



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Angiotensin-II-Acetat

Vom 6. Januar 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Bewertungsgrundlagen	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss	17
6.	Anhang	24
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung.....	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	37

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme der PAION Deutschland GmbH.....	38
5.2	Stellungnahme von Prof. Dr. Leopold Eberhart, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Philipps-Universität Marburg.....	86
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Alexander Zarbock, Westfälische Wilhelms-Universität Münster.....	93
5.4	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	110
D.	Anlagen.....	114
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	114
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	129

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Bewertungsgrundlagen

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Angiotensin-II-Acetat ist der 15. Juli 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. Juli 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Angiotensin-II-Acetat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Angiotensin-II-Acetat (Giapreza) gemäß Fachinformation

„GIAPREZA ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.“¹

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.01.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben

Eine optimierte Standardtherapie.

Hinweis: Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bestätigt, dass es sich beim deutschen Zulassungstext um einen Übersetzungsfehler handelt, sodass für die Nutzenbewertung auf die „und-Verknüpfung“ (analog zum englischen Zulassungstext) abgestellt wird.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Angiotensin-II-Acetat ist derzeit kein weiteres Arzneimittel für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, zugelassen.

Im Anwendungsgebiet zur Behandlung des anaphylaktischen-, septischen- und neurogenen Schocks kommen neben Kolloid- bzw. Kristalloidlösung folgende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Eignung des Arzneimittels für die Patienten in Frage:

Norepinephrin, Dopamin, Epinephrin, Argipressin, Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium, Dimetindenmaleat, Triamcinolonacetonid.

- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht in Betracht.
- zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Diesbezüglich ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. Derzeit ist kein Arzneimittel zur gezielten Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, zugelassen.

Auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz erfolgt im genannten Anwendungsgebiet die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit distributivem Schock im Rahmen einer Standardtherapie, die insbesondere Flüssigkeitssubstitution und Vasopressoren umfasst. Dies gilt sowohl für Patienten, die unter einer Therapie mit Katecholaminen hypotensiv bleiben, als auch für die Patienten, die unter einer Therapie mit Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

Da gemäß Anwendungsgebiet die Behandlung einer Hypotonie bei Erwachsenen mit septischem oder anderem distributivem Schock im Vordergrund steht, ist im Rahmen einer bestmöglichen Versorgung des Patienten auch die Behandlung einer dem Schock zugrundeliegenden Erkrankung angezeigt. So sollten beispielsweise Antibiotika zur Behandlung der Infektion eingesetzt werden, die den septischen Schock verursacht hat.

Demzufolge wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung des anaphylaktischen-, septischen- und neurogenen Schocks festgelegt.

Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal intensivmedizinisch behandelt werden, sofern dies medizinisch erforderlich ist. Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind. Wenn im Vergleichsarm eine optimierte Standardtherapie angeboten wird, kann zum Zwecke der Verblindung auch Placebo (im Vergleichsarm) gegeben werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat wie folgt bewertet:

Erwachsene mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie ATHOS-3 vor, in der Angiotensin-II-Acetat gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer Vasopressortherapie untersucht wird. In die Studie wurden 344 Erwachsene mit einer katecholaminrefraktären Hypotonie, definiert als Katecholamin-Gesamtbedarf von $> 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ über 6–48 Stunden, um den mittleren arteriellen Druck (MAP) auf einem Niveau von 55–70 mmHg zu erhalten, und einem klinischen High-Output-Schock eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten eine adäquate Volumensubstitution erhalten haben und einen kardiovaskulären SOFA²-Score von 4 aufweisen. Vor Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten in der Studie 6 bis 48 Stunden eine Vasopressortherapie, die optimiert wurde und sollten damit einen Ziel-MAP von möglichst ≥ 65 mmHg erreichen. Die Patientinnen und Patienten, die nach diesem Zeitraum die Einschlusskriterien erfüllten, wurden anschließend auf die Behandlungsarme Angiotensin-II-Acetat bzw. Placebo randomisiert (1:1). Die Stratifizierung erfolgte nach MAP³ zur Screeningvisite ($< 65 / \geq 65$ mmHg) und APACHE II-Score⁴ ($\leq 30 / 31\text{--}40 / \geq 41$ Punkte). Von den randomisierten Personen wurden 163 im Angiotensin-II-Arm und 158 im Placebo-Arm mit der Studienmedikation behandelt (mITT-Population⁵). Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten ca. 63 Jahre alt, wobei die Mehrheit der Patienten männlich waren (56 % im Angiotensin-Arm, 65 % im Placebo-Arm). Etwa Dreiviertel der Personen kamen aus Nordamerika, ca. 16 % aus Australien/Neuseeland und ca. 11 % aus Europa. Der MAP lag zu Behandlungsbeginn im Mittel bei ca. 66 mmHg.

Je nach Behandlungsphase und MAP wurden die Studienmedikation und die Vasopressortherapie in beiden Studienarmen über 48 Stunden angepasst, wobei für den Zeitraum 0 bis 3 Stunden nach Möglichkeit keine Änderungen an der Vasopressordosis

² SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

³ MAP = Mean Arterial Pressure (mittlerer arterieller Druck)

⁴ APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

⁵ mITT = modifizierte Intention to treat

vorgenommen werden sollten. Im Angiotensin-II-Arm war im Zeitraum 0 bis 3 Stunden eine Höchstdosis von 200 ng/kg/min erlaubt, die zugelassene Maximaldosis von Angiotensin-II-Acetat in diesem Zeitraum beträgt jedoch gemäß Fachinformation 80 ng/kg/min. Etwa 16 % der Patientinnen und Patienten erhielten in diesem Zeitraum eine Dosis oberhalb der zugelassenen Maximaldosis.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug im Angiotensin-II-Arm 47 Stunden und im Placebo-Arm 40 Stunden. Alle Patientinnen und Patienten sollten für mindestens 7 Tage (bzw. mindestens 3 Tage nach Absetzen der Studienmedikation) beobachtet und in einer zusätzlichen Nachkontrolle 28 Tage nach Behandlungsbeginn untersucht werden.

Der primäre Endpunkt der Studie war die MAP-Ansprechrates nach 3 Stunden. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Relevante Population für die Nutzenbewertung

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung und Nutzenbewertung lag ein Übersetzungsfehler der deutschen Fachinformation vor. Der deutsche Text der Fachinformation „GIAPREZA ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen **oder** anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben (siehe Abschnitt 5.1).“ weicht von der ursprünglichen Formulierung im englischen Zulassungstext ab: „*GIAPREZA is indicated for the treatment of refractory hypotension in adults with septic or other distributive shock who remain hypotensive despite adequate volume restitution and application of catecholamines **and** other available vasopressor therapies (see section 5.1)*“.

Auf Nachfrage bei der deutschen Zulassungsbehörde Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde dieser Übersetzungsfehler bestätigt, sodass für die Nutzenbewertung auf die „und-Verknüpfung“ (analog zum englischen Zulassungstext) abgestellt wird. Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung lag noch keine geänderte deutsche Fachinformation vor; eine Anpassung wird nach Auskunft des BfArM zeitnah erfolgen.

Darüber hinaus wurde das BfArM aufgrund der Diskussion aus der mündlichen Anhörung zu der zugelassenen Indikation angefragt. Dabei bestätigte das BfArM, dass die Indikation sowohl die Behandlungssituation „zusätzlich zu Katecholaminen“ („Second-Line“) als auch Patienten, die unter einer Therapie mit Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv („Third-Line“) bleiben, umfasst.

Die Interpretation der Indikationsformulierung seitens des BfArM ergebe sich anhand der Ausführungen der Fachinformation sowie des EPAR⁶.

Vor diesem Hintergrund ist für die Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 relevant. Diese Gesamtpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, die als Vortherapie ein oder mehrere Katecholamine und ggf. zusätzlich einen weiteren Vasopressor erhielten. Ein Großteil (etwa 70 %) der Patientinnen und Patienten in der Studie wiesen mindestens zwei Vasopressoren als Vortherapie auf.

Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl die Ergebnisse der Gesamtpopulation als auch einer Teilpopulation der Studie ATHOS-3 vor, welche nur jene Patientinnen und Patienten umfasst, die zuvor mit mindestens zwei Vasopressoren behandelt wurden, da diese Teilpopulation aus seiner Sicht der zulassungsrelevanten Population entspreche. Für die

⁶ siehe Ausführungen im EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giapreza-epar-public-assessment-report_en.pdf auf Seite 82: „Therefore, the indication can be interpreted as a second line therapy, in addition to catecholamines, or third line therapy in addition to catecholamines and other available vasopressor therapies, which is consistent with the data generated by the company, [...]“

Ableitung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich die Ergebnisse der Teilpopulation heran. Diese Teilpopulation wurde im Nachgang zur mündlichen Anhörung in einem Addendum durch das IQWiG ausgewertet.

Aufgrund der Klarstellung des BfArM ist davon auszugehen, dass die vorgelegte Teilpopulation nicht dem gesamten zugelassenen Anwendungsgebiet von Angiotensin-II-Acetat entspricht und somit die Daten der Teilpopulation nicht ausreichend sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat. In Konsequenz wird vorliegend die Gesamtpopulation herangezogen.

zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine optimierte Standardtherapie festgelegt, von der insbesondere die Flüssigkeitstherapie, die Therapie mit Vasopressoren und die Therapie mit Antibiotika umfasst sind. Insgesamt kann die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Therapie als hinreichend optimierte Standardtherapie angesehen werden.

Hinsichtlich der Flüssigkeitstherapie war für den Einschluss in die Studie ATHOS-3 Voraussetzung, dass alle Patientinnen und Patienten vor Beginn der Vasopressortherapie eine Flüssigkeitstherapie mit mindestens 25 ml/kg einer Kristalloid- oder Kolloidlösung erhalten hatten und gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt eine adäquate Volumensubstitution vorlag. Nach der initialen Flüssigkeitstherapie sollte nach Möglichkeit auf eine weitere Flüssigkeitsgabe verzichtet werden, jedoch war die Gabe von bis zu 750 ml Flüssigkeit während der ersten 3 Behandlungsstunden erlaubt. Auch der Einsatz von Kolloiden und Kristalloiden in der Studie ATHOS-3 ist sachgerecht da in den Leitlinien^{7,8} zwar nur der Einsatz von Kristalloiden empfohlen wird; diese Empfehlung jedoch lediglich darauf beruht, dass Kolloide mit höheren Kosten verbunden sind. Auch wenn in der Studie eine initiale Flüssigkeitstherapie mit mindestens 25 ml/kg anstatt der in den Leitlinien empfohlenen mindestens 30 ml/kg eingesetzt wurde, lag der zentralvenöse Druck (CVP) bei den Patientinnen und Patienten zu Behandlungsbeginn bei etwa 13 mmHg und damit etwas über dem Ziel von 8–12 mmHg⁹, das bei der sogenannten „early goal-directed therapy“ empfohlen wird. Insgesamt wird daher die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Flüssigkeitstherapie als angemessen bewertet.

Nach der Flüssigkeitstherapie erhielten die Patientinnen und Patienten in der Studie eine Vasopressortherapie, die 6 bis 48 Stunden vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation angepasst wurde, um einen Ziel-MAP von möglichst ≥ 65 mmHg zu erreichen. Fast alle Patientinnen und Patienten erhielten dabei Noradrenalin, ca. 51 % zudem einen weiteren Vasopressor und etwa 20 % erhielten mehr als zwei Vasopressoren. Zu Behandlungsbeginn lag der MAP durchschnittlich bei 66 mmHg. Ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation sollten für 3 Stunden keine Änderungen an der Vasopressordosis mehr vorgenommen werden, jedoch war eine Anpassung möglich, wenn der Patient bzw. die Patientin trotz Anpassung der Studienmedikation hypotensiv blieb (MAP ≤ 59 mmHg) oder hypertensiv wurde (MAP ≥ 85 mmHg). Außerdem war eine Dosiserhöhung der Vasopressortherapie jederzeit nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes möglich.

Die durchschnittliche MAP-Werte stiegen sowohl im Angiotensin- als auch im Placebo-Arm während der ersten 3 Stunden der Behandlung an. Darüber hinaus gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass in dem Zeitraum der ersten 3 Stunden bei 47 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm Anpassungen in der Vasopressortherapie vorgenommen wurden.

⁷ S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge, 2018

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf

⁸ Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock, 2016, <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>

⁹ Rivers et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345(19): 1368-1377. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010307>.

Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass in der Studie ATHOS-3, trotz der Limitationen in den ersten 3 Stunden, von einer ausreichend optimierten Vasopressortherapie ausgegangen wird.

Des Weiteren wurden in der Studie ATHOS-3 ca. 99 % der Patientinnen und Patienten mit systemischen Antiinfektiva behandelt. Informationen wie z. B. zu Art und Dosierung der Therapie liegen nicht vor, der pharmazeutische Unternehmer gibt jedoch an, dass es sicher sei, dass alle Patientinnen und Patienten mit einer vermuteten oder gesicherten Sepsis Antibiotika erhielten und in der vorliegenden lebensbedrohlichen Situation davon auszugehen sei, dass alle antibiotischen Therapieoptionen ausgeschöpft wurden und gemäß allgemeiner Praxis eine Therapieanpassung bei Erregernachweis vorgenommen wurde. Da ca. 80 % der Patientinnen und Patienten eine gesicherte Sepsis vorwiesen, wird davon ausgegangen, dass in der Studie eine angemessene Therapie mit Antibiotika zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung durchgeführt wurde.

Insgesamt kann die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Therapie trotz der sich im Studienprotokoll befindlichen Einschränkungen als hinreichend optimierte Standardtherapie angesehen werden und es ist vorliegend von einer adäquaten Versorgung der Patientinnen und Patienten auszugehen.

Unabhängig davon bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studie ATHOS-3 auf den deutschen Versorgungskontext. In der ATHOS-3-Studie waren nur etwa 10 % der Studienteilnehmer aus Europa. Diese europäischen Patientinnen und Patienten unterschieden sich hinsichtlich ihrer Prognose und der eingesetzten Therapie deutlich von den restlichen Patientinnen und Patienten. Neben diesen Aspekten ist zudem unklar, inwieweit die Therapie europäischer Patientinnen und Patienten den deutschen Versorgungskontext abbildet, da auch innerhalb Europas unterschiedliche Therapien zugelassen sind und sich die Standards in der Intensivbehandlung unterscheiden können.

Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3¹⁰

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Bei der Gesamtmortalität zu Tag 28 zeigen sich bei der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Hinsichtlich der Morbidität zeigen sich in der Gesamtpopulation beim Endpunkt „Entlassung aus der Intensivstation“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte „Absetzen der künstlichen Beatmung“ und „Absetzen der Nierenersatztherapie“ liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor.

Absetzen der künstlichen Beatmung

Der Endpunkt „Absetzen der künstlichen Beatmung“ ist definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Ende der künstlichen Beatmung. Im Dossier liegen Auswertungen mit einem Beobachtungszeitraum von 7 Tagen vor. Diese Ergebnisse zeigen, dass nach 7 Tagen jedoch noch ein Großteil der Patientinnen und Patienten künstlich beatmet wurde, sodass der

¹⁰ Die Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 umfasst Patientinnen und Patienten, die als Vortherapie ein oder mehrere Katecholamine und ggf. zusätzlich einen weiteren Vasopressor erhielten und trotzdem hypotensiv sind.

Median bei dieser Auswertung nicht erreicht wurde. Der Beobachtungszeitraum von 7 Tagen ist daher zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Absetzen der Nierenersatztherapie

Der Endpunkt „Absetzen der Nierenersatztherapie“ ist definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Absetzen der Nierenersatztherapie und wurde als Zulassungsaufgabe post hoc ausgewertet. Die vorgelegten Auswertungen berücksichtigen nur Patientinnen und Patienten, die zu Behandlungsbeginn ein akutes Nierenversagen erlitten hatten, welches eine Nierenersatztherapie erforderlich machte. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen jedoch aufgrund der potenziellen Verschlechterung der Organfunktionen grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten unter dem Risiko, während des Studienzeitraums ein akutes Nierenversagen zu entwickeln. Der in die Auswertung eingegangene Anteil der Patientinnen und Patienten ist insgesamt so gering, dass eine Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit Nierenersatztherapie zu Studienbeginn allein keine Aussagen für alle Patientinnen und Patienten in der Studie erlaubt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass nach 7 Tagen jedoch noch ein Großteil der Patientinnen und Patienten eine Nierenersatztherapie benötigte, sodass der Median bei dieser Auswertung nicht erreicht wurde. Der Beobachtungszeitraum von 7 Tagen ist daher zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

MAP (Mean Arterial Pressure = mittlerer arterieller Druck)

Der Endpunkt „MAP-Ansprechrage“ war der primäre Endpunkt in der Studie ATHOS-3 und wird ausschließlich ergänzend dargestellt. Der MAP stellt einen in der Behandlung des Schocks verwendeten klinischen Parameter dar mit dem die Kreislaufstabilisierung kontrolliert werden soll. Das Erreichen und Aufrechterhalten des MAP ist zentral bei der Therapiesteuerung dieser Patientengruppe. Zielwerte können allerdings individuell unterschiedlich sein. Darüber hinaus ist in der vorliegenden akuten Krankheitssituation eine direkte Erhebung einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Symptomatik durchführbar. Daher ist der Endpunkt somit nicht zur Beurteilung des Zusatznutzen heranziehbar.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie ATHOS-3 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die aufgetretenen UEs stark von Ereignissen der Grunderkrankung überlagert, da sich die Grunderkrankung durch das Versagen verschiedener Organe in zahlreichen unterschiedlichen Symptomen äußert und die Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Invention und Ereignissen der Grunderkrankung somit nicht eindeutig möglich ist. Daher werden Ergebnisse zu den Nebenwirkungen, die UEs beinhalten, die auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind, als Mischung aus Symptomatik und Nebenwirkungen interpretiert.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in der Gesamtpopulation hinsichtlich der Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“ sowie im Detail bei den spezifischen UEs „Embolie- und Thromboseereignisse (SUE)“ und „periphere Ischämie (SUE)“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt „Arrhythmien“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Die Ergebnisse der prädefinierten Auswertungen (SMQ¹¹ Herzrhythmusstörungen und SMQ Torsade de pointes/QT-Verlängerung) legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Stattdessen wurde eine Auswertung zu sogenannten kardialen UEs von besonderem Interesse vorgelegt, bei denen jedoch auch akute Myokardinfarkte berücksichtigt wurden, die gemäß der prädefinierten Auswertung über die SMQs nicht zu den Arrhythmien zählen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat im Vergleich zur optimierten Standardtherapie liegen Ergebnisse aus der Studie ATHOS-3 vor. Da das Anwendungsgebiet gemäß Auskunft des BfArM sowohl die Behandlung von Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Katecholaminen als auch jene, die unter einer Therapie mit Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, umfasst, wird die Gesamtpopulation der Studie berücksichtigt. Die Daten der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die zuvor mit mindestens zwei Vasopressoren behandelt wurden, bilden das Anwendungsgebiet für die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat nicht ausreichend ab.

Für die Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität konnte für den Endpunkt „Entlassung aus der Intensivstation“ kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Für die Endpunkte „Absetzen der künstlichen Beatmung“ sowie „Absetzen der Nierenersatztherapie“ lagen keine verwertbaren Daten vor.

In der Kategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau ergeben sich weder Vor- noch Nachteile für Angiotensin-II-Acetat im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Es wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Giapreza“ mit dem Wirkstoff „Angiotensin-II-Acetat“.

Angiotensin-II-Acetat ist zugelassen zur „Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.“

Da das Anwendungsgebiet gemäß Auskunft des BfArM sowohl die Behandlung von Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Katecholaminen als auch jene, die unter einer Therapie mit Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, umfasst, wird die Gesamtpopulation der Studie berücksichtigt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA die optimierte Standardtherapie (insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika) bestimmt.

¹¹ SMQ = Standardisierte MedDRA-Abfrage

Für die Nutzenbewertung wird die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie ATHOS-3 herangezogen, in der Angiotensin-II-Acetat gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer Vasopressortherapie untersucht wird.

Für die Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität konnte für den Endpunkt „Entlassung aus der Intensivstation“ kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Für die Endpunkte „Absetzen der künstlichen Beatmung“ sowie „Absetzen der Nierenersatztherapie“ lagen keine verwertbaren Daten vor.

In der Kategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau ergeben sich weder Vor- noch Nachteile für Angiotensin-II-Acetat im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Es wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die angegebene Spanne von ca. 3 980 bis 37 625 Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet.

Die untere Grenze ergibt sich aus den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt für die Herleitung der Patientenzahlen nur diejenigen Patientinnen und Patienten mit distributivem Schock, die einen Intensivaufenthalt mit einem Monitoring haben und selektiert diese mit dem Operationen- und Prozedurenschlüssel(OPS)-Code 8-932 (Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf mit Messung des Pulmonalarteriendruckes). Insgesamt ist nicht nachvollziehbar, warum diese Einschränkung der Zielpopulation vorgenommen wurde, da die Fachinformation dies nicht vorsieht. Vor diesem Hintergrund wird diese Angabe als eine Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation erachtet. Ohne diese Einschränkung mittels OPS-Code 8-932 ergibt sich eine Obergrenze von 37 625 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, welche als möglicherweise überschätzt angesehen wird.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Giapreza (Wirkstoff: Angiotensin-II-Acetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Angiotensin-II-Acetat soll nur von einer/einem in der Schockbehandlung erfahrenen Ärztin/Arzt durchgeführt werden und ist für die Anwendung als akute Behandlung und im Krankenhaus vorgesehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Da die optimierte Standardtherapie der refraktären Hypotonie mit einem septischen oder anderen distributiven Schock patientenindividuell erfolgt, können vorliegend keine konkreten Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Darüber hinaus erfolgt eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der refraktären Hypotonie mit einem septischen oder anderen distributiven Schock und der zugrundeliegenden Erkrankung sowohl im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels Angiotensin-II-Acetat, als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die Erhaltungsdosis herangezogen. Die Erhaltungsdosis von Angiotensin II Acetat sollte gemäß Fachinformation 40 ng/kg pro Minute nicht überschreiten. Es können niedrige Dosen von bis zu 1,25 ng/kg pro Minute angewendet werden.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Angiotensin-II-Acetat	1 x 48 Stunden	1	2	2
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße:

1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹².

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Angiotensin-II-Acetat	1,25 ng/kg – 40 ng/KG kg/min	0,2772 mg – 8,8704 mg	1 x 2,5 mg – 2 x 2,5 mg	2	2 x 2,5 mg – 4 x 2,5 mg
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Angiotensin-II-Acetat ist in der Lauer-Taxe als Klinikpackung gelistet. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird –abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe – der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuersatzes von 19 % zugrunde gelegt.

Die Kosten für die optimierte Standardtherapie sind patientenindividuell unterschiedlich.

Kosten der Arzneimittel:

Zu bewertendes Arzneimittel		
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten der Einzelpackung (zzgl. Mehrwertsteuer)
Angiotensin-II-Acetat	10 IFK ¹³	1500,-€
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		

¹² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

¹³ Aus dem Gebinde von 10 IFK wird ein Verbrauch von 2 - 4 Packungen angenommen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Februar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 15. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 1 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Angiotensin-II-Acetat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juli 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Angiotensin-II-Acetat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Oktober 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 22. November 2021 statt.

Mit Schreiben vom 23. November 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. Dezember 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 21. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2021 23. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. November 2021 14. Dezember 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
Angiotensin-II-Acetat (Hypotonie)

Vom 6. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. Februar 2022 (BAnz AT 23.02.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Angiotensin-II-Acetat wie folgt ergänzt:**

Angiotensin-II-Acetat

Beschluss vom: 6. Januar 2022

In Kraft getreten am: 6. Januar 2022

BAnz AT 09.03.2022 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2019):

„GIAPREZA ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.“¹⁴

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Januar 2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine optimierte Standardtherapie.

Hinweis: Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat gegenüber der optimierten Standardtherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁵

Erwachsene mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

¹⁴ Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bestätigt, dass es sich beim deutschen Zulassungstext um einen Übersetzungsfehler handelt, sodass für die Nutzenbewertung auf die „und-Verknüpfung“ (analog zum englischen Zulassungstext) abgestellt wird.

¹⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-95) und dem Addendum (A21-147) sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie ATHOS-3: Angiotensin-II-Acetat vs. Placebo (jeweils zusätzlich zu einer Vasopressortherapie)¹⁶

Mortalität

Endpunkt	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^f
	N ^a	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität (Tag 28)	163	n. e. [19,12; n. e.] 75 (46,0)	158	15,50 [10,03; n. e.] 85 (53,8)	HR = 0,78 [0,57; 1,07]; 0,123

¹⁶ Die Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 umfasst Patientinnen und Patienten, die als Vortherapie ein oder mehrere Katecholamine und ggf. zusätzlich einen weiteren Vasopressor erhielten und trotzdem hypotensiv sind.

Morbidität

Endpunkt	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Entlassung aus der Intensivstation	163	16 [14; 20] 72 (44,2)	158	17 [14; 20] 62 (39,2)	HR = 0,99 [0,71; 1,39]; 0,957
Absetzen der künstlichen Beatmung	keine verwertbaren Daten ^b				
Absetzen der Nierenersatztherapie	keine verwertbaren Daten ^c				
MAP-Ansprechrates ^h (ergänzend dargestellt)	163	114 (69,9)	158	37 (23,4)	RR = 2,99 [2,21; 4,03]; < 0,001 AD = 46,5 %

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	163	142 (87,1)	158	145 (91,8)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	163	99 (60,7)	158	106 (67,1)	RR = 0,91 [0,77; 1,07]; 0,258
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					

Endpunkt	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	163	23 (14,1)	158	34 (21,5)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^f
					RR = 0,66 [0,41; 1,06]; 0,085
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ, SUEs)	163	9 (5,5)	158	4 (2,5)	RR = 2,18 [0,69; 6,94]; 0,226
periphere Ischämie (PT, SUEs)	163	5 (3,1)	158	3 (1,9)	RR = 1,62 [0,39; 6,65]; 0,539
Arrhythmien	keine verwertbaren Daten ^e				
<p>a. mITT-Population</p> <p>b. Der Endpunkt ist definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Ende der künstlichen Beatmung und es liegen Auswertungen mit einem Beobachtungszeitraum von 7 Tagen vor. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass nach 7 Tagen jedoch noch ein Großteil der Patientinnen und Patienten künstlich beatmet wurde, sodass der Median bei dieser Auswertung nicht erreicht wurde. Der Beobachtungszeitraum von 7 Tagen ist daher zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Für diesen Endpunkt liegen somit keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>c. Der Endpunkt ist definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Absetzen der Nierenersatztherapie und wurde als Zulassungsaufgabe <i>post hoc</i> ausgewertet. Die vorgelegten Auswertungen berücksichtigen nur Patientinnen und Patienten, die zu Behandlungsbeginn ein akutes Nierenversagen erlitten hatten, welches eine Nierenersatztherapie erforderlich machte. Da dieser Anteil sehr gering ist, erlauben die Daten keine Aussagen für alle Patientinnen und Patienten in der Studie. Darüber hinaus ist der Beobachtungszeitraum von 7 Tagen zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Insgesamt liegen für diesen Endpunkt damit keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>d. Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994)</p> <p>e. Der pU erläutert nicht, welche Ereignisse in diese Auswertung eingehen, somit ist keine Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Intervention und Symptomatik der Grunderkrankung möglich. Die Ergebnisse der prädefinierten Auswertungen (SMQ Herzrhythmusstörungen und SMQ Torsade de pointes/QT-Verlängerung) legt der pU nicht vor. Für den Endpunkt Arrhythmien liegen daher keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>f. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>g. Cox-Proportional-Hazard-Modell und Log-Rank-Test</p> <p>h. Die Ansprechrquote war definiert als Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, deren MAP zum Zeitpunkt 3 Stunden nach Behandlungsbeginn ≥ 75 mmHg betrug oder um ≥ 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) angestiegen war.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MAP = Mittlerer arterieller Druck; mITT = modifizierte Intention to treat; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; pU = pharmazeutischer Unternehmer; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

ca. 3 980 bis 37 625 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Giapreza (Wirkstoff: Angiotensin-II-Acetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Angiotensin-II-Acetat soll von einer/einem in der Schockbehandlung erfahrenen Ärztin/Arzt durchgeführt werden und ist für die Anwendung als akute Behandlung und im Krankenhaus vorgesehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Angiotensin-II-Acetat	3 570 € - 7 140 € ¹⁷
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

¹⁷-Angiotensin-II-Acetat ist in der Lauer-Taxe nur als Klinikpackung gelistet. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zugrunde gelegt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Januar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Angiotensin-II-Acetat
(Hypotonie)**

Vom 6. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. Februar 2022 (BANz AT 23.02.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Angiotensin-II-Acetat wie folgt ergänzt:

Angiotensin-II-Acetat

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2019):

„GIAPREZA ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.“¹

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Januar 2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine optimierte Standardtherapie.

Hinweis: Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat gegenüber der optimierten Standardtherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Erwachsene mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

¹ Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bestätigt, dass es sich beim deutschen Zulassungstext um einen Übersetzungsfehler handelt, sodass für die Nutzenbewertung auf die „und-Verknüpfung“ (analog zum englischen Zulassungstext) abgestellt wird.

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-95) und dem Addendum (A21-147), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie ATHOS-3: Angiotensin-II-Acetat vs. Placebo (jeweils zusätzlich zu einer Vasopressortherapie)³

Mortalität

Endpunkt	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^f
Gesamtmortalität (Tag 28)	163	n. e. [19,12; n. e.] 75 (46,0)	158	15,50 [10,03; n. e.] 85 (53,8)	HR = 0,78 [0,57; 1,07]; 0,123

Morbidität

Endpunkt	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^f
Entlassung aus der Intensivstation	163	16 [14; 20] 72 (44,2)	158	17 [14; 20] 62 (39,2)	HR = 0,99 [0,71; 1,39]; 0,957
Absetzen der künstlichen Beatmung	keine verwertbaren Daten ^b				
Absetzen der Nierenersatztherapie	keine verwertbaren Daten ^c				
MAP-Ansprechrates ^h (ergänzend dargestellt)	163	114 (69,9)	158	37 (23,4)	RR = 2,99 [2,21; 4,03]; < 0,001 AD = 46,5 %

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt wurde nicht erhoben.

³ Die Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 umfasst Patientinnen und Patienten, die als Vortherapie ein oder mehrere Katecholamine und ggf. zusätzlich einen weiteren Vasopressor erhielten und trotzdem hypotensiv sind.



Nebenwirkungen

Endpunkt	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^f
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	163	142 (87,1)	158	145 (91,8)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	163	99 (60,7)	158	106 (67,1)	RR = 0,91 [0,77; 1,07]; 0,258
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	163	23 (14,1)	158	34 (21,5)	RR = 0,66 [0,41; 1,06]; 0,085
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ, SUEs)	163	9 (5,5)	158	4 (2,5)	RR = 2,18 [0,69; 6,94]; 0,226
periphere Ischämie (PT, SUEs)	163	5 (3,1)	158	3 (1,9)	RR = 1,62 [0,39; 6,65]; 0,539
Arrhythmien	keine verwertbaren Daten ^e				

a mITT-Population

b Der Endpunkt ist definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Ende der künstlichen Beatmung und es liegen Auswertungen mit einem Beobachtungszeitraum von 7 Tagen vor. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass nach 7 Tagen jedoch noch ein Großteil der Patientinnen und Patienten künstlich beatmet wurde, sodass der Median bei dieser Auswertung nicht erreicht wurde. Der Beobachtungszeitraum von 7 Tagen ist daher zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Für diesen Endpunkt liegen somit keine verwertbaren Daten vor.

c Der Endpunkt ist definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Absetzen der Nierenersatztherapie und wurde als Zulassungsaufgabe *post hoc* ausgewertet. Die vorgelegten Auswertungen berücksichtigen nur Patientinnen und Patienten, die zu Behandlungsbeginn ein akutes Nierenversagen erlitten hatten, welches eine Nierenersatztherapie erforderlich machte. Da dieser Anteil sehr gering ist, erlauben die Daten keine Aussagen für alle Patientinnen und Patienten in der Studie. Darüber hinaus ist der Beobachtungszeitraum von 7 Tagen zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Insgesamt liegen für diesen Endpunkt damit keine verwertbaren Daten vor.

d Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994)

e Der pU erläutert nicht, welche Ereignisse in diese Auswertung eingehen, somit ist keine Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Intervention und Symptomatik der Grunderkrankung möglich. Die Ergebnisse der prädefinierten Auswertungen (SMQ Herzrhythmusstörungen und SMQ Torsade de pointes/QT-Verlängerung) legt der pU nicht vor. Für den Endpunkt Arrhythmien liegen daher keine verwertbaren Daten vor.

f Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

g Cox-Proportional-Hazard-Modell und Log-Rank-Test

h Die Ansprechrate war definiert als Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, deren MAP zum Zeitpunkt 3 Stunden nach Behandlungsbeginn ≥ 75 mmHg betrug oder um ≥ 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) angestiegen war.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MAP = Mittlerer arterieller Druck; mITT = modifizierte Intention to treat; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; pU = pharmazeutischer Unternehmer; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

ca. 3 980 bis 37 625 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Giapreza (Wirkstoff: Angiotensin-II-Acetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_de.pdf



Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Angiotensin-II-Acetat soll von einer/einem in der Schockbehandlung erfahrenen Ärztin/Arzt durchgeführt werden und ist für die Anwendung als akute Behandlung und im Krankenhaus vorgesehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Angiotensin-II-Acetat	3 570 € – 7 140 € ⁴
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Januar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

⁴ Angiotensin-II-Acetat ist in der Lauer-Taxe nur als Klinikpackung gelistet. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zugrunde gelegt.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Juli 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Angiotensin-II-Acetat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 10. Dezember 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Angiotensin-II-Acetat (Hypotonie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Angiotensin-II-Acetat
- **Handelsname:** Giapreza
- **Therapeutisches Gebiet:** Hypotonie (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** PAION Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Januar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-07-15-D-711)

Modul 1

(pdf 379,60 kB)

Modul 2

(pdf 543,47 kB)

Modul 3

(pdf 1,68 MB)

Modul 4

(pdf 5,07 MB)

Modul 4 Anhang

(pdf 2,14 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/718/>

15.10.2021 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 3,24 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Angiotensin II (GIAPREZA)

GIAPREZA ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine optimierte Standardtherapie.

Hinweis: Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst.

Stand der Information: Februar 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.10.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 846,45 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2021
 - Mündliche Anhörung: 22.11.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.11.2021 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 05.11.2021 elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Angiotensin-II-Acetat - 2021-07-15-D-711*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 22.11.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.11.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Januar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. November 2021 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Angiotensin-II-Acetat**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
PAION Deutschland GmbH	05.11.2021
Prof. Dr. Leopold Eberhart, MA Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin Philipps-Universität Marburg	05.11.2021
Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock Westfälische Wilhelms-Universität Münster	07.11.2021
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	05.11.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
PAION Deutschland GmbH						
Herr Dr. Drews	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Nardi-Hiebl	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Schnorpfeil	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Prof. Dr. Zarbock	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Prof. Dr. Leopold Eberhart, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Philipps-Universität Marburg						
Prof. Dr. Eberhart	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der PAION Deutschland GmbH

Datum	05.11.2021
Stellungnahme zu	Angiotensin-II-Acetat/Giapreza®
Stellungnahme von	PAION Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stellungnahme adressiert Aspekte aus der Nutzenbewertung von Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®), die aus Sicht von PAION durch den G-BA in seiner finalen Entscheidung berücksichtigt werden sollten. Dabei ist von entscheidender Bedeutung, dass die deutsche Fachinformation einen Übersetzungsfehler aufweist, so dass eine entscheidende Abweichung zur originalen englischen Zulassung vorliegt, die Auswirkungen auf die Zielpopulation hat. Während die originale Zulassung mindestens den Einsatz von zwei Vasopressoren inklusive Katecholaminen vor dem Einsatz von Angiotensin-II vorsieht, kommt in der deutschen Übersetzung zum Ausdruck, dass die Patienten nur gegenüber mindestens einem Vasopressor refraktär sein müssen. Die eigentliche Zulassung bezieht sich somit auf die im Dossier dargestellte Teilpopulation, während in der Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie betrachtet worden ist. Die Nutzenbewertung auf der Basis der deutschen Fachinformation geht folglich von einem nicht korrekten Anwendungsgebiet aus.</p> <p>Zu den folgenden Punkten wird im allgemeinen Teil ausführlich Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none">I. AllgemeinesII. Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Eignung der Teilpopulation	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>III. Patientenrelevanz des primären Endpunktes MAP-Ansprechrage</p> <p>IV. Weitere patientenrelevante Mortalität- und Morbiditätsendpunkte</p> <p>V. Übertragbarkeit der Studie ATHOS-3</p> <p>VI. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation</p> <p>I. Allgemeines</p> <p>Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®) ist indiziert für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben [1]. Der Wirkstoff Angiotensin-II-Acetat der PAION Deutschland GmbH hat am 23.08.2019 die Zulassung der European Medicines Agency (EMA) erhalten. Es handelt sich aktuell um die einzige zugelassene Therapie in diesem Anwendungsgebiet.</p> <p>Bei der Katecholamin-refraktären Hypotonie bzw. Schock handelt es sich um eine akut lebensbedrohliche Notfallsituation. In der Intensivmedizin zählt sie zu den Erkrankungen mit der höchsten Sterblichkeitsrate. Demnach besteht ein hoher ungedeckter Bedarf für diese Patientenpopulation.</p> <p>Angiotensin-II nimmt als Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), eine zentrale Schlüsselrolle in der Aufrechterhaltung</p>	<p><i>Relevante Population für die Nutzenbewertung</i></p> <p>Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung und Nutzenbewertung lag ein Übersetzungsfehler der deutschen Fachinformation vor. Der deutsche Text der Fachinformation „GIAPREZA ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben (siehe Abschnitt 5.1).“ weicht von der ursprünglichen Formulierung im englischen Zulassungstext ab: „GIAPREZA is indicated for the treatment of refractory hypotension in adults with septic or other distributive shock who remain hypotensive despite adequate volume restitution and application of catecholamines and other available vasopressor therapies (see section 5.1)“.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts des Körpers und der Stabilisierung des Blutdrucks ein. Es wirkt direkt auf die Gefäßwand, wodurch die Bindung an den G-Protein-gekoppelten Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 auf den glatten Gefäßmuskelzellen vermittelt wird. Es kommt zu einer erhöhten Freisetzung von Aldosteron und durch die Ca²⁺/Calmodulin-abhängige Phosphorylierung von Myosin wird eine Kontraktion des glatten Muskels verursacht. Demzufolge bewirkt Angiotensin-II eine Erhöhung des Blutdrucks durch Gefäßverengung und eignet sich daher für die Behandlung des refraktären distributiven Schocks, bei dem die Blutdruckeinstellung ein zentraler Zielparameter der Behandlung ist. Dabei wirkt Angiotensin-II auf eine Vielzahl von Zielorganen und Geweben und erweitert somit das Wirkspektrum zur Vasokonstriktion im Vergleich zu Norepinephrin und Vasopressin, die gemäß Leitlinien aktuell als Vasopressoren der ersten und zweiten Wahl eingesetzt werden.</p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde basierend auf dem Beratungsgespräch mit dem G-BA und entsprechend der für die Zulassung maßgeblichen englischsprachigen Fachinformation eine Teilpopulation aus der ATHOS-3-Studie betrachtet, die die Patienten mit optimierter Standardtherapie adäquat abbildet [1]. Diese Patienten erhielten eine Volumentherapie und wurden mit einem Katecholamin sowie mindestens einem weiteren Vasopressor behandelt. Damit folgt der pharmazeutische Unternehmer den Vorgaben des G-BA und der</p>	<p>Auf Nachfrage bei der deutschen Zulassungsbehörde Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde dieser Übersetzungsfehler bestätigt, sodass für die Nutzenbewertung auf die „und-Verknüpfung“ (analog zum englischen Zulassungstext) abgestellt wird. Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung lag noch keine geänderte deutsche Fachinformation vor; eine Anpassung wird nach Auskunft des BfArM zeitnah erfolgen.</p> <p>Darüber hinaus wurde das BfArM aufgrund der Diskussion aus der mündlichen Anhörung zu der zugelassenen Indikation angefragt. Dabei bestätigte das BfArM, dass die Indikation sowohl die Behandlungssituation „zusätzlich zu Katecholaminen“ („Second-Line“) als auch Patienten, die unter einer Therapie mit Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv („Third-Line“) bleiben, umfasst.</p> <p>Die Interpretation der Indikationsformulierung seitens des BfArM ergebe sich anhand der Ausführungen der Fachinformation sowie des EPAR¹⁸.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist für die Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 relevant. Diese Gesamtpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, die als Vortherapie ein oder mehrere Katecholamine und ggf. zusätzlich einen weiteren Vasopressor erhielten. Ein Großteil (etwa 70 %) der Patientinnen und Patienten in der Studie wiesen mindestens zwei Vasopressoren als Vortherapie auf.</p>

¹⁸ siehe Ausführungen im EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giapreza-epar-public-assessment-report_en.pdf auf Seite 82: „Therefore, the indication can be interpreted as a second line therapy, in addition to catecholamines, or third line therapy in addition to catecholamines and other available vasopressor therapies, which is consistent with the data generated by the company, [...]“

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>maßgeblichen englischsprachigen Fachinformation, die die Basis der Zulassung ist [1].</p> <p>Die Teilpopulation, die für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen wurde, leitet sich aus der zulassungsbegründeten ATHOS-3-Studie (LJ501-CRH01) ab. Es handelt sich um eine internationale, randomisierte, Placebo kontrollierte Doppelblindstudie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®) bei Patienten mit septischem oder anderem distributiven Schock, die trotz Volumensubstitution und der Gabe von Vasopressoren hypotensiv bleiben [2].</p> <p>Das IQWiG hat geprüft, ob Angiotensin-II-Acetat für das zugelassene Anwendungsgebiet einen Nutzen- und Zusatznutzen aufweist. PAION vertritt die Auffassung, dass die vorgelegten Daten aus der Teilpopulation, deren Vergleichsarm mit der optimierten Standardtherapie behandelt wurden, geeignet sind, um den Nutzen- und Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat in der Behandlung von diesen, sich in einer akut lebensbedrohlichen Situation befindlichen Patienten, zu zeigen.</p> <p>Angiotensin-II bietet für Patienten, die einen refraktären septischen oder anderen distributiven Schock erleiden, eine effektive und innovative Behandlungsstrategie. Zudem gibt es für diese Patientenpopulation derzeit keine Behandlungsalternative. Innerhalb weniger Minuten stabilisiert Angiotensin-II den Blutdruck und senkt signifikant die Mortalität. Dies bedeutet in der Intensivmedizin einen entscheidenden Fortschritt für diese Patienten.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl die Ergebnisse der Gesamtpopulation als auch einer Teilpopulation der Studie ATHOS-3 vor, welche nur jene Patientinnen und Patienten umfasst, die zuvor mit mindestens zwei Vasopressoren behandelt wurden, da diese Teilpopulation aus seiner Sicht der zulassungsrelevanten Population entspreche. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich die Ergebnisse der Teilpopulation heran. Diese Teilpopulation wurde im Nachgang zur mündlichen Anhörung in einem Addendum durch das IQWiG ausgewertet.</p> <p>Aufgrund der Klarstellung des BfArM ist davon auszugehen, dass die vorgelegte Teilpopulation nicht dem gesamten zugelassenen Anwendungsgebiet von Angiotensin-II-Acetat entspricht und somit die Daten der Teilpopulation nicht ausreichend sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat. In Konsequenz wird vorliegend die Gesamtpopulation herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>II. Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Eignung der Teilpopulation</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung zu Angiotensin-II wird geschlussfolgert, dass das Vorgehen bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sachgerecht sei. Aus diesem Grund wird die von PAION gebildete Teilpopulation aus der ATHOS-3 Studie für eine Bewertung des Zusatznutzens in der zugelassenen Indikation „Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben“ nicht herangezogen. Es wird zwar angemerkt, dass gemäß der deutschen S3-Leitlinie Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit Noradrenalin nicht ansprechen, mit einem zweiten Vasopressor behandelt werden können, jedoch könne die Prüferin bzw. der Prüfer in einer akuten und lebensbedrohlichen Notfallsituation patientenindividuell auch andere Therapiestrategien bzw. Therapien einsetzen. Zudem fänden sich in den Leitlinien keine Empfehlungen, ab welcher Noradrenalinindosis ein zweiter Vasopressor hinzugegeben werden sollte.</p> <p>Aus Sicht von PAION ist die Behandlung mit Katecholaminen und mindestens einem weiteren Vasopressor, was einer Therapie mit mindestens zwei Vasopressoren entspricht, als optimierte</p>	<p><i>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine optimierte Standardtherapie festgelegt, von der insbesondere die Flüssigkeitstherapie, die Therapie mit Vasopressoren und die Therapie mit Antibiotika umfasst sind. Insgesamt kann die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Therapie als hinreichend optimierte Standardtherapie angesehen werden.</p> <p>Hinsichtlich der Flüssigkeitstherapie war für den Einschluss in die Studie ATHOS-3 Voraussetzung, dass alle Patientinnen und Patienten vor Beginn der Vasopressortherapie eine Flüssigkeitstherapie mit mindestens 25 ml/kg einer Kristalloid- oder Kolloidlösung erhalten hatten und gemäß Prüferin bzw. Prüfer eine adäquate Volumensubstitution vorlag. Nach der initialen Flüssigkeitstherapie sollte nach Möglichkeit auf eine weitere Flüssigkeitsgabe verzichtet werden, jedoch war die Gabe von bis zu 750 ml Flüssigkeit während der ersten 3 Behandlungsstunden erlaubt. Auch der Einsatz von Kolloiden und Kristalloiden in der Studie ATHOS-3 ist sachgerecht da in den Leitlinien^{19,20} zwar nur der Einsatz von Kristalloiden empfohlen wird; diese Empfehlung jedoch lediglich darauf beruht, dass Kolloide mit höheren Kosten verbunden sind. Auch wenn in der Studie eine initiale Flüssigkeitstherapie mit mindestens 25 ml/kg anstatt der in den Leitlinien empfohlenen mindestens 30 ml/kg eingesetzt wurde, lag der zentralvenöse Druck (CVP) bei den Patientinnen und Patienten zu Behandlungsbeginn bei etwa 13 mmHg</p>

¹⁹ S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge, 2018 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S3_Sepsis-Prävention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf

²⁰ Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock, 2016, <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Standardtherapie von Patientinnen und Patienten mit einer Katecholamin-refraktären Hypotonie bzw. Schock zu bewerten. Dies ist auch aus der englischsprachigen Fachinformation, die maßgeblich für die Zulassung ist abzuleiten [1]:</p> <p>„GIAPREZA is indicated for the treatment of refractory hypotension in adults with septic or other distributive shock who remain hypotensive despite adequate volume restitution and application of catecholamines and other available vasopressor therapies.“ [1]</p> <p>Bei der deutschsprachigen Fachinformation kam es zu einem Fehler bei der Übersetzung aus der für die Zulassung maßgeblichen englischsprachigen Fachinformation. Dies führt dazu, dass sich das Anwendungsgebiet in der deutschsprachigen gegenüber der englischsprachigen Fachinformation unterscheidet. Der Fehler fiel erst im Zuge dieser Nutzenbewertung auf. Der Wortlaut der deutschsprachigen Fachinformation ist:</p> <p>„GIAPREZA ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.“[3]</p> <p>Anstatt wie in der englischsprachigen Fachinformation angegeben, dass Angiotensin-II bei Patienten, die trotz der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren Vasopressoren hypotensiv bleiben eingesetzt wird, steht in der deutschsprachigen Fachinformation, dass die Anwendung für Patienten vorgesehen ist, die</p>	<p>und damit etwas über dem Ziel von 8–12 mmHg²¹, das bei der sogenannten „early goal-directed therapy“ empfohlen wird. Insgesamt wird daher die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Flüssigkeitstherapie als angemessen bewertet.</p> <p>Nach der Flüssigkeitstherapie erhielten die Patientinnen und Patienten in der Studie eine Vasopressortherapie, die 6 bis 48 Stunden vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation angepasst wurde, um einen Ziel-MAP von möglichst ≥ 65 mmHg zu erreichen. Fast alle Patientinnen und Patienten erhielten dabei Noradrenalin, ca. 51 % zudem einen weiteren Vasopressor und etwa 20 % erhielten mehr als zwei Vasopressoren. Zu Behandlungsbeginn lag der MAP durchschnittlich bei 66 mmHg. Ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation sollten für 3 Stunden keine Änderungen an der Vasopressordosis mehr vorgenommen werden, jedoch war eine Anpassung möglich, wenn der Patient bzw. die Patientin trotz Anpassung der Studienmedikation hypotensiv blieb ($\text{MAP} \leq 59$ mmHg) oder hypertensiv wurde ($\text{MAP} \geq 85$ mmHg). Außerdem war eine Dosiserhöhung der Vasopressortherapie jederzeit nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers möglich.</p> <p>Die durchschnittliche MAP-Werte stiegen sowohl im Angiotensin- als auch im Placebo-Arm während der ersten 3 Stunden der Behandlung an. Darüber hinaus gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass in dem Zeitraum der ersten 3 Stunden bei 47 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm Anpassungen in der Vasopressortherapie vorgenommen wurden. Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass in der Studie</p>

