

Nadine Pinder
Dr. sc. hum.

Revival of physostigmine – A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial and pharmacokinetic/pharmacodynamic study on the adjunctive use of physostigmine salicylate (Anticholium®) in perioperative septic shock

Fach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Professor Dr. med. Markus A. Weigand

Septische Erkrankungen betreffen Millionen Menschen weltweit. Die aktuelle Definition der Sepsis ist ein lebensbedrohliches Organversagen als Folge einer fehlregulierten Wirtsantwort auf eine Infektion. Unter einem septischen Schock versteht man ein Krankheitsbild, das zusätzlich durch eine Hypotension, erhöhte Laktatwerte und die Notwendigkeit kreislaufunterstützender Medikamente charakterisiert ist, sowie mit einer erhöhten Sterblichkeit (42 % bis 59 %) einhergeht. Die Behandlung des septischen Schocks stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar und steht im Fokus der wissenschaftlichen Forschung; innovative Therapien werden dringend benötigt, um das Outcome der Patienten zu verbessern. In diesem Zusammenhang spielt die translationale Forschung eine große Rolle. Es gibt präklinische Hinweise darauf, dass der cholinerge anti-inflammatorische Pathway – eine experimentelle Option, systemische Entzündungsprozesse zu hemmen und das Überleben zu verbessern – eine neue Therapiemöglichkeit darstellen könnte. In Tiermodellen war der cholinerge anti-inflammatorische Pathway mit Physostigminsalicylat (Anticholium®) zugänglich. Der Cholinesterasehemmer ist jedoch nicht für die adjunktive Therapie der Sepsis zugelassen; Sicherheit, Verträglichkeit und potenzielle Wirksamkeit wurden in dieser Indikation bisher nicht untersucht. Es gibt nur wenige Daten zur klinischen Pharmakokinetik von Physostigmin, vor allem nicht für die Gabe als kontinuierliche Infusion; überdies ist zu erwarten, dass die Pharmakokinetik kritisch kranker Patienten gegenüber Gesunden verändert und damit schwer vorhersagbar ist. Geeignete Methoden für die Bestimmung der Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs im klinischen Umfeld fehlen.

Inhalt der vorliegenden Arbeit war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, welche zum ersten Mal die Übertragbarkeit einer Behandlung mit Physostigminsalicylat im septischen Schock auf ein klinisches Umfeld evaluierte. Nach Entwicklung einer geeigneten bioanalytischen Methodik wurden in einer eingebetteten Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Studie die Physostigmin-Plasmakonzentrationen und die des Metaboliten Eserolin bestimmt und im Hinblick auf pharmakokinetische Parameter und Konzentrations-Wirkungsbeziehungen untersucht.

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Prüfung (Anticholium® per Se) untersuchte 20 Patienten mit intra-abdomineller Infektion (Peritonitis) und perioperativem septischen Schock. Die Physostigmin-Gruppe erhielt initial eine Kurzinfusion mit 0,04 mg/kg Physostigminsalicylat (maximal 4 mg), gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 1 mg/h über 120 Stunden. Die Placebo-Gruppe wurde mit äquivalenten Volumina an 0,9%iger Kochsalzlösung behandelt. Primärer Endpunkt war der mittlere Sequential Organ Failure Assessment Score während der Behandlung und der darauffolgenden Intensivzeit (bis zu 14 Tage). Sekundäre Endpunkte umfassten 30- und 90-Tage-Sterblichkeit, supportive Maßnahmen sowie exploratorische Analysen von Entzündungswerten. Eine Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-Methode wurde entwickelt, validiert und auf die Messung von Physostigmin- und Eserolin-Plasmakonzentrationen angewendet. Parallel dazu wurden vor, während und nach der Infusion des klinischen Prüfpräparats die Aktivität der

Acetyl- und Butyrylcholinesterase bestimmt. Mögliche Korrelationen der Plasmakonzentrationen mit pharmakodynamischen Effekten wurden untersucht, sowie eine populationspharmakokinetische und pharmakodynamische Auswertung mit NONMEM® durchgeführt.

Es wurden 20 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn des Schocks eingeschlossen und gemäß Studienprotokoll behandelt. Die Behandlung mit Physostigminsaliicylat war klinisch gut durchführbar und sicher; kein Patient zeigte Anzeichen von Übelkeit und Erbrechen; Tachykardien schienen in der Physostigmin-Gruppe etwas häufiger. Die mittleren Sequential Organ Failure Assessment Scores während und bis zu 14 Tage nach Behandlung lagen bei $8,9 \pm 2,5$ (Physostigmin) und $11,3 \pm 3,6$ (Placebo; jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung). Die Differenz der Mittelwerte, adjustiert für das Alter der Patienten, war statistisch nicht signifikant ($-2,37$; 95 % Konfidenzintervall: $-5,43$ bis $0,70$; $p=0,121$).

