wurde das Metaanalyseverfahren angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Homogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf ihre Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Qualitative Informationssynthesen:				
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Schlussfolgerungen				
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7. Ist ein Update des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen				
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschliessende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Tabelle 52: Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität von Primärstudien

Checkliste: Primärstudien (RCT/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht-Nr.:				
Referenz-Nr.:				
Titel:				
Autoren:				
Quelle:				
Dokumenttyp	RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	
	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>	Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>	
			ja nein ?	
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer			
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB I	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankungen beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standartnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammend die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Intervention/Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppe Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCT: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppen wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Outcome-Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome-Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend grosser Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes von Drop Outs beschrieben und in der Auswerten berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird				
berücksichtigt <input type="checkbox"/>		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

b) Ökonomischer Teil

Tabelle 53: Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Verfahren

Checkliste methodischen Qualität		
	1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung		
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?		
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		
Evaluationsrahmen		
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?		
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?		
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?		
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?		
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?		
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?		
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?		
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		
Analysemethoden und Modellierung		
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?		
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?		
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?		
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		
Gesundheitseffekte		
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?		
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdata gewählt und eindeutig genannt?		
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)		
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)		
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?		
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?		
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		
Kosten		
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?		
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?		
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?		
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?		
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?		
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?		
28. Wurde die Währung genannt?		
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?		
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?		

Fortsetzung: Tabelle 53: Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Verfahren

Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekten angegeben?	
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	
Schlussfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	

7 Literaturverzeichnis

1. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL et al.: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death 1. In: *N Engl J Med* 353 (2005) Nr. 13: S. 1332-1341.
2. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL et al.: Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis - A randomized controlled trial. In: *JAMA - Journal of the American Medical Association* 290 (2003) Nr. N2: S. 238-247.
3. Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, Ely EW, Ball DE, Garg R et al.: The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. In: *Critical care medicine* 32 (2004) Nr. 11: S. 2199-2206.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Ely EW et al.: Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. In: *Critical care medicine* 31 (2003) Nr. 1: S. 1-11.
5. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. In: *Crit Care Med.* 29 (2001) Nr. No. 7, S. 1303-1310.
6. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, Bates BM, Qualy RL, Lowry SF et al.: Benefit / risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. In: *American journal of surgery* 188 (2004) Nr. 3: S. 212-220.
7. Bernard GR: Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. In: *Critical care medicine* 31 (2003) Nr. 1 Suppl: S. S85-S93.
8. Bernard GR, Macias WL, Joyce DE, Williams MD, Bailey J, Vincent JL: Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. In: *Critical care: the official journal of the Critical Care Forum* 7 (2003) Nr. 2: S. 155-163.
9. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al.: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. In: *The New England journal of medicine* 344 (2001) Nr. 10: S. 699-709.
10. Bernard GR, Wesley E, Wright TJ, Fraiz J, Stasek JE, Jr., Russell JA et al.: Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. In: *Critical care medicine* 29 (2001) Nr. 11: S. 2051-2059.
11. Betancourt M, McKinnon PS, Massanari RM, Kanji S, Bach D, Devlin JW: An evaluation of the cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) relative to the number of organ system failures. In: *PharmacoEconomics* 21 (2003) Nr. 18: S. 1331-1340.
12. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A et al.: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. In: *JAMA* 274 (1995) Nr. 12: S. 968-974.
13. Brunkhorst FM: Epidemiologie, Ökonomie und Praxis - Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). In: *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 41 (2006), S. 43-44.
14. Brunkhorst FM, Engel C, Jaschinsky U, Ragaller M, Rossaint R, Seeger W et al.: Treatment of severe sepsis and septic shock in Germany: the gap between perception and practice - results from the German Prevalence Study. suppl 1. In: *Infection* 33 (2005), S. 49.
15. Burchardi H, Schneider H: Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. In: *PharmacoEconomics* 22 (2004) Nr. 12: S. 793-813.