²¹ Rivers et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345(19): 1368-1377. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010307>.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>trotz der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren Vassopressoren hypotensiv bleiben.</p> <p>Demnach wären für die Behandlung mit Angiotensin auch Patienten eingeschlossen, die nur mit Katecholaminen behandelt wurden. Das Anwendungsgebiet von Angiotensin-II umfasst jedoch Patienten mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz der Gabe von Katecholaminen und anderen verfügbaren Vasopressoren hypotensiv bleiben. Dies ist aus der englischsprachigen Fachinformation ersichtlich, so dass die von PAION aus der ATHOS-3-Studie gebildete Teilpopulation dem Anwendungsgebiet von Angiotensin-II entspricht. Diese umfasst refraktäre Patienten, die mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt wurden und trotzdem hypotensiv sind.</p> <p>Die Änderung in der deutschsprachigen Fachinformation ist eingeleitet.</p> <p>Auch in dem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss, welches am 28.02.2019 unter der Beratungsanforderung 2018-B-274 u.a. zum Thema „Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Giapreza® stattgefunden hat, wurde folgende zVT bestimmt [4]:</p> <p>„Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Hypotonie bei Erwachsenen mit septischem oder anderem distributivem Schock, die trotz adäquater Flüssigkeitstherapie, Gabe von Katecholaminen und anderen verfügbaren Vasopressoren hypotensiv bleiben, ist:</p> <p>Eine optimierte Standardtherapie.“</p> <p>Damit geht aus Sicht von PAION eindeutig hervor, dass die optimierte Standardtherapie aus Volumensubstitution, der Gabe von</p>	<p>ATHOS-3, trotz der Limitationen in den ersten 3 Stunden, von einer ausreichend optimierten Vasopressortherapie ausgegangen wird.</p> <p>Des Weiteren wurden in der Studie ATHOS-3 ca. 99 % der Patientinnen und Patienten mit systemischen Antiinfektiva behandelt. Informationen wie z. B. zu Art und Dosierung der Therapie liegen nicht vor, der pharmazeutische Unternehmer gibt jedoch an, dass es sicher sei, dass alle Patientinnen und Patienten mit einer vermuteten oder gesicherten Sepsis Antibiotika erhielten und in der vorliegenden lebensbedrohlichen Situation davon auszugehen sei, dass alle antibiotischen Therapieoptionen ausgeschöpft wurden und gemäß allgemeiner Praxis eine Therapieanpassung bei Erregernachweis vorgenommen wurde. Da ca. 80 % der Patientinnen und Patienten eine gesicherte Sepsis vorwiesen, wird davon ausgegangen, dass in der Studie eine angemessene Therapie mit Antibiotika zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung durchgeführt wurde.</p> <p>Insgesamt kann die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Therapie trotz der sich im Studienprotokoll befindlichen Einschränkungen als hinreichend optimierte Standardtherapie angesehen werden und es ist vorliegend von einer adäquaten Versorgung der Patientinnen und Patienten auszugehen.</p> <p>Unabhängig davon bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studie ATHOS-3 auf den deutschen Versorgungskontext. In der ATHOS-3-Studie waren nur etwa 10 % der Studienteilnehmer aus Europa. Diese europäischen Patientinnen und Patienten unterschieden sich hinsichtlich ihrer Prognose und der eingesetzten Therapie deutlich von den restlichen Patientinnen und Patienten. Neben diesen Aspekten ist zudem unklar, inwieweit die Therapie europäischer Patientinnen und Patienten den deutschen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Katecholaminen und mindestens einem weiteren Vasopressor, sowie falls angezeigt einer antimikrobiellen Therapie, besteht. Demzufolge hat PAION für den Nachweis des Zusatznutzens eine Teilpopulation aus der ATHOS-3 Studie herangezogen, die mit Katecholaminen und mindestens einem weiteren Vasopressor behandelt wurde. Diese Teilpopulation umfasst somit Patienten, die unter einer optimierten Standardtherapie refraktär sind. Damit folgt der pharmazeutische Unternehmer den Angaben aus der englischsprachigen, für die Zulassung maßgeblichen, Fachinformation sowie den Vorgaben des G-BA. Die Gesamtpopulation, die in der Nutzenbewertung betrachtet worden ist, umfasst hingegen auch Patienten, die ausschließlich mit Katecholaminen behandelt worden sind, ohne Zugabe eines weiteren Vasopressors, wie im zugelassenen Anwendungsgebiet gefordert. Aus Sicht von PAION wäre es adäquat, die Nutzenbewertung auf Basis der zulassungskonformen Teilpopulation vorzunehmen.</p> <p>III. Patientenrelevanz des primären Endpunktes MAP-Ansprechrates</p> <p><u>Der MAP als eigenständiger und patientenrelevanter Endpunkt</u></p> <p>Der Endpunkt „MAP-Ansprechrates“ wird in der Nutzenbewertung seitens des IQWiG nicht für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen, da sich aus einer Änderung des MAP keine direkte Patientenrelevanz ergäbe. Des Weiteren sei eine direkte Erhebung einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Symptomatik in der vorliegenden akuten Krankheitssituation erforderlich und durchführbar.</p>	<p>Versorgungskontext abbildet, da auch innerhalb Europas unterschiedliche Therapien zugelassen sind und sich die Standards in der Intensivbehandlung unterscheiden können.</p> <p><i>MAP (Mean Arterial Pressure = mittlerer arterieller Druck)</i></p> <p>Der Endpunkt „MAP-Ansprechrates“ war der primäre Endpunkt in der Studie ATHOS-3 und wird ausschließlich ergänzend dargestellt. Der MAP stellt einen in der Behandlung des Schocks verwendeten klinischen Parameter dar mit dem die Kreislaufstabilisierung kontrolliert werden soll. Das Erreichen und Aufrechterhalten des MAP ist zentral bei der Therapiesteuerung dieser Patientengruppe. Zielwerte können allerdings individuell unterschiedlich sein. Darüber hinaus ist in der vorliegenden akuten Krankheitssituation eine direkte Erhebung einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Symptomatik durchführbar. Daher ist</p>

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ansprechrate bezogen auf den MAP (ohne Erhöhung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis) zum Zeitpunkt drei Stunden nach Behandlungsbeginn war in der ATHOS-3-Studie bei den Patienten der LJPC-501- Gruppe etwa dreimal so hoch wie bei den Patienten der Placebogruppe (66,7 % vs. 22,6 %). Es konnte gegenüber der Vergleichstherapie ein hochsignifikanter Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 (OR 7,10 [95 % KI 3,84, 13,1]; $p=4.07 \times 10^{-10}$) gezeigt werden [5].</p> <p>Der primäre Endpunkt „Ansprechrate (MAP-Responder) nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate“ stellt aus Sicht von PAION einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da bei Patienten mit schockbedingter Hypotonie eine rasche Stabilisierung des mittleren arteriellen Drucks auf mindestens 65 mmHg eines der Kernziele der Therapie darstellt [6, 7]. Der MAP ist patientenrelevant, da sich die akute intensivmedizinische Therapie maßgeblich am MAP orientiert. Andere patientenrelevante Parameter stehen in dieser Notfallsituation nicht zur Verfügung. Für die Funktion der einzelnen Organsysteme ist die Aufrechterhaltung eines arteriovenösen Druckgradienten essenziell. Der Druckgradient ist für die Sicherstellung des Blutflusses durch ein Organsystem verantwortlich sowie für deren Versorgung [8].</p> <p>Der Zielwert von 65 mmHg findet sich ebenfalls in der aktuellen Version der deutschen Sepsis-Leitlinie wieder [6]. Damit wird deutlich, wie wichtig das Erreichen und Aufrechterhalten des MAP für den Patienten ist und dass der MAP den handlungsleitenden Parameter für die Intensivmediziner in dieser Patientenpopulation darstellt. Die Behandlung mit Angiotensin-II führt dazu, dass die Mehrheit der Patienten den Zielblutdruck bereits nach wenigen Minuten erreichen. Dies ermöglicht dem Intensivmediziner weitere Schritte einzuleiten</p>	<p>der Endpunkt somit nicht zur Beurteilung des Zusatznutzen heranziehbar.</p>

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und die Therapie anzupassen, da er innerhalb kürzester Zeit weiß, ob der Patient auf die Therapie anspricht.</p> <p><u>Mortalität bei Hypotonie erhöht</u></p> <p>Die Sterblichkeit ist bereits nach kurzen hypotonen Phasen erheblich erhöht. Dies ist abhängig davon, wie niedrig der MAP ist [9, 10]. Um Organschädigungen durch eine verminderte Durchblutung zu verhindern oder abzuschwächen ist eine möglichst rasche hämodynamische Stabilisierung notwendig.</p> <p>Der Zusammenhang zwischen dem MAP und der Krankenhaussterblichkeit wurde in Studien belegt. Zudem ist der MAP entscheidend für die Prognose der Patienten [9, 10]. In einer retrospektiven Analyse von Maheshwari et al. bei 8.782 Intensivpatienten wurde gezeigt, dass bei Patienten mit septischem Schock der MAP, wenn immer möglich über 65 mmHg gehalten werden sollte und dass eine Hypotonie prognostisch sehr ungünstig ist. Die Sterblichkeitsrate war umso größer je niedriger der MAP war.</p> <p>Ein weiterer Faktor, der ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität darstellt, ist die Katecholamindosis [10]. Das Erreichen des MAP Zielwerts und keine Erhöhung der konventionellen Vasopressoren sind beides Risikofaktoren, die durch den primären Endpunkt der ATHOS-3-Studie abgebildet werden.</p> <p>Zusammenfassend wird der MAP (nach 3 Stunden) als patientenrelevanten Endpunkt für die Morbidität eingestuft, da das Erreichen und Aufrechterhalten des MAP den Hauptorientierungswert bei der Behandlung der Patientinnen und Patienten darstellt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IV. Weitere patientenrelevante Mortalitäts- und Morbiditätspunkte</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde nur ein Teil der Morbiditätspunkte berücksichtigt und auch nur für die Gesamtpopulation. Wie oben beschrieben ist aus Sicht von PAION die Teilpopulation für die Nutzenbewertung relevant, da bei dieser Patientenpopulation die optimierte Standardtherapie von Katecholamin-refraktärer Hypotonie adäquat umgesetzt wurde. Diese besteht aus der Gabe von mindestens 2 Vasopressoren (Katecholamin plus mindestens ein weiterer Vasopressor).</p> <p><u>Endpunkt „Absetzen der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen“</u></p> <p>Der Endpunkt „Absetzen der Nierenersatztherapie“ wurde als patientenrelevant angesehen, aber aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer von 7 Tagen nicht in Bewertung miteinbezogen. Zudem wird darauf hingewiesen, dass der Anteil an Patienten, die zu Studienbeginn eine Nierenersatztherapie erhielten, zu gering sei, um Aussagen für alle Patienten machen zu können.</p> <p>Aus Sicht von PAION ist der Zeitraum von 7 Tagen als auch die Anzahl an Patienten ausreichend, um zu zeigen, dass in der Angiotensin-II-Gruppe Patienten, die an akutem Nierenversagen leiden, die Nierenersatztherapie früher absetzen können, als es bei den Patienten der Placebo-Gruppe der Fall war. Es handelt es sich um eine Time-To-Event-Analyse, mit der gezeigt werden kann, dass sich nach 7 Tagen bei</p>	<p>Ausführungen zur relevanten Population für die Nutzenbewertung siehe „<i>Relevante Population für die Nutzenbewertung</i>“, Seite 40ff.</p> <p><i>Absetzen der Nierenersatztherapie</i></p> <p>Der Endpunkt „Absetzen der Nierenersatztherapie“ ist definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Absetzen der Nierenersatztherapie und wurde als Zulassungsaufgabe post hoc ausgewertet. Die vorgelegten Auswertungen berücksichtigen nur Patientinnen und Patienten, die zu Behandlungsbeginn ein akutes Nierenversagen erlitten hatten, welches eine Nierenersatztherapie erforderlich machte. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen jedoch aufgrund der potenziellen Verschlechterung der Organfunktionen grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten unter dem Risiko, während des Studienzeitraums ein akutes Nierenversagen zu entwickeln. Der in die Auswertung eingegangene Anteil der Patientinnen und Patienten ist insgesamt so gering, dass eine Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit Nierenersatztherapie zu Studienbeginn allein keine Aussagen für alle Patientinnen und Patienten in der Studie erlaubt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mehr mit Angiotensin-II behandelten Patienten die Nierenleistung soweit stabilisiert hat, dass die Patienten nicht mehr dialysepflichtig sind. Aus diesem Grund ist der Beobachtungszeitraum von 7 Tagen als adäquat zu bewerten, da er die Verbesserung unter der Behandlung mit Angiotensin-II verdeutlicht und den Nutzen für Patienten mit akutem Nierenversagen aufzeigt.</p> <p><u>Endpunkte: „SUEs, Abbruch wegen UEs und unspezifische UEs“</u></p> <p>Bei den Endpunkten „SUEs, Abbruch wegen UEs und unspezifische UEs“ wird seitens des IQWiG darauf hingewiesen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die aufgetretenen UEs stark von Ereignissen der Grunderkrankung überlagert seien. Auch die Auswertungen von PAION unter Ausschluss von Ereignissen der Standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) toxisch-septischer Schockzustände würde keine isolierte Betrachtung der UEs erlauben.</p> <p>Es handelt sich bei dem septischen und distributiven Schock um eine schwerwiegende Erkrankung, die mit einer Vielzahl von unerwünschten Ereignissen verbunden ist. Aus diesem Grund wurde für die relevante Teilpopulation Auswertungen unter Ausschluss von Ereignissen der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) toxisch-septischer Schockzustände vorgenommen. Zudem liegt ein Vergleich zwischen Placebo und dem Studienmedikament vor und die Teilnehmer wurden</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass nach 7 Tagen jedoch noch ein Großteil der Patientinnen und Patienten eine Nierenersatztherapie benötigte, sodass der Median bei dieser Auswertung nicht erreicht wurde. Der Beobachtungszeitraum von 7 Tagen ist daher zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die aufgetretenen UEs stark von Ereignissen der Grunderkrankung überlagert, da sich die Grunderkrankung durch das Versagen verschiedener Organe in zahlreichen unterschiedlichen Symptomen äußert und die Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Invention und Ereignissen der Grunderkrankung somit nicht eindeutig möglich ist. Daher werden Ergebnisse zu den Nebenwirkungen, die UEs beinhalten, die auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind, als Mischung aus Symptomatik und Nebenwirkungen interpretiert.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in der Gesamtpopulation hinsichtlich der Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“ sowie im Detail bei den spezifischen UEs „Embolie- und Thromboseereignisse (SUE)“ und „periphere Ischämie (SUE)“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt „Arrhythmien“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Die Ergebnisse der prädefinierten Auswertungen (SMQ²² Herzrhythmus-</p>

²² SMQ = Standardisierte MedDRA-Abfrage

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1:1 randomisiert. Aufgrund dieser Voraussetzungen ist es möglich, UEs, die auf das Studienmedikament zurückzuführen sind, zu identifizieren. Eine Reduktion der UEs bei Patienten, die einen refraktären septischen oder anderen distributiven Schock erleiden, stellt in der Angiotensin-II-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe einen patientenrelevanten Vorteil dar. Entsprechend den Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-verordnung ist die „Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ mit einem geringeren Schaden durch die Behandlung gleichzusetzen [11]. Aus diesem Grund sind die Vorteile, die mit der Behandlung mit Angiotensin-II hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen zu verzeichnen sind, als patientenrelevant zu bewerten.</p> <p>Nachfolgend sind die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation und für die aus Sicht von PAION patientenrelevanten Endpunkte dargestellt (Tabelle 1).</p> <p>Mortalität</p> <p>Die Primäranalyse zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber Placebo (HR 0,697 [95 % KI 0,489, 0,992], p=0,0441; mITT). Das mediane Überleben wurde innerhalb von 28 Tagen bei den Patienten in der Placebogruppe bereits nach 11,24 Tagen (95 % KI 6,04, 20,51) erreicht, während die Patienten der Angiotensin-II-Gruppe das mediane Überleben zum Zeitpunkt 28 Tage nicht erreichen (Abbildung 1) [5].</p>	<p>störungen und SMQ Torsade de pointes/QT-Verlängerung) legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Stattdessen wurde eine Auswertung zu sogenannten kardialen UEs von besonderem Interesse vorgelegt, bei denen jedoch auch akute Myokardinfarkte berücksichtigt wurden, die gemäß der prädefinierten Auswertung über die SMQs nicht zu den Arrhythmien zählen.</p> <p>Ausführungen zur relevanten Population für die Nutzenbewertung siehe „<i>Relevante Population für die Nutzenbewertung</i>“, Seite 40ff.</p>

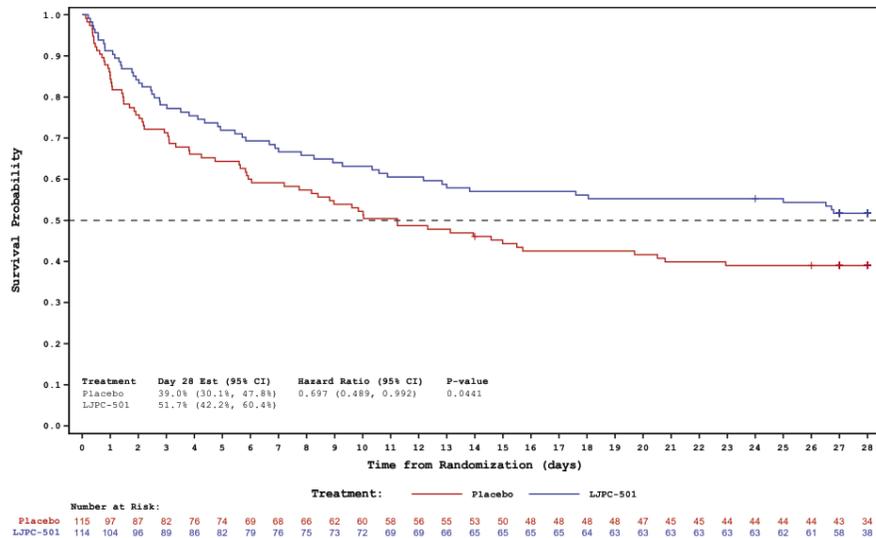


Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), Est: Effektschätzer, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Betrachtet man die Patienten, die auf die Therapie mit Angiotensin-II durch einen erhöhten MAP angesprochen haben (Responder), ist die Mortalität mit 69,2 % in der Placebogruppe signifikant höher als bei den Patienten der Angiotensin-II-Gruppe, die eine deutlich geringere Sterblichkeit von 35,5 % aufweisen (HR 0,38 [95 % KI 0,21, 0,68]; p=0,0009) (Abbildung 2) [5].

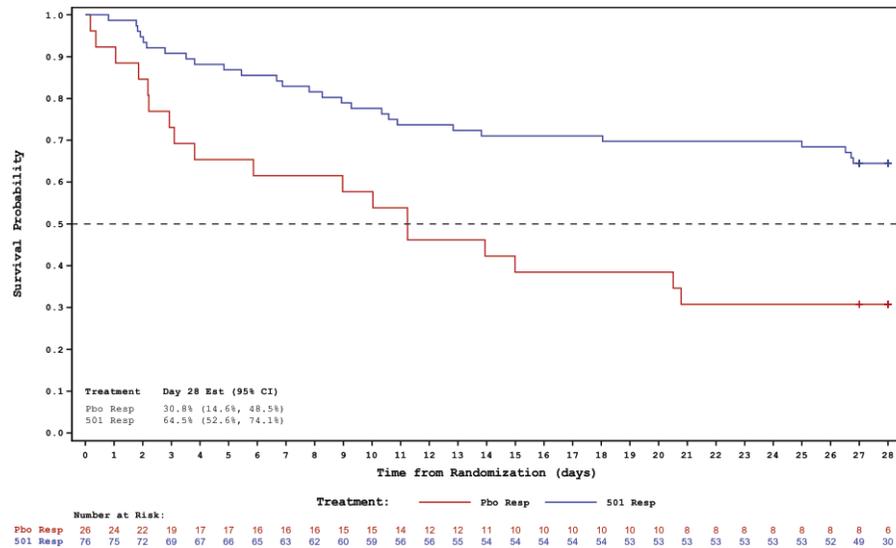


Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt 28-Tage-Überleben bei Patienten, die auf die dreistündige Infusion der Prüfpräparate angesprochen haben (MAP-Responder, mITT)

Responder waren als Anteil Patienten definiert, deren MAP nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate mindestens 75 mmHg erreicht hatte oder um mindestens 10 mmHg angestiegen war, ohne dass gleichzeitig die Dosis der konventionellen Vasopressoren erhöht werden musste

501: LJPC-501 (Giapreza®), CI: Konfidenzintervall (confidence interval), Est: Effektschätzer (estimate), MAP: Mittlerer, arterieller Druck (mean arterial pressure), mmHg. Millimeter Quecksilbersäule (millimetre mercury column), Pbo: Placebo, Resp: Responder

Zusätzlich zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit akutem Nierenversagen ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben bis zum Tag 28 (HR 0,46 [0,25, 0,85], $p=0,0103$) [5].

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf Basis der Ergebnisse der ATHOS-3-Studie ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität bei dem Endpunkt 28-Tage-Gesamtüberleben ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Betrachtet man die Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben (Responder) und die Patienten, die an akutem Nierenversagen leiden, zeigt sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie. Das Ausmaß ist gemäß der Schwellenwerte des IQWiGs als erheblich zu bewerten und unterstreicht die Ergebnisse, die in der Gesamtpopulation zu verzeichnen sind.</p> <p>Morbidität</p> <p>Bei der Betrachtung des primären Endpunktes „MAP-Ansprechrates“ zeigt sich ein erheblicher Vorteil von Angiotensin-II gegenüber der Standardtherapie. Während in der Angiotensin-II-Gruppe 66,7 % den Ziel-MAP erreichten, war dies nur bei 22,6 % der Patienten in der Placebo-Gruppe der Fall. Die Primäranalyse (mITT) zeigt einen hochsignifikanten Unterschied zum Vorteil von Angiotensin-II gegenüber der Standardtherapie (OR 7,10 [95% KI 3,84, 13,1]; $p=4.07 \times 10^{-10}$) [5]. Auf Basis dieser Ergebnisse des patientenrelevanten Morbiditätsendpunktes MAP-Ansprechrates lässt sich ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. In Anbetracht der Tatsache, dass das Erreichen und Aufrechterhalten des Blutdrucks eines der Hauptziele bei der Behandlung von Schockpatienten darstellt und auch prognostisch wichtig ist, ist der Endpunkt „MAP-Ansprechrates“ als patientenrelevant und klinisch relevant einzustufen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei akut dialysepflichtig gewordenen Patienten konnte die Nierenersatztherapie innerhalb von 7 Tagen bei signifikant mehr Patienten der Angiotensin-II-Gruppe abgesetzt werden als dies in der Placebogruppe möglich war. Ausgedrückt als kumulative Inzidenz beträgt das HR [95% KI] für den vorliegenden Endpunkt 3,868 [1,450, 10,31] (reziproker Wert: HR 0,2585 [95% KI 0,0970, 0,6897]) und ist zum Niveau von $p=0,0036$ signifikant [5].</p> <p>Bei Betrachtung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis während der ersten drei Stunden der Behandlung zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten von Angiotensin-II gegenüber der Standardtherapie. Bei den Patienten der Angiotensin-II-Gruppe konnte die durchschnittliche Dosis der konventionellen Vasopressoren gegenüber dem Ausgangswert gesenkt werden, während die Patienten der Kontrollgruppe nach drei Stunden höhere Vasopressor-Dosen benötigten ($-0,03 \pm 0,061$ vs. $0,01 \pm 0,085$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist hoch signifikant ($p=0,0000387$) [5]. In Anbetracht der Tatsache, dass zu hohe Noradrenalin-Dosen toxisch für den Patienten sind, ist die Senkung durch die Gabe von Angiotensin-II von großer Bedeutung.</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Das Sicherheitsprofil hinsichtlich häufiger UEs und UEs von speziellem Interesse von LIPC-501 zeigt die zur erwartenden und für Angiotensin II bekannten Nebenwirkungen und die von Vasopressoren als Wirkstoffklasse. Dabei stehen erwartungsgemäß Herzerkrankungen als häufige UEs sowohl in der LIPC-501- als auch der Placebogruppe im Vordergrund, da die Patienten ja bereits mit mindestens 2</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Vasopressoren behandelt worden sind. Für den Endpunkt jegliches UE, das zum Therapieabbruch führt, ergibt sich ein Hinweis für einen geringeren Schaden von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie, dessen Ausmaß gering ist. Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund einer Herzerkrankung wird entsprechend der Zielgrößenkategorie schwere bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet. Dabei ergibt sich ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund eines geringeren Schadens von LJPC-501 gegenüber Placebo bzw. der optimierten Standardtherapie.</p> <p>Bezogen auf das Subgruppenmerkmal „Akutes, dialysepflichtiges Nierenversagen (AKI)“ zeigt sich für den Endpunkt „Jegliche fatale UEs“ ein hochsignifikanter Vorteil von LJPC-501 gegenüber Placebo (OR 0,29 [95% KI 0,12, 0,75]; p=0,0090), dessen Ausmaß erheblich ist und bei den „UEs, die zum Therapieabbruch führen“, zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten von LJPC-501 mit AKI (OR 0,27 [95% KI 0,09, 0,76]; p=0,0109), dessen Ausmaß beträchtlich ist [5].</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich, dass LJPC-501 insgesamt besser verträglich ist als die optimierte Standardtherapie.</p> <p>Tabelle 1 Übersicht der signifikanten Studienergebnisse (mITT-Population bei Patienten mit mindestens zwei Vasopressoren zu Baseline, relevante Teilpopulation)</p> <table border="1" data-bbox="165 1203 1070 1382"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1203 600 1246">Endpunktkategorie</th> <th data-bbox="609 1203 1070 1246">Placebo vs. LJPC-501</th> </tr> <tr> <th data-bbox="165 1252 600 1334">Endpunkt</th> <th data-bbox="609 1252 1070 1334">Effektschätzer [95% KI] p-Wert¹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1340 600 1382">Mortalität</td> <td data-bbox="609 1340 1070 1382"></td> </tr> </tbody> </table>	Endpunktkategorie	Placebo vs. LJPC-501	Endpunkt	Effektschätzer [95% KI] p-Wert ¹	Mortalität		
Endpunktkategorie	Placebo vs. LJPC-501						
Endpunkt	Effektschätzer [95% KI] p-Wert ¹						
Mortalität							

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesamtüberleben bis zum Tag 28	HR 0,697 [0,489, 0,992] p=0,0441	
Gesamtüberleben bis zum Tag 28: Subgruppe MAP-Responder nach 3- stündiger Infusion	HR 0,38 [0,21, 0,68] p=0,0009	
Gesamtüberleben bis zum Tag 28: Subgruppe kein MAP-Responder nach 3-stündiger Infusion	HR 1,60 [1,01, 2,54] Reziproker Wert: HR 0,63 [0,39, 0,99] p=0,0437	
Gesamtüberleben bis zum Tag 28: Subgruppe AKI	HR 0,46 [0,25, 0,85] p=0,0103	
MAP-Ansprechrates nach 3 Stunden (primärer Endpunkt)	OR 7,10 [3,84, 13,1] p=4,07 x 10 ⁻¹⁰	
Morbidität		
MAP-Ansprechrates nach 3 Stunden (primärer Endpunkt)	OR 7,10 [3,84, 13,1] p=4,07 x 10 ⁻¹⁰	
Zeitraum bis zum Absetzen der Dialyse bei Patienten mit akutem Nierenversagen	HR 3,868 [1,450, 10,31] Reziproker Wert: HR 0,2585 [0,0970, 0,689] p=0,0036	

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis	0-3 Stunden: Mittelwert (SD) Placebo: 0,01 (0,085) LJPC-501: -0,03 (0,061) -0,04 [-0,06; -0,02] p=0,0000387	
Sicherheit und Verträglichkeit		
SOK Herzerkrankungen	RR 0,667 [0,48, 0,92] p=0,015	
UEs, die zum Therapieabbruch führen	RR 0,567 [0,34, 0,95] p=0,037	
SOK Herzerkrankungen, die zum Therapieabbruch führen	RR 0,155 [0,04, 0,67] p=0,006	
UEs, die zum Therapieabbruch führen: Subgruppe kein AKI	OR 1,18 [0,45, 3,08] p=0,7376	
UEs, die zum Therapieabbruch führen: Subgruppe AKI	OR 0,27 [0,09, 0,76] p=0,0109	
Jegliches fatale UE: Subgruppe kein AKI	OR 1,03 [0,54, 1,99] p=0,9245	
Jegliches fatale UE: Subgruppe AKI	OR 0,29 [0,12, 0,75] p=0,0090	
PT Delirium	RR 8,070 [1,03, 63,5] Reziprok: 0,124 [0,016, 0,971] p=0,019	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PT Tiefe Venenthrombosen	Nicht vorliegend p=0,014	<p>Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studie ATHOS-3 auf den deutschen Versorgungskontext bestehen Unsicherheiten: In der ATHOS-3-Studie waren nur etwa 10 % der Studienteilnehmer aus Europa. Diese europäischen Patientinnen und Patienten unterschieden sich hinsichtlich ihrer Prognose und der eingesetzten Therapie deutlich von den restlichen Patientinnen und Patienten. Neben diesen Aspekten ist zudem unklar, inwieweit die Therapie europäischer Patientinnen und Patienten den deutschen Versorgungskontext abbildet, da auch innerhalb Europas unterschiedliche Therapien zugelassen sind und sich die Standards in der Intensivbehandlung unterscheiden können.</p>
<p>¹ Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Ergebnisse aus Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest werden nicht dargestellt, wenn das Ergebnis als falsch positiv eingeschätzt wurde.</p> <p>AKI: Akutes Nierenversagen mit Erfordernis einer Nierenersatztherapie (acute kidney injury), HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, Kio: Oberes 95% Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least-square mean difference, mITT: modified intention to treat, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), OR: Odds-Ratio, RR: Relatives Risiko, SOK: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p>		
<p>V. Übertragbarkeit der Studie ATHOS-3</p> <p>In der Nutzenbewertung geht das IQWiG von einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Studie ATHOS-3 aus. Begründet wird diese Entscheidung dadurch, dass es sich um eine internationale Studie handle, bei der nur etwa 10 % der Patientinnen und Patienten aus Europa eingeschlossen seien. Es wird davon ausgegangen, dass sich europäische Patientinnen und Patienten in der Studie ATHOS-3 hinsichtlich ihrer Prognose und der eingesetzten Therapie deutlich von den restlichen Patientinnen und Patienten unterscheiden würden. Es wird weiter darauf hingewiesen, dass unklar ist, inwieweit die Therapie europäischer Patientinnen und Patienten den deutschen Versorgungskontext abbildet, da auch innerhalb Europas unterschiedliche Therapien zugelassen seien und sich die Standards in der Intensivmedizin unterscheiden könnten. Diese Gründe führen</p>		

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gemäß IQWiG zu einer eingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und folglich zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit.</p> <p>Aus Sicht von PAION sind die Ergebnisse aus der ATHOS-3 Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, wodurch die Aussagesicherheit der Ergebnisse nicht eingeschränkt wird. Dafür sind folgende Gründe von Bedeutung:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Indikationsgebiet:</u> Angiotensin-II ist für Patienten indiziert, die Katecholamin-refraktär sind. Dies bedeutet, dass diese Patienten mit Katecholaminen und mindestens einem weiteren Vasopressor behandelt werden. Das eng eingegrenzte, spezifische zugelassene Anwendungsgebiet von Angiotensin-II bedeutet somit, dass die Populationen vergleichbar sind, weil nur die Kombination von Katecholamin und einem weiteren Vasopressor von der Zulassung gedeckt ist. In der ATHOS-3-Studie gehörten 7 Patienten aus Europa dieser Teilpopulation an. Davon wurden bis auf einen Patienten alle mit Vasopressin vorbehandelt. In den USA und Australien/Neuseeland wurde die Mehrheit von 93,3 % bzw. 88,9 % mit Vasopressin 6 h vor der Randomisierung vorbehandelt. Dies zeigt, dass die Patienten vergleichbar behandelt wurden und somit die Studienergebnisse übertragbar sind.• <u>Ursache des Schocks:</u> In der ATHOS-3 Studie erlitten die Mehrzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer einen Schock infolge einer gesicherten oder zumindest vermuteten Sepsis (zusammen etwa 90 %), so dass die Behandlung dieser	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen und Patienten im Vordergrund steht. Die Behandlungsstrategien einer Sepsis sind durch die anerkannte Leitlinie der „Surviving Sepsis Campaign“ international einheitlich und wurden mit der S3-Leitlinie weitgehend mit einigen Modifikationen z. B. in Bezug auf die jeweilige Evidenzstufe für den deutschen Versorgungskontext übernommen [6, 7].</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Vasopressoren:</u> Noradrenalin zählt weltweit als Vasopressor der ersten Wahl bei septischem Schock [6, 7]. Für den Fall, dass die Volumen- und Monotherapie mit Vasopressoren, vorzugsweise Noradrenalin, zur Blutdruckstabilisierung nicht ausreichen, wird die Kombination mit Adrenalin oder Vasopressin auch in Deutschland gemäß S3-Leitlinie empfohlen [6]. Vasopressin wird bei Schockzuständen, insbesondere septischem Schock, empfohlen, wenn Noradrenalin allein nicht ausreicht und ein Volumenmangel ausgeglichen ist [12]. Bei einigen Patienten ist zur Stabilisierung des Blutdrucks ein dritter Vasopressor erforderlich [13]. Selbstverständlich spielen auch patientenindividuelle und krankheitsspezifische Faktoren bei der Behandlung des septischen Schocks eine Rolle [13, 14]. Die Leitlinien bei septischem Schock sind hinsichtlich der Art der Vasopressor-Therapie einheitlich. Zunächst ist die Gabe von Noradrenalin und falls notwendig, wie es bei der Katecholamin-refraktären Hypotonie der Fall ist, wird die Zugabe eines zweiten Vasopressors empfohlen. Konkrete Empfehlungen im Hinblick auf zum Beispiel die Vasopressor-Dosis oder die Dauer der Therapie werden weltweit nicht gegeben [15]. Der Einsatz 	

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vasoaktiver Substanzen ist daher bei Schockpatienten weltweit, Deutschland eingeschlossen, nicht standardisiert [16]. Dies führt dazu, dass Ärzte ihre individuellen Therapieentscheidungen hinsichtlich der Höchstdosis sowie Dauer der Vasopressor-Behandlung auch auf Basis des Ansprechens, ihrer persönlichen Erfahrungen und Einschätzung fällen [15].</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Sterblichkeitsrate:</u> In Bezug auf die Sterblichkeitsrate zeigt eine nach Schweregrad und Risikofaktoren adjustierte Analyse, dass sich die Intensivstationsterblichkeit (IST)- oder Krankenhaussterblichkeit nicht signifikant zwischen den Regionen unterscheiden [17]. Damit ist auch nicht davon auszugehen, dass sich die Sterblichkeit von Patienten mit septischen Schock zwischen der ATHOS-3-Studie und Deutschland gravierend unterscheiden.• <u>Studienzentren:</u> Die Studie hat ausschließlich in hochentwickelten Ländern mit guter medizinischer Versorgung stattgefunden, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Es handelt sich bei der gegenständlichen Indikation um Notfallpatienten, die in hochentwickelten Ländern weltweit individuell bestmöglich behandelt werden. Die Patientencharakteristika lassen keine Unterschiede zwischen den Patienten aus Europa und anderen Kontinenten erkennen.	<p>Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt für die Herleitung der Patientenzahlen nur diejenigen Patientinnen und Patienten mit distributivem Schock, die einen Intensivaufenthalt mit einem Monitoring</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>VI. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation</p> <p>In der Nutzenbewertung ist es seitens des IQWiG nicht nachvollziehbar, warum eine Einschränkung der Zielpopulation mit Hilfe des OPS-Kodes 8-932 (Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf mit Messung des Pulmonalarteriendruckes) vorgenommen wurde. Es wird davon ausgegangen, dass eine Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation vorliegt. Ohne Berücksichtigung des OPS-Kodes 8-932 geht das IQWiG von einer Anzahl von 37.625 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.</p> <p>Aus Sicht von PAION ist die Einschränkung der Anzahl an Patienten anhand des OPS-Kodes 8-932 adäquat, da Angiotensin-II ausschließlich in der Intensivmedizin Anwendung findet und dort Patienten mit einem septischen oder anderen distributiven Schock invasiv überwacht werden. Zudem handelt es sich bei dem Anwendungsgebiet von Angiotensin-II entsprechend der englischsprachigen Fachinformation um Katecholamin-refraktäre Patienten, die bereits mit Katecholaminen und anderen verfügbaren Vasopressoren behandelt wurden und trotzdem hypotensiv sind [1]. Die Anzahl von 37.625 ist demnach überschätzt, da für die Therapie mit Angiotensin-II nicht alle Patienten mit einem septischen oder anderen distributiven Schock geeignet sind.</p> <p>Die Prozedur 8-932 steht für das Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf mit Messung des Pulmonalarteriendruckes. Die invasive Blutdruckmessung stellt bei hämodynamisch instabilen Patienten zur umfassenden kontinuierlichen Herz-Kreislaufüberwachung das Mittel der Wahl dar [18, 19]. Insbesondere wird bei Schockpatienten in den aktuellen Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin die invasive Blutdruckmessung</p>	<p>haben und selektiert diese mit dem Operationen- und Prozedurenschlüssel(OPS)-Code 8-932 (Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf mit Messung des Pulmonalarteriendruckes). Insgesamt ist nicht nachvollziehbar, warum diese Einschränkung der Zielpopulation vorgenommen wurde, da die Fachinformation dies nicht vorsieht. Vor diesem Hintergrund wird diese Angabe als eine Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation erachtet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausdrücklich empfohlen, da bei diesen Patienten erhebliche Limitationen der Signalqualität bestehen [20]. Für die Beurteilung des Herz-Kreislauf-Systems und gegebenenfalls eine Anpassung der Vasopressortherapie ist die Genauigkeit der invasiven Blutdruckmessung von entscheidender Bedeutung. Es handelt sich zudem auch um die sicherste Methode bei der Überwachung von kritisch kranken Patienten. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit wiederholter arterieller Blutabnahmen bzw. Anfertigung von Blutgasanalysen, was bei Schockpatienten von hoher Bedeutung ist. Auch in der aktualisierten internationalen Leitlinie der „Surviving sepsis campaign“ aus dem Jahr 2021 wird bei Patienten, die einen septischen Schock erleiden, die invasive Blutdruckmessung empfohlen [7] (Abbildung 3).</p> <div data-bbox="315 837 943 1241" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Monitoring and intravenous access</p> <p>Recommendations</p> <p>43. For adults with septic shock, we suggest using invasive monitoring of arterial blood pressure over non-invasive monitoring, as soon as practical and if resources are available <i>Weak recommendation, very low quality of evidence</i></p> <p>44. For adults with septic shock, we suggest starting vasopressors peripherally to restore MAP rather than delaying initiation until a central venous access is secured <i>Weak recommendation, very low quality of evidence</i></p> <p>Remark When using vasopressors peripherally, they should be administered only for a short period of time and in a vein in or proximal to the antecubital fossa</p> </div> <p>Abbildung 3: Überwachung und intravenöser Zugang</p> <p>Zusammenfassend ist aus Sicht von PAION die Eingrenzung der Anzahl an Patienten, deren Blutdruck invasiv überwacht wird, sinnvoll und</p>	

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
somit eine Anzahl von 3.978 GKV-Patienten für die Behandlung mit Angiotensin-II als plausibel zu bewerten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.3 Z.18-26 und S.5 Z. 19-25	<p>Anmerkung:</p> <p>Zu folgenden Aussagen wird eine Erläuterung von PAION für die Darstellung der relevanten Teilpopulation der ATHOS-3-Studie vorgenommen:</p> <p>„Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, interpretiert diese allerdings so, dass eine optimierte Standardtherapie aus mindestens 2 Vasopressoren bestehen müsse. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. „</p> <p>Und</p> <p>„Der pU zieht in Modul 4 A eine Teilpopulation der Studie ATHOS-3 für die Nutzenbewertung heran. Diese umfasst Patientinnen und Patienten, die zuvor mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt wurden. Für die Nutzenbewertung sind, entsprechend dem Anwendungsgebiet von Angiotensin-II-Acetat, jedoch alle Patientinnen und Patienten relevant, die trotz vorheriger Vasopressortherapie hypotensiv blieben. Diese Patientinnen und Patienten sind in der Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3</p>	

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abgebildet. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 herangezogen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der ATHOS-3 Studie mit Patienten, die mit mindestens zwei Vasopressoren behandelt wurden, relevant. Entsprechend dem Anwendungsgebiet ist Angiotensin-II für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, indiziert (siehe Text Fachinformation).</p> <p>„GIAPREZA is indicated for the treatment of refractory hypotension in adults with septic or other distributive shock who remain hypotensive despite adequate volume restitution and application of catecholamines and other available vasopressor therapies.“ [1]</p> <p>Entsprechend der englischsprachigen Fachinformation kommen für die Behandlung keine Patienten in Frage, die ausschließlich mit Katecholaminen behandelt wurden und trotzdem hypotensiv bleiben. Für die Therapie mit Angiotensin-II sind die Patienten vorgesehen, die mit Katecholaminen und mindestens einem</p>	<p>Ausführungen zur relevanten Population für die Nutzenbewertung siehe „<i>Relevante Population für die Nutzenbewertung</i>“, Seite 40ff.</p>

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weiteren Vasopressor behandelt wurden und weiterhin hypotensiv sind. Dies entspricht der Behandlung mit mindestens 2 Vasopressoren, bevor Angiotensin-II eingesetzt wird. Aus diesem Grund ist die Teilpopulation für die Nutzenbewertung relevant, da sie das Anwendungsgebiet entsprechend der Fachinformation adäquat abbildet.	
S.5 Z. 5-8 und Z.12-15	<p>Anmerkung: Zu folgender Aussage wird aus Sicht von PAION Stellung genommen</p> <p>„Die vor Studienbeginn optimierte Vasopressortherapie sollte ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation für 3 Stunden nicht geändert werden. Ausnahmen davon waren möglich, wenn der Patient bzw. die Patientin trotz Anpassung der Studienmedikation hypotensiv blieb oder hypertensiv wurde.....In der Studie ATHOS-3 wird daher insgesamt, trotz der Limitationen in den ersten 3 Stunden, von einer ausreichend optimierten Vasopressortherapie ausgegangen. Die Limitationen tragen jedoch zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit bei.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da in der Studie eine Anpassung der Vasopressortherapie nach Ermessen des Prüfarztes zu jedem Zeitpunkt möglich war, wurden die Patienten entsprechend der optimierten Standardtherapie behandelt, so dass die Vorgabe, die optimierte</p>	

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vasopressortherapie ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation für 3 Stunden nicht zu ändern, nicht zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit führt.</p>	
<p>S.5 Z. 27-32 und S. 6 Z. 1-2</p>	<p>Anmerkung: Zu folgender Aussage wird aus Sicht von PAION die Übertragbarkeit der Studienergebnisse betreffend, Erläuterungen vorgenommen:</p> <p>„Bei der Studie ATHOS-3 handelt es sich um eine internationale Studie, bei der nur etwa 10 % der Patientinnen und Patienten aus Europa eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse der Studie ATHOS-3 sind nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da sich die europäischen Patientinnen und Patienten in der Studie ATHOS-3 hinsichtlich ihrer Prognose und der eingesetzten Therapie deutlich von den restlichen Patientinnen und Patienten unterscheiden..... Die eingeschränkte Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext führt zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Angiotensin-II ist für Patienten indiziert, die Katecholamin-refraktär sind. Dies bedeutet, dass diese Patienten mit Katecholaminen und</p>	<p>Insgesamt kann die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Therapie trotz der sich im Studienprotokoll befindlichen Einschränkungen als hinreichend optimierte Standardtherapie angesehen werden und es ist vorliegend von einer adäquaten Versorgung der Patientinnen und Patienten auszugehen.</p> <p>Für detaillierte Ausführungen hinsichtlich der Umsetzung der zVT siehe Ausführungen zu „zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“, Seite 43ff.</p>

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mindestens einem weiteren Vasopressor behandelt werden. Das eng eingegrenzte, spezifische zugelassene Anwendungsgebiet von Giapreza® bedeutet somit, dass die Populationen vergleichbar sind, weil nur die Kombination von Katecholaminen und einem weiteren Vasopressor von der Zulassung gedeckt ist. Patienten, die nur mit Katecholaminen behandelt wurden, kommen für die Behandlung mit Angiotensin-II nicht in Frage. In der ATHOS-3-Studie gehörten 7 Patienten aus Europa dieser Teilpopulation an. Davon wurden bis auf einen Patienten alle mit Vasopressin vorbehandelt. In den USA und Australien/Neuseeland wurde die Mehrheit von 93,3 % bzw. 88,9 % mit Vasopressin 6 h vor der Randomisierung vorbehandelt. Dies zeigt, dass die Patienten vergleichbar behandelt wurden und somit die Studienergebnisse übertragbar sind.</p>	
S. 6 Z. 16-19	<p>Anmerkung: Zu folgender Aussage zum Endpunkt „Gesamtüberleben bis zum Tag 28“ wird aus Sicht von PAION Stellung genommen:</p> <p>„Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur</p>	

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil in der relevanten Teilpopulation, die dem Anwendungsgebiet von Angiotensin-II entspricht, zugunsten von Angiotensin-II gegenüber Placebo (HR 0,697 [95 % KI 0,489, 0,992]). Das Risiko unter der Therapie mit Angiotensin-II zu versterben ist um 30 % niedriger gegenüber der optimierten Standardtherapie. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4 dargestellt. Das mediane Überleben innerhalb von 28 Tagen wurde bei den Patienten unter optimierter Standardtherapie bereits nach 11,24 Tagen (95 % KI 6,04, 20,51) erreicht, wohingegen die Patienten der LJPC-501-Gruppe den Median innerhalb von 28 Tagen nicht erreichen (Abbildung 4) [5].</p>	<p>Ausführungen zur relevanten Population für die Nutzenbewertung siehe „<i>Relevante Population für die Nutzenbewertung</i>“, Seite 40ff.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Bei der Gesamtmortalität zu Tag 28 zeigen sich bei der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

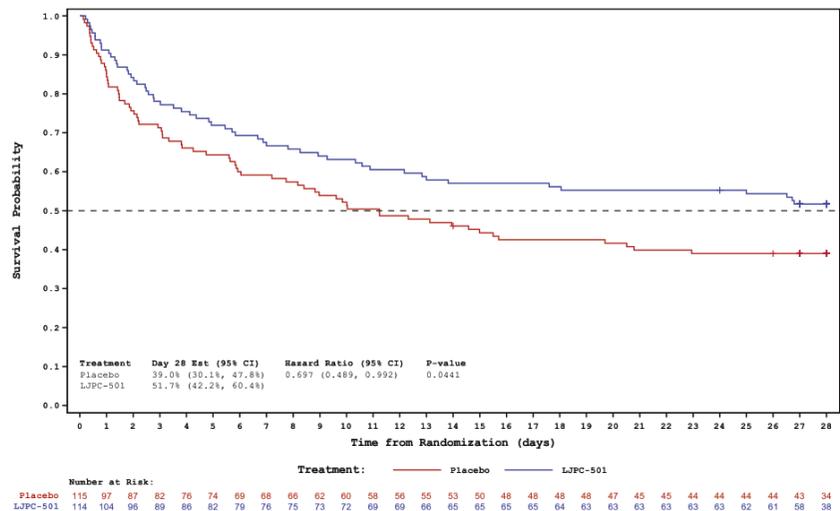


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 in der relevanten Teilpopulation
 CI: Konfidenzintervall (confidence interval), Est: Effektschätzer, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6 Z. 32-35	<p>Anmerkung: Zu folgender Aussage zum Endpunkt „Absetzen der Nierenersatztherapie“ wird aus Sicht von PAION Stellung genommen:</p> <p>„Für den Endpunkt Absetzen der Nierenersatztherapie liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bezogen auf die Subgruppe derjenigen Patienten, die zum Zeitpunkt Baseline akut einer Nierenersatztherapie bedurften, konnte diese bis zum Studientag 7 bei mehr Patienten der Angiotensin-II- als der Placebogruppe abgesetzt werden (kumulative Inzidenz: HR 3,868 [1,450, 10,31], p=0,036; reziprokes oberes 95 % KI: 0,6897). Bei der Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und einem Risiko oberhalb von 5 % ergibt sich für den Endpunkt Absetzen der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen ein erheblicher Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (oberes 95 % KI <0,75).</p>	<p>Ausführungen zur relevanten Population für die Nutzenbewertung siehe „<i>Relevante Population für die Nutzenbewertung</i>“, Seite 40ff.</p> <p>Absetzen der Nierenersatztherapie</p> <p>Der Endpunkt „Absetzen der Nierenersatztherapie“ ist definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Absetzen der Nierenersatztherapie und wurde als Zulassungsaufgabe post hoc ausgewertet. Die vorgelegten Auswertungen berücksichtigen nur Patientinnen und Patienten, die zu Behandlungsbeginn ein akutes Nierenversagen erlitten hatten, welches eine Nierenersatztherapie erforderlich machte. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen jedoch aufgrund der potenziellen Verschlechterung der Organfunktionen grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten unter dem Risiko, während des Studienzeitraums ein akutes Nierenversagen zu entwickeln. Der in die Auswertung eingegangene Anteil der Patientinnen und Patienten ist insgesamt so gering, dass eine Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit Nierenersatztherapie zu Studienbeginn allein keine Aussagen für alle Patientinnen und Patienten in der Studie erlaubt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass nach 7 Tagen jedoch noch ein Großteil der Patientinnen und Patienten eine Nierenersatztherapie benötigte, sodass der Median bei dieser Auswertung nicht erreicht wurde. Der</p>

