

Randomisierte kontrollierte multizentrische Studie zur Albuminersatztherapie im septischen Schock (ARISS)

Yasser Sakr, Luciano Gattinoni, C. Schulze, J. G. Westphal, R. Pfeifer, M. Frizenwanger, F. Fichtner, P Simon, S Rasche, S Schering, S. Petros, L. Weidhase, B. Pasiaka, P. Appelt, K. Wartenberg, D. Michalski, A. Nierhaus, D. Jarczak, A. Zarbock, M. N. Weiler, I. Lautenschläger, G. Elke, T. Becher, M. Kott, F. Roghmann, M. Senkal, U. Hermann Frey, P. Bischof, Ulrich Jaschinski, P. Deetjen, O. Mörer, M. Quintel, L. Gattinoni, J. Briegel, M. Rehm, B. Kapfer, J. Martin, S. Utzolino, L. Kousoulas, C. Scheer, S. O. Kuhn, J. Lehmke, J. Ebbinghaus, I. Tanev, A. Schmeisser, M. Holubek, J. Handerer, D. Jacob, U. Lodes, A. Weyland, U. Günther, C. Putensen, C. Weissbrich, J. C. Schewe, S. Ehrentraut, F. Fiedler, P. Tapaß

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Sakr, Yasser, Luciano Gattinoni, C. Schulze, J. G. Westphal, R. Pfeifer, M. Frizenwanger, F. Fichtner, et al. 2021. "Randomisierte kontrollierte multizentrische Studie zur Albuminersatztherapie im septischen Schock (ARISS)." *Der Anaesthesist* 70 (6): 528–30. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00952-5>.

Anaesthetist 2021 · 70:528–530
<https://doi.org/10.1007/s00101-021-00952-5>
 Angenommen: 4. März 2021
 Online publiziert: 31. März 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Yasser Sakr¹ für SepNet-Critical-Care-Trials-Gruppe · Luciano Gattinoni² für SepNet-Critical-Care-Trials-Gruppe

¹ Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

² Klinik für Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Randomisierte kontrollierte multizentrische Studie zur Albuminersatztherapie im septischen Schock (ARISS)

Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s00101-021-00952-5>) enthält eine Tabelle zur organisatorischen Struktur der klinischen Prüfung. Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen auf www.springermedizin.de zur Verfügung. Bitte geben Sie dort den Beitragstitel in die Suche ein, das Zusatzmaterial finden Sie beim Beitrag unter „Ergänzende Inhalte“.



Hintergrund & Hypothesen

Neben der onkotischen Funktion verfügt Albumin über vielfältige weitere Eigenschaften, darunter Bindung und Transport verschiedener endogener Moleküle [1, 2], eine antiinflammatorische [3] und antioxidative Wirkung [4] und die Modulation des Stickstoffmonoxid-metabolismus [4]. In einer randomisierten Studie bei 7000 kritisch kranken Patienten wurde der mögliche Einfluss einer Volumenersatztherapie mit Humanalbumin, 4%, im Vergleich zur Volumenersatztherapie nur mit Kris-

talloiden auf das Outcome untersucht [5]. Obwohl die Überlebensraten zwischen den beiden Gruppen ähnlich waren, zeigte eine Post-hoc-Analyse an 1218 Patienten mit schwerer Sepsis eine erniedrigte Mortalität in der Albumin-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe [6]. Folglich untersuchte die randomisierte kontrollierte ALBIOS-Studie (*Albumin Italian Outcome Sepsis study*) den möglichen Einfluss einer Albumingabe und Aufrechterhaltung des Albumin-Serum-Wertes bei 1810 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock auf das Outcome [7]. Die Studie zeigte keinen Outcome-Unterschied zwischen den Studiengruppen; zwei interessante Signale waren jedoch ersichtlich: Erstens wurde eine Tendenz für einen potenziellen Überlebensvorteil einer Albumintherapie bei Patienten, bei denen die Therapie 6–24 h nach Eintritt der Sepsis begonnen wurde, festgestellt. Zweitens zeigte sich bei 1121 Patienten mit septischem Schock eine erniedrigte 90-Tage-Mortalität in der Albumin-Gruppe im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe. Zusammengefasst weist die aktuelle Datenlage darauf hin, dass die Albumingabe bei schwerer und fortgeschrittener Sepsis mit Beeinträchtigung des protektiven Effekts des Serumalbumins einen Überlebensvorteil bringen könnte. Es gibt bislang keine randomisierte Studie, die diese Hypothese bei Patienten mit septischem Schock ausreichend untersuchte.