16. Buxton MJ: How much are health-care systems prepared to pay to produce a QALY? In: *Eur J Health Econ* 6 (2005) Nr. 4: S. 285-287.
17. Cohn J, Guyatt G, Bernard G: New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock. In: *Crit Care Med.* 29 (2001), S. 880-886.
18. Collins R, MacMahon S: Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials 2. In: *Lancet* 357 (2001) Nr. 9253: S. 373-380.
19. Davies A, Ridley S, Hutton J, Chinn C, Barber B, Angus DC: Cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom. In: *Anaesthesia* 60 (2005) Nr. 2: S. 155-162.
20. Deans KJ, Minneci PC, Banks SM, Natanson C, Eichacker PQ: Substantiating the concerns about recombinant human activated protein C use in sepsis. In: *Critical care medicine* 32 (2004) Nr. 12: S. 2542-2543.
21. Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, Bernard GR, Artigas A, Bakker J et al.: Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. In: *Intensive care medicine* 29 (2003) Nr. 6: S. 894-903.
22. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettilä V, Basson B, Brandt JT et al.: Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2 (2004) Nr. 11: S. 1924-1933.
23. Dhainaut JF, Yan SB, Margolis BD, Lorente JA, Russell JA, Freebairn RC et al.: Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) reduces host coagulopathy response in patients with severe sepsis. In: *Thrombosis and haemostasis* 90 (2003) Nr. 4: S. 642-653.
24. Drabinski A, Williams G, Formica C: Observational evaluation of health state utilities. In: *Value Health* 4 (2001), S. 128.
25. Eichacker PQ, Natanson C: Recombinant human activated protein C in sepsis: inconsistent trial results, an unclear mechanism of action, and safety concerns resulted in labeling restrictions and the need for phase IV trials. In: *Critical care medicine* 31 (2003) Nr. 1 Suppl: S. S94-S96.
26. Ely Lilly: FDA Briefing Document: Anti-Infective Advisory Committee Drotrecogin Alfa (Activated). (2001).
27. Ely EW, Angus DC, Williams MD, Bates B, Qualy R, Bernard GR: Drotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis. In: *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 37 (2003) Nr. 2: S. 187-195.
28. Ely EW, Laterre PF, Angus DC, Helterbrand JD, Levy H, Dhainaut JF et al.: Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. In: *Critical care medicine* 31 (2003) Nr. 1: S. 12-19.
29. FDA Briefing Document: FDA Briefing Document: anti-infective committee drotrecogin alfa (activated) [recombinant human activated protein C (rhAPC)]. (2002).
30. Fowler RA, Hill-Popper M, Stasinis J, Petrou C, Sanders GD, Garber AM: Cost-effectiveness of recombinant human activated protein C and the influence of severity of illness in the treatment of patients with severe sepsis. In: *Journal of critical care* 18 (2003) Nr. 3: S. 181-191.
31. Friedman G, Silva, Vincent JL: Has the mortality of septic shock changed with time. In: *Crit Care Med.* 26 (1998) Nr. No. 12, S. 2078-2086.
32. Green C, Dinnes J, Takeda A, Cuthbertson BH: Evaluation of the cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom. In: *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 22 (2006) Nr. 01, S. 90-100. USA, Cambridge University Press.