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Beobachtungszeitraum von 7 Tagen ist daher zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.
S. 24 Z. 15-22	<p>Anmerkung: Zu folgender Aussage zu den Endpunkten „SUEs, Abbruch wegen UEs und spezifische UEs“ wird aus Sicht von PAION Stellung genommen:</p> <p>„Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die aufgetretenen UEs stark von Ereignissen der Grunderkrankung überlagert. Der pU legt für die von ihm zur Bewertung herangezogene Teilpopulation zwar Auswertungen unter Ausschluss von Ereignissen der Standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) toxisch-septische Schockzustände vor. Auch eine solche Auswertung erlaubt jedoch keine isolierte Betrachtung der UEs, da sich die Grunderkrankung durch das Versagen verschiedener Organe in zahlreichen unterschiedlichen Symptomen äußert und die Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Invention und Ereignissen der Grunderkrankung somit nicht eindeutig möglich ist.“</p>	<p>Ausführungen zur relevanten Population für die Nutzenbewertung siehe „<i>Relevante Population für die Nutzenbewertung</i>“, Seite 40ff.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die aufgetretenen UEs stark von Ereignissen der Grunderkrankung überlagert, da sich die Grunderkrankung durch das Versagen verschiedener Organe in zahlreichen unterschiedlichen Symptomen äußert und die Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Invention und Ereignissen der Grunderkrankung somit nicht eindeutig möglich ist. Daher werden Ergebnisse zu den Nebenwirkungen, die UEs beinhalten, die auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind, als Mischung aus Symptomatik und Nebenwirkungen interpretiert.</p>

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Es handelt sich bei dem septischen Schock um eine schwerwiegende Erkrankung, die mit einer Vielzahl von unerwünschten Ereignissen verbunden ist. Aus diesem Grund wurden für die relevante Teilpopulation Auswertungen unter Ausschluss von Ereignissen der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) toxisch-septischer Schockzustände vorgenommen. Zudem liegt ein Vergleich zwischen Placebo und dem Studienmedikament vor und die Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert. Aufgrund dieser Voraussetzungen ist es möglich, UEs, die auf das Studienmedikament zurückzuführen sind, zu identifizieren.</p> <p>Eine Reduktion der UEs bei den refraktären Patienten mit septischem Schock in der Giapreza® - Gruppe im Vergleich zu Placebo stellt einen patientenrelevanten Vorteil dar. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Grunderkrankung selbst zum Auftreten von Nebenwirkungen führt. Vielmehr ist relevant, ob im Gruppenvergleich mehr oder weniger UEs festzustellen sind. Wird die Anzahl der UEs im Vergleich zur optimierten Standardtherapie reduziert, entspricht dies der Endpunktkategorie „Vermeidung oder Verringerung von Nebenwirkungen“ und ist mit einem verringerten Schaden der Behandlung gleichzusetzen.</p>	<p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in der Gesamtpopulation hinsichtlich der Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“ sowie im Detail bei den spezifischen UEs „Embolie- und Thromboseereignisse (SUE)“ und „periphere Ischämie (SUE)“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt „Arrhythmien“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Die Ergebnisse der prädefinierten Auswertungen (SMQ²³ Herzrhythmusstörungen und SMQ Torsade de pointes/QT-Verlängerung) legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Stattdessen wurde eine Auswertung zu sogenannten kardialen UEs von besonderem Interesse vorgelegt, bei denen jedoch auch akute Myokardinfarkte berücksichtigt wurden, die gemäß der prädefinierten Auswertung über die SMQs nicht zu den Arrhythmien zählen.</p>

²³ SMQ = Standardisierte MedDRA-Abfrage

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zudem gibt es eine Reihe von Erkrankungen, bei denen die unerwünschten Ereignisse nicht klar von der Grunderkrankung abzugrenzen, wie es z.B. bei malignen Erkrankungen der Fall ist.	
S. 25 Z. 11-16	<p>Anmerkung: Zu folgender Aussage zu dem Endpunkt „MAP-Ansprechrage“ wird aus Sicht von PAION Stellung genommen:</p> <p>„Abweichend vom pU wird der Endpunkt MAP nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da sich aus einer Änderung des MAP keine direkte Patientenrelevanz ergibt. In der vorliegenden akuten Krankheitssituation ist eine direkte Erhebung einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Symptomatik erforderlich und durchführbar.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der primäre Endpunkt MAP ist als patientenrelevant anzusehen, da sich die akute Notfalltherapie von Patienten mit refraktärem septischem Schock am MAP orientiert. Der MAP ist somit unmittelbar handlungsleitend. In der vorliegenden Notfallsituation erscheint es nicht möglich, eine direkte Erhebung anderer Symptome vorzunehmen, um die Verbesserung des Gesundheitszustands zu messen. Bei dem Endpunkt „MAP-</p>	<p><u>MAP (Mean Arterial Pressure = mittlerer arterieller Druck)</u></p> <p>Der Endpunkt „MAP-Ansprechrage“ war der primäre Endpunkt in der Studie ATHOS-3 und wird ausschließlich ergänzend dargestellt. Der MAP stellt einen in der Behandlung des Schocks verwendeten klinischen Parameter dar mit dem die Kreislaufstabilisierung kontrolliert werden soll. Das Erreichen und Aufrechterhalten des MAP ist zentral bei der Therapiesteuerung dieser Patientengruppe. Zielwerte können allerdings individuell unterschiedlich sein. Darüber hinaus ist in der vorliegenden akuten Krankheitssituation eine direkte Erhebung einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Symptomatik durchführbar. Daher ist der Endpunkt somit nicht zur Beurteilung des Zusatznutzen heranziehbar.</p>

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ansprechrate“ handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, da bereits kurze hypotone Phasen unter einem MAP von 65 mmHG sich negativ auf die Prognose der Patienten auswirken.</p> <p>Der MAP ist für den mittleren systemischen Druck (mittlerer systemischer Füllungsdruck), der wiederum der Hauptfaktor für den venösen Rückfluss und das Herzzeitvolumen ist, verantwortlich. Daher führt eine Erhöhung des MAP in der Regel zu einem erhöhten Gewebedurchfluss und verbessert die Versorgungsseite der Gewebepfusion. Während einige Gewebe wie das Gehirn und die Nieren in der Lage sind, den Blutfluss selbst zu regulieren, ist ein MAP unterhalb eines Schwellenwerts, der in der Regel bei etwa 60 mmHg liegt, mit einer verminderten Organperfusion verbunden, die linear mit dem MAP verläuft [21]. Vincent et al. haben in einer retrospektiven Analyse bei 5.347 Patienten mit distributivem Schock den Zusammenhang zwischen dem MAP und der Sterblichkeit auf der Intensivstation untersucht und gezeigt, dass Sterblichkeitsrate auf der Intensivstation mit der Dauer hypotensiven Phasen zunimmt. [10].</p> <p>Zusammenfassend ist der MAP als patientenrelevant anzuerkennen, da er für die Therapie des Patienten und die Prognose entscheidend und zielführend ist.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29 Z. 28-31	<p>Anmerkung: Zu folgender Aussage zu dem Endpunkt „Absetzen der Nierenersatztherapie“ wird aus Sicht von PAION Stellung genommen:</p> <p>„Für den Endpunkt Absetzen der Nierenersatztherapie liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei dem Endpunkt „Absetzen der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen“ liegen für die relevante Teilpopulation, die dem Anwendungsgebiet entspricht, verwertbare Daten vor. Zum Studientag 7 konnte bei mehr Patienten der Angiotensin-II- als der Placebogruppe die Nierenersatztherapie abgesetzt werden (kumulative Inzidenz: HR 3,868 [1,450, 10,31], p=0,036; reziprokes oberes 95 % KI: 0,6897). Bei der Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und einem Risiko oberhalb von 5 % ergibt sich für den Endpunkt Absetzen der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen ein</p>	<p>Ausführungen zur relevanten Population für die Nutzenbewertung siehe „<i>Relevante Population für die Nutzenbewertung</i>“, Seite 40ff.</p> <p><u>Absetzen der Nierenersatztherapie</u></p> <p>Der Endpunkt „Absetzen der Nierenersatztherapie“ ist definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Absetzen der Nierenersatztherapie und wurde als Zulassungsaufgabe post hoc ausgewertet. Die vorgelegten Auswertungen berücksichtigen nur Patientinnen und Patienten, die zu Behandlungsbeginn ein akutes Nierenversagen erlitten hatten, welches eine Nierenersatztherapie erforderlich machte. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen jedoch aufgrund der potenziellen Verschlechterung der Organfunktionen grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten unter dem Risiko, während des Studienzeitraums ein akutes Nierenversagen zu entwickeln. Der in die Auswertung eingegangene Anteil der Patientinnen und Patienten ist insgesamt so gering, dass eine Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit Nierenersatztherapie zu Studienbeginn allein keine Aussagen für alle Patientinnen und Patienten in der Studie erlaubt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass nach 7 Tagen jedoch noch ein Großteil der Patientinnen und Patienten eine Nierenersatztherapie benötigte, sodass der Median bei dieser Auswertung nicht erreicht wurde. Der</p>

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erheblicher Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (oberes 95 % KI <0,75).	Beobachtungszeitraum von 7 Tagen ist daher zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.
S.30 Z. 18-21	<p>Anmerkung: Zu folgender Aussage zu dem Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ wird aus Sicht von PAION Stellung genommen:</p> <p>„Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Angiotensin-II + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Anteil derjenigen Patienten, die die Therapie aufgrund eines UEs vorzeitig beendet haben, ist in der Kontrollgruppe der relevanten Teilpopulation signifikant höher als in der Angiotensin-II-Gruppe (27,8 % vs. 15,8 %). Das Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, ist bei den mit Angiotensin-II behandelten Patienten um 43 % niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR 0,567 [95 % KI</p>	<p>Ausführungen zur relevanten Population für die Nutzenbewertung siehe „<i>Relevante Population für die Nutzenbewertung</i>“, Seite 40ff.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die aufgetretenen UEs stark von Ereignissen der Grunderkrankung überlagert, da sich die Grunderkrankung durch das Versagen verschiedener Organe in zahlreichen unterschiedlichen Symptomen äußert und die Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Invention und Ereignissen der Grunderkrankung somit nicht eindeutig möglich ist. Daher werden Ergebnisse zu den Nebenwirkungen, die UEs beinhalten, die auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind, als Mischung aus Symptomatik und Nebenwirkungen interpretiert.</p>

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>0,34, 0,95]; p=0,037). Die unterschiedliche Gesamtrate an UEs, die zum Therapieabbruch führen, wird hauptsächlich durch die sehr deutliche Reduktion an Abbrüchen aufgrund einer Herzerkrankung um 84 % im Behandlungsarm Angiotensin-II bedingt (RR 0,155 [95 % KI 0,04, 0,67]; p=0,006) [5]. Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen ableiten, dass die höhere Rate an Therapieabbrüchen unter Placebo durch eine insgesamt schlechtere Verträglichkeit der Standardtherapie im Vergleich zu Angiotensin-II erklärt werden kann.</p> <p>Abgesehen von einem Fall handelt es sich bei allen UEs um schwere, schwerwiegende oder fatale Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben. Dies rechtfertigt eine Zuordnung zu der Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen.</p> <p>Für den Endpunkt jegliches UE, das zum Therapieabbruch führt, ergibt sich ein Hinweis für einen geringeren Schaden von LJPC-501 im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.</p> <p>Bei Betrachtung des Endpunkts Herzerkrankungen, die zum Therapieabbruch führen, ergibt sich ein Hinweis für einen erheblichen Nutzen aus der Vermeidung von Nebenwirkungen von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie.</p>	<p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in der Gesamtpopulation hinsichtlich der Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“ sowie im Detail bei den spezifischen UEs „Embolie- und Thromboseereignisse (SUE)“ und „periphere Ischämie (SUE)“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt „Arrhythmien“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Die Ergebnisse der prädefinierten Auswertungen (SMQ²⁴ Herzrhythmusstörungen und SMQ Torsade de pointes/QT-Verlängerung) legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Stattdessen wurde eine Auswertung zu sogenannten kardialen UEs von besonderem Interesse vorgelegt, bei denen jedoch auch akute Myokardinfarkte berücksichtigt wurden, die gemäß der prädefinierten Auswertung über die SMQs nicht zu den Arrhythmien zählen.</p>

²⁴ SMQ = Standardisierte MedDRA-Abfrage

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.39	<p>Anmerkung: Zu folgender Aussage, die Berechnung der Zielpopulation betreffend, wird aus Sicht von PAION Stellung genommen:</p> <p>„Der pU berücksichtigt nur diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen die Prozedur 8-932 (Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf mit Messung des Pulmonalarteriendruckes) kodiert wurde. Es ist nicht nachvollziehbar, warum diese Einschränkung der Zielpopulation vorgenommen wurde, da die Fachinformation dies nicht vorsieht und es ergibt sich hierdurch eine Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Einschränkung der Anzahl der Patienten über die Prozedur 8-932 ist adäquat, da es sich bei dem Anwendungsgebiet von Angiotensin-II um refraktäre Patienten, die bereits mit mehreren Vasopressoren behandelt wurden handelt, bei denen eine genaue Messung des arteriellen Blutdrucks invasiv erfolgt. In der Intensiv- und Notfallmedizin ist die Verwendung der invasiven Blutdruckmessung bei hämodynamisch instabilen Patienten zur umfassenden kontinuierlichen Herz-Kreislaufüberwachung unstrittiger Goldstandard [18, 19]. Dies ist auch aus der aktuellen SCC-Leitlinie abzuleiten, die bei Patienten, die einen septischen Schock erleiden, invasiv überwacht werden müssen, um jederzeit</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt für die Herleitung der Patientenzahlen nur diejenigen Patientinnen und Patienten mit distributivem Schock, die einen Intensivaufenthalt mit einem Monitoring haben und selektiert diese mit dem Operationen- und Prozedurenschlüssel(OPS)-Code 8-932 (Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf mit Messung des Pulmonalarteriendruckes). Insgesamt ist nicht nachvollziehbar, warum diese Einschränkung der Zielpopulation vorgenommen wurde, da die Fachinformation dies nicht vorsieht. Vor diesem Hintergrund wird diese Angabe als eine Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation erachtet.</p>

Stellungnehmer: PAION Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf einen Abfall oder Anstieg des Blutdrucks reagieren zu können [7]. Der Code ist nur bei intensivmedizinisch versorgten Patienten anzugeben, weshalb er für die Berechnung der Patientenzahlen, die für Angiotensin-II in Frage kommen, gut geeignet ist.	

Literaturverzeichnis

1. PAION, Giapreza Summary of Product Characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 26.10.2021]. 2021
2. La Jolla Pharmaceutical Company, A Phase 3, Placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter study of LJPC-501 in patients with catecholamine-resistant hypotension (CRH) [Aufgerufen am: 03.03.2021]. 2017
3. PAION, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Giapreza URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 03.11.2021]. 2021
4. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-274 [Aufgerufen am: 05.02.2021]. 2019
5. La Jolla Pharmaceutical Company, Studie LJ501-CRH01 (ATHOS-3-Studie). G-BA-Zusatzanalysen [Aufgerufen am: 04.11.2021]. 2020, 2021
6. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf, [Aufgerufen am: 18.02.2021]. 2018
7. Evans L.; Rhodes A.; Alhazzani W., Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00134-021-06506-y.pdf>, [Aufgerufen am: 26.10.2021]. 2021
8. S. Haas, D. A. Reuter, Hypotension in der Intensivmedizin [Aufgerufen am: 29.10.2021]. 2014
9. Maheshwari, K., Nathanson, B. H., Munson, S. H., Khangulov, V., Stevens, M. et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. Intensive Care Med 2018; 44(6): 857-867.

10. Vincent, J. L., Nielsen, N. D., Shapiro, N. I., Gerbasi, M. E., Grossman, A. et al. Mean arterial pressure and mortality in patients with distributive shock: a retrospective analysis of the MIMIC-III database. *Ann Intensive Care* 2018; 8(1): 107.
11. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz, Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, [Aufgerufen am: 05.02.2021]. 2010
12. Standl, T., Annecke, T., Cascorbi, I., Heller, A. R., Sabashnikov, A. et al. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(45): 757-768.
13. Schmidt, G. A., Mandel, J, Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults.[Aufgerufen am: 28.10.2021]. 2020
14. Abril, M. K., Khanna, A. K., Kroll, S., McNamara, C., Handisides, D. et al. Regional differences in the treatment of refractory vasodilatory shock using Angiotensin II in High Output Shock (ATHOS-3) data. *J Crit Care* 2019; 50: 188-194.
15. Kastrup, M., Braun, J., Kaffarnik, M., von Dossow-Hanfstingl, V., Ahlborn, R. et al. Catecholamine dosing and survival in adult intensive care unit patients. *World J Surg* 2013; 37(4): 766-73.
16. Rehberg S., Differenzierter Einsatz kardiovaskulär wirksamer Substanzen. [Aufgerufen am: 28.10.2021]. 2018
17. Levy, M. M., Artigas, A., Phillips, G. S., Rhodes, A., Beale, R. et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(12): 919-24.
18. Knapp J., Grabowski M., Weidhase L., Bernhard M., Invasive Blutdruckmessung - Schritt für Schritt URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0770-3407.pdf>, [Aufgerufen am: 24.02.2021]. 2018

19. Jentzer, J. C., Vallabhajosyula, S., Khanna, A. K., Chawla, L. S., Busse, L. W. et al. Management of Refractory Vasodilatory Shock. Chest 2018; 154(2): 416-426.

20. Janssens U., Jung C., Hennesdorf M., Ferrari M., Fuhrmann J., Buerke M., Ebel H., Graf T., Thiele H., Kelm M., Simonis G., Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin URL: https://leitlinien.dgk.org/files/2016_Empfehlung_H%C3%A4modynamisches_Monitoring_Neu.pdf, [Aufgerufen 2016]

21. LeDoux, D., Astiz, M. E., Carpati, C. M., Rackow, E. C. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. Crit Care Med 2000; 28(8): 2729-32.

5.2 Stellungnahme von Prof. Dr. Leopold Eberhart, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Philipps-Universität Marburg

Datum	05.11.2021
Stellungnahme zu	Angiotensin-II-Acetat/Giapreza®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Leopold Eberhart

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Leopold Eberhart

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einordnung in den Therapiekontext</p> <p>Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®) ist indiziert für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben [1]. Der Wirkstoff der PAION Deutschland GmbH hat am 23.08.2019 die Zulassung der European Medicines Agency (EMA) erhalten und ist aktuell die einzige zugelassene Therapie in diesem Anwendungsgebiet.</p> <p>Bei der Katecholamin-refraktären Hypotonie bzw. Schock handelt es sich um eine akut lebensbedrohliche Notfallsituation, die im Intensivbereich zu den Erkrankungen mit der höchsten Sterblichkeitsrate zählt und daher für diese Patienten ein hoher ungedeckter Bedarf besteht.</p> <p>Angiotensin-II-Acetat bietet eine effektive und innovative Behandlungsstrategie für Patienten, die einen refraktären septischen oder anderen distributiven Schock erleiden und für die es derzeit keine Behandlungsalternative gibt. Angiotensin-II-Acetat stabilisiert bereits innerhalb weniger Minuten den Blutdruck und senkt signifikant die Mortalität, was einen entscheidenden Fortschritt in der Intensivmedizin darstellt.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Leopold Eberhart

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Eignung der Teilpopulation</p> <p>Die Stellungnahme adressiert den Aspekt der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Eignung der von PAION zur Nutzenbewertung von Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®) gebildeten Teilpopulation entsprechend dem Anwendungsgebiet, der meiner Sicht nach in seiner finalen Entscheidung berücksichtigt werden sollten.</p> <p>I. Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung zu Angiotensin-II-Acetat wird geschlussfolgert, dass das Vorgehen bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sachgerecht sei. Aus diesem Grund wird die von PAION gebildete Teilpopulation aus der ATHOS-3 Studie für eine Bewertung des Zusatznutzens in der zugelassenen Indikation „Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben“ nicht herangezogen. Es wird zwar angemerkt, dass gemäß der deutschen S3-Leitlinie Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit Noradrenalin nicht ansprechen, mit einem zweiten Vasopressor behandelt werden können, jedoch könne die Prüfärztin bzw. der Prüfarzt in einer akuten und lebensbedrohlichen Notfallsituation patientenindividuell auch andere Therapiestrategien bzw. Therapien einsetzen. Zudem finde sich in den Leitlinien keine Empfehlungen, ab welcher Noradrenalindosis ein 2. Vasopressor hinzugegeben werden soll.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Leopold Eberhart

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anwendungsgebiet von Angiotensin-II-Acetat</u></p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde entsprechend der für die Zulassung maßgeblichen englischsprachigen Fachinformation eine Teilpopulation aus der ATHOS-3-Studie verwendet, die die Patienten mit optimierter Standardtherapie adäquat abbildet [1].</p> <p>„GIAPREZA is indicated for the treatment of refractory hypotension in adults with septic or other distributive shock who remain hypotensive despite adequate volume restitution and application of catecholamines and other available vasopressor therapies.“</p> <p>Demnach bildet die Teilpopulation aus der ATHOS-3-Studie Patienten, die eine Katecholamin-refraktäre Hypotonie bzw. Schock erleiden die Patienten, die mit einer optimierten Standardtherapie behandelt wurden, adäquat ab. Dabei besteht die optimierte Standardtherapie im Anwendungsgebiet aus Volumensubstitution, der Gabe von Katecholaminen und mindestens einem weiteren Vasopressor, sowie falls angezeigt einer antimikrobiellen Therapie. Damit folgt der pharmazeutische Unternehmer den Vorgaben aus der Fachinformation entsprechend dem Anwendungsgebiet, welches gemäß aktueller Leitlinien die Therapie der Wahl bei Katecholamin-refraktären Patienten darstellt [2, 3].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Leopold Eberhart

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.3 Z.18-26 und S.5 Z. 19-25	<p>Anmerkung:</p> <p>Zu folgender Aussage wird eine Erläuterung hinsichtlich der Darstellung der relevanten Teilpopulation der ATHOS-3-Studie vorgenommen:</p> <p>„Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, interpretiert diese allerdings so, dass eine optimierte Standardtherapie aus mindestens 2 Vasopressoren bestehen müsse. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. „</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der ATHOS-3 Studie mit Patienten, die mit mindestens zwei Vasopressoren behandelt wurden, relevant. Angiotensin-II-Acetat ist entsprechend dem Anwendungsgebiet für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat im Vergleich zur optimierten Standardtherapie liegen Ergebnisse aus der Studie ATHOS-3 vor. Da das Anwendungsgebiet gemäß Auskunft des BfArM sowohl die Behandlung von Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Katecholaminen als auch jene, die unter einer Therapie mit Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, umfasst, wird die Gesamtpopulation der Studie berücksichtigt. Die Daten der Teilpopulation der</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Leopold Eberhart

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, indiziert (siehe Text Fachinformation).</p> <p>„GIAPREZA is indicated for the treatment of refractory hypotension in adults with septic or other distributive shock who remain hypotensive despite adequate volume restitution and application of catecholamines and other available vasopressor therapies.“ [1]</p> <p>Demnach kommen für die Behandlung keine Patienten in Frage, die nur mit Katecholaminen behandelt wurden und trotzdem hypotensiv bleiben. Es sind die Patienten für die Therapie mit Angiotensin-II-Acetat vorgesehen, die mit Katecholaminen und mindestens einem weiteren Vasopressor behandelt wurden und weiterhin hypotensiv sind. Dies bedeutet, dass die Patienten mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt werden, bevor Angiotensin-II-Acetat eingesetzt wird. Aus diesem Grund ist die Teilpopulation für die Nutzenbewertung entscheidend, da sie das Anwendungsgebiet adäquat abbildet.</p>	<p>Patientinnen und Patienten, die zuvor mit mindestens zwei Vasopressoren behandelt wurden, bilden das Anwendungsgebiet für die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat nicht ausreichend ab.</p>

Literaturverzeichnis

1. PAION, Giapreza Summary of Product Characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 26.10.2021]. 2021
2. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf, [Aufgerufen am: 18.02.2021]. 2018
3. Evans L.; Rhodes A.; Alhazzani W., Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00134-021-06506-y.pdf>, [Aufgerufen am: 26.10.2021]. 2021

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Alexander Zarbock, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Datum	05.11.2021
Stellungnahme zu	Angiotensin-II-Acetat/Giapreza®
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einordnung in den Therapiekontext</p> <p>Bei der Katecholamin-refraktären Hypotonie bzw. Schock handelt es sich um eine akut lebensbedrohliche Notfallsituation, die im Intensivbereich zu den Erkrankungen mit der höchsten Sterblichkeitsrate zählt und daher für diese Patienten ein hoher ungedeckter Bedarf besteht.</p> <p>Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®) ist indiziert für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben [1]. Der Wirkstoff der PAION Deutschland GmbH hat am 23.08.2019 die Zulassung der European Medicines Agency (EMA) erhalten und ist aktuell die einzige zugelassene Therapie in diesem Anwendungsgebiet. Angiotensin-II-Acetat führt zu einer Stabilisierung des Blutdrucks bereits innerhalb weniger Minuten und senkt signifikant die Mortalität in spezifischen Patientenpopulationen. Dies bietet einen entscheidenden Fortschritt in der Intensivmedizin bei Katecholamin-refraktären Patienten, die einen septischen oder anderen distributiven Schock erleiden.</p>	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stellungnahme adressiert die Aspekte des patientenrelevanten Endpunktes „MAP-Ansprechrates“ und des Vorteils hinsichtlich „Gesamtüberleben nach 28 Tagen“ aus der Nutzenbewertung von Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®), die aus meiner Sicht durch den G-BA in seiner finalen Entscheidung berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Patientenrelevanz des primären Endpunktes MAP-Ansprechrates</p> <p>In der Nutzenbewertung wird der Endpunkt MAP seitens des IQWiG nicht für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen, da sich aus einer Änderung des MAP keine direkte Patientenrelevanz ergäbe. Des Weiteren sei in der vorliegenden akuten Krankheitssituation eine direkte Erhebung einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Symptomatik erforderlich und durchführbar.</p> <p>In der ATHOS-3 Studie war die Ansprechrate bezogen auf den MAP (ohne Erhöhung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis) zum Zeitpunkt drei Stunden nach Behandlungsbeginn bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe etwa dreimal so hoch wie bei den Patienten der Placebogruppe (66,7 % vs. 22,6 %). Es konnte ein hochsignifikanter Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Vergleichstherapie (OR 7,10 [95 % KI 3,84, 13,1]; $p=4.07 \times 10^{-10}$) gezeigt werden.</p> <p>Aus meiner Sicht stellt der primäre Endpunkt „Ansprechrate (MAP-Responder) nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate“ einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da bei Patienten mit schockbedingter Hypotonie eine rasche Stabilisierung des arteriellen Drucks auf mindestens 65 mmHg eines der Kernziele der Therapie ist [2,</p>	<p><i>MAP (Mean Arterial Pressure = mittlerer arterieller Druck)</i></p> <p>Der Endpunkt „MAP-Ansprechrates“ war der primäre Endpunkt in der Studie ATHOS-3 und wird ausschließlich ergänzend dargestellt. Der MAP stellt einen in der Behandlung des Schocks verwendeten klinischen Parameter dar mit dem die Kreislaufstabilisierung kontrolliert werden soll. Das Erreichen und Aufrechterhalten des MAP ist zentral bei der Therapiesteuerung dieser Patientengruppe. Zielwerte können allerdings individuell unterschiedlich sein. Darüber hinaus ist in der vorliegenden akuten Krankheitssituation eine direkte Erhebung einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Symptomatik durchführbar. Daher ist der Endpunkt somit nicht zur Beurteilung des Zusatznutzen heranziehbar.</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3]. Die Aufrechterhaltung eines arteriovenösen Druckgradienten ist für die Funktion der einzelnen Organsysteme essenziell. Nur durch diesen Druckgradienten wird ein Blutfluss durch ein Organsystem sichergestellt und damit auch deren Versorgung [4].</p> <p>Ein inadäquater Blutdruck über einen längeren Zeitraum führt zu Organversagen, welche mit einer erhöhten Mortalität einhergehen [5]. Basierend auf zahlreichen Studien im Bereich der Intensivmedizin empfehlen die Sepsis-Leitlinien auch einen arteriellen Mitteldruck von über 65 mmHg. Dieser Zielwert findet sich ebenfalls in der aktuellen Version der deutschen Sepsis-Leitlinie wieder [2]. Dies zeigt, wie essenziell das Erreichen und Aufrechterhalten des MAP für den Patienten ist und dass der MAP den handlungsleitenden Parameter für die Intensivmediziner darstellt. Bereits nach wenigen Minuten hat die Mehrheit der Patienten den Zielblutdruck erreicht, so dass der Mediziner innerhalb kürzester Zeit weiß, ob der Patient auf die Therapie anspricht und kann somit weitere Schritte einleiten und die Therapie anpassen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Angiotensin-II auch dazu führt, dass Katecholamine eingespart werden konnten. Dies ist besonders wichtig vor dem Hintergrund, dass Katecholamine in höheren Dosierungen unerwünschte Nebenwirkungen haben können und es gezeigt wurde, dass der Gebrauch von Katecholaminen mit einer erhöhten 90-Tage Mortalität einhergeht [6].</p> <p>Bereits kurze hypotone Phasen erhöhen die Sterblichkeit erheblich, je nachdem wie niedrig der MAP aktuell ist [5, 7]. Daher ist eine möglichst rasche hämodynamische Stabilisierung notwendig, um Organschädigungen durch Minderdurchblutung zu verhindern oder zumindest abzuschwächen.</p>	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien belegen den Zusammenhang zwischen dem MAP und der Krankenhaussterblichkeit und wie wichtig der MAP für die Prognose der Patientinnen und Patienten ist [5, 7]. Eine groß angelegte, retrospektive Analyse von Maheshwari et al. bei 8.782 Intensivpatienten zeigte, dass bei Patienten mit septischem Schock der MAP, wenn immer möglich über 65 mmHg gehalten werden sollte und dass eine Hypotonie prognostisch sehr ungünstig ist. Es versterben umso mehr Patienten bereits im Krankenhaus je niedriger der MAP ist. In Abbildung 1 ist der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hypotonie und der Krankenhaussterblichkeit, akutem Nierenversagen und Herzschädigungen bei Intensivpatienten dargestellt MAP [5].</p>	

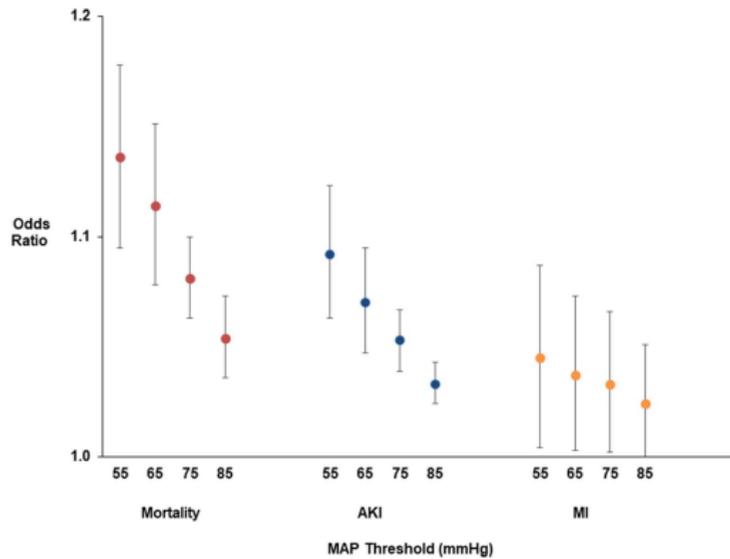


Abbildung 5 Zusammenhang zwischen Hypotonie und Krankenhaussterblichkeit, Akutem Nierenversagen und Herzschädigungen

AKI: Akutes Nierenversagen (acute kidney injury), KI: Konfidenzintervall, MAP: Arterieller Durchschnittsdruck (mean arterial pressure), MI: Myokardschädigung (myocardial injury), mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, TWA-MAP: Zeitgewichteter, arterieller Durchschnittsdruck (time-weighted mean arterial pressure)
 Quelle: Maheshwari et al. (2018)

Auch die Katecholamindosis stellt einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität dar [7]. Diese beiden Risikofaktoren werden durch den primären Endpunkt der ATHOS-3- Studie abgebildet bzw. erfasst (Erreichen des MAP-Zielwerts und keine Erhöhung der konventionellen Vasopressoren). Da das Erreichen und Aufrechterhalten des MAP den Hauptorientierungswert bei der Behandlung der Patientinnen und

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten darstellt, wird der MAP (nach 3 Stunden) als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität eingestuft.</p> <p>Endpunkt „Gesamtüberleben nach 28 Tagen“</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben nach 28 Tagen“ nur für die Gesamtpopulation berücksichtigt. Entsprechend dem Anwendungsgebiet von Angiotensin-II-Acetat ist jedoch die Teilpopulation für die Nutzenbewertung relevant, da bei dieser Patientenpopulation die optimierte Standardtherapie für Patienten mit Katecholamin-refraktärer Hypotonie adäquat umgesetzt wurde. Diese besteht aus der Gabe von mindestens 2 Vasopressoren (Katecholamine plus mindestens ein weiterer Vasopressor).</p> <p>Nachfolgend sind die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation und deren patientenrelevante Endpunkte zusammengefasst (Tabelle 1).</p> <p>Mortalität</p> <p>Die Primäranalyse zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber Placebo (HR 0,697 [95 % KI 0,489, 0,992], p=0,0441; mITT). Innerhalb von 28 Tagen wurde das mediane Überleben bei den Patienten in der Placebogruppe bereits nach 11,24 Tagen (95 % KI 6,04, 20,51) erreicht, während die Patienten der Angiotensin-II-Gruppe das mediane Überleben zum Zeitpunkt 28 Tage nicht erreichen (Abbildung 2).</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat im Vergleich zur optimierten Standardtherapie liegen Ergebnisse aus der Studie ATHOS-3 vor. Da das Anwendungsgebiet gemäß Auskunft des BfArM sowohl die Behandlung von Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Katecholaminen als auch jene, die unter einer Therapie mit Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, umfasst, wird die Gesamtpopulation der Studie berücksichtigt. Die Daten der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die zuvor mit mindestens zwei Vasopressoren behandelt wurden, bilden das Anwendungsgebiet für die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat nicht ausreichend ab.</p> <p>Bei der Gesamtmortalität zu Tag 28 zeigen sich bei der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

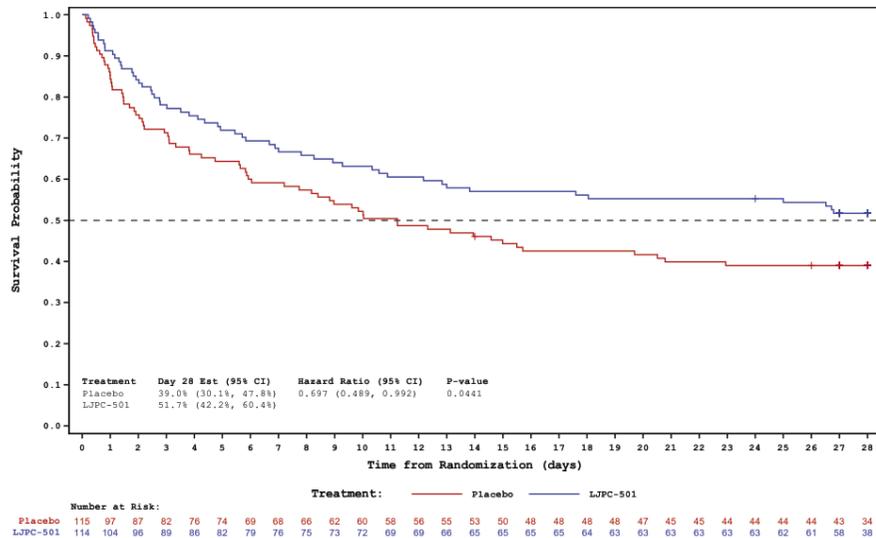


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), Est: Effektschätzer, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Betrachtet man die Subpopulation der Patienten, die auf die Therapie mit Angiotensin-II durch einen erhöhten MAP angesprochen haben, ist die Mortalität mit 69,2 % in der Placebogruppe signifikant höher als bei den Patienten der Angiotensin-II-Gruppe, die eine deutlich geringere Sterblichkeit von 35,5 % aufweisen (HR 0,38 [95 % KI 0,21, 0,68]; p=0,0009) (Abbildung 3).

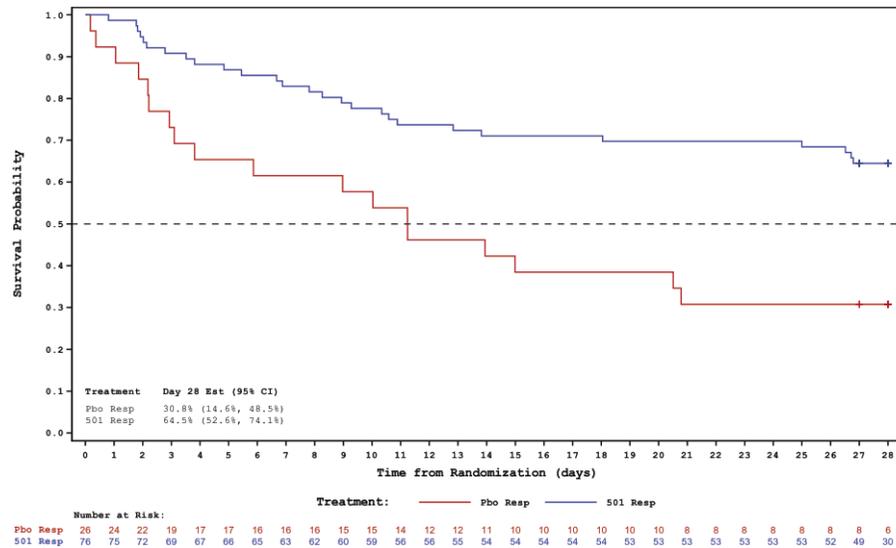


Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt 28-Tage-Überleben bei Patienten, die auf die dreistündige Infusion der Prüfpräparate angesprochen haben (MAP-Responder, mITT)

Responder waren als Anteil Patienten definiert, deren MAP nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate mindestens 75 mmHg erreicht hatte oder um mindestens 10 mmHg angestiegen war, ohne dass gleichzeitig die Dosis der konventionellen Vasopressoren erhöht werden musste

501: LJPC-501 (Giapreza[®]), CI: Konfidenzintervall (confidence interval), Est: Effektschätzer (estimate), MAP: Mittlerer, arterieller Druck (mean arterial pressure), mmHg. Millimeter Quecksilbersäule (millimetre mercury column), Pbo: Placebo, Resp: Responder

Zusätzlich zeigt sich bei Patienten mit akutem Nierenversagen ein erheblicher Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben bis zum Tag 28 (HR 0,46 [0,25, 0,85], p=0,0103) und renaler Erholung.

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2 Übersicht der signifikanten Studienergebnisse in der Endpunktkategorie Mortalität (mITT-Population bei Patienten mit mindestens zwei Vasopressoren zu Baseline, relevante Teilpopulation)		
Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo vs. LJPC-501 Effektschätzer [95% KI] p-Wert ¹	
Mortalität		
Gesamtüberleben bis zum Tag 28	HR 0,697 [0,489, 0,992] p=0,0441	
Gesamtüberleben bis zum Tag 28: Subgruppe MAP-Responder nach 3- stündiger Infusion	HR 0,38 [0,21, 0,68] p=0,0009	
Gesamtüberleben bis zum Tag 28: Subgruppe kein MAP-Responder nach 3-stündiger Infusion	HR 1,60 [1,01, 2,54] Reziproker Wert: HR 0,63 [0,39, 0,99] p=0,0437	
Gesamtüberleben bis zum Tag 28: Subgruppe AKI	HR 0,46 [0,25, 0,85] p=0,0103	
MAP-Ansprechrates nach 3 Stunden (primärer Endpunkt)	OR 7,10 [3,84, 13,1] p=4,07 x 10 ⁻¹⁰	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Ergebnisse aus Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest werden nicht dargestellt, wenn das Ergebnis als falsch positiv eingeschätzt wurde.</p> <p>AKI: Akutes Nierenversagen mit Erfordernis einer Nierenersatztherapie (acute kidney injury), HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, Kio: Oberes 95% Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least-square mean difference, mITT: modified intention to treat, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), OR: Odds-Ratio, RR: Relatives Risiko, SOK: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6 Z. 16-19	<p>Anmerkung: Zu folgender Aussage zum Endpunkt „Gesamtüberleben bis zum Tag 28“ wird Stellung genommen:</p> <p>„Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der relevanten Teilpopulation, die dem Anwendungsgebiet von Angiotensin-II-Acetat entspricht, zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Angiotensin-II-Acetat gegenüber Placebo (HR 0,697 [95 % KI 0,489, 0,992]). Dies entspricht einer Risikoreduktion um 30 % unter Therapie mit Angiotensin-II gegenüber der optimierten Standardtherapie zu versterben. In Abbildung 4 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Während innerhalb von 28 Tagen das mediane Überleben bei den Patienten unter optimierter Standardtherapie bereits nach 11,24 Tagen (95 % KI 6,04, 20,51) erreicht wird,</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zum Endpunkt „Gesamtüberleben bis zum Tag 28“.</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	

erreichen die Patienten der LJPC-501-Gruppe den Median innerhalb von 28 Tagen nicht.

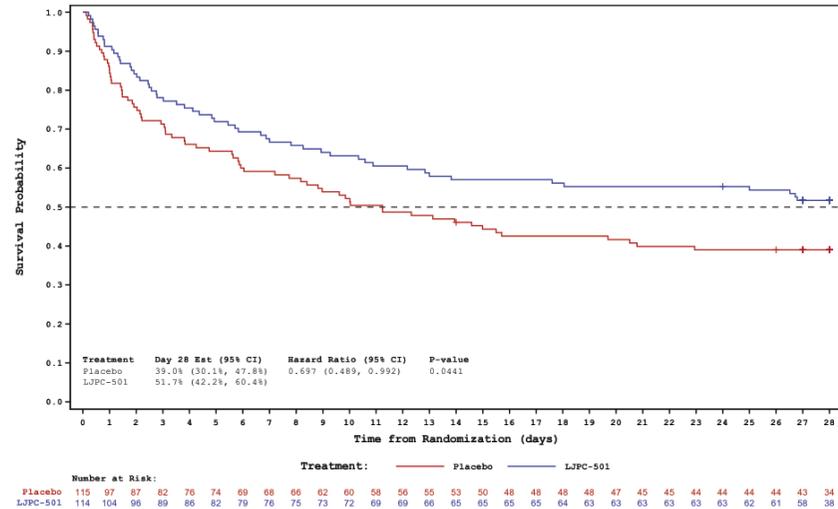


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 in der relevanten Teilpopulation

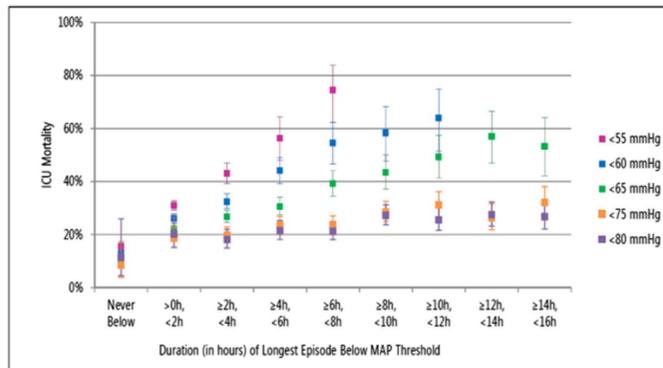
CI: Konfidenzintervall (confidence interval), Est: Effektschätzer, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25 Z. 11-16	<p>Anmerkung: Zu folgender Aussage zu dem Endpunkt „MAP-Ansprechrte“ wird Stellung genommen:</p> <p>„Abweichend vom pU wird der Endpunkt MAP nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da sich aus einer Änderung des MAP keine direkte Patientenrelevanz ergibt. In der vorliegenden akuten Krankheitssituation ist eine direkte Erhebung einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Symptomatik erforderlich und durchführbar.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bei dem Endpunkt „MAP-Ansprechrte“ handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, da bereits kurze hypotone Phasen unter einem MAP von 65 mmHG sich negativ auf das Patientenoutcome auswirken.</p> <p>Der MAP ist die Schlüsseldeterminante für den mittleren systemischen Druck (mittlerer systemischer Füllungsdruck), der wiederum der Hauptfaktor für den venösen Rückfluss und das Herzzeitvolumen ist. Eine Erhöhung des MAP führt daher in der Regel zu einem erhöhten Gewebedurchfluss und verbessert die Versorgungsseite der Gewebepfusion. Während einige Gewebe wie das Gehirn und die Nieren in der Lage sind, den Blutfluss selbst zu regulieren, ist ein MAP unterhalb eines Schwellenwerts, der in der Regel bei etwa 60 mmHg liegt, mit einer verminderten Organperfusion verbunden, die linear mit dem MAP verläuft [8]. In</p>	Siehe obige Ausführungen zum Endpunkt „MAP-Ansprechrte“.

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der erst kürzlich aktualisierten SSC-Leitlinie wird erneut auf die Bedeutung des MAP für den Patienten hingewiesen und ein MAP von 65mmHg bei der Wiederherstellung von Patienten mit septischen Schock, die Vasopressoren benötigen, empfohlen [3].</p> <p>In einer retrospektiven Analyse von Vincent et al. wurde bei 5.347 Patienten mit distributivem Schock der Zusammenhang zwischen dem MAP und der Sterblichkeit auf der Intensivstation untersucht [7]. Die Gesamtmortalität auf der Intensivstation betrug 29,4 %. Bei Patienten, deren längste Hypotonieepisode bei <2 Stunden lag und der MAP <65 mmHg, <60 mmHg oder <55 mmHg betrug, lag die Sterblichkeitsrate bei 20,0 %, 22,7 % bzw. 24,9 %. Im Gegensatz dazu lagen die entsprechenden Sterblichkeitsraten bei Patienten, bei denen die längste Hypotonieepisode ≥ 2 Stunden dauerte, bei 35,1 %, 41,3 % und 51,0 % ($p < 0,0001$ für alle Vergleiche von <2 Stunden vs. ≥ 2 h unter jedem Schwellenwert). Dies zeigt, dass die Sterblichkeitsrate auf der Intensivstation mit der Dauer hypotensiver Episoden zunimmt (siehe Abbildung 5).</p>	



Number of Cases

MAP <55 mmHg	1731	2696	597	133	59	—	—	—	—
MAP <60 mmHg	874	2546	1114	374	154	84	61	—	—
MAP <65 mmHg	352	1682	1441	723	395	221	144	93	75
MAP <75 mmHg	71	412	725	756	651	543	368	311	258
MAP <80 mmHg	35	193	451	516	568	528	394	371	295

Fig. 1 ICU mortality by duration of longest episode with mean arterial pressure (MAP) <80 mmHg (mauve), <75 mmHg (orange), <65 mmHg (green), 60 mmHg (blau) and 55 mmHg (rosa) in all patients with distributive shock

Abbildung 9 Sterblichkeit auf der Intensivstation nach Dauer der längsten Episode mit mittlerem arteriellen Druck (MAP) <80 mmHg (lila), <75 mmHg (orange), <65 mmHg (grün), 60 mmHg (blau) und 55 mmHg (rosa) bei allen Patienten mit distributivem Schock

Zusammenfassend ist der MAP patientenrelevant, da er für die Therapie des Patienten und die Prognose entscheidend und zielführend ist.