Das Ziel der klinischen Prüfung ARISS (engl. für: „albumin replacement in septic shock“) ist es, den Einfluss einer Albumingabe und die Aufrechterhaltung eines Albumin-Serum-Wertes von mindestens 30 g/l für 28 Tage nach Eintritt des septischen Schocks im Vergleich zur Volumenersatztherapie ohne Albumin auf das Überleben der Patienten zu untersuchen. Die Studienhypothese ist, dass eine Albumingabe, begonnen innerhalb von 6–24 h nach dem Eintritt des septischen Schocks, und die Aufrechterhaltung eines Albumin-Serum-Wertes von mindestens 30 g/l für 28 Tage nach Eintritt des septischen Schocks im Vergleich zur Volumenersatztherapie ohne Albumin die 90-Tage-Gesamtmortalität verringern werden.

Details der Studie

Studiendesign

Die ARISS ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, parallel-gruppierete, unverblindete, interventionelle klinische Prüfung (Phase IIb) nach dem Arzneimittelgesetz.

Einschlusskriterien

- Vorliegen eines septischen Schocks [8, 9],
- Beginn des septischen Schocks vor weniger als 24 h,

Die Mitglieder der SepNet-Critical-Care-Trials-Gruppe werden am Beitragsende gelistet.

- Alter: ≥ 18 Jahre,
- potenziell gebärfähige Patientin: negativer Schwangerschaftstest.

Ausschlusskriterien

- Infauste Prognose,
- „End-of-life“-Entscheidungen vor Einwilligung bekannt,
- vorherige Teilnahme an dieser Studie oder Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Prüfung innerhalb der zurückliegenden 3 Monate,
- Schockzustände, die durch andere Ursachen erklärbar sind,
- anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Albumin oder einem sonstigen Bestandteil des Prüfpräparates,
- Krankheitszustand, der gegen eine Anwendung von Albumin spricht,
- Umstand, bei dem Albumingabe vorteilhaft ist,
- Stillzeit.

Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wird die 90-Tage-Gesamtmortalität gewählt.

Sekundäre Endpunkte

- 28- bzw. 60-Tage-Mortalität,
- Mortalitätsraten auf der Intensivstation und während des Krankenhausaufenthaltes,
- Organdysfunktion/-versagen nach Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score,
- Intensivstation- bzw. Krankenhausverweildauer,
- Tage ohne Beatmungspflicht, Tage ohne Vasopressoren,
- Kosten-Nutzen-Parameter der Volumersatztherapie,
- Gesamtflüssigkeitsaufnahme und Gesamtflüssigkeitsbilanz,
- Auftreten von „adverse events“ (AE) und „severe adverse events“ (SAE).

Interventionen

Bei dem Prüfpräparat der klinischen Prüfung handelt es sich entweder um Albutein® 200 g/l oder Plasbumin® 20,

beide zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff humanes Albumin, 200 g/l. In der Interventionsgruppe (Albumin-Gruppe) muss die Gabe der Startdosis des Prüfpräparates (60 g Humanalbumin über 2–3 h) innerhalb von 6–24 h nach Beginn des septischen Schocks begonnen werden. Die Gabe des Prüfpräparates erfolgt je nach tagesaktuellem Albumin-Serum-Wert. Die Dosisanpassung findet nach einem vorgegebenen Schema statt, mit dem Ziel, einen Albumin-Serum-Wert von mehr als 30 g/l aufrechtzuerhalten für maximal 28 Studientage nach der Randomisierung und nur, solange der Teilnehmer auf der Intensivstation behandelt wird.

Mitwirkung

Voraussetzungen

Alle Prüfzentren werden anhand eines Selektionsbesuchs auf ihre Eignung als Prüfzentrum überprüft. Zentren in Deutschland sind eingeladen, an der Studie teilzunehmen.

