

## Clinical Efficacy of Polyspecific Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Comparative Observational Study.

Linner, A., Darenberg, J., Sjolín, J., Henriques-Normark, B., & Norrby-Teglund, A.  
*Clin Infect Dis* 2014; 59: 851–857

### Hintergrund & Zielsetzung

- Das Streptokokken-TSS hat eine sehr hohe Sterblichkeit von 30% - 80%
- Gruppe A Streptokokken (GAS) können Superantigene exprimieren, die unter Umgehung von einer MHC II Präsentation den T-Zellrezeptor direkt aktivieren und so zu einer Überaktivierung des Immunsystems führen („Zytokin-Sturm“)
- Mit Zellwand-aktiven Antibiotika werden GAS zwar abgetötet, die Superantigen-Last jedoch kurzfristig nicht beeinflusst
- In vitro hemmt IVIG T-Zellaktivierung durch GAS Toxine (0.05 - 2.5 mg IVIG/mL)
- Niedrige Antikörperkonzentrationen gegen GAS-TSS Toxine prädisponieren für TSS
- Kommerzielle IVIG-Präparate enthalten neutralisierende und opsonierende Antikörper gegen Superantigene von GAS
- 2 Beobachtungsstudien mit kleinen Fallzahlen (53 – 85 Patienten) zeigten eine reduzierte Mortalität von Patienten, die IVIG erhielten
- Eine Interventionsstudie zum Einsatz von IVIG beim GAS-TSS der gleichen Arbeitsgruppe wurde vorzeitig nach Rekrutierung von 21 Patienten abgebrochen
- Fragestellung der aktuellen Studie, ob der Einsatz von IVIG bei GAS-TSS das Behandlungsergebnis verbessert.
- Die Studie erschien kurz nach einer ähnlichen australischen Studie zum Einsatz von Clindamycin bei GAS-TSS (Carapetis et al. CID 2014, vgl. Journal Club 15.09.2014)

### Methodik

Studiendesign	Prospektive Beobachtungsstudie (?)
Stetting & Teilnehmer	Patienten, die im Rahmen der schwedischen Surveillancestudie zu invasiven GAS-Infektion zwischen 2002 – 2004 identifiziert wurden
Datenerhebung	Retrospektive Extraktion der erhobenen Parameter aus der Krankengeschichte (nach 10 Jahren)
Erhobene Parameter	Demographie, Komorbidität, Sepsisschwere (SAPS II), TSS-Manifestation, chir. Debridement, Krankenhausverweildauer, 28-Tage-Mortalität, Typisierung GAS-Stämme/Superantigen-Expression
Einschlusskriterien	Gemäss standardisierte Falldefinition für TSS: 1. Isolation von GAS (sterile oder nichtsteriles Kompartiment) 2. RR $\leq$ 90 mm Hg 3. $\geq$ 2 Symptome: Nierenversagen, Leberversagen, Lungenversagen, Koagulopathie, erythematöser Rash, Weichteilnekrose
1° Endpunkt	28-Tage Mortalität
Statistik	Risikofaktoranalyse mittels univariater und multivariater Regressionsanalyse, Multivariatenanalyse beschränkt auf 3 Faktoren (SAPSII Score, Clindamycin-Gabe, IVIG-Gabe)

## Ergebnisse

- 746 Patienten an das Register gemeldet → 75 erfüllten die Falldefinition für ein TSS → 67 waren analysierbar.
- 23/69 Patienten erhielten IVIG, 44/69 kein IVIG (Vergleichsgruppe)
- Dosierung IVIG 1 g/kg KG, Dauer nicht standardisiert (1 – 6 Tage)
- Weitgehende Vergleichbarkeit der Patienten, die IVIG erhalten haben mit denen, die keines bekommen haben
- *Wichtige Ausnahmen:* Patienten die IVIG erhalten haben waren 1) jünger (60 vs. 65 J.,  $p < 0.01$ ), 2) hatten häufiger nekrotisierende Fasziiitis (57% vs. 14%,  $p < 0.001$ ) und seltener Erysipel (4 vs. 34%,  $p < 0.01$ )
- Fast alle der IVIG Gruppe (91%) und sehr viele der anderen Patienten (71%) haben Clindamycin erhalten
- 70% der IVIG Patienten wurden chirurgisch debridiert, Vergleichsgruppe nur 25%
- 28-Tage Mortalität 13% in IVIG Gruppe und 50% in Vergleichsgruppe
- Faktoren, welche die 28-Tage Mortalität signifikant beeinflussten: SAPS II Score (OR, 1.1;  $p = 0.007$ ), Clindamycin-Gabe (OR, 8.6;  $p = 0.007$ ), und IVIG-Gabe (OR, 5.6;  $p = 0.030$ )
- Keine relevanten Unterschiede in stratifizierter Analyse des IVIG bei Studienteilnehmern  $< 80$  und  $> 80$  Jahre (nur 12 analysierbare Patienten)
- Keine relevanten Unterschiede in stratifizierter Analyse nach Manifestationsform (Nekrotisierende Fasziiitis versus andere)

## Diskussion

**Kernaussagen** Die Gabe von IVIG senkt die Sterblichkeit von GAS-TSS deutlich

**Stärken**

- Populations-bezogene Studie, prospektive Fallidentifikation
- Harter primärer Endpunkt (28-Tage Mortalität)
- Wichtige Confounders erhoben (Alter, Komorbiditäten, Therapie)
- deutlicher Unterschied in Mortalität zwischen IVIG und Vergleichsgruppe
- Daten zu Patienten und zu Bakterienstämmen erhoben

**Limitationen**

- Keine Wirklich prospektive Studie, die Daten wurden 10 Jahre später retrospektiv erhoben
- Veraltete Studiendaten?
- Vergleichbarkeit der Gruppen ist eingeschränkt
- Nicht gemessener Bias: Score für die Komorbiditätslast (Charlson) fehlt
- Inkomplette Daten zur Schnelligkeit bis zur Intervention in den beiden Gruppen
- Kleine Fallzahl, fehlender Power
- Confounding by indication: jüngere Patienten und Patienten mit typischem Krankheitsbild (= nekrotisierende Fasziiitis) haben häufiger IVIG erhalten
- Überlappende Interventionen – die Effektstärke von IVIG kann schwer beurteilt werden, IVIG Patienten auch häufiger operiert wurden und häufiger Clindamycin erhalten haben

## Fazit

- Die Studie liefert bei mehren Limitationen leider keine abschliessende Evidenz.
- Die präklinischen Daten und 3 Beobachtungsstudien mit ähnlichem Resultat unterstützen jedoch den Einsatz von IVIG beim GAS-TSS
- Der Stellenwert von IVIG versus Clindamycin bleibt unklar
- Die Ergebnisse sind nicht auf Patienten mit schwerer Sepsis / septischen Schock anderer Genese übertragbar