Literaturverzeichnis

1. PAION, Giapreza Summary of Product Characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 26.10.2021]. 2021
2. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf, [Aufgerufen am: 18.02.2021]. 2018
3. Evans L.; Rhodes A.; Alhazzani W., Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00134-021-06506-y.pdf>, [Aufgerufen am: 26.10.2021]. 2021
4. S. Haas, D. A. Reuter, Hypotension in der Intensivmedizin[Aufgerufen am: 29.10.2021]. 2014
5. Maheshwari, K., Nathanson, B. H., Munson, S. H., Khangulov, V., Stevens, M. et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. Intensive Care Med 2018; 44(6): 857-867.
6. Tarvasmaki, T., Lassus, J., Varpula, M., Sionis, A., Sund, R. et al. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock - adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. Crit Care 2016; 20(1): 208.
7. Vincent, J. L., Nielsen, N. D., Shapiro, N. I., Gerbasi, M. E., Grossman, A. et al. Mean arterial pressure and mortality in patients with distributive shock: a retrospective analysis of the MIMIC-III database. Ann Intensive Care 2018; 8(1): 107.
8. LeDoux, D., Astiz, M. E., Carpati, C. M., Rackow, E. C. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. Crit Care Med 2000; 28(8): 2729-32.

5.4 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	5.11.2021
Stellungnahme zu	Angiotensin-II-Acetat (Giapreza)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2021 eine Nutzenbewertung zu Angiotensin-II-Acetat (Giapreza) von PAION Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Angiotensin-II-Acetat ist zugelassen zur Behandlung der refraktären Hypotonie und indiziert bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine optimierte Standardtherapie fest und dabei insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung anhand einer randomisierten Studie einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da weder positive noch negative Effekte abgeleitet werden. Der Hersteller beansprucht im Dossier hingegen einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund der Vorteile bei der Mortalität, Morbidität (MAP-Ansprechrage) und den Nebenwirkungen, die jedoch vom IQWiG unberücksichtigt bleiben.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Angiotensin-II-Acetat

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 22. November 2021

von 11:00 Uhr bis 11:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **PAION Deutschland GmbH:**

Herr Drews

Herr Prof. Dr. Zarbock

Herr Nardi-Hiebl

Herr Schnorpfeil

Angemeldete Teilnehmende der **Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin (UKGM):**

Herr Prof. Dr. Leopold Eberhart

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zu unserer heutigen mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Angiotensin-II-Acetat zur Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem Schock begrüßen. Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses des G-BA. Herr Professor Hecken, der normalerweise diese Anhörung leitet, ist heute verhindert, sodass Sie mit mir vorlieb nehmen müssen. Zu der heutigen Nutzenbewertung des IQWiG vom 13. Oktober 2021 wurden Stellungnahmen abgegeben vom pharmazeutischen Unternehmer PAION Deutschland, von Herrn Professor Zarbock vom Universitätsklinikum Münster, von Herrn Professor Eberhart vom Uniklinikum Marburg sowie vom vfa.

Sie wissen, dass wir ein Wortprotokoll führen, sodass wir formell die Teilnehmerliste feststellen müssen. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten Herr Drews, Herr Professor Zarbock, Herr Nardi-Hiebl und Herr Schnorpfeil zugeschaltet sein, für die Kliniker ist Herr Professor Eberhart vom Uniklinikum Marburg da und vom vfa wiederum Herr Bussilliat. Seien Sie herzlich willkommen.

Wir fangen immer mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers an. Wer macht das von Ihnen? – Bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Drews.

Herr Drews (PAION): Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Liebe Ausschussmitglieder! Vielen Dank, dass wir heute bei Ihnen vorstellig werden dürfen. Mein Name ist Axel Drews, ich bin Vice President Commercial bei der PAION AG und verantwortlich für den Markteintritt von Giapreza in Deutschland. Ich möchte zunächst kurz das Team vorstellen. Da ist zum einen Herr Professor Zarbock, seines Zeichens Klinikdirektor der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Münster. Herr Professor Zarbock besitzt bereits Erfahrungen in der Anwendung von Angiotensin-II und kann über dessen Einsatz im klinischen Alltag berichten. Zudem begleiten mich Herr Dr. Stefan Nardi-Hiebl und Herr Willi Schnorpfeil, die beide an der Erstellung des Nutzendossiers beteiligt waren.

Lassen Sie mich einige einleitende Worte zu Angiotensin-II-Acetat Giapreza sagen. Mit dem Einsatz von Angiotensin-II steht erstmals seit über 30 Jahren ein neuer Vasopressor zur blutdrucksteigernden Therapie bei Patienten mit refraktärer Hypotonie aufgrund eines septischen oder anderen distributiven Schocks zur Verfügung. Diese Patienten befinden sich in einer lebensbedrohlichen Notfallsituation, bei denen bereits die herkömmlichen Therapien wie Volumensubstitution, die Gabe von Katecholamin und anderen verfügbaren Vasopressoren versagt haben. Giapreza weist bei diesen akut gefährdeten Patienten erhebliche Vorteile auf, die sich insbesondere in einem höheren mittleren arteriellen Blutdruck und bei der Mortalität zeigen. Hier darf ich zum Punkt der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen. Wie sie vielleicht schon gehört haben, wurden aufgrund eines Übersetzungsfehlers von der englischsprachigen in die deutschsprachige Fachinformation im Dossier die dargestellten Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Lassen Sie sich diesen Sachverhalt ein wenig näher erläutern. Die im Dossier vorgelegten Daten beziehen sich auf eine Patientensubpopulation der ATHOS-III-Studie, die dem Anwendungsgebiet von Giapreza entspricht und sich aus der englischsprachigen Fachinformation ergibt. Diese ist maßgeblich für die Zulassung. Hier heißt es: „GIAPREZA is indicated for the treatment of refractory hypotension in adults with septic or other distributive shock who remain hypotensive despite adequate volume restitution and application of catecholamines and other available vasopressor therapies.“

Demnach ist Giapreza für Patienten indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens unter Anwendung von Katecholamin und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben. Die zugelassene Indikation weist somit eine Und-Verknüpfung auf, sodass mit der Zulassung eine Patientenpopulation angesprochen wird, die sowohl Katecholamine als auch mindestens einen weiteren Vasopressor erhalten hat. Diese Formulierung zeigt sich auch in allen Übersetzungen der anderen europäischen Sprachen. In der deutschsprachigen Übersetzung wurde hingegen die Unverknüpfung durch ein „oder“ ersetzt, sodass gegenüber der originalen Fassung ein anderes, breiteres Anwendungsgebiet von Giapreza vorzuliegen scheint. Demnach wären auch Patienten, die nur mit einem Vasopressor behandelt worden sind, für die Therapie zugelassen.

Auch im Beratungsgespräch wurde die engere Indikation zugrunde gelegt und daraus eine zweckmäßige Vergleichstherapie abgeleitet, die der zugelassenen Indikation entspricht. Der Übersetzungsfehler hat leider dazu geführt, dass aus unserer Sicht in der Nutzenbewertung vom IQWiG eine breitere Population, nämlich die Gesamtpopulation der Studie, bewertet worden ist, anstatt die zulassungskonforme Teilpopulation mit mindestens zwei vorherigen Vasopressortherapien heranzuziehen. Wir haben den Übersetzungsfehler am 20. Oktober 2021 der EMA gemeldet und damit unmittelbare Maßnahmen zur Korrektur eingeleitet. Uns ist aktuell noch nicht bekannt, bis wann der Fehler korrigiert ist. Die Feststellung, dass es sich um einen Übersetzungsfehler handelt, ist allerdings uns gegenüber seitens des BfArM zwischenzeitlich bestätigt worden.

Die Betrachtung der für Giapreza zugelassenen Teilpopulation führt, wie im Dossier und in unserer schriftlichen Stellungnahme umfassend dargestellt, zu anderen Ergebnissen als in der vorliegenden Nutzenbewertung, die sich auf die Gesamtpopulation bezieht. So zeigt sich insbesondere ein signifikanter Mortalitätsvorteil zugunsten von Giapreza. Darüber hinaus ergeben sich bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten signifikante Vorteile zugunsten von Giapreza hinsichtlich des Zielblutdrucks, der Reduzierung von Noradrenalin-Äquivalenzdosen und der Vorteil bei Patienten mit akutem Nierenversagen. Auch bei Nebenwirkungen zeigen sich signifikante Vorteile von Giapreza gegenüber einer optimierten Standardtherapie, sodass sich insgesamt ein deutlicher Zusatznutzen für Giapreza ergibt.

Bis zum Vorliegen der Nutzenbewertung ist leider keinem der Beteiligten, weder bei der EMA noch bei La Jolla, dem ursprünglichen Zulassungsinhaber, noch bei PAION dieser Fehler aufgefallen, weil überwiegend mit den englischen Originalunterlagen gearbeitet und sich auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA bezogen wurde. Da die Nutzenbewertung entscheidend von dem zugelassenen Anwendungsgebiet und der damit verbundenen Teilpopulation abhängt, wäre es unserer Ansicht nach angebracht, dass eine Entscheidung über den Zusatznutzen in diesem Verfahren nur unter Berücksichtigung dieser neuen Sachlage erfolgt. Wir hoffen, dass wir diesen Aspekt in der heutigen Anhörung diskutieren können. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Drews, für diese Ausführungen. Ich kann daran direkt anknüpfen. Auch wir haben eine Anfrage an das BfArM gerichtet, und das BfArM hat uns die gleiche Auskunft gegeben, sodass wir in der Tat von dem merkwürdigen Phänomen ausgehen müssen, dass wir es hier mit einem Übersetzungsfehler zu tun haben, sodass Ihre Analyse – jedenfalls vom BfArM – völlig bestätigt worden ist. Ich würde deshalb Herrn Professor Eberhart als Kliniker nur rein formal fragen, ob Sie das auch so sehen; denn dann hätten wir gleich einen Konsens in dieser Frage erzielt. Wenn Sie das vielleicht nur ganz kurz, Herr Eberhart, bestätigen könnten?

Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM): Vielen Dank. – Das kann ich bestätigen, und das war auch wesentlicher Tenor meiner Eingabe, die ich an Sie gemacht habe.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Ich habe aber drei weitere Fragen an Sie, Herr Professor Eberhart. Da Sie als einziger Kliniker hier sind, muss ich Sie mit diesen drei Fragen ein wenig quälen: In welcher Therapiesituation, nach welcher Vorbehandlung wird

Angiotensin-II eingesetzt? Wie wird der Stellenwert von Angiotensin-II eingeschätzt, und welche Patienten profitieren von der Gabe? – Das ist die Frage eins. Vielleicht können Sie die direkt beantworten? Ich nenne Ihnen die anderen Fragen auch gleich: Ist die Erfassung des Endpunktes „Absetzen der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen“ nach einem Zeitraum von 7 Tagen ausreichend und aussagekräftig, um den Zusatznutzen von Angiotensin zu bewerten?

Meine dritte Frage an Sie wäre: Wie wird die Patientenrelevanz des Endpunktes „MAP-Ansprechrates nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate“ eingeschätzt?

Das sind die drei Fragen, die ich an Sie habe. Ich würde Ihnen auch gleich das Wort erteilen, Herr Professor Eberhart. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM): Vielen Dank. – Ich beginne mit der ersten Frage. Das ist sozusagen der Therapiealgorithmus, wie wir einsetzen. Am Ende ist es eskalierend. Wir starten üblicherweise mit Katecholaminen und mit Volumentherapie. Das sind die Basismaßnahmen, wenn wir Patienten haben, die mit einem septischen Schock zu uns auf die Intensivstation kommen oder idealerweise schon in der Notaufnahme. Was wir tatsächlich gelernt haben, ist, dass jede Minute, die der Patient in einer hypotensiven Phase verbringt, letztendlich die Inzidenz an myocardialen Ereignissen, das heißt Infarkt, Anstieg von Herzenzymen beispielsweise und auch das Risiko für Nierenschädigungen erhöht. Wirklich jede Minute unterhalb eines kritischen Schwellenwerts schadet dem Patienten.

Deshalb versucht man, initial mit Katecholaminen und Volumen eine Therapiestabilisierung herbeizuführen und steuert das Ganze an dem mittleren arteriellen Druck. Das ist zwar ein Surrogatparameter, von dem wir aber exzellente klinische Daten haben, dass das mit den Komplikationen assoziiert ist, insofern gleich auf die Frage 3 springend: Kann man das sozusagen zusammen beantworten? Wenn wir sehen, dass der Blutdruckanstieg nicht adäquat ist – – Das wird sozusagen online gemessen, wir haben eine arterielle Druckmessung bei unseren kritisch kranken Patienten. Das heißt, wir sehen jede Sekunde, wie sich der Blutdruck verändert, sodass wir relativ schnell eskalieren und weitere Vasopressoren hinzufügen: Fluor-, Basaltherapie mit Katecholaminen und Volumensubstitution kommen dann mit zwei anderen Optionen hinzu. Das eine ist Vasopressin und jetzt neu das Angiotensin II. Das ist für uns eine zusätzliche Hilfe oder eine Option, Blutdruck zu stabilisieren.

Das waren jetzt die Fragen 1 und 3, und ich versuche, die Frage kurz zu beantworten, ob Ersatztherapien frühzeitig beendet werden sollen. Idealerweise wollen wir sie erst gar nicht initiieren, aber natürlich ist jede Stunde, jeder Tag, den ein Patient an der Dialyse verbringt, schlecht für den Patienten; denn es ist ein extrakorporaler Kreislauf. Das heißt, wir leiten das Blut über großlumige Katheter aus dem Körper. Wir müssen den Patienten antikoagulieren, das Blut wird gereinigt, wieder in den Körper infundiert, und allein diese Gesamtprozedur stellt ein Risiko für den Patienten dar. Ich nenne ein Beispiel: Wenn das Blut außerhalb des Körpers anfängt, zu gerinnen, der Dialysefilter geht dicht, dann hat der Patient über einen Liter Blut, der sich extrakorporal befindet, schon verloren. Das muss also substituiert werden. – Das nur als einfachste Komplikation eines solchen Nierenersatzverfahrens, um das einmal zu beleuchten. Das heißt, je kürzer die Gesamtdauer an der Dialyse, desto besser ist es für den Patienten. Dass man irgendwann dichotomisiert und sagt: 7 Tage, das ist natürlich künstlich. Ich würde sagen: Jeder Tag kürzer ist ein guter und gewonnener Tag für den Patienten. – Das zur Frage 2.

Herr Drews (PAION): Herr Zahn, dürfen wir auch etwas sagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie dürfen immer etwas sagen, Herr Drews, und ich erteile Ihnen auch sofort das Wort.

Herr Drews (PAION): Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich wollte nur kurz anmerken, dass wir in unserem Team den Herrn Professor Zarbock haben, der letztendlich nur deshalb in den PAION-

Team gelandet ist. Er hat eine eigene Stellungnahme abgegeben, die, glaube ich, etwas verspätet eingegangen ist, und wir haben ihn deshalb sicherheitshalber in das PAION-Team aufgenommen, um sicherzustellen, dass er an diesem Meeting teilnehmen kann. Er ist aber eigentlich ein unabhängiger Teilnehmer. Vielleicht ist es interessant, zu den Fragen, die Sie gestellt haben, auch Herrn Professor Zarbock zu hören.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Zarbock, ich würde Ihnen gleich das Wort erteilen, aber ich habe den Eindruck, wir hätten Sie auch nicht abgelehnt. Sie haben jetzt das Wort.

Herr Prof. Dr. Zarbock (PAION): Vielen Dank für die Erteilung des Wortes. – Ich würde gerne zu Punkt 1 und Punkt 2 zwei Zusätze machen. Es handelt sich hierbei um einen distributiven Schock. Das bedeutet, dass es zu einer Weitstellung der peripheren Gefäße kommt und wir dadurch mit Hilfe von Volumen und Katecholamin versuchen, gegenzusteuern, um den Blutdruck wieder anzuheben. Das machen wir natürlich. Wir steigern die Katecholamine bis zu einer gewissen Grenze, dann kommt es auch zu Nebenwirkungen von solchen Medikamenten, wie jedes andere Medikament Nebenwirkungen hat. Es kommt zu Tachyarrhythmien, zu anderen negativen Nebenwirkungen, die dann beim Patienten negative Folgen hervorrufen. Hier ist es dann ein Stufenschema, wie es die Sepsis-Guidelines beschreiben und empfehlen. Vorgesehen: Volumengabe, Katecholamine, aber irgendwann ist man mit dem ersten Katecholamin an der oberen Grenze angekommen. Dann muss man auf die zweite Substanzklasse übergehen, und dann gegebenenfalls auf die dritte Substanzklasse.

Sie hatten initial gefragt, ob dieses Medikament bei allen Patienten wirkt. Ich glaube, hier muss man ehrlich sein und sagen: Nein, das tut es nicht. Das Angiotensin ist ein endogenes Hormon, das über ACE produziert wird. Wir konnten in unabhängigen wissenschaftlichen Studien zeigen, dass die Aktivität im Rahmen solch einer systemischen Inflammationsreaktion blockiert wird, gehemmt wird, sodass Angiotensin II gar nicht mehr produziert wird bzw. die Produktion von Angiotensin zu gering ist, um zu wirken. Hier kann man sagen: Wenn man in dieser Situation Angiotensin II gibt, ist es eine Art Hormonsubstitution, die nur bei den Patienten greift, die solch eine ACE-Inhibierung aufweisen. Das ist nicht bei jedem Patienten der Fall, sondern nur bei einigen. Das könnte man gegebenenfalls über verschiedene Biomarker, weil es dort Kreisläufe gibt, detektieren, wenn man das möchte.

Der zweite Punkt war die Signifikanz des Nierenersatzverfahrens. In diesem Bereich haben wir viele unabhängige Studien gemacht, und man muss ganz ehrlich sagen, das, was mein Vorredner gesagt hat, ist alles richtig. Aber was auch ganz entscheidend ist: Die Patienten, bei denen man frühzeitig ein Nierenersatzverfahren absetzen kann, haben eine bessere Langzeitprognose hinsichtlich der renalen Erholung. Das ist ganz wichtig, wenn man sich vorstellt, dass die akute Nierenschädigung – deshalb bekommen diese Patienten ein Nierenersatzverfahren – häufig in eine chronische Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit übergehen kann, sodass man hier sagen kann: Wenn man die Zeit der akuten Nierenersatzverfahren verkürzen kann, kann man die chronische Niereninsuffizienz auch langfristig reduzieren. Das hat einen erheblichen Impact auf das Gesundheitssystem und die Langzeitprognose der Patienten. – Das waren die Punkte, die ich noch hinzufügen wollte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Zarbock, für diese Ausführungen. – Es hat sich jetzt Frau Kunz vom GKV-SV zu Wort gemeldet. Bitte schön, Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich möchte noch mal auf die Frage der Zulassung zurückgehen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gesagt, sie stellen auf die englischsprachigen Unterlagen ab. In dem Zusammenhang wollte ich nachfragen, wie Sie mit der Aussage im Assessment-Report der EMA umgehen, auf Seite 82 von 139 steht: „Therefore, the indication can be interpreted as a second line therapy, in addition to catecholamines, or third line therapy in addition to catecholamines and other available vasopressor therapies, which is consistent with the data generated by the company.“ Aus unserer Sicht hört sich das an wie Zweitlinie. Wie würden Sie das jetzt einordnen?

Herr Drews (PAION): Wir orientieren uns vor allen Dingen am Wortlaut der Indikation gemäß der Fachinformation. Hier handelt es sich eindeutig um eine Und-Verknüpfung und demnach, nach unserer Interpretation, um eine Drittlinientherapie. Es ist gegebenenfalls zu berücksichtigen, dass die üblicherweise verwendete Zweitlinientherapie, das Vasopressin, nicht in allen EMA-Ländern verfügbar ist, wohl aber andere Vasopressoren. Wir haben uns da vor allen Dingen an dem Wortlaut der Indikation orientiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Drews. – Frau Nink vom IQWiG hat sich gemeldet.

Frau Nink: Meine Frage geht an Herrn Eberhart und zielt auf das ab, was Frau Kunz gerade angesprochen hat, was mir jetzt erspart, den englischen Text vorzulesen. Wir haben die Bewertung auf Basis der deutschen Fachinformation erstellt, wie im Übrigen auch der pU selbst, der in seinem Modul 4 diese Formulierung der Oder-Verknüpfung verwendet hat. Diese Oder-Verknüpfung war für uns dann total konsistent genau zu dieser Passage aus dem EPAR, die gerade zitiert wurde. Für mich wäre jetzt die Frage an die Kliniker, weil mir das aus Ihrem Beitrag eben, Herr Eberhart, nicht ganz klar geworden ist, wie Sie das Angiotensin-II-Acetat einsetzen. Sie haben gesagt, dass Sie primär Katecholamine einsetzen; das ist auch das, was alle Leitlinien beschreiben. Danach gibt es aus meiner Sicht, auch aus den Leitlinien her, nicht mehr so einen klaren Weg, wie weitergegangen wird. Sie haben gesagt, dann wird sowohl Vasopressin als auch das Angiotensin-II-Acetat eingesetzt. Sehen Sie die beiden Alternativen als gleichwertig nebeneinander, oder setzen Sie das Angiotensin-II-Acetat erst dann ein, wenn Sie vorher Vasopressin eingesetzt haben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Nink. – Herr Professor Eberhart, Sie sind direkt angesprochen worden.

Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM): Das Angiotensin-II-Acetat ist, denke ich, dann nur angezeigt, wenn man das Gefühl hat, dass man mit einer dualen Therapie – das kann die Kombination von zwei Katecholaminen, aber auch die Hinzunahme von Vasopressin sein – keinen ausreichenden Effekt hat. Dann kommt hinzu – ich glaube, dazu kann Herr Zarbock sicher mehr sagen –, wenn wir vermuten, dass aufgrund von Inflammation oder zum Beispiel durch die Vorbehandlung mit ACE-Inhibitoren ein endogener Mangel an Angiotensin besteht, dann wird man bevorzugt auf das Angiotensin II übergehen, aber es ist am Ende immer eine Rescue-Situation. Niemand würde auf die Idee kommen, ist das primäre Therapie oder sofort im Zusammenhang mit noch relativ niedrig dosierten Katecholaminen Angiotensin II einzusetzen. Es ist immer eine relativ verzweifelte klinische Situation, in der man das Gefühl hat, der Patient lässt sich mit den herkömmlichen Optionen nicht stabilisieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Nink, ist damit Ihre Frage beantwortet worden?

Frau Nink: Ja, vielen Dank. – Ich würde gerne noch eine Nachfrage anschließen, wenn ich das darf, Herr Zahn.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie dürfen das, Frau Nink.

Frau Nink: Das würde für mich die Einsortierung der Studienergebnisse aus der ATHOS-3-Studie für den deutschen Kontext bedeuten. Es gibt eine Publikation Apill et al. 2019, in der auch regionale Unterschiede in der Versorgung mit Vasopressoren zu Studienbeginn untersucht wurden. Da hat man regional deutliche Unterschiede gesehen. Es waren nur sehr wenige europäische Patientinnen und Patienten überhaupt in der Studie. Das waren ungefähr 10 Prozent der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, und von denen hat nur ein sehr kleiner Anteil beispielsweise Vasopressin bekommen, das waren nur 18 Prozent, während man das beispielsweise in den USA und Kanada sehr viel mehr gibt. Da waren 80 Prozent der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits mit Vasopressin behandelt. Wie schätzen Sie die Situation ein? Wie ist der deutsche Versorgungsalltag, also wie bei den

europäischen Patientinnen und Patienten? Oder ist das eher anders, und wie oft hat man die Situation, dass man bereits Katecholamine und andere Vasopressoren eingesetzt hat?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Nink. – Herr Eberhart.

Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM): Die Frage würde ich gerne an Herrn Zarbock geben, der deutlich mehr Erfahrungen mit der Substanz hat als ich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Zarbock.

Herr Prof. Dr. Zarbock (PAION): Vielen Dank, Herr Eberhart. – Um auf Ihre Frage zurückzukommen, Frau Nink: Die Verwendung von Katecholaminen ist regional sehr unterschiedlich. Es gibt verschiedene Universitätskliniken, wenn ich davon zunächst einmal spreche, da habe ich den besten Überblick, die SOPs haben, die ganz klar ab einer gewissen Katecholamingrenze einen Cut-off-Wert haben, die dann den zweiten Vasopressor einsetzen, um diese Nebenwirkungen, über die ich vorhin geredet habe, zu verhindern. Es gibt aber auch Zentren, die mit dem Noradrenalin hochgehen und die Nebenwirkungen in Kauf nehmen. Da gibt es keine klare Empfehlung; das wurde gerade gesagt: Hier sind die Leitlinien zu einem gewissen Teil sehr schwammig und lassen sich unterschiedlich interpretieren.

Bei der ATHOS-3-Studie, an der wir selber teilgenommen haben, sieht man aber, dass die meisten Patienten verschiedene Katecholamine laufen haben: bis zu fünf Katecholamine gleichzeitig. Das hat etwas damit zu tun, dass nicht nur die Blutgefäße weitgestellt werden, sondern auch die Kontraktilität des Herzens im Rahmen einer systemischen Inflammation abnimmt, sodass dann gegebenenfalls zusätzlich zu den Vasopressoren Inotropika gegeben werden müssen, sodass es sich hier um ein Mischbild handelt, das schwierig abzubilden ist. Um Ihre Frage mit ganz klaren Daten zu beantworten: Dazu gibt es keine Datenlage, aber man muss ganz ehrlich sagen, dass die meisten Zentren ab einer Noradrenalin-Konzentration von 0,5 µg/kg pro Minute den zweiten Vasopressor hinzunehmen. Das ist meine Erfahrung, das ist die Erfahrung. Das basiert nicht auf Daten, sondern auf Gesprächen mit anderen Kollegen, und ab diesem Cut-off-Wert würde dann der zweite Vasopressor hinzugenommen werden. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Nink.

Frau Nink: Ja, vielen Dank.

Herr Drews (PAION): Darf ich noch etwas ergänzen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie dürfen, Herr Drews, bitte schön.

Herr Drews (PAION): Danke, Herr Zahn. – Frau Nink, meines Wissens ist es darüber hinaus so, dass zu dem Zeitpunkt der Literaturquelle, die Sie genannt haben – ich weiß jetzt nicht, was quasi der Bemessenszeitraum war, wann diese Analyse gemacht worden ist –, aber Vasopressin als Substanz in den europäischen Ländern nur begrenzt verfügbar war. Ich glaube, in Deutschland trifft das nicht zu, aber in anderen europäischen Ländern war es meines Wissens nur in Skandinavien verfügbar. Ich bin mir jetzt nicht ganz sicher, was Großbritannien betrifft; aber das hat sich über die letzten Jahre deutlich geändert. Vasopressin ist zwischenzeitlich in deutlich mehr europäischen Ländern verfügbar, sodass sich seither gegebenenfalls auch die Wahl des zweiten Vasopressors geändert haben mag. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Drews. – Jetzt ist Frau Kunz vom GKV-SV dran. – Ach, Herr Eberhart möchte noch ergänzen. Entschuldigung, Herr Eberhart, das ist ganz wichtig, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM): Vielen Dank. – Ich wollte nur noch kurz ergänzen, dass wir bei derart kritisch kranken Patienten regelhaft ein erweitertes hämodynamisches Monitoring durchführen. Das heißt, wir sind sehr gut über die Kontraktilität informiert, wie der periphere Widerstand beim Patienten und die Volumensituation sind. Ausgehend von diesen Messwerten wird sehr flexibel die Zweit- und Dritttherapie durchgeführt, sodass das, wie

gesagt, nicht so kochbuchartig funktioniert, sondern anhand von Messwerten, die wir beim Patienten erheben. Es ist letztendlich eine individuelle Therapie, was wir als Zweittherapie zu den Katecholaminen – Noradrenalin ist immer gesetzt – hinzunehmen. Insofern gibt es eine etwas ausweichende Antwort auf die Frage, was die zweite Substanz ist. Das kann man so dezidiert nicht sagen, es hängt auch vom hämodynamischen Gesamtzustand des Patienten ab.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Ergänzung, Herr Professor Eberhart. – Jetzt ist Frau Kunz vom GKV-SV dran. Bitte schön, Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage. Bei den Ausführungen in der Nutzenbewertung steht beim Endpunkt MAP, dass mit Ausnahme eines Patienten alle Patienten, also circa 51 Prozent der Patienten, einen Vasopressor erhielten, und 51 Prozent erhielten zu dem einen Vasopressor noch einen zweiten Vasopressor. Das bedeutet doch aber im Umkehrschluss, dass circa 50 Prozent nur einen Vasopressor hatten. Das heißt, dass 50 Prozent der Patienten das in der Zweitlinie erhalten haben, oder ist das falsch zu verstehen?

Herr Drews (PAION): Wenn ich kurz antworten darf: Ich glaube, dass 51 Prozent einen zweiten erhalten haben und – Sie erwähnten das auch kurz – rund 20 Prozent einen weiteren. Wir haben insgesamt 71 Prozent der Patienten in der Gesamtpopulation der Studie, die mindestens zwei erhalten haben. Das war jeweils eine Teilgruppe, die auch drei oder mehr – das weiß ich jetzt nicht –, aber mindestens drei erhalten haben. Das heißt also, wir haben 29 Prozent der Patienten, die ausschließlich einen Vasopressor erhalten haben. Es ist – ich sage einmal – die Subpopulation derer, die mindestens zwei erhalten haben, die wir auch in unserem Dossier dargestellt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Drews. – Frau Kunz, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ja, die Frage ist beantwortet, danke. Also 30 Prozent haben zusätzlich zu Angiotensin II nur einen Vasopressor erhalten.

(Herr Drews (PAION): Ja!)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja. Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Keine weiteren Fragen? – Doch, Frau Kunz noch mal. Bitte schön, Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch eine Frage zur Endpunkterfassung des MAP. Es wurde geschrieben, dass auch im Placeboarm Anpassungen erfolgten. Ich wollte nachfragen, in welcher Form die Anpassungen erfolgten: in der Placebogruppe in den ersten drei Stunden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Wer macht das vom pU? – Herr Drews.

Herr Drews (PAION): Herr Professor Zarbock, können/wollen Sie das beantworten? Ich glaube, ich könnte es auch.

Herr Prof. Dr. Zarbock (PAION): Es wurde so gemacht, dass ab einem gewissen Zeitpunkt die Patienten entweder Angiotensin II erhalten haben bzw. die Vasopressortherapie bzw. in der Kontrollgruppe wurde Placebo gegeben. Man hat dann die Vasopressoren bzw. in dem Fall auch das Angiotensin so erhöht, dass man einen Mitteldruck von 65 erreicht hat, und in der Angiotensin-Gruppe, jetzt retrospektiv gesehen, hat man dann die anderen Vasopressoren ab einem gewissen Zeitpunkt wieder reduzieren können, wohingegen in der Placebogruppe die Vasopressoren nicht reduziert werden konnten, sondern hier wurde weiterhin gesteigert, um den Zielblutdruck zu erreichen, wenn er mit der Therapie zu erreichen war.

Herr Drews (PAION): Wenn ich noch ergänzen darf: Es gab meines Wissens einige Fälle einer sozusagen überschießenden Reaktion bei der Gabe von Angiotensin II, wo dann aus Sicherheitsaspekten die zugrundeliegende Vasopressortherapie reduziert worden ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Drews. – Frau Kunz, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Nein, leider nicht. Ich denke, ich habe mich falsch ausgedrückt. Meine Frage adressierte mehr den Placeboarm. Es war vorgegeben, dass in den ersten drei Stunden, zu denen der Blutdruck bei allen Patienten über 65 liegen sollte – das war vom Protokoll vorgegeben –, die ersten drei Stunden im Placeboarm keine Änderung der Vasopressortherapie erfolgen durfte, wohingegen im Angiotensinarm eine Erhöhung des Angiotensins erfolgen durfte. Das war auch ein Kritikpunkt der EMA und des IQWiG. Meine Frage geht dahin: Es wurde geschrieben, dass man anhand der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sehen konnte, dass auch im Placeboarm eine Anpassung erfolgte. Meine Frage war in welcher Form, ob man konkret sagen kann, wie die Anpassung erfolgte.

Herr Drews (PAION): Ich glaube, da müssten wir noch mal genau in die Daten hineinschauen, das kann ich Ihnen jetzt ad hoc nicht beantworten, aber der Grund war immer Patientensicherheit. Also, wenn die Ärztin/der Arzt, die die Studie durchgeführt hat, aus Patientensicherheitsüberlegungen heraus der Meinung war, dass eine Anpassung der basalen Vasopressortherapie innerhalb dieser ersten drei Stunden notwendig war, dann konnte das durchgeführt werden. Man hält es stabil, weil die Studie letztendlich die Wirksamkeit der Substanz zeigen sollte. Das ist grundsätzlich dann nicht gut, wenn die bereits vorher optimierte Vasopressortherapie dann noch variiert wird. Wenn es aus Patientensicherheitsgründen notwendig war, konnte das so entschieden werden. Wir können Ihnen aber gerne im Nachgang die Details dazu darlegen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Drews, das wäre gut. Ich will nur darauf hinweisen, das müsste sehr schnell passieren, wie Sie wissen. Also, bis Freitag müssten wir das haben, wenn es geht.

Herr Drews (PAION): Das bekommen wir hin.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Ganz wunderbar. – Frau Kunz, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ja, es wäre nett, wenn man das bekommt. Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich wollte noch einmal nachfragen. Vorhin wurde die Patientenrelevanz des Endpunktes MAP diskutiert. Hierzu eine Nachfrage an Herrn Eberhart: Ich kann sehr gut nachvollziehen, dass der MAP ein wichtiger Parameter zur Therapiesteuerung ist. Es wurde aber benannt, dass der MAP im Prinzip ein Surrogat für das Überleben der Patientinnen und Patienten ist. So, wie ich das verstanden habe, ist das ein sehr akutes Krankheitsgeschehen, das wir hier sehen. Wir sehen auch, dass in der Studie, ich glaube, die Hälfte der Patientinnen und Patienten, nach 28 Tagen verstorben ist. Es ist für mich die Frage: Kann man nicht hier das Gesamtüberleben sehr gut unmittelbar messen, abgesehen davon, dass wir keine Unterlagen haben, die eine Surrogatvalidierung belegen? Aber wir können das leider in der Studie beobachten. Mir ist nicht ganz klar, welchen zusätzlichen Nutzen wir durch den MAP für diesen Endpunkt bekommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Eberhart, bitte.

Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM): Tatsächlich wurde der MAP in der Vergangenheit immer ein wenig als Surrogatparameter bezeichnet oder umgekehrt, eine Hypotension war immer ein wenig ein Kavaliersdelikt, und man hat darüber hinweggeschaut. Aber wir haben mittlerweile wirklich extrem gute Daten, auch Registerdaten, Real-Life-Daten, dass eine Hypotension tatsächlich Herz und Nieren schädigt. Man kann die Uhr laufen lassen, jede Minute, die der Patient in einer hypotensiven Episode verweilt, erhöht sein statistisches Risiko, eine Herz- oder Nierenimplikation zu erleiden. Insofern ist es ein Zielparame-ter. Man passt die Therapie an, aber er ist ein eigenständiger Risikofaktor für das Postoperative, aber auch das Outcome nach der Intensivtherapie. Mein Steckenpferd ist die perioperative Hypotonie. Herr Zarbock

ist noch dezidierter Intensivist als ich, und ich denke, es gibt auch für die Intensivmedizin entsprechende Daten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Zarbock, wollen Sie direkt ergänzen?

Herr Prof. Dr. Zarbock (PAION): Ja, danke, Herr Zahn. – Es gibt die initialen Daten hinsichtlich der Hypotension und postoperativer Organdysfunktion, sie stammen aus dem perioperativen Bereich. Es gibt aber in den letzten Jahren sehr viele prospektive Observationsstudien, die gezeigt haben, dass es auch bei Intensivpatienten, die eine Hypotension haben, zu Organdysfunktionen kommen kann, vor allem Herz und Niere. Wenn man bei diesen Organen eine gewisse Hypotension unterschreitet, gibt es eine Autoperfusion. Das heißt, der Blutdruck reguliert sich in gewissen Grenzen, aber unterhalb dieser Grenzen kann das Organ nicht mehr nachregulieren. Wenn diese Grenze unterschritten wird, kommt es zur Organdysfunktion, Organversagen. Deshalb sind diese Daten in verschiedenen Patientenkohorten reproduzierbar, unter anderem in septischen Patienten, über die wir gerade sprechen, sodass man sagen kann: eine prolongierte Hypotension über einen gewissen Zeitraum führt zu einer erhöhten Mortalität. Das ist auch wichtig und wird durch die Sepsis-Guidelines gezeigt. Die sagen auch, dass bei diesen Patienten ein gewisser Blutdruck notwendig ist. Hier wird empfohlen, über 65 mm/Hg zu halten. Es gibt große randomisierte Studien, die gezeigt haben, dass vor allem bei Hypotonikern, bei denen die Autoregulation der Organe nicht mehr so funktioniert wie sie sollte, höhere Perfusionsdrücke, ein höherer arterieller Mitteldruck angestrebt wird, um ein Organversagen zu verhindern. Das zeigt die Kausalität des Blutdrucks mit dem Organversagen, mit der Mortalität. Da gibt es sehr gute Daten, und das ist alleine schon durch die Empfehlung der Sepsis-Guidelines belegt.

Herr Drews (PAION): Wenn ich ergänzen darf: Aus unserer Warte ist der MAP unmittelbar patientenrelevant, weil nach unserer Auffassung das Handeln der Ärztin/des Arztes unmittelbar in dieser akuten Therapiephase aufsteuert, wohingegen andere Parameter, die vielleicht konkreter eine Organschädigung wie den Laktatwert anzeigen, in dieser initialen Phase nicht so schnell zur Verfügung stehen und deshalb die Therapie sich stark an dem MAP ausrichtet. Das ist einer der Gründe, warum wir den MAP hier als patientenrelevant ansehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Drews. – Jetzt ist Herr Mayer dran und danach noch mal Frau Kunz. – Bitte schön, Herr Mayer, vom GKV-Spitzenverband.

Herr Dr. Mayer: Ich habe eine Nachfrage zu der Frage von Frau Nink, aber letztlich zu den Ausführungen von Herrn Professor Zarbock bzw. Herrn Eberhart. Sie haben gerade gesagt, dass letztendlich auch der Patient selber eine Relevanz darstellt, nämlich wie hoch der MAP sein muss. Sie haben recht: Jeder Mitteldruck sollte eine gewisse Grenze überschreiten, aber wir wissen nicht genau, welcher Mitteldruck für welchen Patienten der richtige Mitteldruck ist. Das heißt, die 65 sind für einen kardial vorbelasteten Patienten weit zu tief. Er kann trotzdem kardiale Ischämien oder bei Gefäßsklerosen und hier in der Therapie möglicherweise auch schon bei einem MAP von 65 nicht mehr eine ausreichende Nierenperfusion gewährleisten, sodass sich mir unabhängig davon, die Patienten in der Studie zu kennen, die Frage stellt, ob bei einer so hohen Sterblichkeit der erreichbare Endpunkt, nämlich die Mortalität, nicht doch der relevantere Endpunkt ist, weil nämlich Morbidität oder Mortalität diese Patientencharakteristika eher berücksichtigt, als einen starren Wert von 65 MAP zu erreichen.

Ich weiß nicht, ob das nachvollziehbar ist, aber die 65 mögen letztendlich eine Grenze und für die Therapiesteuerung wichtig sein, aber am Ende entscheidet doch jeder Patient für sich selber, ob der Druck ausgereicht hat, ob die Niere aussteigt oder ob sich im Nachgang von zwei, drei, vier Wochen eine kardiale Situation anschließt. Wir wissen auch, dass im Endeffekt nicht die akut kardiale Belastung möglicherweise hier offensichtlich ist, sondern sich diese Ischämiezeichen erst nach Wochen zum Infarkt ausbilden. Daher meine Nachfrage: Die 65 sind meines Erachtens nicht das hinreichende Surrogat konkret, sondern es ist eine relative Größe, wenn ich da noch mal nachfragen darf.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Beide Kliniker haben deutlich gezeigt, dass sie dazu Stellung nehmen. Herr Eberhart und Herr Zarbock, wer macht den Anfang von Ihnen? – Herr Eberhart.

Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM): Ich würde sagen, der MAP 65 ist eine notwendige, aber keine hinreichende Voraussetzung für das Erreichen eines guten Outcomes.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Zarbock.

Herr Prof. Dr. Zarbock (PAION): Ich gebe Ihnen vollkommen recht. Das ist eine Grundsatzdiskussion, die wir im Bereich der Intensivmedizin führen, die sehr komplex ist: Machen wir one size fits all approach? Wir müssten dahin gehen, wo Sie hin möchten, zur individualisierten Therapie. Da stimme ich Ihnen vollkommen zu. Auf der anderen Seite bin ich hinsichtlich der Mortalität ein wenig zurückhaltend, weil wir es mit hochkomplexen Patienten zu tun haben. Hier wird die Mortalität durch verschiedene Faktoren bestimmt. Sicherlich ist der Blutdruck ein Faktor, aber da spielen auch noch andere Faktoren eine Rolle. Ich glaube nicht, dass die Mortalität als Outcome bei Intensivpatienten ein guter Parameter ist, ein guter primärer Outcome-Parameter. Das haben auch die Studien in den letzten Jahren im Intensivbereich gezeigt: Sie waren alle negativ, dann würden wir gar keine Medikamente im Intensivbereich zulassen.

Wenn ich hier den Brückenschlag zur Onkologie schlagen darf: Wir lassen auch nicht nur Chemotherapeutika oder andere Medikamente zu, die den Patienten kurativ heilen, sondern wir schauen hier auch auf eine Lebenszeitverlängerung. Ich denke, da müssen wir im intensivmedizinischen Bereich auch hingehen. Da stimme ich Ihnen nicht ganz zu, da habe ich meine persönliche Meinung als Wissenschaftler, als Kliniker. Aber hinsichtlich der individualisierten Therapie, ja, da müssen wir hingehen. Der Blutdruck von 65 sollte individualisiert werden, aber in solchen pragmatischen Studien, die multizentrisch gemacht werden, lässt sich das leider nicht wirklich immer realisieren. Deshalb gehen die meisten größeren Studien von pragmatischem Vorgehen aus und deshalb ein MAP von 65. Dieser Zielwert wurde gewählt, weil die Sepsis-Guidelines das vorschlagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Mayer hat eine Nachfrage. Bitte schön, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Herr Zarbock, ich stimme Ihnen zu. Für die Therapiesteuerung und für eine Studiendesignstellung ist ein fester Wert sinnvoller als irgendeine individuelle Grenze. Aber es ging um die Endpunkterhebung. Es ging um die Frage, ob bei so einer relativ tödlichen oder morbiditätsinduzierenden Erkrankung wie diesem Verteilungsschock oder septischen Schock, die MAP-Monitorierung und die Erreichung des bestimmten MAPs der entsprechende Outcome-Parameter ist, wenn man doch eine hohe Morbidität und Vitalität hat. Gerade da würde die Individualität mehr eingehen, also sprich: Morbidität im Sinne von kardialen Ereignissen oder zerebralen postoperativen oder nach septischem Geschehen, letztendlich zerebrale gerade bei älteren Patienten für längere Durchgangssyndrome oder schlechtere neurologische Outcomes oder am Ende dann die Mortalität. Darum ging es mir eben. Für die Therapiesteuerung und den Einsatz der Medikamente mag ein fester MAP notwendig sein. Aber es geht am Ende um die Effektgröße. Ist es ausreichend, den MAP gesteigert zu haben und zu sagen, die Substanz ist patientenrelevant wirksam, oder ist da nicht das Outcome eigentlich die Morbidität oder die Mortalität gemessen an letztendlich patientenrelevanten Outcomes, nämlich Neurologie, kardiale Outcomes oder an der Mortalität? Das war meine Frage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Mayer. – Herr Zarbock und Herr Eberhart noch mal, bitte.

Herr Prof. Dr. Zarbock (PAION): Ich gebe Ihnen vollkommen recht. Ich hatte, glaube ich, Ihre Frage initial ein wenig anders interpretiert als Sie sie gestellt haben. Ich stimme Ihnen vollkommen zu. Der primäre Outcome-Parameter sollte die Morbidität oder die Mortalität sein. Ich persönlich würde eher die Morbidität bevorzugen. Aber beim ATHOS-3-Trial war der

primäre Outcome nicht Morbidität oder Mortalität, sondern hier ging es um die Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks; das war der primäre Outcome-Parameter, hierauf wurde die Studie gepowert. Wenn man die Morbidität oder Mortalität anschauen möchte, dann müsste man größere Studien machen und sich das dann noch einmal anschauen. Aber mit der vorhandenen Studie kann man sicherlich nicht auf die Mortalität schauen. Die Mortalität war ein sekundärer Outcome-Parameter. Hier hat man in der Subgruppe etwas gesehen, aber hierfür wären größere Studien notwendig.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Eberhart, Sie wollten ergänzend noch etwas sagen, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM): Ich glaube, Herr Drews wollte noch etwas sagen. Aber ich will das unterstreichen. Ich denke, die Blutdruckgrenze von 65 mm/Hg mittlerer arterieller Druck kommt nicht aus dem Blauen heraus, und sie ist einfach eine Voraussetzung, dass der Patient überhaupt eine gute Chance hat, sich zu erholen. Von daher will ich betonen, wie wichtig das Erreichen dieses Zieles ist. Ich weiß natürlich nicht, ob es dann ausreichend ist oder ob der Patient nicht noch mehr braucht. Aber was ich ganz sicher weiß, ist, dass ein Wert unter 65 schlecht für den Patienten ist. Von daher möchte ich diesen Zielwert etwas in Schutz nehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Drews, Sie wollten ergänzend etwas dazu sagen?

Herr Drews (PAION): Ja, ganz kurz: – Dieser Zielwert ist in der jüngst veröffentlichten Sepsis-Guideline bestätigt worden. Aber was ich sagen wollte, Herr Mayer, ist, dass wir in dieser Analyse, die wir gemacht haben, die diese Subpopulation der ATHOS-3-Studie betrachtet, die mit zwei Vasopressoren behandelt worden sind. Also gemäß dessen, was wir glauben, dass das die richtige Indikation ist, wir diesen Mortalitätsvorteil nach 28 Tagen bei den Patienten haben zeigen können, die auf die Therapie angesprochen haben. Das war jetzt nicht Gegenstand der Nutzenbewertung des IQWiG, weil immer die Gesamtpopulation betrachtet worden ist, aber in dieser Subpopulation ist dieser Mortalitätsvorteil gezeigt worden und auch Morbiditätsvorteile in gewissen Subpopulationen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer, ist damit Ihre Nachfrage beantwortet?

Herr Dr. Mayer: Ich denke, powern ist eine Sache, klar. Ich verstehe, dass man in einer solchen Studie nur bestimmte Patientenkollektive einschließen und sie möglicherweise auch international durchführen kann, aber am Ende ist das Patienten-Outcome Morbidität und Mortalität das Relevante. Ich weiß, eine Studie muss irgendwie machbar sein, aber am Ende muss für den Patienten klar sein, ob die Therapiesteuerung über den MAP etwas bringt. Das ist, glaube ich, ein eher wichtiger Fall, das zu zeigen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Schnorpfeil, ich habe Sie gesehen. Ich wollte Sie bitten, wenn es irgendwie geht, sich immer in den Chat einzuixen, denn wir sind, glaube ich, 60 Teilnehmer oder so etwas, da ist es nicht ganz einfach, das Handheben zu erkennen. Entschuldigen Sie bitte, selbstverständlich haben Sie das Wort. Ich habe Sie Gott sei Dank gesehen, Herr Schnorpfeil, bitte schön.

Herr Schnorpfeil (PAION): Vielen Dank. Beim nächsten Mal werde ich mich einixen. – Ich wollte zu dem Punkt noch ergänzen. Wir haben in der Nutzenbewertung eine Analyse hinsichtlich der Patienten gezeigt, die auf Angiotensin ansprechen. Da sieht man recht gut, dass Patienten zunächst sehr schnell darauf ansprechen oder aber nicht darauf ansprechen. Diejenigen, die auf Angiotensin II ansprechen, haben einen erheblichen Mortalitätsvorteil gegenüber denjenigen, die nicht ansprechen. Ich denke, das geht ein wenig in die Richtung, in die Sie gefragt haben, Herr Mayer, dass wir tatsächlich anhand der Studiendaten erkennen können, dass Patienten, die als Responder zu werten sind – das ist innerhalb von Minuten am MAP erkennbar –, später im Rahmen der Mortalität von dem Präparat profitieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schnorpfeil. – Frau Kunz hat sich jetzt zu Wort gemeldet. Bitte schön, Frau Kunz, vom GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Ich habe auch noch eine Nachfrage bzw. Bezug nehmend auf die Aussage von Herrn Zarbock, dass die Studie nicht gepowert war, um Aussagen zur Mortalität oder zur Morbidität zu treffen. In diesem Zusammenhang hat die EMA daraus geschlussfolgert, dass es nicht klar ist, ob der blutdrucksenkende Effekt von Angiotensin mit Vorteilen in der Mortalität oder Morbidität zusammenhängt. In diesem Zusammenhang wurde eine weitere Studie in Auftrag gegeben. Meine Frage geht jetzt dahin, wie der Stand dieser Studie ist, ob es dazu Daten gibt oder zu wann Daten erwartet werden, und ob Sie dazu etwas sagen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Drews.