Ansprechpartner für Interessenten

apl-Prof. Dr. Yasser Sakr: Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Uniklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07743 Jena, E-Mail: yasser.sakr@med.uni-jena.de.

Statistik

Fallzahlplanung

Es wird angenommen, dass die 90-Tage-Mortalität im Kontrollarm etwa 50 % beträgt. Für die Fallzahlschätzung wird eine 15 %ige Reduktion der 90-Tage-Sterblichkeit angenommen, d. h. eine absolute Reduktion um 7,5 Prozentpunkte auf 42,5 % (relatives Risiko 1,19). Ein Mantel-Haenszel- χ^2 -Test auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 mit einer Power von 80 % benötigt 1412 auswertbare Patienten, 706 pro Arm, um einen solchen Effekt nachzuweisen. Unter Annahme der Drop-out-Rate von 15 % müssen 1662 Patienten randomisiert werden.

Randomisierung

Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach Serumlactat innerhalb der 24 h vor Einschluss ≤ 8 mmol/l vs. > 8 mmol/l und Zentrum in die Behandlungsgruppen; Albumin-Gruppe und Kontrollgruppe ohne Albumingabe.

Subgruppenanalysen

Der primäre Endpunkt und ausgewählte sekundäre Endpunkte werden deskriptiv für folgende Subgruppen dargestellt: Baseline-Lactat ≤ 8 mmol/l vs. > 8 mmol/l, „SOFA total und subscores“, Simplified Acute Physiology (SAPS II-Score), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II-Score): nach Baseline-Quartilen.

Ethik

Ethische Aspekte

Die klinische Prüfung wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet (Ethikkommission, Uniklinikum Jena, Bachstraße 18, 07740 Jena, Germany; Reg.-Nr.: 2018-1227-AMG_ff. Protokoll-Nr.: ZKSJ0122_ARISS). Die Ethikkommissionen der beteiligten Prüfzentren sollen die klinische Prüfung vor dem Beginn der Patientenrekrutierung in den jeweiligen Zentren zustimmend bewerten.

Die Patienteninformation erfolgt mündlich und schriftlich mit den vorgegebenen Formularen. Die Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung muss von der einwilligenden Person eigenhändig datiert und unterzeichnet werden.

Die Registrierung der klinischen Prüfung erfolgte vor Randomisierung des ersten Patienten in Clinicaltrials.gov (NCT03869385) und in dem von der WHO anerkannten Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS; www.drks.de).

Monitoring

Das Monitoring wird nach den Standardarbeitsanweisungen des Zentrum für klinische Studien (ZKS) Jena durchgeführt.

Komitee für Sicherheit

Das Expertengremium erhält in regelmäßigen Abständen oder bei gegebenem Anlass alle sicherheitsrelevanten Daten und Informationen, um eine unabhängige Bewertung der Sicherheit der klinischen Prüfung durchzuführen.

Meilensteine

Studiendauer

Für die Rekrutierung der Patienten sind ca. 36 Monate vorgesehen.

Ablauf der klinischen Prüfung

Das erste Zentrum wurde am 16.09.2019 initiiert. Initiierungsbesuche wurden erfolgreich in insgesamt 26 Zentren durchgeführt. Es wurden insgesamt 230 Patienten bis zum 01.03.2021 randomisiert. Der Prüfplan wurde in englischer Sprache veröffentlicht [10].

Studiengruppe/Expertise

Die SepNet-Studiengruppe vereint Experten verschiedener Fachdisziplinen, die auf dem Gebiet der klinischen und experimentellen Sepsisforschung tätig sind. Sie haben in diesem Bereich beträchtliche Erfahrung und Interesse an klinischen Studien mit Sepsispatienten. Die organisatorische Struktur der klinischen Prüfung ist in Tabelle S1 (Zusatzmaterial online) dargestellt.