33. Green C, Dinnes J, Takeda A, Shepherd J, Hartwell D, Cave C: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris (R)) for the treatment of severe sepsis in adults: a systematic review and economic evaluation. (2005), S. 140. Great Britain, The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA) on behalf of Southampton Health Technology Assessment Centre and Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen.
34. Green C, Dinnes J, Takeda A, Shepherd J, Hartwell D, Cave C et al.: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris) for the treatment of severe sepsis in adults: a systematic review and economic evaluation. In: Health technology assessment: HTA / NHS R&D HTA Programme 9 (1920) Nr. 11: S. 1-126, iii.
35. Green C, Dinnes J, Takeda I, Shepherd J, Hartwell D, Cave C et al.: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris®) for the treatment of severe sepsis in adults: A systematic review and economic evaluation. In: Health Technology Assessment 9 (2005) Nr. 11: S. iii-68.
36. Harbour R., Miller J: A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. In: BMJ 323 (2001), S. 334-336.
37. Higgins T, Steingrub J, Tereso G, Tidswell M, Higgings A: Recombinant activated protein C in sepsis: a single center's experience. In: Crit Care Med. 30 supplement (2002), S. A103.
38. Hjelmgren J, Persson U, Tennvall GR: Local Treatment Pattern Versus Trial-based Data: A Cost-effectiveness Analysis of Drotrecogin Alfa (Activated) in the Treatment of Severe Sepsis in Sweden. In: American journal of therapeutics 12 (2005) Nr. 5: S. 425-430.
39. Kanji Z: Activated protein C for sepsis in critically ill patients. In: Canadian Journal of Infectious Diseases 14 (2003) Nr. 3: S. 175-176.
40. Kent DM, Fendrick AM, Langa KM: New and dis-improved: On the evaluation and use of less effective, less expensive medical interventions. In: Medical Decision Making 24 (2004) Nr. 3: S. 281-286.
41. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. In: Crit Care Med 13 (1985) Nr. 10: S. 818-829.
42. Knaus WA, Vincent JL: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. In: ICMED9] 22 (1996), S. 707-710.
43. Laterre PF, Garber G, Levy H, Wunderink R, Kinasewitz GT, Sollet JP et al.: Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. In: Crit Care Med 33 (2005) Nr. 5: S. 952-961.
44. Laterre PF, Levy H, Clermont G, Ball DE, Garg R, Nelson DR et al.: Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial. In: Critical care medicine 32 (2004) Nr. 11: S. 2207-2218.
45. Levy H, Laterre PF, Bates B, Qualy RL: Steroid use in PROWESS severe sepsis patients treated with drotrecogin alfa (activated). In: Crit Care 9 (2005) Nr. 5: S. R502-R507.
46. Levy H, Small D, Heiselman DE, Riker R, Steingrub J, Chen R et al.: Obesity does not alter the pharmacokinetics of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. In: The Annals of pharmacotherapy 39 (2005) Nr. 2: S. 262-267.
47. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B et al.: Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. In: Crit Care Med 33 (2005) Nr. 10: S. 2194-2201.
48. Linde-Zwirble WT CGvHBeal: Increased survivorship with drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis; the effect on hospital costs. A1. In: Crit Care Med. 29 (2001).