Herr Drews (PAION): Ich denke, ich bin derjenige, der zum Stand der Studie etwas sagen kann. Ja, es ist korrekt, dass das geplant ist. Wir als PAION haben die europäischen Rechte für die Substanz Anfang des Jahres von dem ursprünglichen Zulassungsinhaber übernommen. Wir haben gerade angefangen, diese Studie überhaupt zu initiieren. Da liegen bisher keine Daten vor. Die EMA hat eine Zeitvorgabe gemacht. Ich müsste nachschauen, wann das der Fall ist. Aber ich glaube, wir müssen die Daten bis 2025 nachliefern.

Frau Dr. Kunz: 2024!

Herr Drews (PAION): Ja, 2024. Wir sind in der Vorbereitung dieser Studie, es ist aber bei Weitem noch nicht so, dass wir in irgendeiner Form hier von Ergebnissen reden können.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Drews. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist ersichtlich nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, diese 55-minütige Diskussion zusammenzufassen, wenn Sie wollen. Das wird wahrscheinlich wieder Herr Drews machen. – Herr Drews, Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Drews (PAION): Herr Zahn, das haben Sie richtig vermutet. – Ich bin mir nicht sicher, ob es mir gelingt, das zusammenzufassen, aber ich möchte noch mal einen wesentlichen Punkt betonen. Zuvor möchte ich mich für die Möglichkeit zur mündlichen Stellungnahme zu Angiotensin II bedanken. Ich hoffe, dass es uns gelungen ist, Ihnen darzulegen, dass sich die vorgenommene Nutzenbewertung aufgrund eines Übersetzungsfehlers in der deutschsprachigen Information auf die falsche Indikation bezieht und demnach eine partielle Wiederholung unter Verwendung der zugelassenen Indikation und vereinbarten Vergleichstherapien im laufenden Verfahren als sinnvoll zu erachten ist. Dass es sich um einen Übersetzungsfehler handelt, hatte ich das Gefühl, haben wir am Anfang des Gespräches gemeinsam festgestellt. Darüber hinaus denken wir, dass die vorliegenden Daten zum Anwendungsgebiet von Giapreza in der zugelassenen Indikation zeigen, dass bei den betroffenen refraktären Patienten mit distributivem Schock signifikante Vorteile gegenüber der optimierten Standardtherapie vorliegen, vor allem hinsichtlich der Mortalität, was wir zum Schluss diskutiert haben. Es ist, denke ich, auch zu erwähnen, dass sich diese Patienten in einer lebensbedrohlichen Situation befinden, bei denen die Therapie mit herkömmlichen wirkungssteigernden Vasopressoren ausgeschöpft ist und für die es bisher keine Behandlungsoptionen mehr gab. Vor allem bei den Patienten, die auf die Therapie ansprechen, lassen sich erhebliche Vorteile in Bezug auf die Mortalität erkennen, von denen wir hoffen, dass sie in der Nutzenbewertung gewürdigt werden sollten. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Drews, vielen Dank an alle, die sich an dieser regen Diskussion beteiligt haben, insbesondere mein Dank an die Kliniker. Es ist für uns immer von großer Bedeutung, aus der Praxis die entsprechenden Antworten zu bekommen. Sie können sicher sein, dass alle Diskussionspunkte in der weiteren Beratung des Arzneimittelausschusses Berücksichtigung finden werden. Wir kommen zum Ende dieser Anhörung. Ich wünsche Ihnen allen noch eine gute Woche, noch mal herzlichen Dank.

Für alle, die unsere Nutzenbewertungen weiter begleiten: Wir machen in vier Minuten weiter.
Allen anderen wünsche ich eine schöne Woche und nochmals vielen Dank. Auf Wiedersehen!

Schluss der Sitzung: 11:58

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-274 Angiotensin II

Stand: Februar 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Angiotensin II

[zur Behandlung von Hypotonie bei Erwachsenen mit distributivem Schock]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

-

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Angiotensin II C01CX09 GIAPREZA	GIAPREZA ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben (siehe Abschnitt 5.1).
Norepinephrin C01CA03 Artereno [®]	Septischer Schock , wenn durch alleinige Volumentherapie keine Kreislaufstabilisierung erreicht werden kann.
Dopamin C01CA04 Dopamin- Fresenius [®]	Schockzustände bzw. drohende Schockzustände, z. B. bei: <ul style="list-style-type: none"> – Herzversagen, auch infarktbedingt (kardiogener Schock) – postoperativen Schockzuständen – schweren Infektionen (infektiös-toxischer Schock) – Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktischer Schock) – starkem Blutdruckabfall (schwere Hypotensionen) – beginnendem bzw. manifestem akuten Nierenversagen.
Epinephrin C01CA24 Suprarenin [®]	<ul style="list-style-type: none"> – Herz-Kreislauf-Stillstand (kardiopulmonale Reanimation), – anaphylaktischer Schock, – schwere anaphylaktische Reaktionen (Stadium III und IV), – nicht primäre Therapie beim septischen Schock, – lokal zur Gefäßverengung (z. B. bei Blutungen), nicht jedoch bei chirurgischen Eingriffen am Auge oder am verletzten Ohr bzw. vor einem chirurgischen Eingriff am Ohr.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Argipressin H01BA06 Empressin®</p>	<p>Zur Behandlung der katecholaminrefraktären Hypotonie im Rahmen septischer Schockzustände bei Patienten über 18 Jahre. Eine katecholaminrefraktäre Hypotonie besteht bei einem Patienten dann, wenn trotz adäquater Volumentherapie und Einsatz von Katecholaminen der mittlere arterielle Blutdruck nicht auf Werte von 65-75 mm Hg stabilisiert werden kann.</p> <p>Hinweise zu den Anwendungsgebieten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Arzneimittel darf nur unter engmaschiger Kontrolle und kontinuierlichem Monitoring der hämodynamischen und organspezifischen Parameter angewendet werden. - Die Therapie mit Argipressin sollte nur begonnen werden, wenn trotz adäquater Volumenssubstitution und Applikation katecholaminerger Vasopressoren kein ausreichender Perfusionsdruck beibehalten werden kann.
<p>Dexamethason- dihydrogenphos- phat-Dinatrium H02AB02 Dexa inject Jenapharm®</p>	<p>Systemische Anwendung (Dexa 40/100 mg inject JENAPHARM): [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> – Polytraumatischer Schock/Prophylaxe der posttraumatischen Schocklunge – Anaphylaktischer Schock (nach primärer Epinephrin-Injektion).
<p>Dimetindenmaleat R06AB03 Histakut</p>	<p>Zur symptomatischen Akutbehandlung allergischer Erkrankungen, wie z. B. juckende Dermatosen, allergischer Schnupfen, Nahrungs- und Arzneimittelallergien, Urtikaria (Nesselsucht), Neurodermitis (endogenes Ekzem), Quincke-Ödem (angioneurotisches Ödem). Bei anaphylaktoiden Reaktionen sowie als Adjuvans bei anaphylaktischem Schock. Zur Prämedikation in Kombination mit einem H2-Rezeptor-Antagonisten zur Vermeidung von durch Histaminfreisetzung ausgelosten klinischen Reaktionen wie z. B. vor Narkosen und vor parenteraler Gabe von Röntgenkontrastmitteln oder Plasmasubstituten.</p>
<p>Triamcinolon- acetonid ATC Code nicht vorhanden Volon A solubile</p>	<p>Volon A solubile enthält den Wirkstoff Triamcinolonacetonid, ein abgewandeltes Nebennierenrindenhormon mit u. a. entzündungs- und allergiehemmenden Eigenschaften (Glukokortikoid).</p> <p>Volon A solubile wird angewendet, wenn eine sehr schnell einsetzende Wirkung erzielt werden soll oder wenn aus besonderen Gründen eine parenterale Anwendung erforderlich ist:</p> <p>[...]</p> <p>Notfallbehandlung</p> <p>Kreislaufversagen in Folge einer starken allergischen Reaktion, nach Injektion eines blutdrucksteigernden Mittels (Epinephrin, Adrenalin)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand: 02/2019)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-274 (Angiotensin II)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 25. Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews.....	6
3.3 Systematische Reviews	16
3.4 Leitlinien.....	42
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	68
Referenzen	70
Anhang	72

Abkürzungsverzeichnis

ACCP/SC CP	Consensus Conference Panel: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
AKI	acute Kidney Injury
APACHE	acute physiology and chronic health evaluation
AUC	area under the curve
BPS	best practice statement
CVP	central venous pressure
DO ₂	oxygen delivery
EN	enteral nutrition
G-BA	Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss)
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	hazard ratio
HRQoL	health-related quality of life
ICU	intensive care unit
CI	confidence interval
LAC	Lactid acid
LoE	level of evidence
LOS	length of stay
MAP	mean arterial pressure
MD	mean difference
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPVDs	non-protocol vasoactive drugs
OR	odds ratio
PN	parenteral nutrition
RCT	randomized controlled trial
RR	risk ratio
RRT	renal replacement therapy

SAPS	simplified acute physiology score
SOFA	sequential organ failure assessment
SoR	strength of Recommendation
SVRI	systematic vascular resistance index
VO ₂	oxygen consumption

1 Indikation

Indikation der Synopse: Zur Behandlung von Hypotonie bei Erwachsenen mit distributivem Schock, die trotz adäquater Flüssigkeitstherapie, Gabe von Katecholaminen und anderen verfügbaren Vasopressoren hypotensiv bleiben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *distributiver Schock* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.01.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 993 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es konnten keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte identifiziert werden.

3.2 Cochrane Reviews

Annane D et al., 2015 [1].

Corticosteroids for treating sepsis.

Fragestellung

To examine the effects of corticosteroids on death at one month in patients with sepsis, and to examine whether dose and duration of corticosteroids influence patient response to this treatment.

Methodik

Population:

- Children and adults with sepsis defined by the following criteria (ACCP/SCCM 1992; Vincent 2013):
(...)
 - Septic shock defined by a combination of these criteria and the presence of hypotension (persisting systolic arterial pressure <90 mm Hg) that is refractory to fluid resuscitation and requires vasopressor support, that is, more than 5 µg/kg of body weight per minute of dopamine or any dose of epinephrine or norepinephrine.

Intervention:

- Systemic treatment with any type of corticosteroid preparation (e.g. cortisone, hydrocortisone, methylprednisolone, betamethasone, dexamethasone).

Komparator:

- Standard therapy (which may have included antibiotics, fluid replacement, inotropic or vasopressor therapy, mechanical ventilation or renal replacement therapy) or placebo.

Endpunkte:

- Primary outcome:
 - 28-Day all-cause mortality
- Secondary outcomes:
 - ICU mortality
 - Hospital mortality
 - Number of participants with shock reversal (as defined by stable haemodynamic status ≥ 24 hours after withdrawal of vasopressor therapy) at day seven and at day 28
 - Number of organs affected and severity of organ dysfunction at day seven, as measured by the sequential organ failure assessment (SOFA) score (Vincent 1996)

- Length of stay in the ICU (for all participants and for survivors only)
- Length of hospital stay (for all participants and for survivors only)
- Adverse events (i.e. gastrointestinal bleeding and superinfection or any other adverse effects or complications of corticosteroid treatment)

Recherche/Suchzeitraum:

- Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2014, Issue 10), MEDLINE (October 2014), EMBASE (October 2014), Latin American Caribbean Health Sciences Literature (LILACS; October 2014) and reference lists of articles

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool & GRADE approach

Studienergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 33 RCTs
- Corticosteroids were compared with placebo in 28 trials, and were compared with standard therapy (which may have included antibiotics, fluid replacement, inotropic or vasopressor therapy, mechanical ventilation or renal replacement therapy) in 5 trials.
 - 2 trials: corticosteroid therapy vs. standard therapy (antibiotics, fluid resuscitation and vasopressor when needed) (Hu 2009, Rinaldi 2006)
 - 1 trial: only one of two centres used a placebo (Sprung 1984)
 - 1 trial: hydrocortisone vs. hydrocortisone plus fludrocortisone (Annane 2010) → has been excluded from data analysis
 - 1 trial: Comparison of duration of hydrocortisone treatment (i.e. three vs. seven days) (Huh 2007) → has been excluded from data analysis

Charakteristika der Population:

- 4268 participants included
- One study enrolled both children and adults. Two trials included only children. All remaining trials included only adults.
- Seven trials included both participants with sepsis and individuals with septic shock.
- 18 trials focused only on participants with septic shock treated by a vasopressor. Two of them included only participants with septic shock with adrenal insufficiency as defined by a cortisol increment less than 9 µg/dL after a corticotropin bolus.

Qualität der Studien:

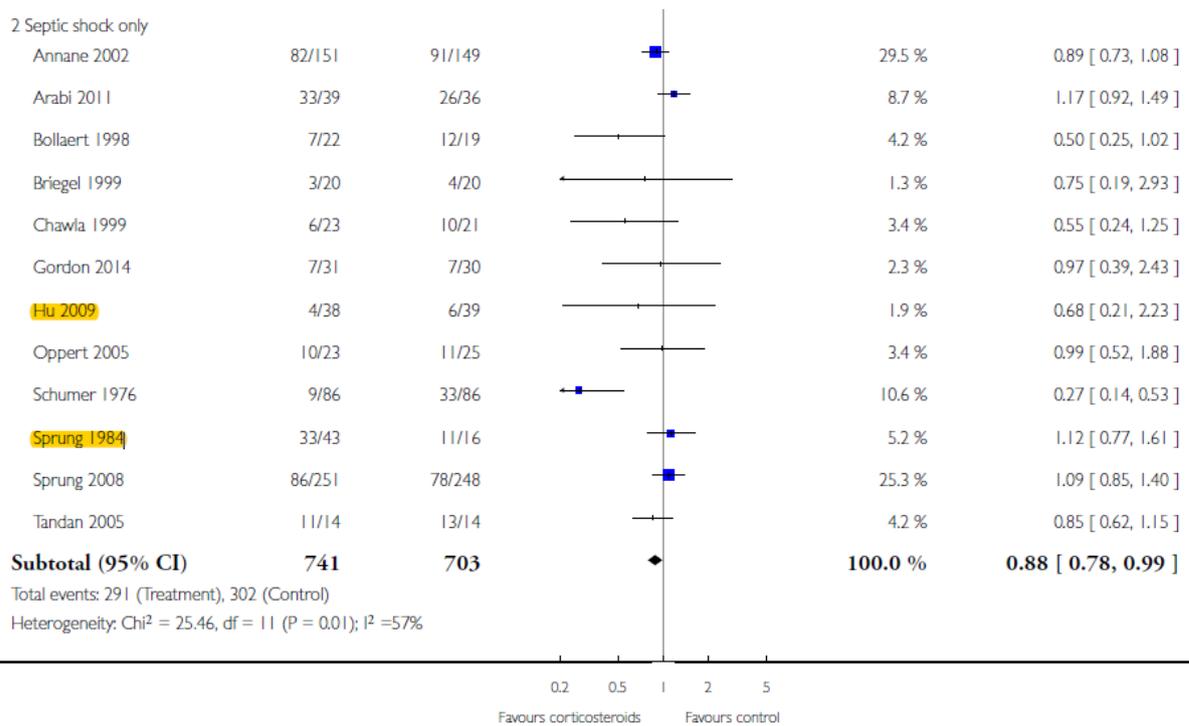
- Low risk of bias studies: 7
- Random sequence generation (selection bias):
 - 26 of 33 trials reported adequate random sequence generation (low risk)
 - 6 of 33 trials did not describe the method for generation of allocation sequence sufficiently (unclear risk), in 1 of 33 trials randomization was inappropriate to minimize selection bias (high risk)
- Allocation concealment (selection bias):

- 23 of 33 trials at low risk of selection bias
- 8 trials did not describe the method used (unclear risk), 2 of 33 trials at high risk of bias
- Blinding (performance and detection bias)
 - 22 of 33 trials at low risk of performance and detection bias
 - 6 trials did not report the method used to ensure blinding (unclear risk), 5 trials at high risk (4x method inadequate, 1x blinding was not possible for all of the participants included)
- Incomplete outcome data (attrition bias):
 - 27 of 33 trials at low risk of attrition bias
 - there were unexplained discrepancies and/or a lack of information in 4 trials (unclear risk); 2 trials at high risk of bias due to selective reporting for only a part of all participants
- Selective reporting (reporting bias):
 - 15 trials at low risk of reporting bias
 - 17 trials at unclear risk of bias due to lack of access to the study protocol or lack of information; 2 of 33 trials were stopped prematurely (high risk)
- Other potential sources of bias:
 - 13 trials at low risk of bias
 - 18 of 33 trials at unclear risk due to lack of access to data or lack of information; 2 trials were terminated prematurely and included significantly fewer people than planned

Studienergebnisse:

28-Day all-cause mortality

- In studies of only participants with septic shock, the RR for dying at 28 days was 0.88 (95% CI 0.78 to 0.99; 12 trials; n = 1444; I² statistic = 57%). → *including placebo-controlled trials*



Trials focussing on patients with septic shock without comparing with placebo:

- Annane 2010 (comparing hydrocortisone alone versus hydrocortisone plus fludrocortisone): HR of death was 0.94 (95% CI 0.73 to 1.21)
- Hu 2009 (comparing corticosteroids vs. standard therapy): RR for dying at 28 days was 0.68 (95% CI 0.21 to 2.23, see above)
- Sprung 1984 (comparing corticosteroids vs. no treatment (standard therapy; one centre) or placebo (one centre): RR for dying at 28 days was 1.12 (95%CI 0.77-1.61, see above)

ICU mortality

Trial focussing on patients with septic shock without comparing with placebo:

- Rinaldi 2009 (comparing corticosteroids vs. standard therapy): RR for dying in the ICU was 0.83 (95% CI 0.29 to 2.39)

Hospital mortality

- A total of 383 of 1041 participants in the treated group compared with 402 of 973 in the control group died in hospital. Heterogeneity in the results was significant (Chi² test = 30.11, P value = 0.02, I² statistic = 47%). The RR for dying in hospital was 0.85 (95% CI, 0.73 to 0.98; P value = 0.03, random-effects model)

Trial focussing on patients with septic shock:

- Annane 2010 (comparing hydrocortisone alone versus hydrocortisone plus fludrocortisone): RR of death was 0.94 (95% CI 0.77 to 1.14)

Shock reversal at day 7

- 10 trials studied treatment with a long course of low-dose corticosteroids. Analysis of these 10 trials (n = 1258) revealed no greater heterogeneity in the results (I² statistic = 0%). Then, 422 of 633 participants in the treated group and 306 of 625 participants in the control

group had shock reversed at day seven. The RR for having shock reversed was 1.34 (95% CI 1.22 to 1.46; P value < 0.00001) in favour of the corticosteroid group.

Trial focussing on patients with septic shock without comparing with placebo:

- Hu 2009 (comparing corticosteroids vs. standard therapy): RR for having shock reversed was 1.25 (95% CI 0.98 to 1.60)

Number of organs affected and intensity of organ dysfunction according to SOFA score at day seven

- Eight studies (n = 1132) reported the SOFA score at seven days post randomization. The MD in the SOFA score at day seven was -1.53 (95% CI -2.04 to -1.03; P value < 0.00001, random-effects model) in favour of corticosteroids. Moderate heterogeneity across studies was noted (Chi² test = 10.80, P value = 0.15, I² statistic = 35%)

Trial focusing on patients with septic shock without comparing with placebo:

- Rinaldi 2006 (comparing corticosteroids vs. standard therapy): MD in the SOFA score at day seven was -1.00 (95% CI -3.48 to 1.48)

Length of stay in the intensive care unit (ICU)

- In 12 trials (n = 1384), the MD for ICU length of stay for all participants was -1.68 (95% CI -3.27 to -0.09; P value = 0.04, random-effects model) with some heterogeneity evident across studies (Chi² test = 16.03, P value = 0.14, I² statistic = 31%)

Trials focussing on patients with septic shock without comparing with placebo:

- Hu 2009 (comparing corticosteroids vs. standard therapy): MD for ICU length of stay was -1.18 (95% CI -2.28 to 0.02)
- Rinaldi 2006 (comparing corticosteroids vs. standard therapy): MD for ICU length of stay was -2.00 (95% CI -12.89 to 8.89)

Adverse events:

- Hyperglycaemia
13 trials (n = 2081). Moderate heterogeneity was noted in the results (Chi² test = 13.60, P value = 0.19; I² statistic = 26%). The RR for hyperglycaemia was 1.26 (95% CI 1.16 to 1.37; P value < 0.00001, fixed-effect model).

Trials focussing on patients with septic shock without comparing with placebo:

- Annane 2010: One trial comparing tight glucose control versus standard care found no benefit in normalizing blood glucose levels among corticosteroid-treated septic shock participants.
- Sprung 1984 (comparing corticosteroids vs. no treatment (standard therapy; one centre) or placebo (one centre): RR for hyperglycaemia was 3.48 (95%CI 0.20 to 61.18)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Summary of main results

Patients with more severe forms of sepsis, such as those with vasopressor-dependent septic shock and those with acute respiratory distress syndrome (ARDS), may be more likely to derive a survival benefit from corticosteroids than patients with less severe sepsis.

Implications for practice

Overall, corticosteroids may favourably impact all-cause mortality at 28 days, and at ICU and hospital discharge, in patients with sepsis. Subgroup analyses have suggested that corticosteroids should be given at a low dose (of \leq 400 mg per day, of hydrocortisone or equivalent) for three or more days at full dose, and preferably in patients with septic shock, sepsis and ARDS, community-acquired pneumonia or critical illness-related corticosteroid insufficiency. Evidence from this review is insufficient to support an abrupt or gradual interruption in treatment, or to support intravenous bolus or continuous infusion of treatment. Evidence accumulated from five trials uniformly does not support use of a short course of high dose corticosteroids in patients with sepsis.

Implications for research

The criteria for critical illness-related corticosteroid insufficiency in septic shock remain to be defined.

Kommentare zum Review

- Pooled analyses including both placebo and non-placebo-controlled trials
- Aussagen möglich zum septischen Schock, keine Untersuchungen zu weiteren Subtypen des distributiven Schocks (Anaphylaktischer Schock, neurogener Schock)

Gamper G et al., 2016 [5].

Vasopressors for hypotensive shock

Fragestellung

To compare the effect of one vasopressor regimen (vasopressor alone, or in combination) versus another vasopressor regimen on mortality in critically ill participants with shock.

Methodik

Population:

Acutely and critically ill adult and paediatric participants (without pre-term infants with hypotension).

Intervention:

The intervention consisted of administration of different vasopressors.

Komparator:

- intravenous fluids
- placebo alone
- placebo plus non-protocol vasoactive drugs (NPVDs)

Endpunkte

- Primary outcome: Total mortality (in the ICU, in hospital and at one year)
Secondary outcomes: Morbidity, given as:
 - ICU length of stay (LOS);

- hospital LOS;
- duration of vasopressor treatment;
- duration of mechanical ventilation;
- renal failure (as defined by study authors, such as oliguria or need for renal replacement therapy); and other.
- Health-related quality of life; Anxiety and depression (together or separately)

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2015 Issue 6), MEDLINE, EMBASE, PASCAL BioMed, CINAHL, BIOSIS and PsycINFO (from inception to June 2015)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool & GRADE approach

Studienergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 28 RCTs included; 18 of 28 trials were performed in participants with septic shock

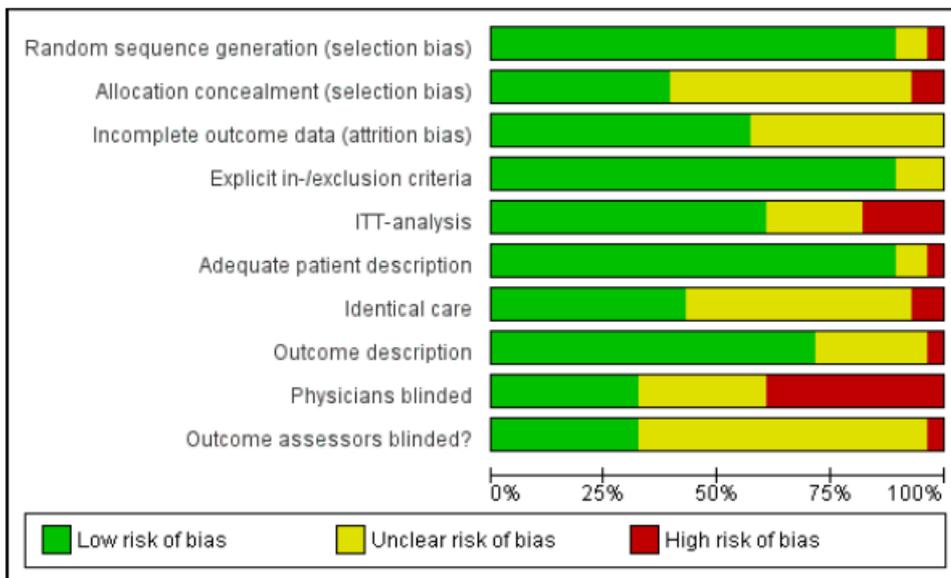
Charakteristika der Population:

- 28 RCTs: 3497 participants
- 18 trials were performed in participants with septic shock
 - Albanese 2005: Norepinephrine vs. Terlipressin
 - Annane 2007: Epinephrine vs. Norepinephrine
 - Han 2012: Pituitrin vs. standard vasopressors (dopamine or norepinephrine)
 - Jain 2010: Norepinephrine vs. Phenylephrine
 - Lauzier 2006: Arginine-vasopressin vs. Norepinephrine
 - Malay 1999: Vasopressin vs. Placebo
 - Marik 1994: Norepinephrine vs. Dopamine
 - Martin 1993: Dopamine vs. Norepinephrine
 - Morelli 2008a: Norepinephrine vs. Terlipressin and Norepinephrine vs. Terlipressin and Dobutamine
 - Morelli 2008b: Norepinephrine vs. Phenylephrine
 - Morelli 2009: Terlipressin vs. Arginine-vasopressin vs. Norepinephrine
 - Patel 2010: Dopamine vs. Norepinephrine
 - Ruokonen 1993: Norepinephrine vs. Dopamine
 - Russell 2008: Vasopressin vs. Norepinephrine
 - Seguin 2002: Epinephrine vs. Norepinephrine plus fixed Dobutamine
 - Seguin 2006: Dopexamine and Norepinephrine vs. Epinephrine
 - Svoboda 2012: Terlipressin vs. "no Terlipressin"
 - Yildizdas 2008: Terlipressin vs. Placebo

Qualität der Studien:

- Low risk of bias studies: 4

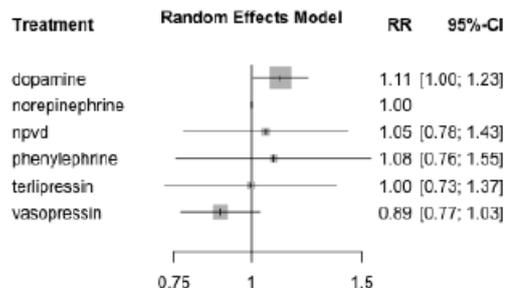
Figure 4. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse

Mortality (subgroup septic shock)

Figure 11. Subgroup analysis in patients with septic shock: network forest plot comparing 7 vasopressor regimens vs norepinephrine (reference) from 18 studies with 20 pair-wise comparisons. Heterogeneity/Inconsistency: tau² < 0.0001; I² statistic = 0%. Test of heterogeneity/Inconsistency: Q = 5.21, d.f. = 14, P value = 0.98; 'NPVD' denotes non-protocol vasoactive drugs with or without placebo. RR denotes risk ratio, as calculated by a fixed-effect model. RR > 1 indicates increased mortality risk; RR < 1 indicates reduced mortality risk vs norepinephrine (reference).



Morbidity

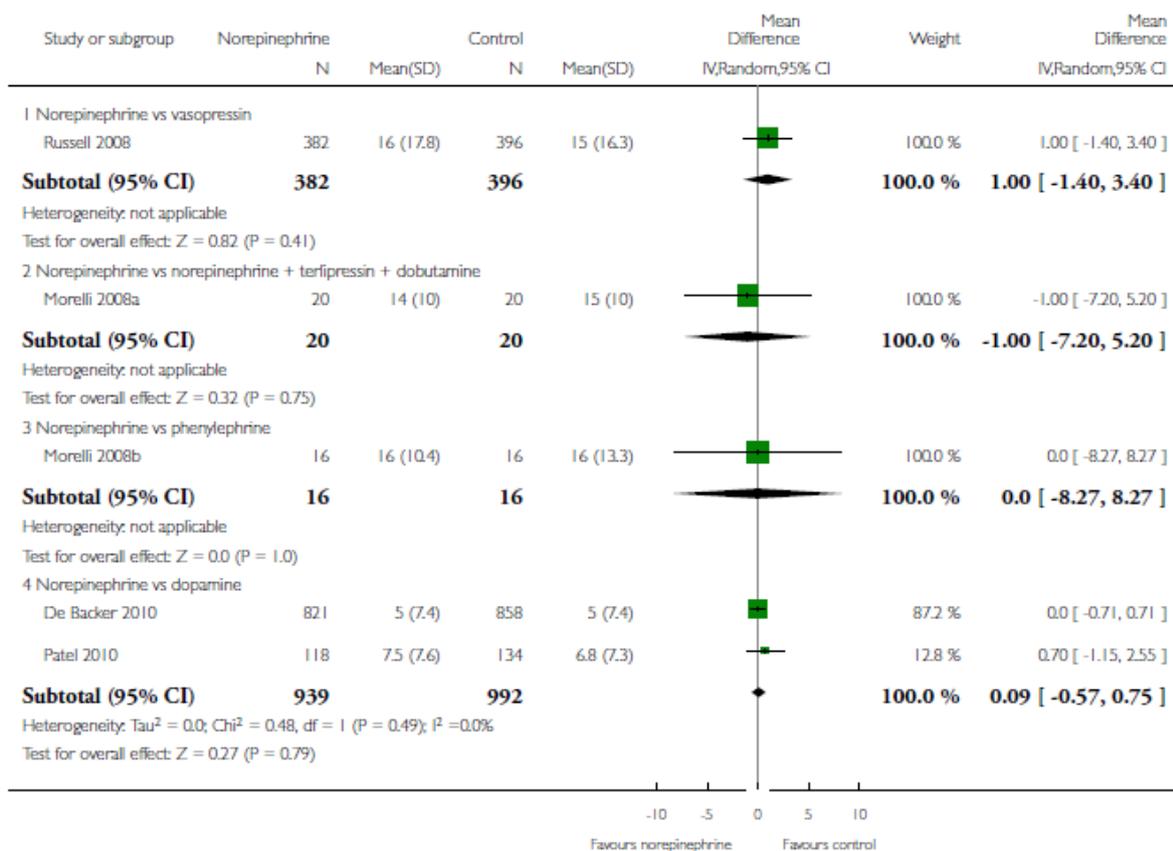
- ICU length of stay (LOS) & hospital LOS
 - Norepinephrine was compared with dopamine, vasopressin, phenylephrine and norepinephrine + terlipressin + dobutamine: no significant differences in ICU LOS (4 of 5 studies: septic shock patients) and hospital LOS (2 studies: 1 with septic shock patients)
 - No significant difference concerning ICU LOS In comparison between epinephrine vs. norepinephrine + dobutamine (one study, septic shock patients)
 - Vasopressin was compared with placebo (non-protocol vasoactive drugs), terlipressin and norepinephrine (four studies: 3x septic shock, 1x vasodilatory shock; 1046 participants): no significant differences in ICU LOS and hospital LOS

Analysis 1.2. Comparison 1 Norepinephrine, Outcome 2 LOS ICU.

Review: Vasopressors for hypotensive shock

Comparison: 1 Norepinephrine

Outcome: 2 LOS ICU



- duration of vasopressor treatment
 - no significant differences in vasopressor use (17, interquartile range (IQR) 0 to 24 vs 19, IQR 0 to 24; P value = 0.61) (one study, septic shock patients)
 - the number of vasopressor-free days until day 90 was reported as a median 53 days (IQR 0 to 86) in the epinephrine group and 66 days (IQR 6 to 86) in the norepinephrine + dobutamine group (P value = 0.18) (one study, septic shock patients)

- vasopressin vs. norepinephrine: no significant differences in vasopressor use (19, IQR 0 to 24 vs 17, IQR 0 to 24; P value = 0.61) (one study, septic shock patients)
- duration of mechanical ventilation
 - vasopressin vs. norepinephrine: no significant differences in days alive free of mechanical ventilation (six, IQR 0 to 20 vs 9, IQR 0 to 20; P value = 0.24) (one study, septic shock patients)

Health-related quality of life: In no studies were measures of HRQoL assessed.

Anxiety and depression: In no studies were measures of anxiety and depression assessed.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Implications for practice: Several different vasopressors are available, and for six vasopressors, the effect was assessed in randomized controlled trials. The quality of evidence differs greatly between several comparisons, but, in summary, evidence is insufficient to prove that any of the vasopressors at assessed doses are superior over others in terms of mortality. Dopamine increases the risk for arrhythmia and might confer a mortality disadvantage versus norepinephrine. Most available data involve norepinephrine. The choice of the specific vasopressor may therefore be individualized and left to the discretion of the treating physician. Factors such as experience, physiological effects (e.g. heart rate, intrinsic inotropic effects, splanchnic perfusion), drug interaction with other therapeutics (especially vasopressin and concomitant use of corticosteroids) (Russell 2009), availability and cost should be considered.

Kommentar zum Review:

- Aussagen möglich zum septischen Schock, keine Untersuchungen zu weiteren Subtypen des distributiven Schocks (Anaphylaktischer Schock, neurogener Schock)

3.3 Systematische Reviews

McIntyre WF et al., 2018 [8].

Association of Vasopressin plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone with Atrial Fibrillation in Patients with Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

To determine whether treatment with vasopressin + catecholamine vasopressors compared with catecholamine vasopressors alone was associated with reductions in the risk of adverse events.

Methodik

Population:

- Adult patients with distributive shock

Intervention:

- Vasopressin in combination with catecholamine vasopressors

Komparator:

- Catecholamines alone

Endpunkte:

- Primärer Endpunkt: atrial fibrillation
- Sekundäre Endpunkte: mortality, requirement for renal replacement therapy (RRT), myocardial injury, ventricular arrhythmia, stroke, and LOS in the intensive care unit and hospital

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL were searched from inception to February 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias assessment: In each trial, reviewers evaluated the following domains: sequence generation, allocation concealment, blinding of patients and personnel, blinding of outcome assessors, incomplete outcome data, and selective reporting. The results were compared and disagreements resolved by discussion. Performance and detection bias were assessed separately. All open-label studies were classified as being at high risk of performance bias. A priori, the decision was made to classify open-label designs as “likely low risk of bias” for detection bias for mortality, stroke, and LOS in the absence of other concerns, but to judge “likely high risk of bias” for detection bias for atrial fibrillation, RRT, digital ischemia, myocardial injury, and ventricular arrhythmia. For analysis and presentation purposes, risk of bias was dichotomized as high (or likely high) or low (or likely low). For subgroup analyses, the study-level risk of bias was assessed for each outcome. If a study was at risk of selection, performance, detection, or reporting bias for that outcome, it was categorized as high risk of bias. Additionally, studies at risk of attrition bias were categorized as high risk of bias for mortality / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty-three randomized clinical trials were identified (3088 patients; mean age, 61.1 years [14.2]; women, 45.3%). Five trials were multicenter. Twenty-two studies included patients with septic shock. Two studies evaluated patients with post-cardiac surgery vasoplegia. Vasopressin was the intervention in 13 trials, whereas 9 studied terlipressin, 1 studied selepressin, and 1 studied pituitrin (a mixture of vasopressin and oxytocin). One 3-group study compared vasopressin vs terlipressin vs norepinephrine alone. Five studies were published only as abstracts.

Qualität der Studien:

- Fifteen of 23 trials were not blinded. Performance bias due to lack of blinding was judged to have an important effect on all outcomes; patients with distributive shock are critically ill and receiving many concomitant interventions that could be influenced by choice of concomitant vasopressor. Atrial fibrillation, myocardial injury, and digital ischemia are vulnerable to detection bias from differential capture and subjective interpretation; lack of blinding of clinicians and outcome assessors may influence these outcomes. The decision to start RRT could also be subjective. Other outcomes were judged to be at low risk of detection bias in the absence of blinding. Two studies were assessed to be at risk of selection bias due to inadequate randomization; they did not describe their randomization process and had significant between-group imbalances. Nine studies (39%) reported the information necessary to make a definitive judgment for selection bias. Authors relied on imbalances between groups and overall methodological quality of the study to make this judgment. Attrition was found in 7 studies, and judged as having an effect on mortality. Reporting bias was not detected. "Other bias" was judged to be present when studies were published as abstracts only. Prespecified sensitivity analyses were performed to assess the robustness of estimates to risk of bias if studies were dichotomized according to their risk of bias.

Studienergebnisse:

- High-quality evidence supported a lower risk of atrial fibrillation associated with vasopressin treatment (RR, 0.77 [95%CI, 0.67 to 0.88]; risk difference [RD], -0.06 [95%CI, -0.13 to 0.01]).
- For mortality, the overall RR estimate was 0.89 (95%CI, 0.82 to 0.97; RD, -0.04 [95%CI, -0.07 to 0.00]); however, when limited to trials at low risk of bias, the RR estimate was 0.96 (n.s.).
- The overall RR estimate for RRT was 0.74 (n.s.; RD, -0.07 [95%CI, -0.12 to -0.01]). However, in an analysis limited to trials at low risk of bias, RR was 0.70 (95%CI, 0.53 to 0.92, P for interaction = .77).
- There were no significant differences in the pooled risks for other outcomes.

Table 2. Association of Vasopressin + Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock and Sensitivity Analyses

Group	No. With Events/Total No. of Patients		Risk Difference, % (95% CI) ^a	Relative Risk ^a			Quality of Evidence
	Vasopressin + Catecholamines	Catecholamines Alone		Risk Ratio (95% CI)	P Value	I ² %	
All studies ^{18,20,24,26-28,30,33-35,39-41}	159/739	215/723	-6 (-13 to 1)	0.77 (0.67 to 0.88)	<.001	1	High
Low risk of bias ^{18,24,30,34,39,40}	136/559	182/554	-7 (-20 to 5)	0.77 (0.68 to 0.88)	<.001	0	
High risk of bias ^{20,26-28,33,35,41}	23/180	33/169	-3 (-10 to 4)	0.73 (0.40 to 1.34)	.31	36	
Sepsis ^{20,24,26-28,30,33-35,39-41,b}	60/580	84/563	-3 (-7 to 1)	0.76 (0.55 to 1.05)	.09	8	
Cardiac surgery ^{18,28,c}	99/159	131/160	-19 (-29 to -10)	0.77 (0.67 to 0.88)	<.001	0	
Vasopressin ^{18,24,27,28,30,33-35,39,b,c}	151/621	201/626	-7 (-17 to 3)	0.77 (0.68 to 0.88)	<.001	0	
Vasopressin analogues ^{20,26,35,40,41,c}	8/118	18/112	-0.05 (-11 to 1)	0.52 (0.18 to 1.51)	.23	28	
Fixed-effect analysis ^{18,20,24,26-28,30,33-35,39-41,b,c}	159/739	215/723	-7 (-11 to -4)	0.75 (0.65 to 0.86)	<.001	1	

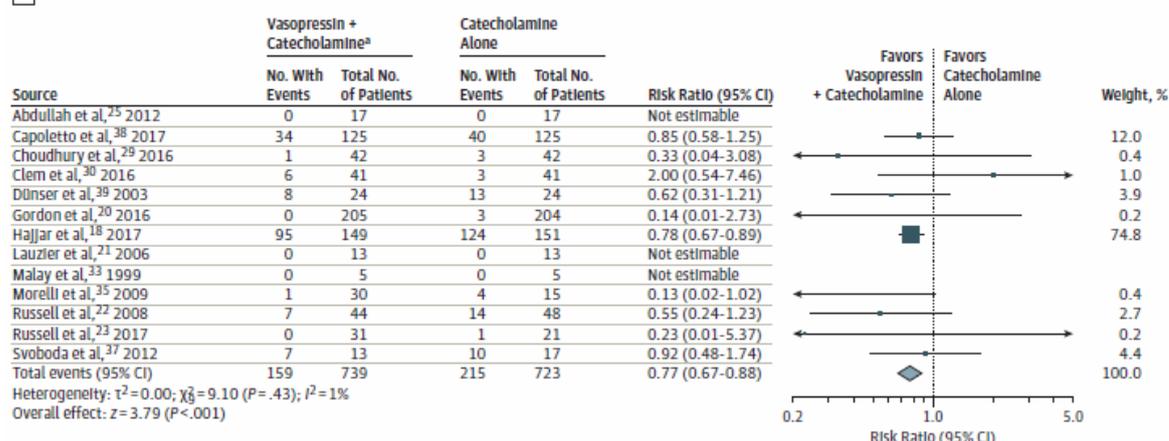
^a Relative risk <1.0 and risk difference <0.0 favors vasopressin + catecholamines.

^b Dünser et al, 2003,²⁸ included patients with both sepsis and post-cardiac surgery vasoplegia, but subgroup data were obtained for atrial fibrillation only. This study was excluded from other outcomes when sepsis and post-cardiac surgery vasoplegia were compared.

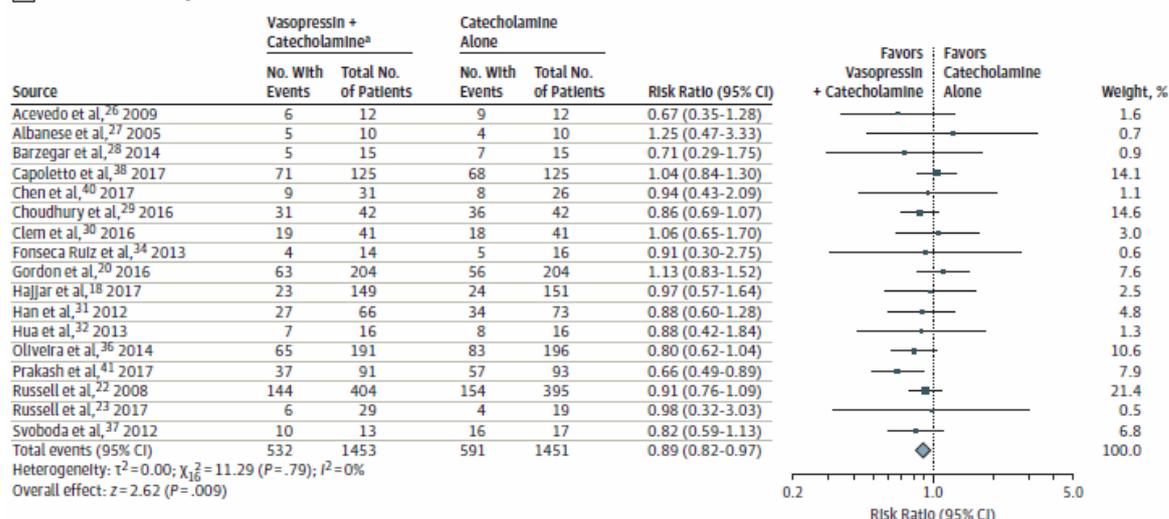
^c Morelli et al, 2009,³⁵ comprised 3 groups (vasopressin vs terlipressin vs norepinephrine). It was considered as 2 separate trials (vasopressin vs norepinephrine and terlipressin vs norepinephrine) in the comparison between vasopressin and vasopressin analogs. It was considered as a single trial (vasopressin or terlipressin vs norepinephrine) in all other comparisons.

Figure 2. Relative Risks of All Trials Comparing Vasopressin + Catecholamines vs Catecholamines Alone for Patients With Distributive Shock

A Atrial fibrillation



B 28-d or 30-d mortality



The relative risks were calculated using a random-effects model with Mantel-Haenszel weighting. The size of data markers indicates the weight of the study. Error bars indicate 95% CIs.

^a Vasopressin (or analogue [ie, terlipressin, selevpressin, or pituitrin]) + catecholamine vasopressors.

Table 3. Binary Outcomes and Sensitivity Analyses for Vasopressin + Catecholamines vs Catecholamines Alone in Patients With Distributive Shock

Group	No. With Events/Total No. of Patients		Risk Difference % (95% CI) ^a	Relative Risk ^a			Quality of Evidence (Reason for Judgment)
	Vasopressin + Catecholamines	Catecholamines Alone		Risk Ratio (95% CI)	P Value	I ² %	
28-d or 30-d Mortality							
All studies ^{18,21-27,29-32,36,38-41}	532/1453	591/1451	-4 (-7 to 0)	0.89 (0.82 to 0.97)	.009	0	
Low risk of bias ^{24,29}	215/529	222/520	-2 (-8 to 4)	0.96 (0.84 to 1.11)	.6	0	
High risk of bias ^{18,21-23,25-27,29-32,36,38,40,41}	317/924	369/931	-4 (-8 to 0)	0.86 (0.77 to 0.95)	.004	0	
28-d or 30-d or ICU mortality ^{18,21-36,38-41,b,c}	567/1525	623/1505	-4 (-7 to -1)	0.89 (0.83 to 0.97)	.006	0	
Full text only ^{18,22,23,25,26,29-32,39-41,d}	334/993	356/984	-2 (-6 to 2)	0.91 (0.82 to 1.01)	.09	0	Low (risk of bias)
Vasopressin ^{22,24,27,29,30,36,39,41,b}	404/1156	431/1160	-2 (-6 to 2)	0.94 (0.85 to 1.04)	.21	0	
Vasopressin analogues ^{21,22,25,26,31,32,38,40,41,b}	128/297	160/291	-10 (-18 to -3)	0.81 (0.70 to 0.94)	.005	0	
Sepsis ^{21-27,29-32,36,38-41}	509/1304	567/1300	-4 (-8 to -1)	0.89 (0.82 to 0.97)	.008	0	
Cardiac surgery ²⁸	23/149	24/151	-0 (-9 to 8)	0.97 (0.57 to 1.64)	.91	NA	
Requirement for Renal Replacement Therapy							
All studies ^{23,24,28,30,32,35,b,e}	97/412	125/393	-7 (-12 to -1)	0.74 (0.51 to 1.08)	.12	70	
Low risk of bias ^{24,30}	62/330	89/329	-7 (-13 to -2)	0.70 (0.53 to 0.92)	.01	0	
High risk of bias ^{23,28,32,35,b,c}	35/82	36/64	-5 (-16 to 7)	0.77 (0.42 to 1.43)	.41	67	Moderate (Imprecision)
AKI as outcome ^{18,21,24,28,30,b}	154/515	204/516	-8 (-21 to 6)	0.73 (0.46 to 1.17)	.19	91	
Vasopressin ^{23,24,28,30,32,35,b,e}	93/397	125/393	-6 (-11 to -1)	0.76 (0.53 to 1.10)	.15	68	
Vasopressin analogues ^{25,b,e}	4/15	8/15	-27 (-60 to 7)	0.50 (0.19 to 1.31)	.16	NA	
Digital Ischemia							
All studies ^{18,23,24,26,29,30,39-41}	41/990	17/973	2 (-1 to 4)	2.38 (1.37 to 4.12)	.002	0	
Low risk of bias ^{18,24,30,39,40}	23/906	9/883	1 (-1 to 3)	2.45 (1.10 to 5.43)	.03	0	
High risk of bias ^{23,26,29,41}	18/84	8/90	10 (0 to 19)	2.31 (1.08 to 4.94)	.03	0	
Defined as digital ischemia ^{18,27,29,30,31,39,40,f}	25/810	8/789	2 (0 to 3)	2.73 (1.27 to 5.87)	.01	0	Moderate (post hoc outcome)
Vasopressin ^{18,23,24,29,30,32,39,b}	24/904	10/893	1 (-1 to 3)	2.35 (1.10 to 5.05)	.03	0	
Vasopressin analogues ^{26,40,41,b}	17/86	7/80	10 (-4 to 25)	2.40 (1.09 to 5.31)	.03	0	
Myocardial Injury							
All studies ^{18,20,24,28,30,32,34,37,39-41,b}	62/991	71/966	0 (-2 to 2)	0.86 (0.63 to 1.17)	.34	0	
Low risk of bias ^{18,24,30,34,37,39,40}	61/924	66/899	1 (-1 to 3)	0.89 (0.64 to 1.25)	.52	4	
High risk of bias ^{20,38,32,41,b}	1/67	5/67	-5 (-12 to 3)	0.37 (0.07 to 1.95)	.24	0	
Sepsis ^{20,24,28,30,32,34,37,39-41,b}	51/818	51/791	1 (-1 to 2)	0.94 (0.67 to 1.32)	.71	0	Low (Indirectness, Imprecision)
Cardiac surgery ²⁸	11/149	17/151	-4 (-10 to 3)	0.66 (0.32 to 1.35)	.25	NA	
Vasopressin ^{18,24,28,30,32,34,37,39,b}	61/930	70/912	0 (-3 to 2)	0.87 (0.61 to 1.23)	.42	6	
Vasopressin analogues ^{20,40,41,b}	1/61	1/54	1 (-6 to 7)	0.91 (0.10 to 8.33)	.93	0	
Ventricular Arrhythmia							
All studies ^{18,20,24,26,27,32,34,37,41}	39/418	48/419	0 (-2 to 1)	0.93 (0.73 to 1.19)	.55	0	
Low risk of bias ^{18,24,37}	27/167	32/167	-2 (-10 to 5)	0.86 (0.54 to 1.35)	.50	NA	Low (Indirectness, Imprecision)
High risk of bias ^{20,24,26,27,32,41}	12/251	16/252	0 (-1 to 1)	0.96 (0.72 to 1.28)	.78	0	
Vasopressin ^{18,24,27,32,34,37,b}	28/346	32/343	0 (-1 to 2)	0.88 (0.56 to 1.38)	.57	0	
Vasopressin analogues ^{20,26,41,b}	11/72	16/76	-2 (-7 to 3)	0.95 (0.71 to 1.27)	.73	0	
Stroke							
All studies ^{18,24,39,41}	11/683	6/675	1 (-2 to 4)	1.61 (0.53 to 4.95)	.40	7	
Low risk of bias ^{18,24,39}	11/670	6/658	1 (-2 to 4)	1.61 (0.53 to 4.95)	.40	7	
High risk of bias ⁴¹	0/13	0/17	0 (-12 to 12)	NA	NA	NA	Moderate (Imprecision)
Vasopressin ^{18,24,39,b}	11/670	6/658	1 (-2 to 4)	1.61 (0.53 to 4.95)	.40	7	
Vasopressin analogues ^{41,b}	0/13	0/17	0 (-12 to 12)	NA	NA	NA	

Abbreviation: AKI, acute kidney injury.