Korrespondenzadresse

apl-Prof. Dr. Dr. Yasser Sakr, MD, PhD
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie,
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1, 07743 Jena, Deutschland
yasser.sakr@med.uni-jena.de

Förderung. Sponsor der Studie ist die Friedrich Schiller University Jena. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert die klinische Prüfung im Rahmen des Programms „klinische Studien“, Förderkennzeichen DFG SA 2167/3-1, Projektnummer 328809707. Die Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Jena übernimmt nach Ablauf der DFG-Förderungsfrist die Finanzierung der verbleibenden Laufzeit der klinischen Prüfung. Das Prüfpräparat wird von der Fa. GRIFOLS SA (Jesus y Maria 6, 08822 Barcelona) für die Behandlung der Albumingruppe kostenfrei zur Verfügung gestellt.

Mitglieder der SepNet-Critical-Care-Trials-Gruppe. C. Schulze; J. G. Westphal; R. Pfeifer; M. Frizenwanger: Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin 1, Kardiologie; F. Fichtner; P. Simon; S. Rasche; S. Schering: Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie; S. Petros; L. Weidhase; B. Pasieka; P. Appelt: Universitätsklinikum Leipzig, Interdisziplinäre Internistische Intensivmedizin; K. Wartenberg; D. Michalski: Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie; A. Nierhaus; D. Jarczak; S. Kluge: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; A. Zarbock; M. Meersch: Universitätsklinikum Münster, Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie; N. Weiler; I. Lautenschläger; G. Elke; T. Becher; M. Kott: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin; F. Roghmann; M. Senkal; U. Hermann Frey; P. Bischof: Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin; U. Jaschinski; P. Deetjen: Universitätsklinikum Augsburg, Anästhesiologie und operative Intensivmedizin; O. Mörer; M. Quintel; L. Gattinoni: Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin; J. Briegel; M. Rehm: Klinikum der Universität München, Klinik für Anästhesiologie; B. Kapfer; J. Martin: Klinikum rechts der Isar, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin; S. Utzolino; L. Kousoulas: Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Allgemeiner und Viszeralchirurgie, Chirurgische Intensivstation; C. Scheer; S.O. Kuhn: Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin; J. Lehmke; J. Ebbinghaus: Vivantes Humboldt-Klinikum, Klinik für Innere Medizin, Kardiologie und konservative Intensivmedizin; I. Tanev; A. Schmeisser; M. Holubek; J. Handerer: Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Kardiologie und Angiologie; D. Jacob; U. Lodes: Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin; A. Weyland; U. Günther: Klinikum Oldenburg GmbH, Klinik für Anästhesiologie (AINS); C. Putensen; C. Weissbrich; J.C. Schewe; S. Ehrentraut: Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin; F. Fiedler; P. Tapaß: St. Elisabeth-Krankenhaus Köln, Klinik für Anästhesie.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Y. Sakr erhielt Beratungs- und Vortragshonorar von Grifols S.A. L. Gattinoni gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen oder an menschlichem Gewebe wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission (Uniklinikum Jena, Bachstraße 18, 07740 Jena, Germany; Reg.-Nr.: 2018-1227-AMG_ff. Protokoll-Nr.: ZKSJ0122_ARISS), im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß

nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Fanali G, di Masi A, Trezza V et al (2012) Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med* 33(3):209–290
2. O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA et al (2014) Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nat Med* 20(5):518–523
3. Taverna M, Marie AL, Mira JP et al (2013) Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care* 3(1):4
4. Walley KR, McDonald TE, Wang Y et al (2003) Albumin resuscitation increases cardiomyocyte contractility and decreases nitric oxide synthase II expression in rat endotoxemia. *Crit Care Med* 31(1):187–194
5. Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350(22):2247–2256
6. SAFE Study Investigators (2011) Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 37(1):86–96
7. ALBIO Study Investigators, Caironi P, Tognoni G, Masson S et al (2014) Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 370(15):1412–1421
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315(8):801–810 (Feb)
9. Calandra T, Cohen J (2005) The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 33(7):1538–1548
10. Sakr Y, Bauer M, Nierhaus A et al (2020) Randomisierte kontrollierte multizentrische Studie zur Albuminersatztherapie bei septischem Schock (ARIS): Protokoll für eine randomisierte kontrollierte Studie. *Versuche* 21(1):2001. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04921-y>