Bei der Sterblichkeit wurde kein Gruppenunterschied festgestellt; an Tag 90 waren drei (Physostigmin) beziehungsweise vier (Placebo) Patienten verstorben ($p=0,639$). Im Hinblick auf die supportive Maßnahme kreislaufunterstützender Medikation erschienen die benötigten Noradrenalin-Dosen in der Physostigmin-Gruppe geringer ($p=0,064$); zusammen mit einer rascheren Normalisierung der initial erhöhten Herzfrequenz stützt dies die Hypothese, dass die Behandlung mit Physostigminsaliicylat im septischen Schock zu einer hämodynamischen Stabilisierung beitragen kann, wie bereits in Tiermodellen beobachtet. Der klinische Verlauf und die Immunantwort (C-reaktives Protein, Procalcitonin, Interleukin-1 β , Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor α) der Patienten zeigten hohe interindividuelle Variabilität, aber keine eindeutigen Gruppenunterschiede. Dies steht im Gegensatz zu den präklinischen Befunden; weitere Studien sind nötig, um die postulierte anti-inflammatorische Wirkung von Physostigmin aufzuklären.

Die Ergebnisse der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Studie unterstützen das beschriebene Behandlungsschema mit Physostigminsaliicylat. Die in der vorliegenden Arbeit entwickelte bioanalytische Methode zur Bestimmung von Physostigmin- und Eserolin-Plasmakonzentrationen basiert auf einer schnellen und sensitiven Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-Methode; nach Probenaufbereitung (Flüssig-Flüssig-Extraktion), chromatographischer Trennung (Gradientenelution) und Fluoreszenzdetektion konnten auch niedrige Plasmakonzentrationen quantifiziert werden. Die Methode wurde erfolgreich validiert und in der klinisch-pharmakokinetischen Studie angewendet. Im Steady State lagen die Physostigmin-Plasmakonzentrationen bei $7,43$ ng/mL (Median; Bereich $2,79$ – $15,22$ ng/mL); die Eserolin-Konzentrationen waren mit $1,13$ ng/mL (Median; Bereich $0,29$ – $3,32$ ng/mL) deutlich niedriger. Ein lineares Zwei-Kompartiment-Modell mit den Kovariaten Körpergewicht und Alter bezogen auf die Clearance war prädiktiv für die kontinuierliche Infusion, wobei eine hohe interindividuelle Variabilität des zentralen Verteilungsvolumens festgestellt wurde. Unter der Physostigmin-Infusion war die Acetylcholinesterase-Aktivität signifikant um etwa 50 % bis 70 % reduziert, somit ist dieser Parameter gut für das Monitoring der Physostigmin-Wirkung geeignet. Die Acetylcholinesterase-Hemmung durch Physostigmin war am besten mit einem sigmoiden pharmakodynamischen Modell beschreibbar, die hiermit bestimmte mittlere effektive Konzentration betrug $5,99$ ng/mL.

Die vorliegende Arbeit untersuchte zum ersten Mal die pharmakologische Cholinesterasehemmung durch Physostigminsaliicylat als neue Therapieoption für Patienten im septischen Schock und stellt einen wichtigen Schritt für die klinische Anwendung in dieser Indikation dar. Die Behandlung mit Physostigminsaliicylat war klinisch praktikabel und sicher. Der primäre Endpunkt, der mittlere Sequential Organ Failure Assessment Score

während und nach der Behandlung, zeigte keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied, eventuell aufgrund der Fallzahl; mögliche positive hämodynamische Effekte von Physostigmin müssen weiter untersucht werden. Die mit dem Behandlungsschema erreichten Plasmakonzentrationen resultierten in einer angemessenen Acetylcholinesterase-Hemmung. Angesichts des raschen Eintritts der Enzymhemmung und der bald erreichten Steady-State-Plasmakonzentrationen könnte die hoch dosierte initiale Bolusinfusion verzichtbar sein. Obwohl das Körpergewicht der Patienten die Clearance von Physostigmin beeinflusste, erscheint eine entsprechende Dosisanpassung nicht klinisch relevant.

Die Ergebnisse der Arbeit liefern wertvolle neue Erkenntnisse, welche zum Verständnis der Pharmakokinetik von Physostigmin beitragen. Weitere Studien zur Wirksamkeit von Physostigmin im septischen Schock an einem größeren Patientenkollektiv sind gerechtfertigt, und die hier etablierten Methoden stellen eine geeignete Basis für die weitere Forschung dar.