^a Relative risk <1.0 and risk difference <0.0 favors vasopressin + catecholamines.

^b Dönsert et al, 2003,²⁸ included patients with both sepsis and post-cardiac surgery vasoplegia, but subgroup data were obtained for atrial fibrillation only. This study was excluded from other outcomes when sepsis and post-cardiac surgery vasoplegia were compared.

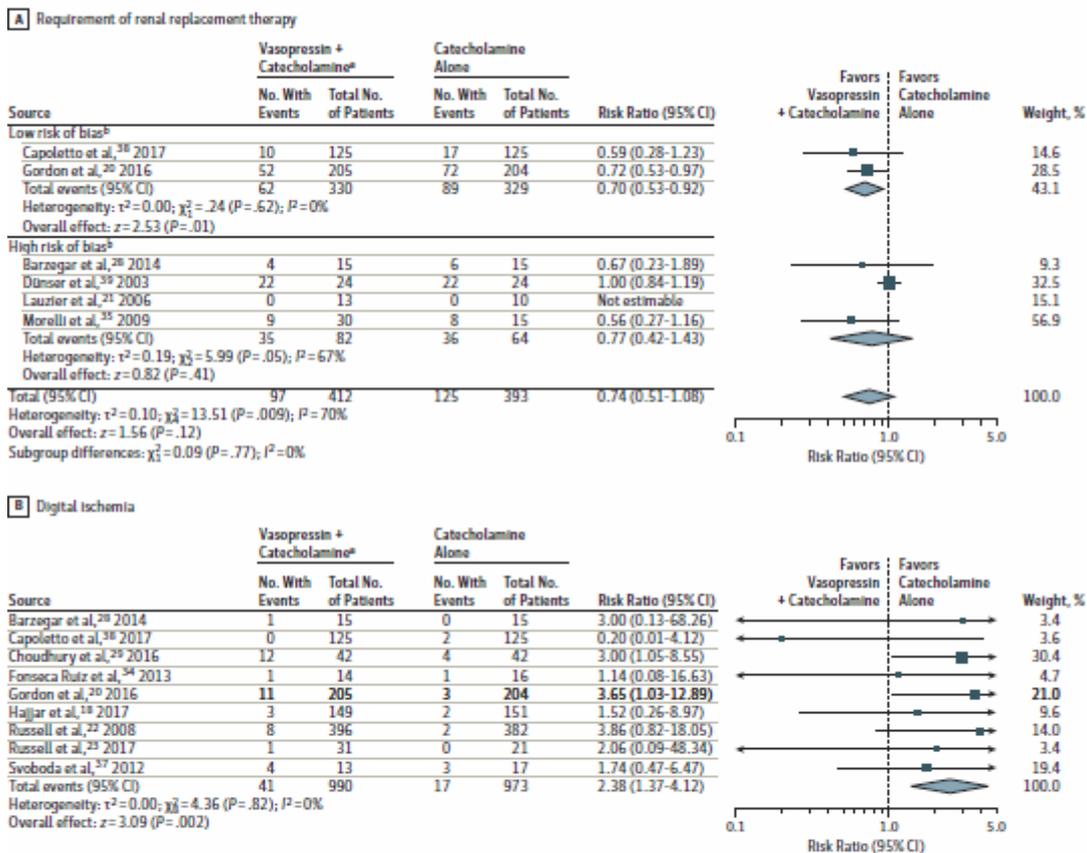
^c Added 4 studies that reported on ICU mortality.

^d "Full text only" refers to studies not published only as abstracts.

^e Morell et al, 2009,³⁵ comprised 3 groups (vasopressin vs terlipressin vs norepinephrine). It was considered as 2 separate trials (vasopressin vs norepinephrine and terlipressin vs norepinephrine) in the comparison between vasopressin and vasopressin analogs. It was considered as a single trial (vasopressin or terlipressin vs norepinephrine) in all other comparisons.

^f Includes only studies in which the authors described the outcome as digital ischemia. Peripheral cyanosis and limb ischemia were excluded.

Figure 3. Relative Risks of All Trials Comparing Vasopressin + Catecholamines vs Catecholamines Alone for Patients With Distributive Shock



The relative risks were calculated using a random-effects model with Mantel-Haenszel weighting. The size of data markers indicates the weight of the study. Error bars indicate 95% CIs.

^b Risk of bias categories for requirement for renal replacement therapy are the same as those for atrial fibrillation, as summarized in Table 1.

^a Vasopressin (or analogue [ie, terlipressin, selexipressin, or pituitrin]) + catecholamine vasopressors.

Table 4. Continuous Outcomes and Sensitivity Analyses for Vasopressin + Catecholamines vs Catecholamines Alone in Patients With Distributive Shock

Group	Mean Length of Stay in Days (SD) ^a		Mean Difference (95% CI), d ^b	P Value	I ² %	Quality of Evidence (Reason for Judgment)
	Vasopressin + Catecholamines	Catecholamines Alone				
Hospital Length of Stay						
All studies ^{18,20,22,29,32,34,38,40}	21.3 (23.0)	22.6 (22.9)	-1.14 (-3.60 to 1.32)	.36	75	Low (Imprecision, Inconsistency)
Low risk of bias ^{18,24,30,39}	22.0 (24.1)	23.3 (23.8)	-1.83 (-4.47 to 0.81)	.17	69	
High risk of bias ^{29,32,34,40}	15.7 (8.6)	16.6 (11.1)	-0.45 (-4.40 to 3.50)	.82	62	
Vasopressin ^{18,24,29,30,39,c}	21.8 (24.0)	23.4 (23.7)	-2.33 (-5.05 to 0.40)	.09	67	
Vasopressin analogues ^{29,32,40,c}	16.1 (7.7)	14.9 (8.5)	1.03 (-1.48 to 3.53)	.42	22	
Intensive Care Unit Length of Stay						
All studies ^{18,20,22,28,29,31,32,35,38,39}	11.1 (12.2)	11.6 (13.4)	-0.40 (-1.05 to 0.25)	.23	24	Moderate (Imprecision)
Low risk of bias ^{18,24,30,39}	11.2 (12.7)	12.2 (14.1)	-0.54 (-1.33 to 0.25)	.18	34	
High risk of bias ^{28,29,31,32,35,39,40}	10.4 (10.2)	9.4 (8.5)	-0.12 (-1.37 to 1.13)	.85	22	
Vasopressin ^{18,23,24,28,30,35,39,c}	11.8 (13.0)	12.4 (14.0)	-0.24 (-1.27 to 0.79)	.65	44	
Vasopressin analogues ^{29,31,32,35,40,c}	7.9 (7.0)	7.9 (7.0)	-0.38 (-1.33 to 0.58)	.44	0	

^a Mean length of stay was weighted by the number of patients.

^b Mean difference <0.0 favors vasopressin + catecholamines.

^c Morelli et al. 2009³⁵ comprised 3 groups (vasopressin vs terlipressin vs norepinephrine). It was considered as 2 separate trials (vasopressin vs

norepinephrine and terlipressin vs norepinephrine) in the comparison between vasopressin and vasopressin analogs. It was considered as a single trial (vasopressin or terlipressin vs norepinephrine) in all other comparisons.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this meta-analysis, the addition of vasopressin to catecholamine vasopressors compared with catecholamines alone was associated with a lower risk of atrial fibrillation. However, findings for secondary outcomes varied.

Rodriguez R et al., 2018 [16].

Novel Vasopressors in the Treatment of Vasodilatory Shock: A Systematic Review of Angiotensin II, Selepressin, and Terlipressin.

Fragestellung

To summarize the efficacy and safety of these novel vasopressors and to offer guidance on their appropriate use

Methodik

Population:

- Adults with shock

Intervention/Komparator:

- AT2, selepressin, or terlipressin with any agent

Endpunkte:

- effect on BP, hemodynamic measures (cardiac output or index, central venous oxygen saturation [ScVO₂], lactate, oxygen delivery, and extraction), mortality, severity and duration of illness (e.g., organ dysfunction, length of mechanical ventilation, length of hospital, and ICU stay), concomitant vasopressor utilization, and adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (via PubMed), EMBASE, International Pharmaceutical Abstracts, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials
- published through April 13, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions to assess risk of bias, including the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology to assess the quality of the body of evidence

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fourteen controlled trials were assessed after exclusion of 2 dated trials of a distinct AT2 formulation. Trials are limited for AT2 (n = 2) and selepressin (n = 1), while terlipressin was investigated in 11 small trials.

Qualität der Studien:

- The overall quality rating for the body of evidence was determined to be low.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Acevedo, 2009	?	?	-	+	+	?
Affi, 2010	?	?	?	?	?	?
Albanese, 2005	+	?	-	+	+	+
Chavla, 2014	+	+	+	+	+	+
Choudhury, 2017	?	?	-	+	+	+
Hua, 2013	+	?	+	+	+	+
Khanna, 2017	+	+	-	+	+	+
Morelli, 2008	+	?	-	+	+	+
Morelli, 2009	+	?	-	+	+	+
Morelli, 2011	?	?	?	+	+	+
Prakash, 2017	?	?	-	+	+	?
Russell, 2017	+	?	+	?	+	+
Svoboda, 2012	+	+	-	-	+	?
Xiao, 2016	?	?	?	?	+	+

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

Studienergebnisse:

- Most report mean arterial pressure (MAP) as primary endpoint and all indicate novel vasopressors increase MAP compared to placebo and to a similar degree as with catecholamine vasopressors.
- Mortality findings are preliminary, as they have been limited to specific subgroups in trials of terlipressin and post hoc analyses of one trial of AT2.
- Trials reported safety concerns for each agent including thromboembolism with AT2 and ischemia with terlipressin/selepressin.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review assessed contemporary controlled trials of AT2 (n = 2), selepressin (n = 1), and terlipressin (n = 11) to be at unclear risk of bias and the body of evidence to be of low quality. Generally, these novel vasopressors appear to increase MAP while also decreasing catecholamine requirements. Angiotensin II may improve survival in certain

subgroups based on 5 post hoc analyses from one trial, but these findings should be considered preliminary. Findings for selepressin lack precision based on the single assessed trial. Data on terlipressin are heterogeneous in light of the various dosing regimens studied, but are strongest in cirrhotic patients with septic shock (with or without HRS). Safety concerns exist for all novel vasopressors, including the risk of thromboembolic events with AT2 and ischemia with terlipressin and selepressin. Larger well-designed and active-controlled studies would provide more direct evidence, address limitations of available trials, and help determine the value of their novel characteristics, including the distinct mechanism of AT2 and the pharmacologic differences between selepressin and terlipressin compared to AVP.

Nedel WL et al., 2019 [13].

Renal Outcomes of Vasopressin and Its Analogs in Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials

Fragestellung

To systematically review the literature and synthesize evidence concerning the effects of vasopressin and its analogs compared with other vasopressors in distributive shock, focusing on renal outcomes.

MethodikPopulation:

- adult patients with distributive shock

Intervention:

- Vasopressin and its analogues

Komparator:

- other vasopressors

Endpunkte:

- Renal outcomes related to acute renal failure (e.g. need for RRT, incidence of AKI, or AKI-free days)

Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE, Cochrane Central, and Clinicaltrials.gov databases from inception through June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool / GRADE

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 17 studies comprising a total of 2,833 subjects: 1,448 who received VA and 1,385 who received standard vasopressors (mainly noradrenaline)

- Vasopressors were used to treat septic shock in 14 studies, comprising 2,311 patients, and to treat postoperative vasoplegic shock in three studies, comprising 474 patients (83% and 17% of the study population, respectively).
- In one study with 48 patients (2.3% of the study population), the authors included patients with distributive shock without discriminating between septic or vasoplegic shock.
- Vasopressin was the vasopressor of choice in 13 studies, and terlipressin was used in six studies. One study used both.
- 11 studies (2,691 individuals) were suitable for quantitative meta-analysis

Qualität der Studien:

- Overall, the evidence was of low to moderate quality.

Studienergebnisse:

- Patients who received vasopressin and its analogues had a reduced need for renal replacement therapy (odds ratio, 0.59 [0.37–0.92]; $p = 0.02$; $I^2 = 49\%$) and a lower acute kidney injury incidence (odds ratio, 0.58 [0.37–0.92]; $p = 0.02$; $I^2 = 63\%$). → These results should be interpreted with caution, due to excessive heterogeneity.
- Acute kidney injury-free data was not pooled, since the small number of studies and extreme heterogeneity.
- Subgroup Analysis:

RRT

- Septic Shock or Vasoplegic Shock: RRT: VA reduced the need for RRT in vasoplegic but not in septic shock. Four studies evaluated the use of RRT in septic shock. RRT was used in 213 of 647 patients in VA group versus 234 of 616 in the control group (OR, 0.75 [0.54–1.04]; $p = 0.08$; $I^2 = 27\%$; p for heterogeneity = 0.25).
- Two studies evaluated RRT in vasoplegic shock. RRT was used in six of 189 patients in VA group versus 25 of 193 in the control group (OR, 0.23 [0.09–0.61]; $p = 0.31$; $I^2 = 4\%$; p for heterogeneity = 0.003). This analysis demonstrated that the type of shock was a major source of heterogeneity for the outcome need for RRT, as heterogeneity decreases when we separate studies by the type of shock (septic or vasoplegic). However, the p value for subgroup interaction was 0.07, suggesting the presence of potentially meaningful subgroup effects.

AKI incidence:

- Despite the association between VA and lower AKI incidence in distributive shock, VA did not reduce AKI incidence when patients with septic shock and patients with vasoplegic shock were analysed separately. Six studies evaluated the effect of VA on AKI incidence in patients with septic shock: 370 of 673 in the VA group versus 383 of 645 in the control group (OR, 0.83 [0.66–1.05]; no heterogeneity). Three studies evaluated patients with vasoplegic shock. In this subgroup, the use of VA was not associated with lower AKI incidence: 30 of 236 in the VA group versus 68 of 238 in the control group (OR, 0.50 [0.13–1.95]; $I^2 = 81\%$; p for heterogeneity = 0.005). The p value for subgroup interaction was 0.75.

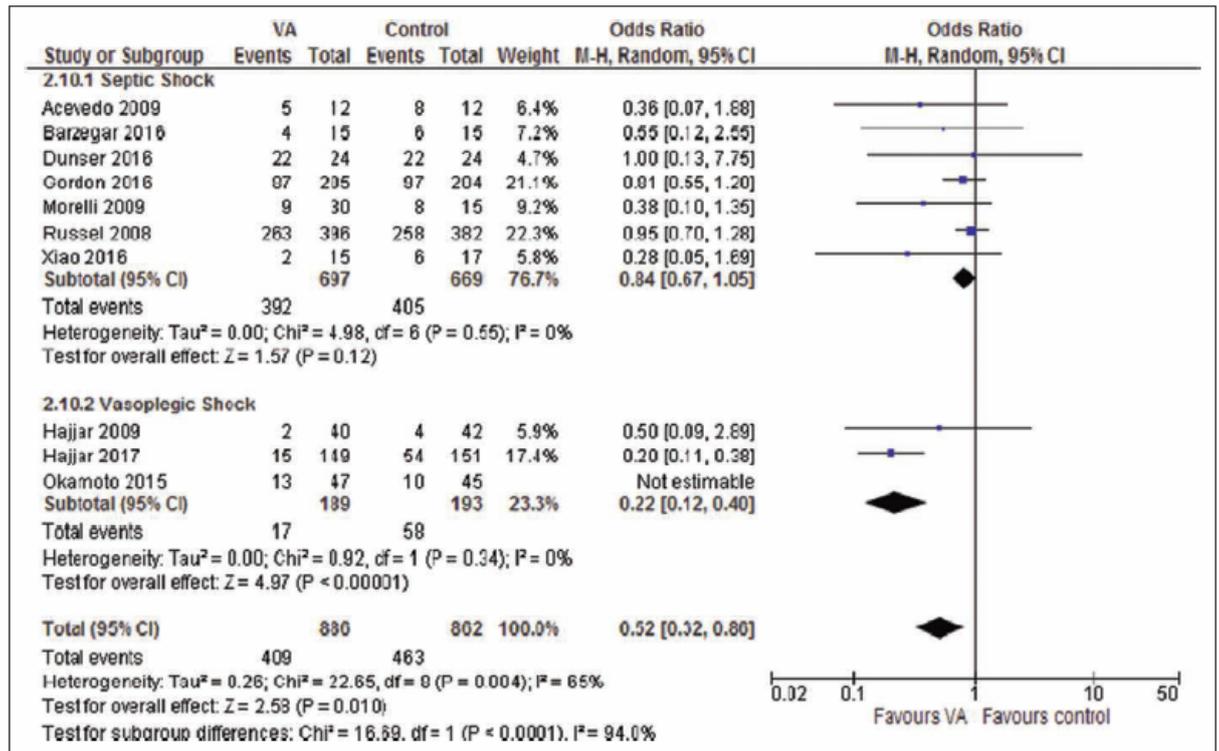


Figure 3. Forest plot of studies evaluating the effects of vasopressin or analogs (VA) on the incidence of acute kidney injury in patients with distributive shock. *df* = degrees of freedom, M-H = Mantel-Haenszel.

Vasopressin or Terlipressin vs. Catecholamines.

- Eight of the trials included in the quantitative synthesis (1,678 patients) reported using vasopressin, and another three (101 patients) reported using terlipressin as a VA. One trial compared three groups (vasopressin, terlipressin, and noradrenaline) and was then included in both subgroup analyses, according to treatment allocation.
- Vasopressin was associated with a reduced need for RRT (OR, 0.60 [0.39– 0.94]; *p* = 0.02; *I*² = 46%; *p* for heterogeneity = 0.09), whereas terlipressin was associated with a lower incidence of AKI (OR, 0.32 [0.12–0.83]; *I*² = 0%; *p* for heterogeneity = 0.98).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The present data provide weak evidence based on high risk of bias studies in favor of using VA, showing that this therapy may be associated with a reduced need for RRT and lower AKI incidence in patients with distributive shock. These results are of major relevance to critical care practice in view of the high morbidity, mortality, and costs associated with AKI and RRT. Then, the effects of vasopressin on renal outcomes should be confirmed in blinded, large prospective RCTs before more solid conclusions can be drawn.

Belletti A et al., 2017 [3].

The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials.

Fragestellung

To indirectly compare and grade all the vasoactive drugs ever tested in randomized controlled trials (RCTs) in septic patients to identify the treatment associated with the highest survival rate.

Methodik

Population:

- Adult patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock

Intervention:

- Inotrope or vasopressor treatment

Komparator:

- No restriction on type of control treatment (e.g., other vasoactive agents, placebo, or standard treatment without placebo)

Endpunkte

- mortality

Recherche/Suchzeitraum

- PubMed, EMBASE, BioMed Central, and the Cochrane Central register; last updated June 30, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Studienergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 33 trials: 3470 patients in 16 treatment groups

Table 1
Characteristics of included trials

First author (study acronym)	Year	Treatment 1	Treatment 2	Treatment 3	Overall mortality/N. patients group 1	Overall mortality/N. patients group 2	Overall mortality/N. patients group 3	Longest follow-up
Albanèse J [26]	2005	Norepinephrine	Terlipressin		4/10	5/10		Hospital stay
Annane D (CATS) [27]	2007	Epinephrine	Nor + Dbt		84/161	85/169		90 d
De Backer D (SOAP-II) [7]	2010	Norepinephrine	Dopamine		249/502	291/542		12 mo
Fang M [28]	2014	Dobutamine	Levosimendan		8/18	7/18		28 d
Hernández G [29]	1999	Dobutamine	Amrinone		4/7	2/7		At least ICU stay
Hua F [30]	2013	Dopamine	Terlipressin		8/16	7/16		28 d
Jain G [31]	2010	Norepinephrine	Phenylephrine		15/27	16/27		ICU stay
Kem H [32]	2001	Dobutamine	Enoximone		12/24	13/24		ICU stay
Kirov MY [33]	2001	Methylene blue	Control		5/10	7/10		28 d
Lauzier F [34]	2006	Norepinephrine	Vasopressin		3/10	3/13		ICU stay
Levy B [35]	1997	Epinephrine	Nor + Dbt		9/15	8/15		At least 24 h
Luckner G [36]	2006	Vasopressin	Control		8/10	7/8		ICU stay
Mahmoud KM [37]	2012	Epinephrine	Dobutamine		16/30	15/30		28 d
Malay MB [38]	1999	Vasopressin	Control		0/5	2/5		24 h
Marik PE [39]	1994	Norepinephrine	Dopamine		5/10	6/10		ICU stay
Martin C [40]	1993	Norepinephrine	Dopamine		7/16	10/16		Hospital stay
Mathur SK [41]	2007	Norepinephrine	Dopamine		14/25	19/25		ICU stay
Memis D [42]	2012	Dobutamine	Levosimendan		5/15	2/15		ICU stay
Memis D [43]	2002	Methylene blue	Control		4/15	4/15		Hospital stay
Morelli A (TERLIVAP) [10]	2009	Norepinephrine	Vasopressin	Terlipressin	10/15	8/15	7/15	ICU stay
Morelli A [44]	2005	Dobutamine	Levosimendan		9/15	7/15		30 d
Morelli A [45]	2010	Dobutamine	Levosimendan		15/20	13/20		ICU stay
Morelli A (DOBUPRESS) [46]	2008	Terlipressin	Ter + Dbt	Control	12/20	14/20	14/20	ICU stay
Morelli A [11]	2008	Norepinephrine	Phenylephrine		9/16	10/16		ICU stay
Myburgh JA (CAT) [8]	2008	Norepinephrine	Epinephrine		30/82	23/76		90 d
Patel GP [47]	2010	Norepinephrine	Dopamine		51/118	67/134		28 d
Ruokonen E [48]	1993	Norepinephrine	Dopamine		4/5	3/5		ICU stay
Russell JA (VASST) [9]	2008	Norepinephrine	Vasopressin		188/382	172/396		90 d
Schmoelz M [49]	2006	Dopamine	Dopexamine	Control	4/22	5/21	7/21	28 d
Seguin P [50]	2002	Epinephrine	Nor + Dbt		4/10	5/11		ICU stay
Seguin P [51]	2006	Epinephrine	Nor + Dpx		4/10	3/12		90 d
Svoboda P [52]	2012	Terlipressin	Control		12/15	16/17		90 d
Torraco A [53]	2014	Levosimendan	Control		6/13	11/13		28 d

Dbt indicates dobutamine; Dpx, dopexamine; Nor, norepinephrine; Ter, terlipressin.

Charakteristika der Population:

- See table 1 (above)
- Patients with septic shock
- Most frequently investigated comparators:
 - Norepinephrine (1218 patients, 13 studies)
 - Dopamine (1141 patients, 8 studies)
 - Vasopressin (424 patients, 5 studies)
 - Epinephrine (302 patients, 6 studies)
 - Norepinephrine plus dobutamine (195 patients, 3 studies)
 - Dobutamine (129 patients, 6 studies)

Qualität der Studien:

- RCTs
- Trials were on average of moderate quality, with a total of 10 studies judged to carry a low risk of bias, 21 a moderate risk of bias, and 2 a high risk of bias.

Studienergebnisse:

94

A. Belletti et al. / Journal of Critical Care 37 (2017) 91–98

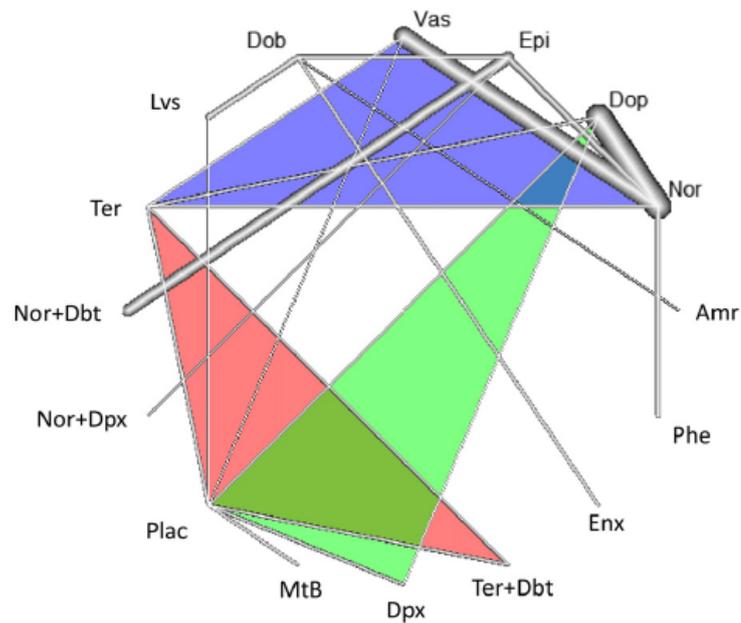


Fig. 2. Network configuration. Amr indicates aminone; Dbt, dobutamine; Dop, dopamine; Dpx, dopexamine; Enx, enoximone; Epi, epinephrine; Lvs, levosimendan; MtB, methylene blue; Nor, norepinephrine; Phe, phenylephrine; Plac, placebo/standard treatment; Ter, terlipressin; Vas, vasopressin.

- There was no significant heterogeneity/inconsistency among comparisons investigated ($I^2 = 0\%$; Q statistics P value whole network, $P = .99$; within designs, $P = .99$; between designs, $P = .94$).
- Dopamine was associated with a significantly increased mortality when compared with other agents such as norepinephrine (OR for dopamine vs norepinephrine, 1.23; 95% CI, 1.00-1.52), vasopressin (OR for dopamine vs vasopressin, 1.56; 95% CI, 1.11-2.19), and levosimendan (OR for dopamine vs levosimendan, 3.67; 95% CI, 1.04- 10.97).

Table 2
Results of head-to-head comparisons of the network analysis

Comparison	Nor	Dop	Epi	Vas	Dbt	Lvs	Ter	Nor + Dbt	Nor + Dpx	Plac	MtB	Dpx	Ter + Dbt	Exx	Phe	Amr
Nor	-	0.81 (0.66-1.00)	1.35 (0.71-2.56)	1.26 (0.26-1.66)	1.58 (0.55-4.58)	2.73 (0.85-8.79)	1.02 (0.52-2.26)	1.45 (0.68-3.09)	2.49 (0.39-18.52)	0.47 (0.20-1.10)	0.68 (0.15-3.00)	0.67 (0.18-2.54)	0.61 (0.13-2.35)	1.34 (0.28-6.33)	0.82 (0.35-1.95)	5.28 (0.45-61.87)
Dop	1.23 (1.00-1.52)	-	1.66 (0.85-3.25)	1.56 (1.11-2.19)	1.95 (0.67-5.73)	3.67 (1.04-10.97)	1.33 (0.63-2.80)	1.79 (0.82-3.91)	3.32 (0.48-23.07)	0.58 (0.25-1.36)	0.84 (0.19-3.70)	0.83 (0.22-3.11)	0.76 (0.20-2.90)	1.65 (0.35-7.89)	1.02 (0.42-2.46)	6.51 (0.55-76.80)
Epi	0.74 (0.39-1.41)	0.70 (0.31-1.18)	-	0.94 (0.47-1.88)	1.18 (0.47-3.97)	2.03 (0.69-5.98)	0.80 (0.31-2.09)	1.08 (0.72-1.61)	2.00 (0.32-12.33)	0.35 (0.13-0.96)	0.51 (0.10-2.45)	0.50 (0.12-2.13)	0.46 (0.11-1.97)	1.00 (0.23-4.31)	0.61 (0.21-1.79)	3.92 (0.45-48.51)
Vas	0.79 (0.60-1.04)	0.64 (0.46-0.90)	1.06 (0.53-2.13)	-	1.25 (0.42-3.73)	2.16 (0.65-7.13)	0.85 (0.40-1.83)	1.15 (0.51-2.56)	2.13 (0.30-14.92)	0.37 (0.16-0.89)	0.54 (0.12-2.40)	0.53 (0.14-2.05)	0.49 (0.13-1.89)	1.06 (0.22-5.11)	0.65 (0.27-1.61)	4.18 (0.35-48.57)
Dbt	0.63 (0.22-1.82)	0.51 (0.17-1.50)	0.85 (0.34-2.15)	0.80 (0.27-2.37)	-	1.72 (0.86-3.47)	0.68 (0.20-2.35)	0.92 (0.33-2.51)	1.70 (0.22-13.09)	0.30 (0.09-0.99)	0.43 (0.08-2.38)	0.43 (0.08-2.17)	0.39 (0.08-1.99)	0.85 (0.27-2.63)	0.52 (0.13-2.04)	3.33 (0.36-30.70)
Lvs	0.37 (0.11-1.18)	0.30 (0.09-0.97)	0.49 (0.17-1.46)	0.46 (0.14-1.53)	0.58 (0.29-2.37)	-	0.40 (0.11-1.47)	0.53 (0.17-1.69)	0.49 (0.12-8.19)	0.17 (0.05-0.60)	0.25 (0.04-1.42)	0.25 (0.05-1.32)	0.23 (0.04-1.20)	0.49 (0.13-1.86)	0.30 (0.07-1.29)	1.93 (0.19-18.82)
Ter	0.93 (0.44-1.93)	0.75 (0.36-1.58)	1.25 (0.48-3.24)	1.17 (0.55-2.51)	1.47 (0.43-5.06)	2.53 (0.68-9.41)	-	1.34 (0.48-3.79)	2.49 (0.32-19.46)	0.44 (0.18-1.06)	0.63 (0.14-2.82)	0.62 (0.15-2.56)	0.57 (0.16-1.97)	1.24 (0.23-6.66)	0.76 (0.25-2.37)	4.89 (0.38-62.18)
Nor + Dbt	0.69 (0.32-1.47)	0.56 (0.26-1.22)	0.93 (0.62-1.39)	0.87 (0.39-1.94)	1.09 (0.40-3.00)	1.88 (0.59-5.98)	0.74 (0.26-2.10)	-	1.86 (0.29-11.96)	0.32 (0.11-0.96)	0.47 (0.09-2.39)	0.46 (0.10-2.09)	0.42 (0.09-1.93)	0.92 (0.20-4.22)	0.57 (0.18-1.79)	3.64 (0.32-41.77)
Nor + Dpx	0.37 (0.05-2.55)	0.30 (0.04-2.09)	0.50 (0.08-3.08)	0.47 (0.07-3.29)	0.59 (0.08-4.53)	1.01 (0.12-8.43)	0.40 (0.05-3.13)	0.54 (0.08-3.47)	-	0.17 (0.02-1.40)	0.25 (0.02-2.81)	0.25 (0.02-2.56)	0.23 (0.02-2.35)	0.50 (0.05-5.14)	0.31 (0.04-2.53)	1.96 (0.10-40.04)
Plac	2.13 (0.91-4.98)	1.72 (0.74-4.04)	2.86 (1.05-7.85)	2.69 (1.13-6.43)	3.37 (1.01-11.28)	5.81 (1.67-20.24)	2.30 (0.96-5.52)	3.08 (1.04-9.13)	5.73 (0.72-45.82)	-	1.45 (0.43-4.88)	1.43 (0.40-5.11)	1.31 (0.37-4.56)	2.85 (0.54-14.95)	1.76 (0.53-5.88)	11.24 (0.90-140.72)
MtB	1.47 (0.33-6.46)	1.19 (0.27-5.24)	1.98 (0.41-9.57)	1.86 (0.42-8.27)	2.33 (0.42-12.89)	4.01 (0.70-22.87)	1.59 (0.35-7.08)	2.13 (0.42-10.85)	3.96 (0.36-43.91)	0.69 (0.21-2.32)	-	0.99 (0.17-5.74)	0.90 (0.16-5.15)	1.97 (0.25-15.35)	1.21 (0.22-6.72)	7.75 (0.47-128.03)
Dpx	1.48 (0.39-5.59)	1.20 (0.32-4.50)	2.00 (0.47-8.51)	1.88 (0.49-7.20)	2.35 (0.46-11.98)	4.05 (0.76-21.64)	1.60 (0.39-6.58)	2.15 (0.48-8.68)	3.99 (0.39-40.86)	0.70 (0.20-2.49)	1.01 (0.17-5.86)	-	0.91 (0.16-5.12)	1.99 (0.27-14.46)	1.23 (0.25-5.95)	7.83 (0.50-122.99)
Ter + Dbt	1.63 (0.43-6.22)	1.32 (0.34-5.05)	2.19 (0.51-9.43)	2.06 (0.53-7.97)	2.58 (0.50-13.19)	4.44 (0.83-23.77)	1.76 (0.51-6.08)	2.36 (0.52-10.72)	4.38 (0.43-45.11)	0.76 (0.22-2.67)	1.11 (0.19-6.33)	0.20 (0.10-6.16)	-	2.18 (0.30-15.92)	1.34 (0.27-6.60)	8.59 (0.55-135.21)
Exx	0.75 (0.16-3.52)	0.60 (0.13-2.89)	1.00 (0.23-4.34)	0.94 (0.20-4.55)	1.18 (0.38-3.67)	2.04 (0.54-7.72)	0.81 (0.15-4.32)	1.08 (0.24-4.94)	2.01 (0.19-20.74)	0.35 (0.07-1.84)	0.51 (0.07-3.96)	0.50 (0.07-3.66)	0.46 (0.06-3.35)	-	0.62 (0.10-3.63)	3.94 (0.33-47.65)
Phe	1.21 (0.51-2.86)	0.98 (0.41-2.37)	1.63 (0.56-4.76)	1.53 (0.20-4.55)	1.92 (0.49-7.51)	3.31 (0.78-14.10)	1.31 (0.42-4.05)	1.76 (0.56-5.51)	3.26 (0.40-26.91)	0.57 (0.17-1.90)	0.82 (0.15-4.57)	0.82 (0.17-3.96)	0.74 (0.15-3.66)	1.62 (0.28-9.57)	-	6.40 (0.47-86.64)
Amr	0.19 (0.02-2.22)	0.15 (0.01-1.81)	0.25 (0.02-2.83)	0.24 (0.02-2.84)	0.30 (0.03-2.76)	0.52 (0.05-5.30)	0.20 (0.02-2.60)	0.27 (0.02-3.15)	0.51 (0.02-10.41)	0.09 (0.01-1.11)	0.13 (0.01-2.13)	0.13 (0.01-2.00)	0.12 (0.01-1.83)	0.25 (0.02-3.07)	0.16 (0.01-2.12)	-

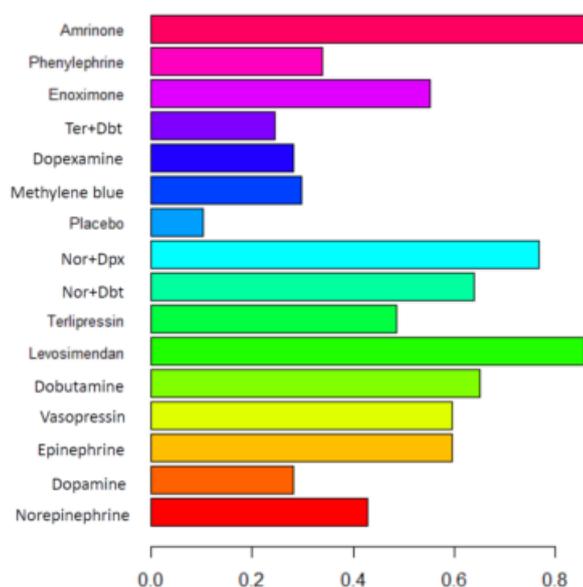
Data presented as OR (95% CI). Amr indicates amrinone; Dop, dopamine; Exx, epinephrine; Lvs, levosimendan; MtB, metylone blue; Phe, phenylephrine; Plac, placebo/standard treatment; Vas, vasopressin.

- Rank analysis showed that among treatments found to be significantly associated with reduced mortality, levosimendan showed the highest probability to be the best (85%) followed by dobutamine (65%), the combination of norepinephrine plus dobutamine (64%), epinephrine (60%), and vasopressin (59%).

Supplementary Figure 2. Ranking of the different treatment, expressed as probability of being the best.

NMA Rank:

Amr:	0.8727
Lvs:	0.8589
Nor+Dpx:	0.7683
Dbt:	0.6507
Nor+Dbt:	0.6401
Epi:	0.5970
Vas:	0.5965
Enx:	0.5525
Ter:	0.4867
Nor:	0.4294
Phe:	0.3392
MtB:	0.2972
Dpx:	0.2823
Dop:	0.2806
Ter+Dbt:	0.2460
Plac:	0.1018



NMA: network meta-analysis; Amr: amrinone; Dbt: dobutamine; Dop: dopamine; Dpx: dopexamine; Enx: enoximone; Epi: epinephrine; Lvs: levosimendan; MtB: methylene blue; Nor: norepinephrine; Phe: phenylephrine; Plac: placebo/standard treatment; Ter: terlipressin; Vas: vasopressin.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In patients with septic shock, use of inodilators is associated with the highest survival probability. Among 16 different treatment regimens, levosimendan is the most promising, followed by dobutamine and a combination of dobutamine plus norepinephrine. Nevertheless, available evidence is still insufficient to recommend such treatment because of lack of high-quality, multicenter RCTs. Future RCTs focusing on the role of inodilators in septic shock are warranted.

Kommentar zum Review:

- Studies investigating drugs currently not available on the market either in Europe or in the United States were excluded.
- In the study selection there were no restrictions regarding the severity of sepsis, leading to inclusion of studies of sepsis, severe sepsis and septic shock. Even though the results (and the title of the meta-analysis) have been described as if they were exclusively for patients with septic shock. The study populations of the included trials have not been described.
- Aussagen möglich zum septischen Schock, keine Untersuchungen zu weiteren Subtypen des distributiven Schocks (Anaphylaktischer Schock, neurogener Schock)

Chidambaram S et al., 2019 [4].

Vasopressin vs. noradrenaline: Have we found the perfect recipe to improve outcome in septic shock?

Fragestellung

to compare the outcomes of noradrenaline against vasopressin in managing patients with septic shock.

Methodik

Population:

- Adult patients ≥ 16 years with sepsis (at least two of the systematic inflammatory response criteria due to known or suspected infection)
- vasopressor requirement despite adequate intravenous fluid resuscitation as assessed by clinical examination, central venous pressure, oxygen saturation, or other physiological parameters using repeated fluid challenges
- no previous continuous infusion of vasopressors during current admission
- no known end-stage renal disease, mesenteric ischemia, Raynaud's phenomenon, systemic sclerosis or other vasospastic disease
- non-pregnant

Intervention:

- Noradrenaline (Norepinephrine)

Komparator:

- Vasopressin

Endpunkte

- Primary outcome:
 - 28-day mortality rate
- Secondary outcomes:
 - days alive
 - rate of organ dysfunction
 - length of stay in the intensive care unit (ICU)
 - rate of adverse events

Recherche/Suchzeitraum

- The following databases were searched: a) MEDLINE (1946 till April week 1 2018) via OvidSP, last search on 4th April 2018; b) MEDLINE in process and other non-indexed citations (latest issue) via OvidSP, last search on 4th April 2018; c) Ovid EMBASE (1974 to latest issue), last search 4th April 2018; d) Scopus (1996 till present), last search on 4th April 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

- Quality of evidence was assessed using GRADE

Studienergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs: 1039 patients (range 23-779)
 - Vasopressin group: 529 patients
 - Noradrenaline group: 510 patients

Charakteristika der Population:

Table 1
Study characteristics.

Study	Number of patients (n)		Age		M:F ratio		Severity score system	Baseline severity score		Duration of therapy
	VP	NE	VP	NE	VP	NE		VP	NE	
Lauzier 2006	13	10	51.2 (17.2)	58.1 (17.5)	6:7	8:2	APACHE II	22.8 (3.4)	23.5 (4.2)	Up to 48 h
Russell 2008	397	382	59.3 (16.4)	61.8 (16.0)	246:151	229:153	APACHE II	27.0 (7.7)	27.1 (6.9)	As required
Morelli 2009	15	15	67.3 (6.5)	65.5 (6.5)	10:5	12:3	SAPS II	58.2 (13.9)	59.5 (13.1)	Up to 48 h
Gordon 2016	104	103	68.2 (7.5)	66.0 (7.5)	52:52	65:37	APACHE II	24.0 (7.5)	23.7 (9.0)	As required

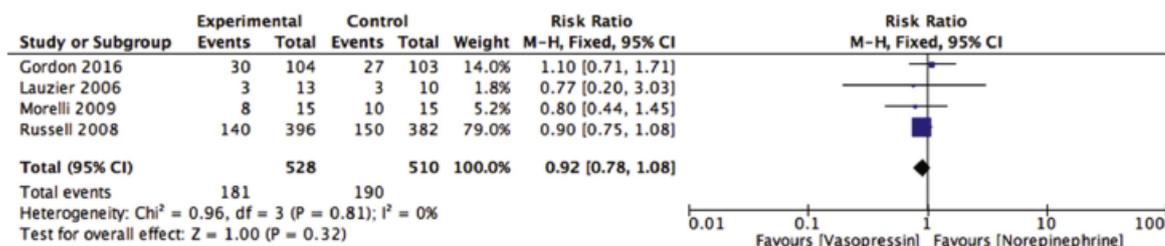
Qualität der Studien:

- Risk of bias of included studies:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gordon 2016	+	+	+	+	+	+	+
Lauzier 2006	+	+	-	-	+	+	+
Morelli 2009	+	?	-	-	+	+	+
Russell 2008	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- Mortality rate
 - Four studies evaluated the mortality rate at different time-points throughout the study. Overall, vasopressin treatment was associated with a marginally lower 28-day mortality rate compared to noradrenaline treatment, with a RR of 0.92 (95% CI: 0.78, 1.08, $p=0.32$, $I^2=0\%$). No evidence of heterogeneity was present and the quality of evidence was deemed high.



- ICU length of stay
 - The duration of stay in the ICU was reported by three studies. There was a slightly increased ICU length of stay in the vasopressin group compared to the noradrenaline group, with a MD of 0.14 (95% CI: -1.37, 1.65, $p = .86$, $I^2 = 46\%$). Moderate heterogeneity was present and the quality of evidence was deemed moderate.
- Adverse events
 - Three studies documented the incidence of adverse events following treatment with vasopressin and noradrenaline. Patients treated with vasopressin had a marginally increased risk of adverse events compared to those treated with noradrenaline, with a RR of 1.19 (95% CI: 0.83, 1.70, $p = .35$, $I^2 = 13\%$). There was low heterogeneity present and the quality of evidence was deemed to be moderate.
- Additional outcome measures
 - Additional outcome measures reported included regional hemodynamics, sequential organ failure assessment (SOFA) score, organ dysfunction/ failure and use of inotropes. Due to significant heterogeneity in the data, a pooled meta-analysis could not be performed. A qualitative assessment demonstrated comparable outcomes between both groups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, it can be suggested that there is no significant difference in 28-day survival or length of ICU stay between a regime of only noradrenaline compared to a combination of noradrenaline and vasopressin. However, there is a role for vasopressin in selected patients experiencing less severe septic shock beyond a 36-h period. Further work is necessary to characterize an optimal regime, and to determine whether initial vasopressin usage as well as additional patient factors that have a similar predictive role on whether vasopressin will play a role.

Kommentar zum Review:

- Only 4 studies, of which one accounts for a major proportion of the sample size (Russel 2008)
- Primary studies did not measure vasopressin levels and the dose and regime of vasopressors used were not standardized across studies.
- Aussagen möglich zum septischen Schock, keine Untersuchungen zu weiteren Subtypen des distributiven Schocks (Anaphylaktischer Schock, neurogener Schock)

Nagendran M et al., 2016 [11].

Comparative safety and efficacy of vasopressors for mortality in septic shock: a network meta-analysis.

Fragestellung

The aim of this review was to compare the safety and relative efficacy of different vasopressor agents on 28-day mortality and arrhythmia incidence in septic shock patients.

MethodikPopulation:

- patients with septic shock

Intervention:

- vasopressor

Komparator:

- another type of vasopressor
- no active intervention

Endpunkte

- 28-day mortality
- arrhythmia incidence

Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were searched from inception to September 2014: MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index Expanded, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Clinicaltrials.gov and the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) search portal

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

StudienergebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs:
 - 28-day mortality: 3146 patients
 - arrhythmias: 2198 patients

Characteristics of population:

Table 1. Characteristics of included trials.

References	No. of patients	Intervention in group 1	Intervention in group 2	Age	Female (%)	Severity score system	Baseline severity score	Therapy duration
Annane et al. 2007 ²⁶	330	EPI	NOREPI + DOB	63	39	SAPS II	53	As required to day 28
De Backer et al. ³	1044	DOPA	NOREPI	NR	NR	NR	NR	As required to day 28
Lauzier et al. 2006 ²⁷	23	VASO	NOREPI	54	39	APACHE II	23	Up to 48 h
Mahmoud & Ammar 2012 ²⁸	60	NOREPI + DOB	NOREPI + EPI	51	48	SOFA	15	NR
Morelli et al. 2008 ²⁹	32	NOREPI	PHENYL	70	34	SAPS II	56	Up to 12 h
Morelli et al. ³⁰	45	NOREPI	VASO/TERLI	66	27	SAPS II	60	Up to 48 h
Myburgh et al. 2008 ³¹	158	EPI	NOREPI	NR	NR	NR	NR	Until target MAP without vasopressor
Oliveira et al. 2014 ³²	407	NOREPI	VASO	NR	NR	NR	NR	NR
Patel et al. 2002 ³³	24	NOREPI	VASO	68	25	APACHE II	23	Up to 4 h
Patel et al. 2010 ³⁴	252	DOPA	NOREPI	NR	54	APACHE II	28	As required to day 28
Russell et al. ⁴	802	NOREPI	VASO	61	38	APACHE II	27	As required
Svoboda et al. 2012 ³⁵	32	TERLI	NOREPI	73	38	SOFA	18	Up to 72 h
Zambolim et al. ³⁶	107	VASO	NOREPI	NR	NR	NR	NR	NR

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; DOB: dobutamine; DOPA: dopamine; EPI: epinephrine; MAP: mean arterial pressure; NOREPI: norepinephrine; NR: not reported; PHENYL: phenylephrine; SAPS: simplified acute physiology score; SOFA: sequential organ failure assessment; TERLI: terlipressin; VASO: vasopressin.

Charakteristika der Population:

Table 2. Risk of bias in included trials.

References	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of patients and healthcare providers	Blinding of outcome assessors	Missing outcome data	Selective outcome reporting	Source of funding
Annane et al. 2007 ²⁶	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
De Backer et al. ³	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear
Lauzier et al. 2006 ²⁷	Low	Low	High	High	High	Unclear	Low
Mahmoud & Ammar 2012 ²⁸	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Low
Morelli et al. 2008 ²⁹	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Morelli et al. ³⁰	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Myburgh et al. 2008 ³¹	Low	Low	Low	Unclear	High	Unclear	Low
Oliveira et al. 2014 ³²	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High	Unclear	Unclear
Patel et al. 2002 ³³	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Patel et al. 2010 ³⁴	High	High	High	High	Low	Low	Low
Russell et al. ⁴	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Svoboda et al. 2012 ³⁵	Low	Low	Unclear	Unclear	High	Unclear	Low
Zambolim et al. ³⁶	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High	Unclear	Unclear

Studienergebnisse:

28-day mortality

- Direct comparison:
 - Two studies compared norepinephrine versus dopamine. There was no significant difference in mortality (odds ratio (OR) 0.83 (95% CI 0.67 to 1.03)).
 - Three studies compared norepinephrine with vasopressin analogues. There was no significant difference in mortality (OR 1.13 (95% CI 0.86 to 1.48)).
- [no visual or statistical evidence of heterogeneity]
- Network meta-analysis:
 - Vasopressin was superior to dopamine (OR 0.68 (95% CI 0.5 to 0.94)).