49. Maki DG, Kalil AC, Basson B, Johnson G, III: Drotrecogin alfa (activated) mortality benefit in patients with severe sepsis is unaffected by adequacy of antibiotic therapy: The PROWESS experience. In: Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42 (2002): S. 346.
50. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C: An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. In: The New England journal of medicine 347 (2002) Nr. 13: S. 993-1000.
51. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. In: N Engl J Med 348 (2003) Nr. 16: S. 1546-1554.
52. Micek ST, Isakow W, Shannon W, Kollef MH: Predictors of hospital mortality for patients with severe sepsis treated with Drotrecogin alfa (activated). In: Pharmacotherapy 25 (2005) Nr. 1: S. 26-34.
53. National Institute for Clinical Excellence: Drotrecogin alfa (activated) for severe sepsis. (2004), S. 31. United Kingdom, National Institute for Clinical Excellence (NICE).
54. Neilson AR, Burchardi H, Chinn C, Clouth J, Schneider H, Angus D: Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in Germany. In: Journal of critical care 18 (2003) Nr. 4: S. 217-227.
55. Polderman KH, Girbes AR: Drug intervention trials in sepsis: divergent results. In: Lancet 363 (2004) Nr. 9422: S. 1721-1723.
56. Quap CW et al.: The use of recombinant human activated protein C (RHAPC, drotrecogin alfa (activated)) in the management of patients with sepsis in the community hospital setting (abstract). In: Crit Care Med. 30 (suppl12) (2002), S. A103.
57. Reinhart K, Brunkhorst FM: Häufigkeit der Sepsis in deutschen Intensivstationen und Leitlinien der DSG. In: Notfall- und Intensivmedizin 01/2006 (2006), S. 34-35.
58. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bloos F, Bone HG, Gerlach H, Gründling M et al.: Diagnose und Therapie der Sepsis. S2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. In: AWMF-Leitlinien-Register 079/001 (2006).
59. Riker RR, Fraser GL, Schlichting DE, Wilkins SL: Cutting edge science from the clinical trial to the bedside: First 8 months use of drotrecogin alpha activated (APC) for severe sepsis. In: Critical care medicine 31 (2003) Nr. 2: S. A103.
60. Riou-Franca L, Launois R, Aegerter P, Bouhassira M., Meshaka P, Guidet B: Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis with multiple organ failure. In: International Journal of Technology Assessment in Health Care 22 (2006) Nr. 01, S. 101-108. USA, Cambridge University Press.
61. Rote Liste Service GmbH: Rote Liste 2006. In: Frankfurt am Main: Rote Liste Service GmbH, 2006. (2006).
62. Rowan K, Kerr J, Major E, McPherson K, Short A, Vessey M: Intensive Care Society's Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) study in Britain and Ireland: a prospective, multicenter, cohort study comparing two methods for predicting outcome for adult intensive care patients. In: Crit Care Med. 22 (1994), S. 1392-1401.
63. Sablotzki A, Muhling J, Czeslick E: [Sepsis and multiple organ failure - update of current therapeutic concepts]. In: Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 40 (2005) Nr. 9: S. 511-520.
64. Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H: Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. In: European Journal of Health Economics 3 (2002), S. 77-82.
65. Sleight P: Debate: Subgroup analyses in clinical trials: fun to look at - but don't believe them!1. In: Curr Control Trials Cardiovasc med 1 (2000) Nr. 1: S. 25-27.
66. Steingrub J, Satchez P, Zeckel M, Bates B, Qualy R: Safety of drotrecogin alfa (activated): results of MERCURY, a retrospective multicenter observational study (abstract). In: Crit Care Med. 31 (suppl) (2003), S. A117.

67. Steingrub JS, Marik PE, Zaloga GP: Steroids and Drotrecogin Alfa (Activated) for Severe Sepsis [2] (multiple letters). In: Chest 124 (2003) Nr. 5: S. 2033-2034.
68. Stocking G: Tod im Zeitraffertempo. In: Der Spiegel Nr. 37 (2005), S. 180-184.
69. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH et al.: Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. In: Critical care medicine 31 (2003) Nr. 3: S. 834-840.
70. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF et al.: Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment¹. In: Crit Care Med 33 (2005) Nr. 10: S. 2266-2277.
71. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I et al.: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial⁴. In: JAMA 286 (2001) Nr. 15: S. 1869-1878.
72. Weigand MA, Bardenheuer HJ, Böttiger BW: Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis. In: Der Anaesthesist 52 (2003) Nr. 1: S. 3-22.
73. Wright JC, Plenderleith L, Ridley SA: Long-term survival following intensive care: subgroup analysis and comparison with the general population. In: Anaesthesia 58 (2003) Nr. 7: S. 637-642.
74. Yan SB, Dhainaut JF, Schwarz HP, Ehrlich HJ: Only activated protein C treatment and not protein C has demonstrated an improvement in survival in severe sepsis. In: Critical care medicine 32 (2004) Nr. 2: S. 618.
75. Yan SB, Nelson DR: Effect of factor V Leiden polymorphism in severe sepsis and on treatment with recombinant human activated protein C. In: Critical care medicine 32 (2004) Nr. 5 Suppl: S. S239-S246.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.