Table 3. 28-day mortality effect estimates from network meta-analysis.

	Norepinephrine	Dopamine	Epinephrine	Vasopressins	Norepinephrine and epinephrine	Norepinephrine and dobutamine
Norepinephrine	–	OR 1.2; 95% CI 0.97 to 1.5	OR 0.69; 95% CI 0.34 to 1.42	OR 0.82; 95% CI 0.66 to 1.03	OR 0.63; 95% CI 0.17 to 2.37	OR 0.55; 95% CI 0.23 to 1.27
Dopamine	–	–	OR 0.58; 95% CI 0.27 to 1.22	OR 0.68; 95% CI 0.5 to 0.94	OR 0.52; 95% CI 0.14 to 2	OR 0.45; 95% CI 0.19 to 1.09
Epinephrine	–	–	–	OR 1.19; 95% CI 0.56 to 2.52	OR 0.91; 95% CI 0.2 to 4.1	OR 0.79; 95% CI 0.26 to 2.39
Vasopressins	–	–	–	–	OR 0.76; 95% CI 0.2 to 2.93	OR 0.66; 95% CI 0.28 to 1.59
Norepinephrine and epinephrine	–	–	–	–	–	OR 0.87; 95% CI 0.18 to 4.21
Norepinephrine and dobutamine	–	–	–	–	–	–

Note: The odds ratio represents the odds of mortality in the agent at the top of the table relative to the agent in the first column of the table. CI, 95% credible intervals (equivalent to 95% confidence intervals); OR: odds ratio.

Arrhythmias

- Direct comparison:
 - Two studies compared norepinephrine versus dopamine. There were significantly more arrhythmias in the dopamine group compared to norepinephrine (OR 2.69 (95% CI 2.08 to 3.47)).
 - Three studies compared norepinephrine with vasopressin analogues. There was no significant difference in arrhythmias between the groups (OR 1.36 (95% CI 0.56 to 3.31). [evidence of substantial heterogeneity in the vasopressin comparison])
- Network meta-analysis:
 - There were no statistically significant differences. Most of the confidence intervals were extremely wide.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this network meta-analysis, vasopressin was superior to dopamine for 28-day mortality in septic shock. Existing pairwise information supports the use of norepinephrine over dopamine. Our findings suggest that dopamine should be avoided in patients with septic shock and that other vasopressor agents should continue to be based on existing guidelines and clinical judgement of the specific presentation and circumstances of the patient.

Kommentar zum Review:

- Results from direct comparisons based on a small number of studies
- Aussagen möglich zum septischen Schock, keine Untersuchungen zu weiteren Subtypen des distributiven Schocks (Anaphylaktischer Schock, neurogener Schock)

Zhou F et al., 2015 [17].

Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

To compare the effects among different types of vasopressor agents.

Methodik

Population:

- adult patients (at least 18 years) with septic shock

Intervention:

- vasopressor

Komparator:

- another vasopressor

Endpunkte

- mortality
- cardiac events
- hemodynamic and metabolic parameters

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (US National Library of Medicine, Bethesda, MD, USA) and Cochrane Library databases and EMBASE from database inception to December 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Studienergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 RCTs: 3819 patients
 - 14 single-center studies
 - 7 multi-center studies

Source	Interventions
Mahmoud and Ammar ¹¹	NE+DB vs NE+EN
Gordon et al ³⁰	NE vs VP
De Backer et al ³⁵	NE vs DA
Patel et al ³⁶	NE vs DA
Gordon et al ³⁸	NE vs VP
Jain and Singh ³²	NE vs PE
Morelli et al ³¹	NE vs VP vs TP
Morelli et al ⁹	NE vs PE
Morelli et al ²⁹	NE vs TP+NE vs TP+DB
Myburgh ³⁹	NE vs EN
Russell et al ¹⁰	NE vs VP
Annane et al ²⁷	NE+DB vs EN
Mathur et al ²⁶	NE vs DA
Lauzier et al ²⁵	NE vs VP
Seguin et al ²⁴	NE+DX vs EN
Albanese et al ²³	NE vs TP
Seguin et al ²²	NE+DB vs EN
Levy et al ²¹	NE+DB vs EN
Marik and Mohedin ¹⁸	NE vs DA
Martin et al ²⁰	NE vs DA
Ruokonen et al ¹⁹	NE vs DA

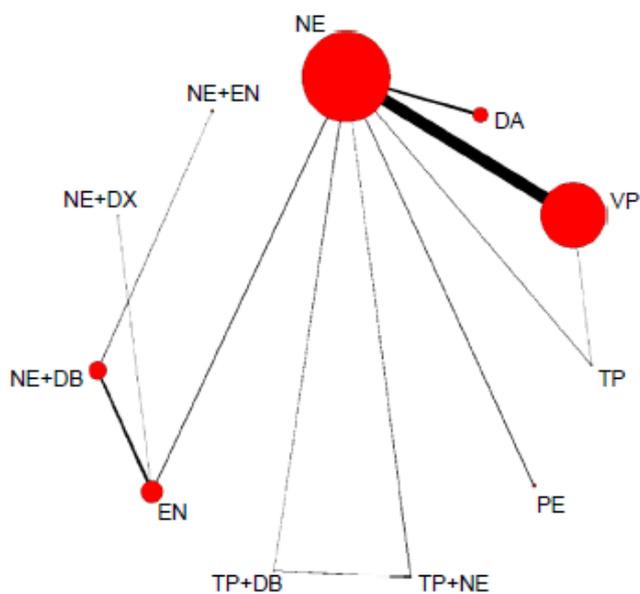


Figure 2 Network of eligible comparisons for the multiple-treatment meta-analysis for mortality.

Notes: The width of the lines is proportional to the number of trials comparing each pair of treatments, and the size of each node is proportional to the number of randomized participants (sample size). The network of eligible comparisons for acceptability (dropout rate) analysis is similar.

Abbreviations: DA, dopamine; DB, dobutamine; DX, dopexamine; EN, epinephrine; NE, norepinephrine; PE, phenylephrine; TP, terlipressin; VP, vasopressin.

Charakteristika der Population:

- See Appendix (table 1) for characteristics of the randomized trials.
- Mean age ranged from 18 years to 70 years, and the proportion of male patients ranged from 46% to 77.3%. The mean Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score was 23.8.

Qualität der Studien:

- Sequence of randomisation reported in 19 of 21 studies
- Blinding conducted in 9 of 21 studies
- Mean Jada Score 3.3

Studienergebnisse:

Mortality

- When compared to norepinephrine, dopamine was associated with increased mortality (OR: 1.24, 95% CI: 1.01, 1.53).
- no significant difference in mortality in direct or indirect comparisons between other different vasopressor agents and vasopressor combinations
- for the probability of mortality, the possible rank from low to high was norepinephrine + dobutamine (area under the curve [AUC]: 0.2648), epinephrine (AUC: 0.3473), terlipressin (AUC: 0.379), norepinephrine + epinephrine (AUC: 0.3943), terlipressin + norepinephrine (AUC: 0.3967), vasopressin (AUC: 0.4212), terlipressin + dobutamine (AUC: 0.5423), norepinephrine (AUC: 0.5752), phenylephrine (AUC: 0.6796), norepinephrine + dopexamine (AUC: 0.7279), and dopamine (AUC: 0.7718)

NE	1.24 (1.01, 1.53)	0.91 (0.75, 1.11)	0.73 (0.24)	1.21 (0.51, 2.86)	0.73 (0.19, 2.79)	1.00 (0.26, 3.87)	0.70 (0.34, 1.43)	—	—	—
1.3 (0.96, 1.84)	DA	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0.86 (0.61, 1.16)	0.68 (0.4, 1.003)	VP	0.77 (0.18)	—	—	—	—	—	—	—
0.85 (0.25, 2.12)	0.67 (0.19, 1.71)	1.003 (0.3, 2.53)	TP	—	—	—	—	—	—	—
1.36 (0.48, 3.03)	1.08 (0.34, 2.51)	1.63 (0.53, 3.77)	2.16 (0.4, 6.998)	PE	—	—	—	—	—	—
0.98 (0.17, 3.29)	0.77 (0.13, 2.66)	1.17 (0.19, 3.93)	1.55 (0.17, 5.803)	0.89 (0.11, 3.43)	TP+NE	1.36 (0.36, 5.17)	—	—	—	—
1.31 (0.23, 4.18)	1.03 (0.17, 3.48)	1.56 (0.26, 5.08)	2.03 (0.23, 7.86)	1.2 (0.15, 4.86)	1.76 (0.32, 5.66)	TP+DB	—	—	—	—
0.77 (0.31, 1.62)	0.61 (0.22, 1.33)	0.92 (0.34, 1.99)	1.22 (0.25, 3.53)	0.71 (0.17, 2.02)	1.38 (0.18, 4.98)	1.04 (0.14, 4.04)	EN	0.86 (0.57, 1.30)	2.14 (0.28, 16.37)	—
0.71 (0.24, 1.71)	0.56 (0.17, 1.36)	0.84 (0.27, 2.11)	1.11 (0.21, 3.45)	0.65 (0.14, 1.99)	1.27 (0.15, 4.86)	0.96 (0.11, 3.81)	0.91 (0.54, 1.501)	NE+DB	—	1.14 (0.41, 3.15)
4.95 (0.19, 24.21)	3.95 (0.14, 18.85)	5.92 (0.22, 28.96)	8.04 (0.18, 40.1)	4.38 (0.13, 23.88)	9.52 (0.16, 55.39)	7.23 (0.13, 39.79)	6.62 (0.3, 29.21)	7.57 (0.32, 36.73)	NE+DX	—
0.95 (0.18, 3.09)	0.74 (0.13, 2.45)	1.14 (0.21, 3.82)	1.5 (0.17, 5.82)	0.87 (0.11, 3.39)	1.72 (0.13, 7.78)	1.28 (0.1, 5.78)	1.24 (0.33, 3.32)	1.36 (0.41, 3.35)	0.87 (0.03, 4.77)	NE+EN

Treatment
 Direct comparison
 NMA comparison

Figure 3 Mortality of different vasopressors in direct comparison and network meta-analysis in terms of mortality.

Notes: Results are the ORs and CIs in the row-defining treatment compared with the ORs and CIs in the column-defining treatment. For mortality, ORs >1 favor the row-defining treatment. Network meta-analysis results are at the bottom-left of the figure, while direct comparison results are at the upper-right of the figure.

Abbreviations: CI, confidence interval; DA, dopamine; DB, dobutamine; DX, dopexamine; EN, epinephrine; NE, norepinephrine; NMA, network meta-analysis; OR, odds ratio; PE, phenylephrine; TP, terlipressin; VP, vasopressin.

Cardiac adverse events

- cardiac events mainly consisted of arrhythmias and tachycardia
- norepinephrine decreased cardiac adverse events significantly compared to dopamine
- no significant difference in cardiac adverse events was found between other vasopressor agents and vasopressor combinations.

Table 3 Direct comparison of different vasopressors on cardiac adverse events

	Number of studies	Number of patients	OR (95% CI)	Heterogeneity I ² (P-value)	Test for effect (P-value*)
NE vs DA	1 ²⁴	252	0.15 (0.05, 0.43)	–	0.0005
NE vs VP	3 ^{10,25,21}	831	1.30 (0.73, 2.32)	0% (0.48)	0.38
NE vs TP	1 ²¹	30	12.13 (0.59, 248.49)	–	0.11
NE vs PE	1 ⁹	32	0.47 (0.04, 5.73)	–	0.55
TP+NE vs TP+DB	1 ²⁷	330	0.88 (0.53, 1.45)	–	0.61
TP+DB vs EN	1 ¹¹	60	0.66 (0.18, 2.36)	–	0.52

Notes: *Fixed-effect model.

Abbreviations: CI, confidence interval; DA, dopamine; DB, dobutamine; EN, epinephrine; NE, norepinephrine; PE, phenylephrine; TP, terlipressin; VP, vasopressin; vs, versus.

Hemodynamic and metabolic parameters

- norepinephrine vs. dopamine:
 - norepinephrine decreased heart rate (SMD: -2.10; 95% CI: -3.95, -0.25; P=0.03) and cardiac index (SMD: -0.73; 95% CI: -1.14, -0.03; P=0.004) and increased SVRI (SMD: 1.03; 95% CI: 0.61, 1.45; P<0.0001), but there was no significant difference on MAP, oxygen delivery (DO₂), oxygen consumption (VO₂), and lactate.
- Vasopressin vs. Norepinephrine:
 - vasopressin significantly decreased heart rate (SMD: 0.21; 95% CI: 0.07, 0.34; P=0.003).
- epinephrine vs. norepinephrine + dobutamine combination:
 - epinephrine did not show a significant difference in heart rate, MAP, cardiac index, pulmonary MAP, DO₂, VO₂, and lactate
- epinephrine vs. norepinephrine + epinephrine combination:
 - norepinephrine + epinephrine combination was more effective in reversing the abnormalities of cardiovascular parameters
 - norepinephrine + epinephrine combination had significantly higher MAP, heart rate, central venous pressure (CVP), cardiac index, SVRI, ejection fraction, left ventricular end diastolic volume, DO₂, lactate, and urine output

Table 4 Direct comparison of different vasopressors on hemodynamic and metabolic parameters

	Number of studies	Number of patients	SMD IV (95% CI)	Heterogeneity I ² (P-value)	Test for effect (P-value)
NE vs DA					
HR	4 ^{1a-00,04}	105	-2.10 (-3.95, -0.25)	91% (<0.0001)	0.03 ^a
MAP	3 ^{1a-00}	55	0.64 (-1.09, 2.38)	87% (0.0004)	0.47 ^a
Cardiac index	4 ^{1a-00,04}	105	-0.73 (-1.14, -0.03)	43% (0.15)	0.004 ^b
SVRI	4 ^{1a-00,04}	105	1.03 (0.61, 1.45)	26% (0.25)	<0.0001 ^b
DO ₂	4 ^{1a-00,04}	105	-0.54 (-1.50, 0.42)	79% (0.003)	0.27 ^a
VO ₂	4 ^{1a-00,04}	105	-0.49 (-1.37, 0.39)	75% (0.008)	0.27 ^a
Lactate	3 ^{1a-00}	55	0.01 (-0.53, 0.56)	23% (0.27)	0.96 ^b
NE vs VP					
HR	3 ^{10,05,21}	831	0.21 (0.07, 0.34)	0% (0.96)	0.003 ^b
MAP	3 ^{10,05,21}	831	-0.07 (-0.21, 0.07)	0% (0.70)	0.76 ^b
Cardiac index	3 ^{05,06,21}	294	-0.04 (-0.26, 0.19)	0% (0.93)	0.76 ^b
SVRI	2 ^{05,21}	53	0.15 (-0.39, 0.70)	0% (0.91)	0.58 ^b
DO ₂	2 ^{05,21}	53	-0.06 (-0.62, 0.49)	0% (0.42)	0.82 ^b
VO ₂	2 ^{05,21}	53	0.03 (-0.52, 0.59)	0% (0.44)	0.91 ^b
Lactate	2 ^{05,21}	53	0.25 (-0.31, 0.80)	0% (0.95)	0.38 ^b
NE+DB vs EN					
HR	2 ^{01,02}	52	0.33 (-0.22, 0.89)	49% (0.16)	0.24 ^b
MAP	2 ^{01,02}	52	-0.24 (-0.78, 0.31)	0% (0.99)	0.90 ^b
Cardiac index	2 ^{01,02}	52	-0.04 (-0.59, 0.51)	48% (0.17)	0.90 ^b
MPAP	2 ^{01,02}	52	-0.09 (-0.63, 0.45)	0% (0.71)	0.75 ^b
DO ₂	2 ^{01,02}	52	-0.19 (-0.74, 0.36)	47% (0.17)	0.50 ^b
VO ₂	2 ^{01,02}	52	-0.13 (-0.67, 0.42)	0% (0.41)	0.65 ^b
Lactate	2 ^{01,02}	52	-0.11 (-0.66, 0.43)	0% (0.59)	0.69 ^b

Notes: ^aRandom-effects model; ^bfixed-effect model.

Abbreviations: CI, confidence interval; DA, dopamine; DB, dobutamine; DO₂, oxygen delivery; EN, epinephrine; HR, heart rate; IV, inverse variance method; MAP, mean arterial pressure; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; NE, norepinephrine; SMD, standardized mean difference; SVRI, systemic vascular resistance index; VO₂, oxygen consumption; VP, vasopressin; vs, versus.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In terms of survival, norepinephrine may be superior to dopamine. Otherwise, there is insufficient evidence to suggest that any other vasopressor agent or vasopressor combination is superior to another. When compared to dopamine, norepinephrine is associated with decreased cardiac adverse events, heart rate, and cardiac index, as well as increased SVRI. The effects of vasopressor agents or vasopressor combinations on patients with septic shock require further investigation by larger-scale RCTs.

Kommentar zum Review

- See Appendix (table 1) for characteristics of the randomized trials.
- Jadad Scores for each study not presented.
- Aussagen möglich zum septischen Schock, keine Untersuchungen zu weiteren Subtypen des distributiven Schocks (Anaphylaktischer Schock, neurogener Schock)

3.4 Leitlinien

Annane D et al., 2017 [2].

Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)

Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To update the 2008 consensus statements for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in adult and pediatric patients.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- A multispecialty task force of 16 international experts in Critical Care Medicine, endocrinology, and guideline methods, all of them members of the Society of Critical Care Medicine and/or the European Society of Intensive Care Medicine.
- All members were allowed to participate in all discussions and had equal weight in formulating the statements or in voting. All were allowed equal involvement in data extraction and writing the rationales.
- Some research questions had been previously addressed in the 2008 guidelines and required updates of the evidence summaries, whereas others required de novo systematic reviews.
- Systematic methods to identify relevant research:
 - Databases: The Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, CENTRAL, and Medline for all PICO questions on diagnosis and treatment. All searches were updated through May 2017.
 - If a previous meta-analysis of high quality was identified which addressed one of the PICO questions, this was used or updated to incorporate new evidence since its publication.
 - The methods chair also searched guideline databases and organizations including the National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network, Guidelines Finder, Centre for Reviews and Dissemination, National Institute for Health and Care Excellence, and professional critical care and endocrinology societies for guidelines in order to screen the reference lists.
- All recommendations were developed based on the GRADE evidence profiles for each recommendation. Each of the following factors was considered in recommendation development: the quality of the evidence, the balance of desirable and undesirable consequences of compared management options, the assumptions about the patient's values and preferences associated with the decision, the implications for resource use and health equity, the acceptability of intervention to stakeholders, and the feasibility of implementation.
- Recommendation approval required the agreement of at least 80% of the task force members.

- For each intervention question a list of outcomes was compiled, reflecting both benefits and harms of alternative management strategies. Outcomes (from the perspective of a patient) were ranked from “low” to “critical” importance and agreed by consensus of the task force members.

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- According to the GRADE approach the strength of each recommendation was classified as strong or conditional (strong: we recommend, conditional: we suggest)
- The quality of evidence was rated from high to very low based on factors including the individual study design, the risk of bias, the consistency of the results, and the directness and precision of the evidence.

Hinweis:

- Sources cited in the respective background text on recommendations
- Funding: There was no input or funding from industry to produce this guideline.

Empfehlungen

For corticosteroid use in critical care conditions:

Recommendation B:

We suggest using corticosteroids in patients with septic shock that is not responsive to fluid and moderate- to high-dose vasopressor therapy (conditional recommendation, low quality of evidence).

Recommendation C:

If using corticosteroids for septic shock, we suggest using long course and low dose (e.g., IV hydrocortisone <400 mg/day for at ≥ 3 days at full dose) rather than high dose and short course in adult patients with septic shock (conditional recommendation, low quality of evidence).

Rationale:

- The latest Cochrane systematic review of the use of low-dose hydrocortisone for treating septic shock, including 33 RCTs with a total of 4268 patients [42], showed that corticosteroids significantly reduced the risk of death at 28 days compared with placebo.
- A network meta-analysis of 22 trials suggested no clear evidence for the superiority of one type of corticosteroids over another in adult patients with septic shock [43].
- Given the consistent effect of corticosteroids on shock reversal and the low risk for superinfection with low-dose corticosteroids, the task force suggests the use of low-dose IV hydrocortisone <400 mg/day for at least 3 days at full dose, or longer in adult patients with septic shock that is not responsive to fluid and moderate to high-dose ($>0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ of norepinephrine or equivalent) vasopressor therapy.
- The task force panel was unable to comment on pediatric patients with septic shock as the meta-analyses reviewed did not include enough patients in this age group.
- Since the publication of the Cochrane meta-analysis in 2015, a few small studies of early corticosteroid therapy in patients with pediatric septic shock and adult patients with sepsis-associated ARDS have been published [45–47] but the results are consistent with the current recommendations.

42. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y (2015) Corticosteroids for treating sepsis. Cochrane Database Syst Rev. 12:CD002243 43. Gibbison B, López-López JA, Higgins JP, Miller

T, Angelini GD, Lightman SL, Annane D (2017) Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. Crit Care 21(1):78

45. Menon K, McNally D, O'Hearn K, Canadian Critical Care Trials Group et al (2017) A randomized controlled trial of corticosteroids in pediatric septic shock: a pilot feasibility study. Pediatr Crit Care Med 18(6):505–512

46. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, Vattanavanit V, Udompanturak S, Kocak M, Meduri GU (2016) Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial. Crit Care 20(1):329

47. El-Nawawy A, Khater D, Omar H, Wali Y (2017) Evaluation of early corticosteroid therapy in management of pediatric septic shock in pediatric intensive care patients: a randomized clinical study. Pediatr Infect Dis J 36(2):155–159

Kommentar zur Leitlinie

- Keine Empfehlungen zu weiteren Subtypen des distributiven Schocks (z.B. anaphylaktischer oder neurogener Schock)

Joannidis M et al., 2017 [6].

Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine

Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To determine and update previous recommendations for the prevention of AKI, specifically the role of fluids, diuretics, inotropes, vasopressors/vasodilators, hormonal and nutritional interventions, sedatives, statins, remote ischaemic preconditioning and care bundles.

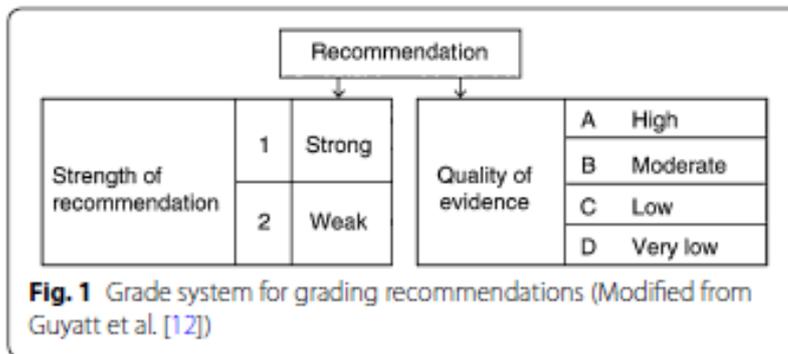
Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Systematic literature search: MEDLINE (1966 through March 2017), EMBASE (1980 through March 2017), CINAHL (1982 through March 2017), Web of Science (1955 through March 2017) and PubMed/PubMed CENTRAL
- clinical conditions considered: major surgery, critical illness, sepsis, shock, exposure to potentially nephrotoxic drugs and radiocontrast
- Clinical endpoints included incidence or grade of AKI, the need for renal replacement therapy and mortality
- Delphi process

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- GRADE



- best practice statements (BPSs), which represent ungraded strong recommendations

Table 1 Criteria for best practice statements (Modified from Guyatt et al. [14])

Criteria for best practice statements	
1	Is the statement clear and actionable?
2	Is the message necessary?
3	Is the net benefit (or harm) unequivocal?
4	Is the evidence difficult to collect and summarize?
5	Is the rationale explicit?
6	Is this better to be formally GRADEd?

GRADE Gratings of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation

Hinweis

- Process of study selection not described
- Sources cited in the respective background text on recommendations
- Funding: Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Empfehlungen

Volume expansion

6. We suggest using human serum albumin if a colloid is deemed necessary for the treatment of patients with septic shock (Grade 2C).

Rationale:

- Post-hoc analysis showed survival benefit in septic shock⁷⁴, confirmed by meta-analyses^{76,77}

74. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani L, Faenza S, Grasselli G, Iapichino G, Antonelli M, Parrini V, Fiore G, Latini R, Gattinoni L, ALBIOS Study Investigators (2014) Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 370:1412–1421

76. Wiedermann CJ, Joannidis M (2014) Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 371:83

77. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ (2014) Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 349:g4561

Vasopressors

1. We recommend titrating vasopressors to a mean arterial pressure (MAP) of 65–70 mmHg (Grade 1B) rather than a higher MAP target (80–85 mmHg) in patients with septic shock. However, for patients with chronic hypertension we recommend aiming for a higher target (80–85 mmHg) for renal protection in septic shock (Grade 1C).

3. If vasopressors are needed for treatment of hypotension, we recommend norepinephrine (along with correction of hypovolaemia) as the first-choice vasopressor to protect kidney function (Grade 1B) and suggest vasopressin in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery (Grade 2C).

Rationale:

- large open-label multicentre RCT (patients with septic shock to resuscitation with a MAP target of either 80–85 mmHg or 65–70 mmHg¹²⁵):
 - no difference in mortality, incidence of AKI stage 2 or need for RRT, but more atrial fibrillation in the high target group
 - patients with known chronic hypertension: a higher MAP → lower incidence of AKI stage 2, less RRT
- in comparison with dopamine norepinephrine was associated with less tachycardia in the first hours and was superior regarding survival in cardiogenic shock patients; trend towards more RRT-free days through day 28 in the norepinephrine group¹²⁷
- in comparison with norepinephrine vasopressin was associated with a reduced need for RRT, while the proportion of patients who never developed AKI stage 3, the number of AKI stage 3-free days or the incidence of AKI stage 3 was not affected¹³²

125. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, Gergaud S, Weiss N, Legay F, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez F, Guitton C, Tamion F, Tonnelier JM, Guezennec P, Van Der Linden T, Vieillard-Baron A, Mariotte E, Pradel G, Lesieur O, Ricard JD, Herve F, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul JL, Radermacher P, Investigators S (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370:1583–1593

127. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL, SOAP II Investigators (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362:779–789

132. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, Pogson DG, Aya HD, Anjum A, Frazier GJ, Santhakumaran S, Ashby D, Brett SJ, VANISH Investigators (2016) Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 316:509–518

Use of vasodilators

- We recommend against low-dose dopamine for protection against AKI (Grade 1A).
- We recommend not using levosimendan for renal protection in patients with sepsis (Grade 1B) and recommend against its use for renal protection in cardiac surgery patients with poor preoperative left ventricular function or needing postoperative haemodynamic support (Grade 1B).
- We suggest not using fenoldopam or natriuretic peptides for renal protection in critically ill or cardiovascular surgery patients at risk of AKI (Grade 2B).

Metabolic interventions

1. We recommend not using high-dose IV selenium for renal protection in critically ill patients (1B).
2. We suggest not using N-acetylcysteine to prevent contrast-associated AKI in critically ill patients because of conflicting results and possible adverse effects (Grade 2B).
3. We suggest that all patients with or at risk of acute kidney injury have adequate nutritional support preferably through the enteral route (BPS).

Rationale:

- In addition IV NAC may be harmful leading to allergic reactions²⁴⁷ and decreased cardiac output or survival in patients with septic shock^{248, 249}.

247. Sandilands EA, Bateman DN (2009) Adverse reactions associated with acetylcysteine. Clin Toxicol (Phila) 47:81–88.

248. Molnar Z, Shearer E, Lowe D (1999) N-Acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Crit Care Med 27:1100–1104

249. Peake SL, Moran JL, Leppard PI (1996) N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. Crit Care Med 24:1302–1310

Kommentar zur Leitlinie

- Keine Empfehlungen zu weiteren Subtypen des distributiven Schocks (z.B. anaphylaktischer oder neurogener Schock)

McClave SA et al., 2016 [7].

Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.)

Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This particular report is an update and expansion of guidelines published by A.S.P.E.N. and SCCM in 2009

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Committee of multidisciplinary experts in clinical nutrition composed of physicians, nurses, pharmacists, and dietitians was jointly convened by the 2 societies.
- The literature search included MEDLINE, PubMed, Cochrane Database of Systemic Reviews, the National Guideline Clearinghouse, and an Internet search using the Google search engine for scholarly articles through an end date of December 31, 2013 (including ePub publications).
- Since release of the 2009 A.S.P.E.N. and SCCM Clinical Guidelines, the concepts of the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group have been adopted.

- Achievement of consensus was arbitrarily set at 70% agreement of authors with a particular recommendation.

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- According to GRADE:
 - LoE: high, moderate, low and very low
 - SoR: strong or weak (online appendix)
- When no RCT or observational study was available to answer a question directly, consensus of the author group on the best clinical practice approach was used, and the recommendation was designated “based on expert consensus” (ungraded).

Hinweis:

- Process of formulating research questions not described.
- Sources cited in the respective background text on recommendations
- Conflict of Interest: All authors completed both an A.S.P.E.N. and SCCM conflict-of interest form for copyright assignment and financial disclosure.
- Funding: There was no input or funding from industry, nor were any industry representatives present at any of the committee meetings.

Empfehlungen

N1. Based on expert consensus, we suggest that critically ill patients receive EN [enteral nutrition] therapy within 24–48 hours of making the diagnosis of severe sepsis/septic shock as soon as resuscitation is complete and the patient is hemodynamically stable. [ungraded]

Rationale:

- Studies specifically addressing nutrition therapy in the population of patients with severe sepsis/septic shock are lacking
- It is widely believed that patients with severe sepsis and septic shock have GI dysfunction at a rate of up to 60%.^{70,101,400,401} The combination of compromised GI function and hypermetabolism from an exaggerated acute phase response⁴⁰² likely leads to greater risk for malnutrition in this subpopulation of critically ill patients. Nutrition therapy, therefore, would be expected to offer a benefit for improved clinical outcomes.⁴⁰³
- Initiating EN within 24–48 hours of resuscitation or when hemodynamic stability is reached is associated with improved outcomes.⁴⁰⁴

70. Stechmiller JK, Treloar D, Allen N. Gut dysfunction in critically ill patients: a review of the literature. *Am J Crit Care*. 1997;6(3):204-209.

101. Caddell KA, Martindale R, McClave SA, Miller K. Can the intestinal dysmotility of critical illness be differentiated from postoperative ileus? *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(4):358-367.

400. Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg*. 1996;20(4):411-417.

401. Chapman MJ, Nguyen NQ, Deane AM. Gastrointestinal dysmotility: clinical consequences and management of the critically ill patient. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(4):725-739.

402. Liu MJ, Bao S, Napolitano JR, et al. Zinc regulates the acute phase response and serum amyloid A production in response to sepsis through JAK-STAT3 signaling. *PLoS One*. 2014;9(4):e94934.

403. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the surviving sepsis campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(12):919-924.

404. Ortiz Leyba C, Montejo Gonzalez JC, Vaquerizo Alonso C; Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units–Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units–Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): patient with sepsis. *Med Intensiva*. 2011;35(suppl 1):72-76.

N2. We suggest not using exclusive PN [parenteral nutrition] or supplemental PN in conjunction with EN early in the acute phase of severe sepsis or septic shock, regardless of patients' degree of nutrition risk. [LoE: very low, SoR: weak]

Rationale:

- There is a lack of studies addressing the use of exclusive or supplemental PN early in the acute phase of sepsis.
- The EPaNiC study by Casaer et al, in which one-fifth of patients had a sepsis diagnosis, reported that early supplemental PN added to hypocaloric EN resulted in longer hospital and ICU stays, longer durations of organ support, and a higher incidence of ICU-acquired infection than late supplementation.²⁴⁰ Because this patient population has an exaggerated stress response and handles exogenous fuels poorly, the wide risk/benefit ratio with PN may be problematic.⁴⁰⁵
- Experience from 2 observational studies emphasizes the risk of early PN in this particular patient population^{406, 407}

240. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365(6):506-517.

405. Puleo F, Arvanitakis M, Van Gossum A, Preiser JC. Gut failure in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(5):626-638.

406. Elke G, Schadler D, Engel C, et al. Current practice in nutritional support and its association with mortality in septic patients—results from a national, prospective, multicenter study. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1762-1767.

407. Elke G, Kuhnt E, Ragaller M, et al. Enteral nutrition is associated with improved outcome in patients with severe sepsis: a secondary analysis of the VISEP trial. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2013;108(3):223-233.

Kommentar zur Leitlinie

- Keine Empfehlungen zu weiteren Subtypen des distributiven Schocks (z.B. anaphylaktischer oder neurogener Schock)

Møller MH et al., 2016 [9].

Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI)

Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The aim of the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI) task force for Acute Circulatory Failure was to present clinically relevant, evidence-based treatment recommendations on this topic.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The Clinical Practice Committee of SSAI appointed national members of the guideline task force for Acute Circulatory Failure.
- Systematic literature search: PubMed (January 1966 to December 2015) and the Cochrane Library (Issue 12, December 2015)

Table 1 Clinical research questions and PICO questions used to assess evidence relevant to this guideline statement.

Clinical question	PICO Question			
	Population (P)	Intervention (I)	Comparator (C)	Outcomes (O)
Should norepinephrine or other vasopressors be used as first-line treatment for adult patients with acute circulatory failure?	Adult patients with acute circulatory failure divided into the following subgroups: 1. Shock in general 2. Septic shock 3. Cardiogenic shock 4. Hypovolemic shock 5. Other types of shock, including vasodilatory shock	1. Dopamine 2. Epinephrine 3. Vasopressin analogues 4. Phenylephrine	Norepinephrine	1. Short-term mortality 2. Long-term mortality 3. Quality-of-life 4. Ischaemic events 5. Renal replacement therapy 6. Acute kidney injury 7. Dysrhythmias 8. Length of hospital stay

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- When moving from evidence to recommendations, four factors were considered and integrated: benefits and harms, quality of evidence, values and preferences (of patients or their proxies) and cost considerations.
- GRADE approach:
 - LoE: High, moderate, low, very low
 - SoR: strong (“we recommend”), weak (“we suggest”)

Hinweis:

- Search strategy not presented
- Process of study selection not described.
- Sources cited in the respective background text on recommendations
- Conflict of Interest: The authors declare no relevant conflict of interest.
- Funding: initiated and supported by SSAI

Empfehlungen

Population: The population of interest was adult patients (as defined in the original trials) with acute circulatory failure/shock (as defined in the original trials) receiving vasopressors in a highdependency setting in hospital, including the emergency department, ICU, operating room,

and recovery room. The following subpopulations were assessed: patients with (1) shock in general, (2) septic shock, (3) cardiogenic shock, (4) hypovolemic shock, and (5) other types of shock, including vasodilatory shock.

Vasopressors in patients with shock in general

Recommendation	Strength of the recommendation	Benefits and harms	Quality of evidence (s) for downgrading	Reason	Comments
Vasopressor treatment of patients with shock in general					
1. We recommend using norepinephrine rather than dopamine	Strong	No difference in short-term mortality, long-term mortality, ischaemic events or hospital LOS. Increased risk of dysrhythmias in patients treated with dopamine	Moderate	due to imprecision	
2. We suggest using norepinephrine rather than epinephrine	Weak	No difference in short-term mortality. The potential harm associated with use of epinephrine has been inadequately assessed	Low	due to imprecision and risk of bias	
3. We suggest using norepinephrine rather than vasopressin analogues	Weak	The potential harm associated with use of vasopressin analogues has been inadequately assessed	Very low	due to imprecision, risk of bias, and indirectness	No data available for this population; data extrapolated from patients with septic shock
4. We suggest using norepinephrine rather than phenylephrine	Weak	The potential harm associated with use of phenylephrine has been inadequately assessed	Very low	due to imprecision, risk of bias, and indirectness	No data available for this population; data extrapolated from patients with septic shock

Vasopressors in patients with septic shock

1. We recommend using norepinephrine rather than dopamine	Strong	Increased risk of dysrhythmias and short-term mortality in patients treated with dopamine	Moderate	due to imprecision	
2. We suggest using norepinephrine rather than epinephrine	Weak	No difference in short-term mortality. The potential harm associated with use of epinephrine has been inadequately assessed	Low	due to imprecision and risk of bias	
3. We suggest using norepinephrine rather than vasopressin analogues	Weak	No difference in short-term mortality, ischaemic events, dysrhythmias or use of renal replacement therapy. The potential harm associated with use of vasopressin analogues has been inadequately assessed	Low	due to imprecision and risk of bias	
4. We suggest using norepinephrine rather than epinephrine	Weak	No difference in short-term mortality. The potential harm associated with use of phenylephrine has been inadequately assessed	Low	due to imprecision and risk of bias	

Rationale recommendation 1:

- 2012 systematic review comparing norepinephrine vs. dopamine: increased risk of mortality and dysrhythmias with dopamine¹³

13. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. Crit Care Med 2012; 40: 725 –30.

Rationale recommendation 2:

- Small RCT 2008 comparing norepinephrine vs. epinephrine: no difference in short-term mortality¹²
- Authors believe the potential harm associated with systematic epinephrine treatment in patients with septic shock has been inadequately assessed, which is why they suggest using norepinephrine.

12. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J, Investigators CATS. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. Intensive Care Med 2008; 34: 2226 – 34.

Rationale recommendation 3:

- In an updated meta-analysis comprising five trials^{16–20}, there were no differences in short-term mortality, ischaemic events, dysrhythmias, or use of renal replacement therapy in patients with septic shock treated with norepinephrine vs. vasopressin analogues
- Authors believe the potential harm associated with systematic vasopressin treatment in patients with septic shock has been inadequately assessed, which is why they suggest using norepinephrine.

16. Morelli A, Ertmer C, Lange M, Dunser M, Rehberg S, Van Aken H, Pietropaoli P, Westphal M. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. Br J Anaesth 2008; 100: 494 – 503.

17. Albanese J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. Crit Care Med 2005; 33: 1897 – 902.

18. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D, Investigators V. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med 2008; 358: 877–87.

19. Lauzier F, Levy B, Lamarre P, Lesur O. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. Intensive Care Med 2006; 32: 1782–9.

20. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Cecchini V, Bachetoni A, D'Alessandro M, Van Aken H, Pietropaoli P, Westphal M. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. Crit Care 2009; 13:R130.

Rationale recommendation 4:

- Small RCT²¹: no difference in short-term mortality between norepinephrine vs. phenylephrine
- Authors believe the potential harm associated with systematic phenylephrine treatment in patients with septic shock has been inadequately assessed, which is why they suggest using norepinephrine.

Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Laderchi A, Bachetoni A, D'Alessandro M, Van Aken H, Pietropaoli P, Westphal M. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. Crit Care 2008; 12: R143.

Vasopressor treatment of patients with other types of shock, including vasodilatory shock

1. Norepinephrine vs. dopamine	Weak	The harm associated with dopamine treatment in patients with shock in general and those with septic shock, cautions use in other subgroups, including patients with other types of shock, including vasodilatory shock	Low due to imprecision, and indirectness	No data available for this population; data extrapolated from patients with septic shock
--------------------------------	------	--	--	--

Hinweis zur Leitlinie:

- Keine spezifischen Empfehlungen nach Vasopressor-Versagen
- See Appendix (Figure 1) for Forest plot of (A) short-term all-cause mortality, (B) ischaemic events, (C) renal replacement therapy, (D) dysrhythmias, and (E) hospital length of stay in randomised trials of norepinephrine (NE) vs. other vasopressors for patients with septic shock

Møller MH et al., 2018 [10].

Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI)

Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The aim of the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI) task force for Acute Circulatory Failure was to present patient-important treatment recommendations on this topic.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The Clinical Practice Committee of SSAI appointed national members of the guideline task force for Acute Circulatory Failure.
- Systematic literature search: PubMed (January 1966 to 25 September 2017) and the Cochrane Library (Issue 4, September 2017), Epistemonikos (25 September 2017)
- guideline prepared according to AGREE statement

Table 1 Clinical research questions and PICO questions used to assess evidence relevant to this guideline statement.

Clinical question	PICO Question			
	Population (P)	Intervention (I)	Comparator (C)	Outcomes (O)
Should dobutamine or other inotropes be used for adult patients with acute circulatory failure?	Adult patients with acute circulatory failure divided into the following subgroups: 1. Shock in general 2. Septic shock 3. Cardiogenic shock 4. Hypovolemic shock 5. Shock after cardiac surgery 6. Other types of shock, including vasodilatory shock	1. Levosimendan 2. Milrinone 3. Epinephrine 4. Dopamine 5. Placebo/no treatment	Dobutamine	1. Short-term mortality 2. Long-term mortality 3. Quality of life 4. Ischemic events 5. Renal replacement therapy 6. Acute kidney injury 7. Dysrhythmias 8. Length of hospital stay

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- When moving from evidence to recommendations, four factors were considered and integrated: benefits and harms, quality of evidence, values and preferences (of patients or their proxies) and cost considerations.
- GRADE approach:
 - LoE: High, moderate, low, very low
 - SoR: strong (“we recommend”), weak (“we suggest”)

Hinweis:

- Process of study selection not described.
- Sources cited in the respective background text on recommendations
- Conflict of Interest: The authors declare no relevant conflict of interest.
- Funding: initiated and supported by SSAI

Empfehlungen

Shock in general:

Recommendation	Strength of the recommendation	Benefits and harms	Quality of evidence Reason(s) for downgrading	Comments
A) Use of inotropes in patients with shock in general				
1. We suggest using dobutamine rather than levosimendan	Weak	No difference in short-term mortality. Potential harm of levosimendan ²⁵	Very low due to imprecision, risk of bias, and indirectness	No data available for this population; data extrapolated from patients with septic shock. The defined daily dose price of levosimendan is about 22 times higher than dobutamine
2. Dobutamine vs. milrinone	None	–	–	No data available; no relevant populations to extrapolate data from. The defined daily dose price of milrinone is about 100 times higher than dobutamine
3. We suggest using dobutamine rather than epinephrine	Weak	No difference in short-term mortality, ischemic events, and dysrhythmias. Excessive vasoconstriction and tachycardia of epinephrine may affect cardiac output adversely ⁶	Very low due to imprecision, risk of bias, and indirectness	No data available for this population; data extrapolated from patients with septic shock
4. Dobutamine vs. dopamine	None	–	–	No data available; no relevant populations to extrapolate data from
5. We suggest against the use of dobutamine as compared to placebo/no treatment	Weak	Potential harm of dobutamine ¹⁹	Very low due to serious risk of bias, and indirectness	No data available for this population; data extrapolated from patients with septic shock (observational study)

B) Use of inotropes in patients with septic shock

1. We suggest using dobutamine rather than levosimendan	Weak	No difference in short-term mortality. Potential harm of levosimendan ²⁵	Very low due to imprecision, risk of bias, and indirectness	The defined daily dose price of levosimendan is about 22 times higher than dobutamine
2. Dobutamine vs. milrinone	None	–	–	No data available; no relevant populations to extrapolate data from. The defined daily dose price of milrinone is about 100 times higher than dobutamine
3. We suggest using dobutamine rather than epinephrine	Weak	No difference in short-term mortality, ischemic events, and dysrhythmias. Excessive vasoconstriction and tachycardia of	Very low due to imprecision, risk of bias, and indirectness	

Table 2 (Continued)

Recommendation	Strength of the recommendation	Benefits and harms	Quality of evidence Reason(s) for downgrading	Comments
		epinephrine may affect cardiac output adversely ⁶		
4. Dobutamine vs. dopamine	None	–	–	No data available; no relevant populations to extrapolate data from
5. We suggest against the use of dobutamine as compared to placebo/no treatment	Weak	Potential harm of dobutamine ⁹	Very low due to serious risk of bias, and indirectness	No data available; no relevant RCT populations to extrapolate data from. Observational study suggests harm from dobutamine

Rationale recommendation 1:

- In an updated meta-analysis comprising five trials,^{20–24} there were no statistically significant difference in short-term mortality in patients with septic shock treated with dobutamine vs. levosimendan.
- In the recently published LEOPARDS trial, in which adult patients with sepsis were randomized to levosimendan or placebo, levosimendan was associated with a lower likelihood of successful weaning from mechanical ventilation and a higher rate of supraventricular tachyarrhythmia compared to placebo.²⁵ This should caution the use of levosimendan in patients with sepsis, which is why the panel suggest using dobutamine rather than levosimendan in patients with septic shock.

20. Alhashemi JA, Alotaibi QA, Abdullah GM, Shalabi SA. Levosimendan vs dobutamine in septic shock. *J Crit Care* 2009; 24: e14–5.

21. Memis D, Inal MT, Sut N. The effects of levosimendan vs dobutamine added to dopamine on liver functions assessed with noninvasive liver function monitoring in patients with septic shock. *J Crit Care* 2012; 27: 318. e1–6.

22. Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Cecchini V, Landoni G, Pelaia P, Pietropaoli P, Van Aken H, Teboul JL, Ince C, Westphal M. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care* 2010; 14: R232.

23. Vaitsis J, Michalopoulou H, Thomopoulos C, Massias S, Stamatis P. Use of levosimendan in myocardial dysfunction due to sepsis. *Crit Care* 2009; 13(Suppl. 1): P165.

24. Hajje Z, Meddeb B, Sellami W, Labbene I, Morelli A, Ferjani M. Effects of levosimendan on cellular metabolic alterations in patients with septic shock: a randomized controlled pilot study. *Shock* 2017; 48: 307–12.

25. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RM, Santhakumaran S, Mason AJ, Cross M, Al-Beidh F, Best-Lane J, Brealey D, Nutt CL, McNamee JJ, Reschreiter H, Breen A, Liu KD, Ashby D. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1638–48.

Rationale recommendation 3:

- Small RCT: no difference in short-term mortality, ischemic events, and dysrhythmias between patients treated with dobutamine vs. epinephrine²⁶.
- As excessive vasoconstriction and tachycardia may affect cardiac output adversely in most patients where an inotropic agent is deemed indicated⁶ we suggest using dobutamine rather than epinephrine in patients with septic shock.

6. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015; 20: 249–60.

26. Mahmoud KM, Ammar AS. Norepinephrine supplemented with dobutamine or epinephrine for the cardiovascular support of patients with septic shock. *Indian J Crit Care Med* 2012; 16: 75–80.

Patients with other types of shock, including vasodilatory shock:

F) Use of inotropes in patients with other types of shock, including vasodilatory shock				
1. We suggest using dobutamine rather than levosimendan	Weak	No difference in short-term mortality. Potential harm of levosimendan ²⁵	Very low due to imprecision, risk of bias, and indirectness	No data available for this population; data extrapolated from patients with septic shock. The defined daily dose price of levosimendan is about 22 times higher than dobutamine

Hinweis:

- See Appendix (Figure 2) for Forest plot of (A) short-term mortality, (B) long-term mortality, (C) quality of life, (D) ischemic events, (E) renal replacement therapy, (F) acute kidney injury, (G) dysrhythmias, and (H) hospital length of stay in randomised trials of doputamine vs. other inotropes for patients with septic shock

NICE, 2016 [12].

Sepsis: recognition, assessment and early management.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The guideline aims to consider the clinical evidence to help healthcare professionals and the public recognise when and in whom to suspect sepsis, how to identify the source of infection, what should be part of the clinical risk assessment including the evidence for the use of existing scoring tools and blood tests, initial fluid management and the timing of the escalation of care and senior staff involvement, and early disease monitoring and information and support for patients and their relatives or carers.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- PICO questions
- Systematic literature search
 - Clinical literature search in MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library; for one question: CINAHL and PsychINFO (updated on 9 October 2015)
 - Health economic literature search in NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), the Health Technology Assessment database (HTA), and the Health Economic Evaluation Database (HEED) without date restrictions + MEDLINE and EMBASE using an economic filter (from 2012)

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- GRADE approach: overall quality rated as high, moderate, low, or very low
- Risk of bias assessment of included studies
- strength of the recommendation: strong (“offer” etc.), weak (“consider”)

Hinweis

- Funding: The National Guideline Centre was commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence to undertake the work on this guideline.

Empfehlungen

IV Fluid administration

8.5.5 Evidence statements

- Clinical
 - The evidence included in this review was of moderate to very low quality.
 - Adults with sepsis, severe sepsis or septic shock: Evidence from eight studies on head-to-head comparison of different types of IV fluids found that there was no clinically important difference for the outcomes of mortality and hospital length of stay. A multivariable analysis in one study indicated that patients receiving albumin had a lower chance of death at 28 days compared to those receiving saline, while another study did not find any difference in mortality between those who had received albumin and those who had received crystalloids.
 - Children with sepsis, severe sepsis or septic shock: The evidence from one study did not show any clinically important difference for mortality at 72 hours between different dosages of IV fluids.

Inotropic agents and vasopressors

9.5 Evidence statements

- Clinical
 - The evidence in this review ranged from high to very low quality for the outcomes. Adults with septic shock:
 - RCT evidence from sixteen studies on head to head comparisons of inotropic agents or vasopressors found that there was no clinically important difference for the outcomes of mortality, length of stay in hospital and ICU settings, the number of organs supported, and adverse events.
 - One retrospective cohort study assessing the effect of a delay in inotrope or vasopressor therapy suggested that a delay might increase mortality. A second retrospective study found a trend for increased mortality with therapy delay.
 - One RCT study indicated that a norepinephrine dose greater than 1 µg/kg/min might be an independent predictor of death.
 - Children with septic shock: One RCT study in children indicated that epinephrine might be potentially more clinically effective than dopamine for the outcome of mortality. However, children in the dopamine group had a significantly longer resuscitation period and were more likely to receive renal replacement therapy than children in the epinephrine group.

“No specific recommendation was made for use of inotropes or vasopressors.”

Hinweis:

- Keine Empfehlungen spezifisch den Subtypen des distributiven Schocks (z.B. septischer Schock, anaphylaktischer oder neurogener Schock)

Penack O et al., 2014 [14].

Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO)

Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The aim is to give evidence-based recommendations for haematologist, oncologists and intensive care physicians on how to manage adult patients with neutropenia and sepsis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- panel of 13 experts in the field of infectious diseases in haematology and oncology
- systematic literature search: Medline (up to June 2013)
- consensus process: email- and meeting-based discussion group

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

Table 1 Categories of evidence used in this guideline [88]

Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation
D	Moderate evidence to support a recommendation against use
E	Good evidence to support a recommendation against use
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 centre); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies or reports of expert committees

Hinweis:

- Sources cited in the respective background text on recommendations

- Funding: The AGIHO received no sponsoring for the preparation of these guidelines. Travel expenses were covered by the German Society of Hematology and Medical Oncology
- Conflict of interest: All remaining authors have declared no conflicts of interest.

Empfehlungen

Antimicrobial treatment

Taken together, a combination treatment with an aminoglycoside may be considered in neutropenic patients with septic shock and severe sepsis (BIII).

Rationale:

- combination treatment with aminoglycosides increased renal toxicity without improving efficacy in neutropenic patients with bacteraemia ^{125–127}.
- use of β -lactam antibiotic/aminoglycoside combinations were associated with superior outcome, as compared with single-agent antimicrobial treatment, in neutropenic patients with severe sepsis and septic shock ⁹⁵
- reduced hospital mortality in non-neutropenic patients with severe bacterial sepsis after combination therapy comprising at least two antibiotics of different mechanisms versus antibiotic monotherapy ⁹²

125. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K et al (2004) Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 328:668

126. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A et al (2013) Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 6, CD003038

127. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L (2003) Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326:1111

95. Legrand M, Max A, Peigne V et al (2012) Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 40:43–49

92. Kumar A, Zarychanski R, Light B et al (2010) Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 38:1773–1785

Cardiovascular insufficiency

Albumin-containing solutions may be used for fluid resuscitation of patients with sepsis and septic shock (CII).

Rationale:

- the use of albumin-containing solutions for fluid resuscitation of patients with sepsis was associated with lower mortality compared with crystalloids ⁴⁰
- the use of albumin therapy did not significantly reduce 28-day mortality compared to saline solution ⁵⁰

40. Delaney AP, Dan A, Mccaffrey J et al (2011) The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 39:386–391

50. Finfer S, Bellomo R, BoyceNet al (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247–2256

Not named as a recommendation: To restore adequate cardiac filling pressures and to maintain adequate organ perfusion (goal, mean arterial pressure 65 mmHg, central venous

pressure 8–12 mmHg, pulmonary wedge pressure 12–15 mmHg, urinary output 0.5 mL/kg/h and central venous or mixed venous oxygen saturation 70 %), crystalloid fluids are recommended as the initial fluid of choice in severe sepsis and septic shock.

Rationale:

- Compared to crystalloids, randomized controlled trials did not show beneficial effects of colloids, especially hydroxyethyl starches for fluid resuscitation in sepsis 32, 62, 128.

32. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358:125–139

62. Guidet B, Martinet O, Boulain T et al (2012) Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care* 16:R94

128. Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al (2012) Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 367:124–134

“...and there is currently poor evidence to support the use of vasopressin in septic shock (CI)⁵⁴

54. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ et al (2013) Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 31:794–810

Nutrition and control of metabolic functions: We do not recommend general use of arginine, omega-3 fatty acids and combined formulations in patients with severe sepsis and septic shock (DII).

Rationale:

- Reproducible mortality benefits for supplementation are lacking (arginine^{31,56}; omega-3 fatty acids^{24,130,131}; combined formulations^{27,56,68})

27. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D et al (2003) Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 29:834–840

56. Galban C, Montejo JC, Mesejo A et al (2000) An immuneenhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit CareMed* 28:643–648.

86. Kielstein JT, Burkhardt O (2011) Dosing of antibiotics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy. *Curr Pharm Biotechnol* 12:2015–2019.

Glutamine substitutions cannot be recommended in patients with severe sepsis and septic shock (EI).

Rationale:

- Substitution of glutamine did not positively affect the primary survival endpoint in two randomized trials including together over 1,000 patients with sepsis^{9, 66} and significantly increased in-hospital and 6-month mortality⁶⁶

9. Andrews PJ, Avenell A, NobleDW et al (2011) Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 342:d1542.

66. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE et al (2013) A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 368:1489–1497

Rhodes A et al., 2017 [15].

Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)

Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock; 2016

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To provide an update to “Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2012”.

MethodsGrundlage der Leitlinie

- 55 international experts representing 25 international organizations was convened
- Methodologic expertise was provided by the GRADE Methodology Group
- Questions from the last version of the SSC guidelines were reviewed; those that were considered important and clinically relevant were retained. Questions that were considered less important or of low priority to clinicians were omitted, and new questions that were considered high priority were added (by discussion and consensus)
- Literature search: conducted of a minimum of two major databases (e.g. Cochrane Registry, MEDLINE, or EMBASE)

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- Acceptance of a statement required votes from 75% of the panel members with an 80% agreement threshold.
- GRADE approach

Table 3 Comparison of 2016 grading terminology with previous alphanumeric descriptors

	2016 Descriptor	2012 Descriptor
Strength	Strong	1
	Weak	2
Quality	High	A
	Moderate	B
	Low	C
	Very Low	D
Ungraded strong recommendation	Best Practice Statement	Ungraded

Hinweis:

- Sources cited in the respective background text on recommendations
- Funding: Funding for the development of these guidelines was provided by SCCM and ESICM. In addition, sponsoring organizations provided support for their members' involvement.
- Conflict of interest:

- No industry input into guidelines development occurred, and no industry representatives were present at any of the meetings. No member of the guidelines committee received honoraria for any role in the guidelines process.
- Five were judged as having conflicts that were managed through reassignment to another group as well as the described restrictions on voting on recommendations in areas of potential COI. One individual was asked to step down from the committee.

Empfehlungen

A. INITIAL RESUSCITATION

6. We recommend an initial target mean arterial pressure (MAP) of 65 mm Hg in patients with septic shock requiring vasopressors (strong recommendation, moderate quality of evidence).

Rationale:

- High MAP is associated with raised cardiac index, but does not affect arterial lactate levels, oxygen consumption, renal function, urinary flow, gastric mucosal Pco₂, RBC velocity, or skin capillary flow^{26,27}

26. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. Crit Care Med 28(8):2729–2732

27. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. Crit Care Med 33(4):780–786

D. ANTIMICROBIAL THERAPY

2. We recommend empiric broad-spectrum therapy with one or more antimicrobials for patients presenting with sepsis or septic shock to cover all likely pathogens (including bacterial and potentially fungal or viral coverage) (strong recommendation, moderate quality of evidence).

Rationale:

- Failure to initiate appropriate empiric therapy → substantial increase in morbidity and mortality^{79, 95–97}.
- increased probability of progression from gram-negative bacteremic infection to septic shock is increased⁹⁸

79. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, Larone DH, Eachempati SR (2005) Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. Surg Infect. 6(1):41–54

95. Kumar A, Ellis P, Arabi Y et al (2009) Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a five-fold reduction of survival in human septic shock. Chest 136(5):1237–1248

96. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2000). The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 118(1):146–155

97. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L (2010) Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. Antimicrob Agents Chemother 54(11):4851–4863

98. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR (1980) Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. Am J Med 68(3):344–355

6. We suggest empiric combination therapy (using at least two antibiotics of different antimicrobial classes) aimed at the most likely bacterial pathogen(s) for the initial management of septic shock (weak recommendation, low quality of evidence).

Rationale:

- The phrase “combination therapy” in the context of this guideline connotes the use of two different classes of antibiotics (usually a β -lactam with a fluoroquinolone, aminoglycoside, or macrolide) for a single putative pathogen expected to be sensitive to both, particularly for purposes of accelerating pathogen clearance. The term is not used where the purpose of a multidrug strategy is to strictly broaden the range of antimicrobial activity (e.g., vancomycin added to ceftazidime, metronidazole added to an aminoglycoside or an echinocandin added to a β -lactam).
- combination therapy leads to higher survival in severely ill septic patients with a high risk of death, particularly in those with septic shock ¹⁶⁷⁻¹⁷²
- Despite the overall favorable evidence for combination therapy in septic shock, direct evidence from adequately powered RCTs is not available to validate this approach definitively.

167. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D (2010) A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a metaanalytic/ meta-regression study. *Crit Care Med* 38(8):1651–1665

168. Kumar A, Zarychanski R, Light B et al (2010) Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 38(9):1773–1785

169. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD et al (2009) Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 53(4):1386–1394

170. Delannoy PY, Boussekey N, Alfandari S et al (2012) Impact of combination therapy with aminoglycosides on the outcome of ICU-acquired bacteraemias. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31(9):2293–2299

171. Diaz-Martin A, Martinez-Gonzalez ML, Ferrer R et al (2012) Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care* 16(6):R223

172. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A et al (2010) Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 36(4):612–620

F. FLUID THERAPY

2. We recommend crystalloids as the fluid of choice for initial resuscitation and subsequent intravascular volume replacement in patients with sepsis and septic shock (strong recommendation, moderate quality of evidence).

3. We suggest using either balanced crystalloids or saline for fluid resuscitation of patients with sepsis or septic shock (weak recommendation, low quality of evidence).

4. We suggest using albumin in addition to crystalloids for initial resuscitation and subsequent intravascular volume replacement in patients with sepsis and septic shock when patients require substantial amounts of crystalloids (weak recommendation, low quality of evidence).

5. We recommend against using hydroxyethyl starches (HESs) for intravascular volume replacement in patients with sepsis or septic shock (strong recommendation, high quality of evidence).

6. We suggest using crystalloids over gelatins when resuscitating patients with sepsis or septic shock (weak recommendation, low quality of evidence).

Rationale:

- absence of any clear benefit following the administration of colloid compared to crystalloid solutions in the combined subgroups of sepsis, in conjunction with the expense of albumin
- no direct comparisons have been made between isotonic saline and balanced salt solutions in patients with sepsis
- No studies comparing balanced and unbalanced crystalloid solutions
- ALBIOS trial²⁴⁹: no mortality benefit of albumin in combination with crystalloids compared to crystalloids alone; subgroup analysis suggested that the albumin group was associated with lower 90-day mortality in patients with septic shock
- HES use resulted in higher risk of death and a higher risk of RRT compared to other fluids in low risk of bias studies (high-quality evidence)²⁵⁰
- high-quality studies comparing gelatins to other fluids in patients with sepsis or septic shock are lacking

249. 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

250. Haase N, Perner A, Hennings LI et al (2013) Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 346:f839

G. VASOACTIVE MEDICATIONS

1. We recommend **norepinephrine as the first choice vasopressor** (strong recommendation, moderate quality of evidence).
2. We suggest **adding either vasopressin** (up to 0.03 U/min) (weak recommendation, moderate quality of evidence) **or epinephrine** (weak recommendation, low quality of evidence) to norepinephrine with the intent of raising MAP to target, or adding vasopressin (up to 0.03 U/min) (weak recommendation, moderate quality of evidence) to decrease norepinephrine dosage.
3. We suggest using **dopamine as an alternative vasopressor** agent to norepinephrine only in highly selected patients (e.g., patients with low risk of tachyarrhythmias and absolute or relative bradycardia) (weak recommendation, low quality of evidence).
4. We recommend **against using low-dose dopamine for renal protection** (strong recommendation, high quality of evidence).
5. We suggest using **dobutamine in patients who show evidence of persistent hypoperfusion** despite adequate fluid loading and the use of vasopressor agents (weak recommendation, low quality of evidence).

Rationale:

- Dopamine may be particularly useful in patients with compromised systolic function but causes more tachycardia and may be more arrhythmogenic than norepinephrine²⁶². It may also influence the endocrine response via the hypothalamic pituitary axis and may have immunosuppressive effects²⁶³.
- Guideline authors conducted an updated meta-analysis to include the results of the VANISH trial. Data from nine trials (n = 1324 patients with septic shock), comparing norepinephrine with vasopressin (or terlipressin) demonstrated no significant difference in mortality^{268, 271, 272, 277–279}.

- RCT (low-dose dopamine vs. placebo) found no difference in need for RRT, urine output, time to renal recovery, survival, ICU stay, hospital stay, or arrhythmias^{282, 283}

262. Regnier B, Rapin M, Gory G, Lemaire F, Teisseire B, Harari A (1977) Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 3(2):47–53

263. Beck GCh, Brinkkoetter P, Hanusch C et al (2004) Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care* 8(6):485–491

268. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H et al (2003) Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 107(18):2313–2319

271. Malay MB, Ashton RC, Landry DW, Townsend RN (1999) Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 47(4):699–703

272. O'Brien A, Clapp L, Singer M (2002) Terlipressin for norepinephrineresistant septic shock. *Lancet* 359(9313):1209–1210 277. Albanese J, Leone M, Delmas A, Martin C (2005) Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 33(9):1897–1902

278. Morelli A, Ertmer C, Lange M et al (2008) Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth* 100(4):494–503

279. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S et al (2009) Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 13(4):R130

H. CORTICOSTEROIDS

1. We suggest against using IV hydrocortisone to treat septic shock patients if adequate fluid resuscitation and vasopressor therapy are able to restore hemodynamic stability. If this is not achievable, we suggest IV hydrocortisone at a dose of 200 mg per day (weak recommendation, low quality of evidence).

Rationale:

- absence of convincing evidence and/or contradictory results

J. IMMUNOGLOBULINS

1. We suggest against the use of IV immunoglobulins in patients with sepsis or septic shock (weak recommendation, low quality of evidence).

Rationale:

- absence of convincing evidence and/or contradictory results

L. ANTICOAGULANTS

1. We recommend against the use of antithrombin for the treatment of sepsis and septic shock (strong recommendation, moderate quality of evidence).

2. We make no recommendation regarding the use of thrombomodulin or heparin for the treatment of sepsis or septic shock.

Rationale:

- absence of convincing evidence and/or contradictory results

T. NUTRITION

7. We suggest the use of prokinetic agents in critically ill patients with sepsis or septic shock and feeding intolerance (weak recommendation, low quality of evidence)

Rationale:

- prokinetic agent use was associated with lower risk of feeding intolerance (RR 0.73; 95% CI 0.55–0.97; moderate-quality evidence) and did not significantly increase mortality (RR 0.97; 95% CI 0.81–1.1; low-quality evidence) ⁶⁰⁶

606. Lewis K, Alqahtani Z, McIntyre L et al (2016) The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care 20(1):259

9. We recommend against the use of IV selenium to treat sepsis and septic shock (strong recommendation, moderate quality of evidence).

10. We suggest against the use of arginine to treat sepsis and septic shock (weak recommendation, low quality of evidence).

11. We recommend against the use of glutamine to treat sepsis and septic shock (strong recommendation, moderate quality of evidence)

12. We make no recommendation about the use of carnitine for sepsis and septic shock.

Rationale:

- absence of convincing evidence and/or contradictory results

Hinweis:

- Process of study selection not described

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2019) am 03.01.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Shock] this term only
2	MeSH descriptor: [Shock, Septic] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Anaphylaxis] explode all trees
4	((distributive OR vasodilatory) NEXT shock):ti,ab,kw
5	(septic OR endotoxic OR toxic OR sepsis):ti,ab,kw AND shock:ti,ab,kw
6	(anaphylaxis OR (anaphylactic NEXT (reaction* OR shock))):ti,ab,kw
7	(neurogenic NEXT shock):ti,ab,kw
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Jan 2014 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 03.01.2019

#	Suchfrage
1	shock[mh:noexp]
2	shock, septic[mh]
3	anaphylaxis[mh]
4	distributive shock[tiab] OR vasodilatory shock[tiab]
5	(septic[tiab] OR endotoxic[tiab] OR toxic[tiab] OR sepsis[tiab]) AND shock[tiab]
6	anaphylaxis[tiab] OR (anaphylactic[tiab] AND (reaction*[tiab] OR shock[tiab]))
7	neurogenic shock[tiab]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic review[pt] OR ((systematic review[ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication[tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR

	scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
10	((#9) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[mh:noexp]))
11	(#10) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.01.2019

#	Suchfrage
1	shock[mh:noexp]
2	sepsis[mh:noexp]
3	shock, septic[mh]
4	anaphylaxis[mh]
5	distributive shock[tiab] OR vasodilatory shock[tiab]
6	(septic[tiab] OR endotoxic[tiab] OR toxic[tiab] OR sepsis[tiab]) AND shock[tiab]
7	sepsis[ti] NOT medline[sb]
8	anaphylaxis[tiab] OR (anaphylactic[tiab] AND (reaction*[tiab] OR shock[tiab]))
9	neurogenic shock[tiab]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	((#11) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])
13	(#12) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Annane D, Bellissant E, Bollaert P, Briegel J, Keh D, Kupfer Y.** Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(12):CD002243. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002243.pub3>.
2. **Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al.** Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med* 2017;43(12):1751-1763.
3. **Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Leggieri C, Silvani P, Angelini GD, et al.** The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 2017;37:91-98.
4. **Chidambaram S, Goh EL, Rey VG, Khan MA.** Vasopressin vs noradrenaline: Have we found the perfect recipe to improve outcome in septic shock? *J Crit Care* 2019;49:99-104.
5. **Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, et al.** Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(2):CD003709. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003709.pub4>.
6. **Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E, et al.** Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017; Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2017;43(6):730-749.
7. **McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al.** Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(2):159-211.
8. **McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, et al.** Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2018;319(18):1889-1900.
9. **Moller MH, Claudius C, Junttila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, et al.** Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60(10):1347-1366.
10. **Moller MH, Granholm A, Junttila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, et al.** Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018;62(4):420-450.
11. **Nagendran M, Maruthappu M, Gordon AC, Gurusamy KS.** Comparative safety and efficacy of vasopressors for mortality in septic shock: a network meta-analysis. *J Intensive Care Soc* 2016;17(2):136-145.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Sepsis: recognition, assessment and early management. [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff:

08.01.2019]. (NICE guideline; Band 51). URL:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/evidence/full-guideline-pdf-2551523297>.

13. **Nedel WL, Rech TH, Ribeiro RA, Pellegrini JAS, Moraes RB.** Renal Outcomes of Vasopressin and Its Analogs in Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med* 2019;47(1):e44-e51.
14. **Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, Von Lilienfeld-Toal M, et al.** Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 2014;93(7):1083-1095.
15. **Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al.** Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock; 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304-377.
16. **Rodriguez R, Cucci M, Kane S, Fernandez E, Benken S.** Novel Vasopressors in the Treatment of Vasodilatory Shock: A Systematic Review of Angiotensin II, Selepressin, and Terlipressin. *J Intensive Care Med* 20.12.2018 [Epub ahead of print].
17. **Zhou F, Mao Z, Zeng X, Kang H, Liu H, Pan L, et al.** Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1047-1059.

Anhang

Table 1: Characteristics of included randomized trials (Zhou et al. 2015 [17])

Source	Number of patients	Mean age (years)	Male (%)	Center	Mean APACHE II/SAPS II/SOFA score	Blood pressure (mmHg)	Inclusion criteria
Mahmoud and Anmar ¹¹	60	51.4	31 (51.7)	S	NR/NR/14.8	MAP <70	Sepsis plus hypotension refractory to an initial fluid challenge
Gordon et al ⁹	241	62.0	146 (60.6)	M	28.2/NR/NR	MAP = 72.4	Septic shock with two or more criteria of the systemic inflammatory response syndrome, dysfunction of one or more organs
De Backer et al ²	1,044	67.5	NR	M	NR/NR/NR	MAP <70	MAP <70 mmHg or the SBP <100 mmHg after adequate amount of fluids used and signs of tissue hypoperfusion
Patel et al ⁴	252	≥18	116 (46.0)	S	27.5/NR/12	MAP <60 and/or SBP <90	Septic shock requiring vasopressors after adequate fluid used (clinical examination and/or CVP >8 mmHg)
Gordon et al ²³	778	61.8	475 (61.0)	M	27.1/NR/NR	MAP = 72.7 (NE maintaining)	Septic shock with two or more criteria for the systemic inflammatory response syndrome
Jain and Singh ²⁶	54	44.1	28 (51.9)	S	18.4/NR/NR	SBP = 74.1	SBP <90 mmHg or MAP <60 mmHg and CVP ≥12 mmHg or PAOP >18 mmHg despite adequate fluid used and continuous dopamine for 1 hour; evidence of one or more end-organ dysfunction, infection with special criteria
Morelli et al ¹¹	45	65.7	33 (73.3)	S	NR/60/NR	MAP <65	MAP <65 mmHg despite appropriate volume resuscitation
Morelli et al ⁹	32	70	21 (65.5)	S	NR/56/NR	MAP <65	MAP <65 mmHg despite appropriate volume resuscitation
Morelli et al ²	59	66.3	43 (72.3)	S	NR/60/NR	MAP = 70 (NE maintaining)	MAP <65 mmHg despite appropriate volume resuscitation
Myburgh et al ²⁴	158	≥18	NR	M	NR/NR/NR	MAP = 60	Clinician judged patients to require either epinephrine or norepinephrine
Russell et al ¹⁰	778	60.6	475 (61.1)	M	27.1/NR/NR	MAP = 72.5 (vasopressors maintaining)	Septic shock with two or more criteria of the systemic inflammatory response syndrome, infection, one or more organ dysfunction
Annane et al ²⁷	330	62.5	202 (61)	M	NR/53/11	MAP <60 and/or SBP <90	Two or more of the systemic inflammatory response syndrome, organ dysfunction, or two or more signs of tissue hypoperfusion
Madhur et al ²⁸	50	53.7	32 (64)	S	25.1/NR/NR	SBP = 75.6	SBP <90 mmHg and two or more of the systemic inflammatory response syndrome
Lautzier et al ²³	23	54.7	14 (60.9)	M	23.2/NR/8.9	MAP <60	Septic shock with MAP <60 mmHg after >1,000 mL crystalloid resuscitation, vasopressors used <12 hours, PAOP ≥12 mmHg, cardiac index ≥3 L/min/m ²
Seguin et al ⁴	22	66	17 (77.3)	S	NR/54/10	SBP <90	SBP <90 mmHg, infection; three or more of the systemic inflammatory response syndrome; two or more following criteria: plasma lactate >2 mmol/L or pH <7.3, hypoxemia, urine output <30 mL/hour; platelet count <100,000/mm ³ , or a decrease of 50% from a previous value or unexplained coagulopathy
Albanese et al ²²	20	65.5	13 (65)	S	28.5/NR/NR	MAP <60	MAP <60 mmHg and two or more organ dysfunctions
Seguin et al ²²	22	67.5	12 (54.5)	S	NR/59.5/10	SBP <90	SBP <90 mmHg, infection; three or more of the systemic inflammatory response syndrome; two or more following criteria: plasma lactate >2 mmol/L or pH <7.3, hypoxemia, urine output <30 mL/hour; platelet count <100,000/mm ³ or a decrease of 50% from a previous value or unexplained coagulopathy
Levy et al ¹	30	55	21 (70)	S	23.5/NR/NR	MAP <60	After optimal fluid resuscitation and dopamine up to a dose of 20 µg/kg/min, the patients still have the following criteria: MAP <60 mmHg, urine output <30 mL/hour, increased lactate level (>2.5 mmol/L, cardiac index ≤3.5 L/min/m ²)
Marik and Mohedin ¹⁸	20	46	11 (55)	S	17.5/NR/NR	MAP <60	After optimal fluid resuscitation, the patients with sepsis still had cardiac index >3.2 L/min/m ² or SVRI <1,200 dyne·s·cm ⁻⁵ ·m ² or MAP <60 mmHg
Martin et al ²⁰	32	52.5	24 (75)	S	30.5/NR/NR	SBP <90	SBP <90 mmHg, cardiac index >4 L/min/m ² , decreased organ perfusion, lactate levels of arterial blood >2.5 mmol/L, and infection
Ruokonen et al ¹⁹	10	45.1	NR	S	13.3/NR/NR	SBP <90	SBP <90 mmHg with PAOP of 8 mmHg to 12 mmHg, infection

Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CVP, central venous pressure; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; NR, not reported; PAOP, pulmonary artery occlusion pressure; RCT, randomized controlled trial; S, single-center trial; SAPS, simplified acute physiology score; SBP, systolic blood pressure; SOFA, sequential organ failure assessment; SVRI, systemic vascular resistance index; NE, norepinephrine.

Figures

Figure 1: Forest plot of (A) short-term all-cause mortality, (B) ischaemic events, (C) renal replacement therapy, (D) dysrhythmias, and (E) hospital length of stay in randomised trials of norepinephrine (NE) vs. other vasopressors for patients with septic shock (Møller et al. 2016[9])

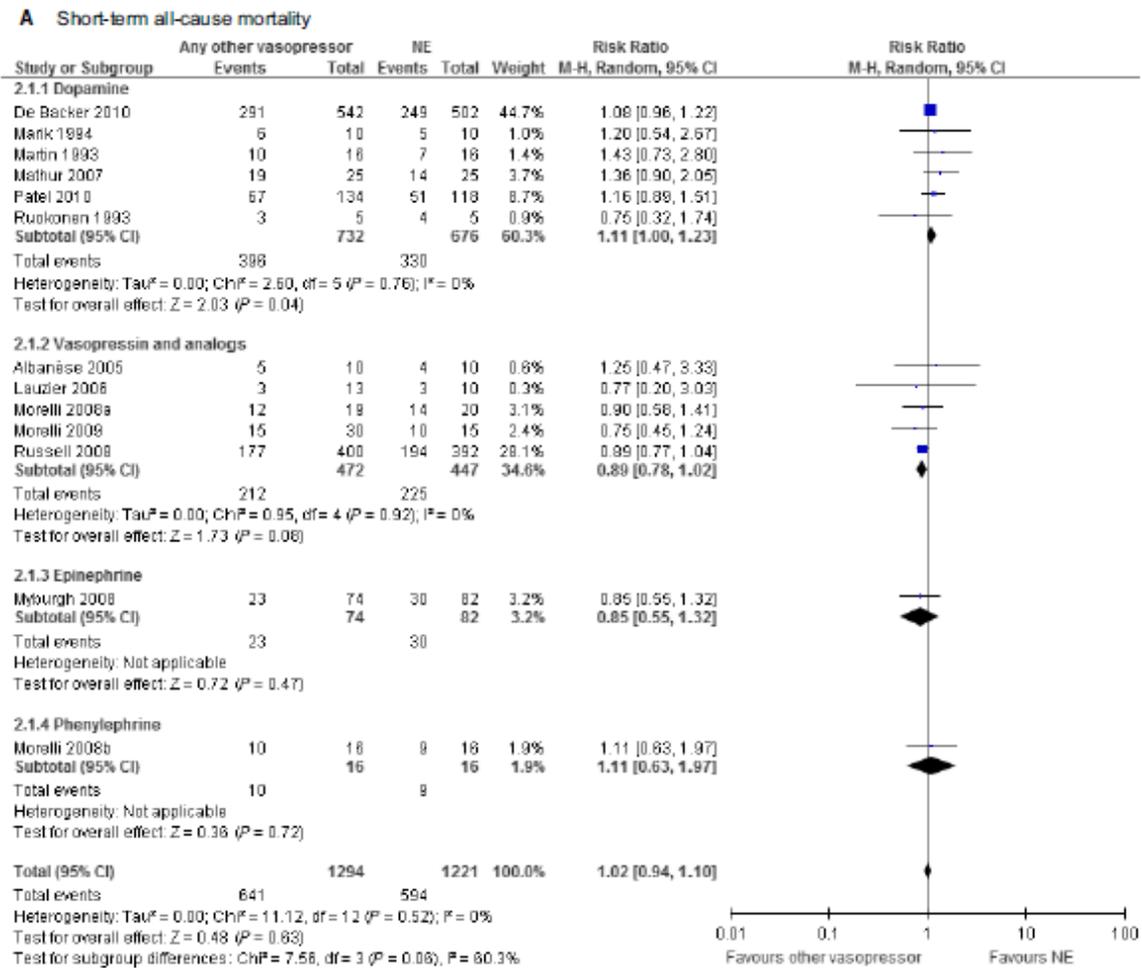


Fig. 2. Forest plot of (A) short-term all-cause mortality, (B) ischaemic events, (C) renal replacement therapy, (D) dysrhythmias, and (E) hospital length of stay in randomised trials of norepinephrine (NE) vs. other vasopressors for patients with septic shock. Size of squares for risk ratio reflects weight of trial in pooled analyses. Horizontal bars represent 95% confidence intervals.

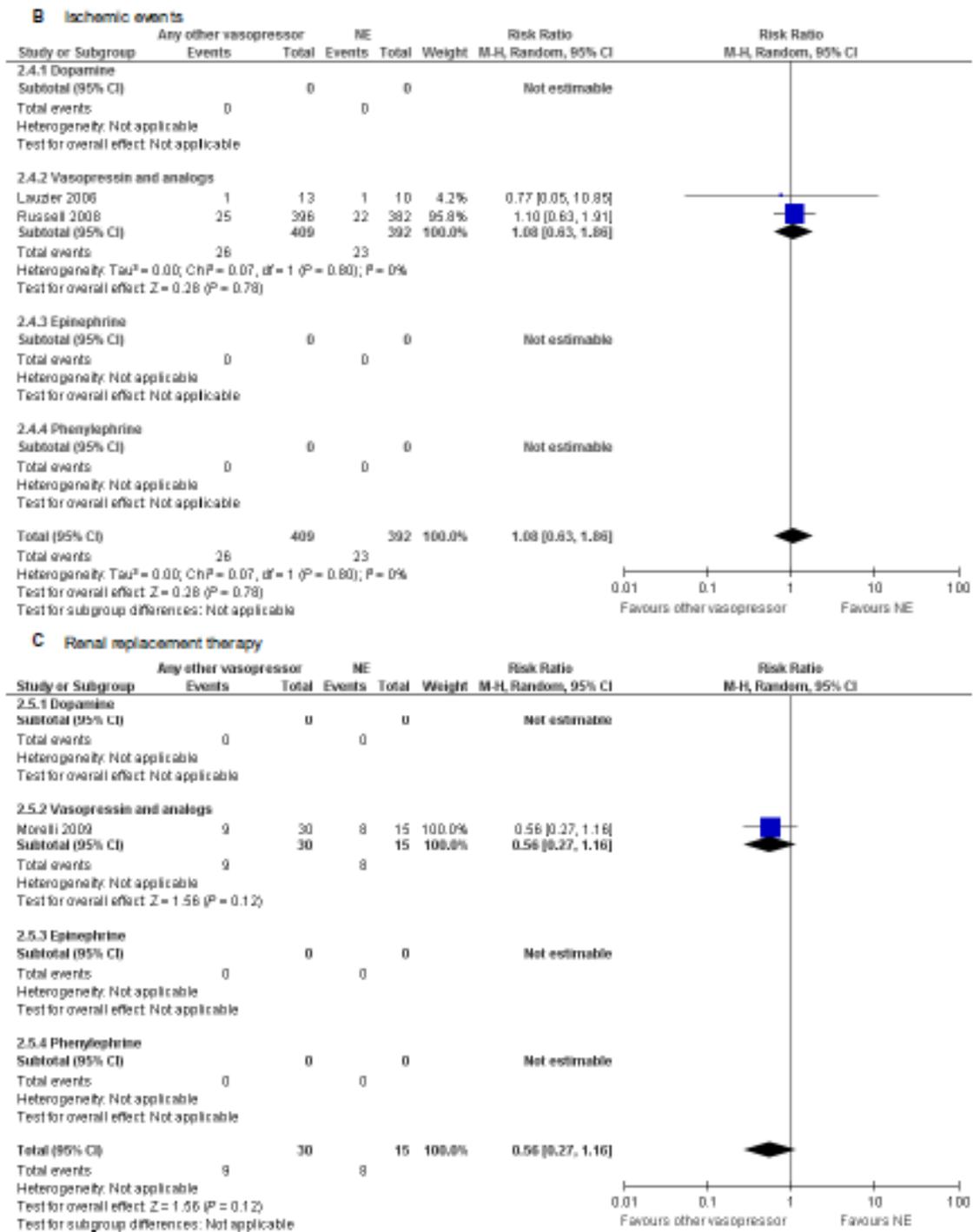


Fig. 2. Continued

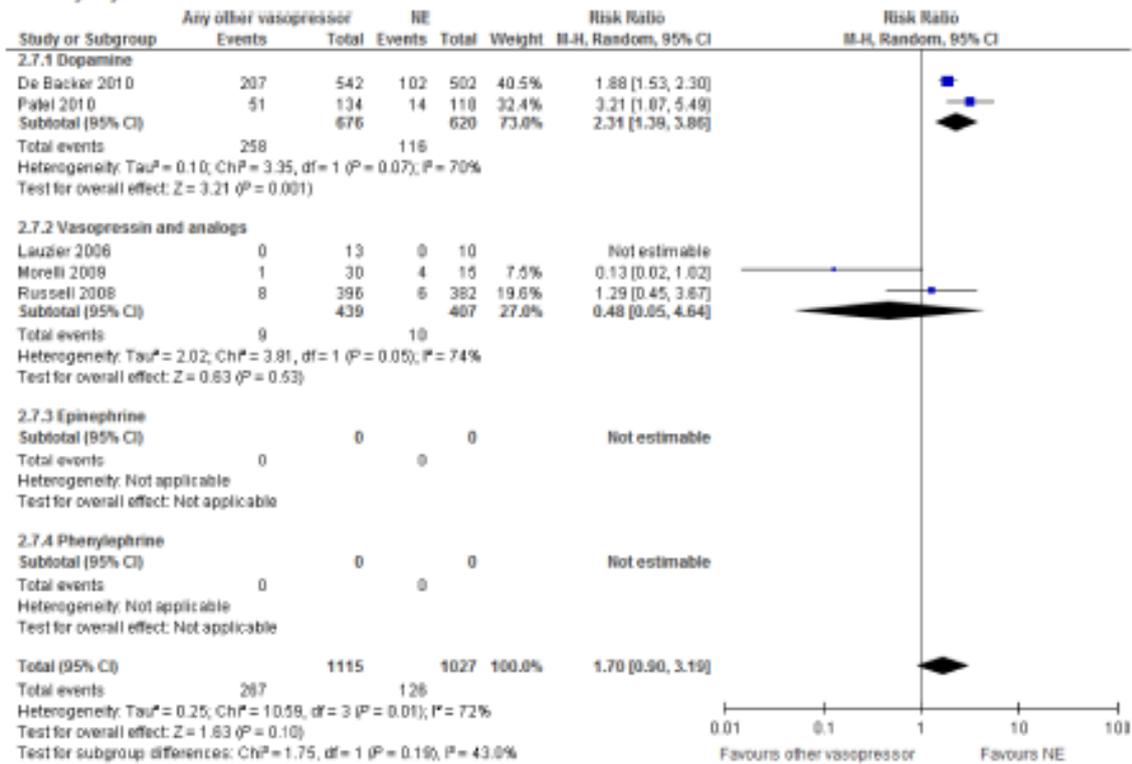
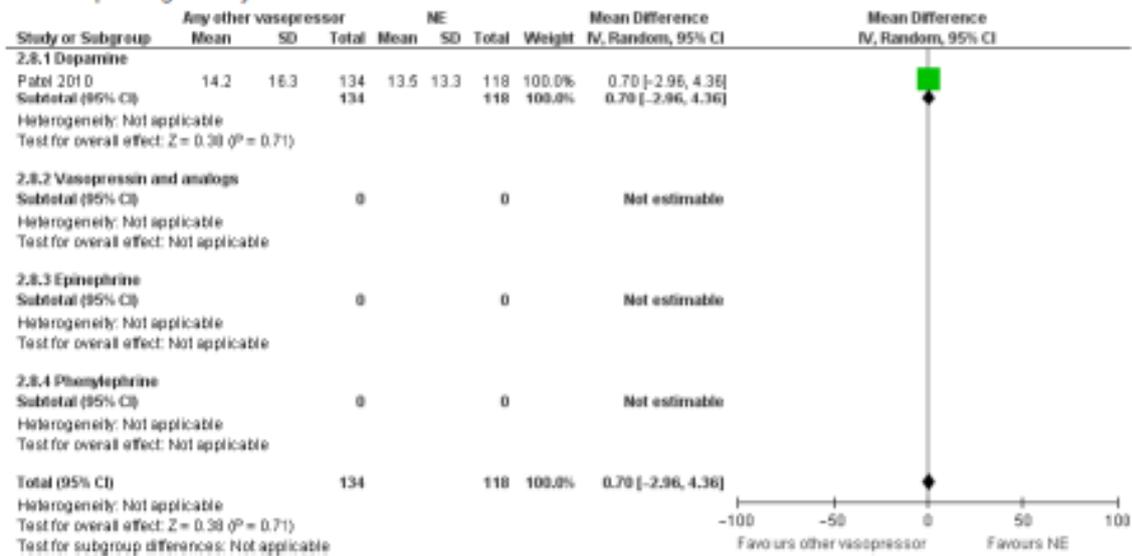
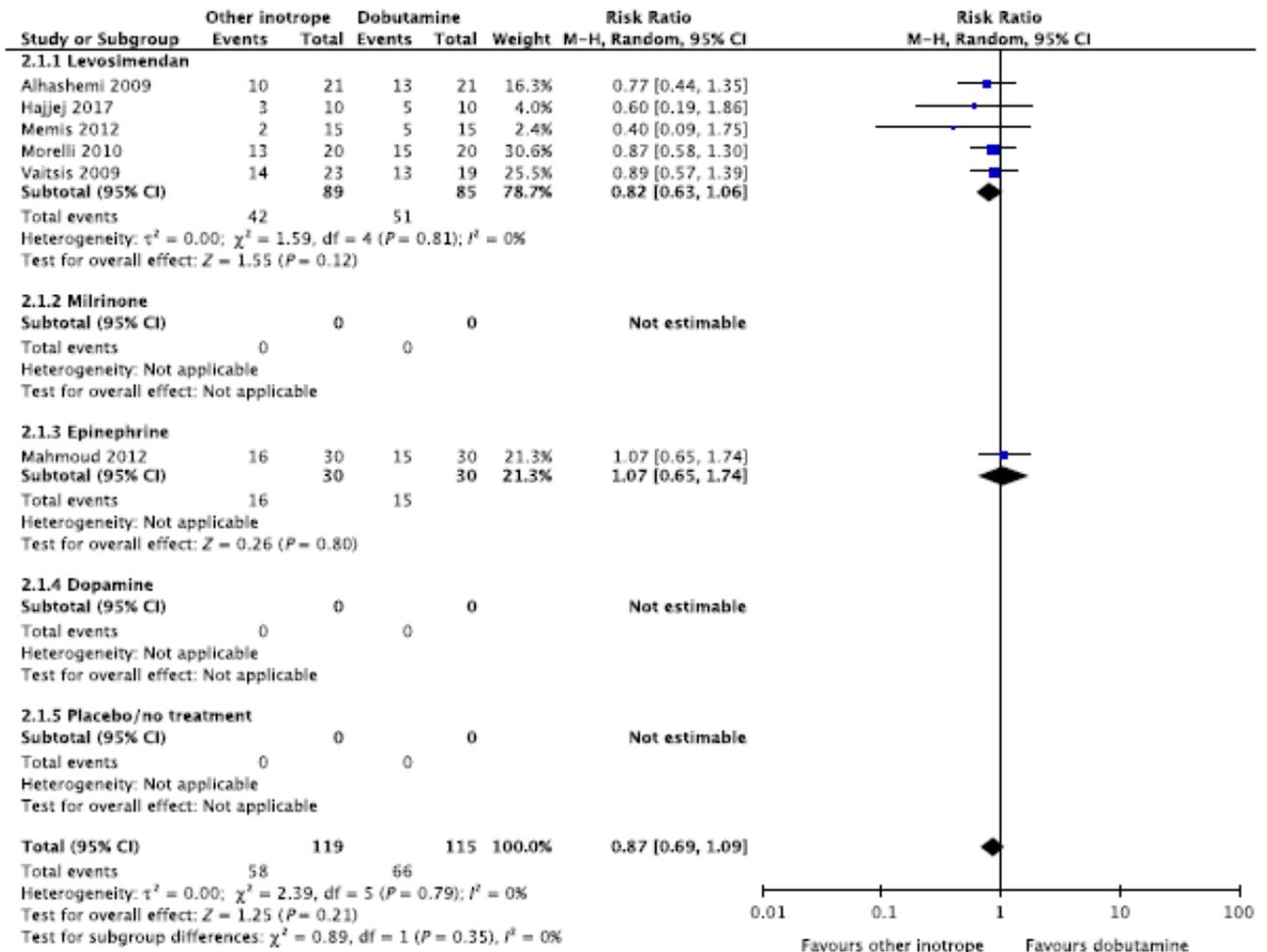
D Dysrhythmias

E Hospital length of stay

Fig. 2 Continued

Figure 2 Forest plot of (A) short-term mortality, (B) long-term mortality, (C) quality of life, (D) ischemic events, (E) renal replacement therapy, (F) acute kidney injury, (G) dysrhythmias, and (H) hospital length of stay in randomised trials of dobutamine vs. other inotropes for patients with septic shock (Møller et al. 2018 [10])

A Short-term mortality



B Long-term mortality

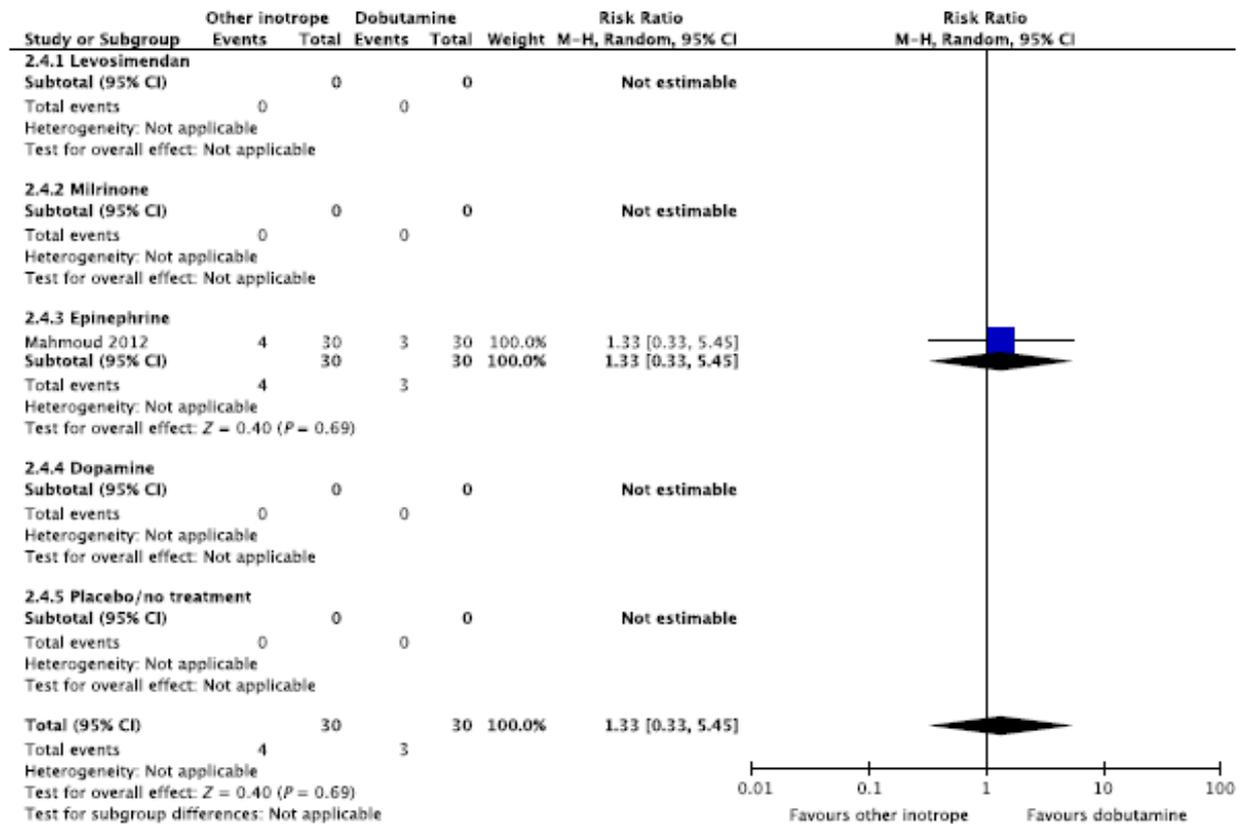
No data.

C Quality of life

No data.

Fig. 2. Forest plot of (A) short-term mortality, (B) long-term mortality, (C) quality of life, (D) ischemic events, (E) renal replacement therapy, (F) acute kidney injury, (G) dysrhythmias, and (H) hospital length-of-stay in randomized trials of dobutamine vs. other inotropes for patients with septic shock. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

D Ischemic events



E Renal replacement therapy

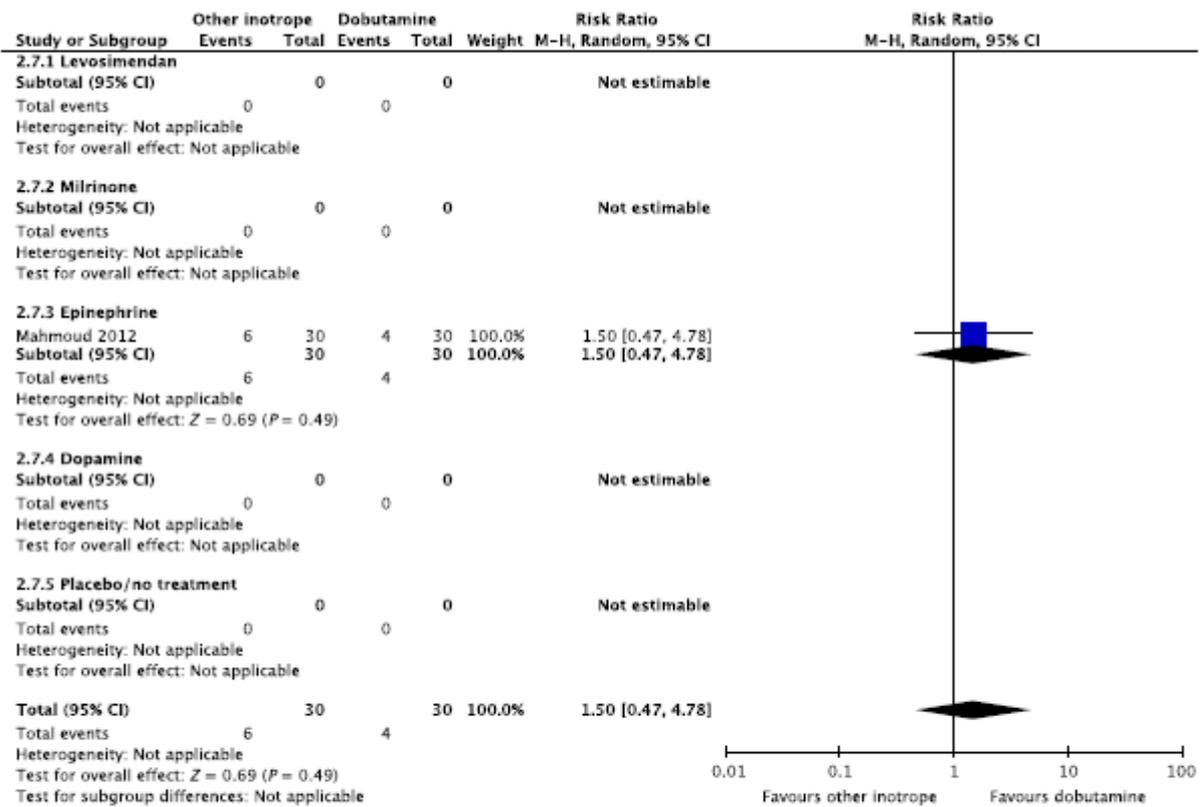
No data.

F Acute kidney injury

No data.

Fig. 2. Continued

G Dysrhythmias



H Hospital length-of-stay

No data.

Fig. 2. Continued