

# GerinnungsForum

## Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

bei einigen Ihrer Intensiv-Patienten wird der Krankheitsverlauf durch eine akute disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) – oft lebensbedrohlich – beeinflusst. Diese Komplikation ist daher das Thema der zweiten Ausgabe.

Lesen Sie in der Rubrik „Der aktuelle Fall“ zwei unterschiedliche Verläufe trotz adäquater Therapiemaßnahmen.

Die DIG ist Folge diverser Grundkrankheiten. Sie gießt zusätzlich „Öl ins Feuer“. So interagieren die pathologischen Prozesse beispielsweise mit dem multifaktoriellen Geschehen einer Sepsis (Seite 4 und 5).

Im Expertenforum (Seite 6 und 7) wird die gezielte und praktikable Diagnostik dargestellt.

Und: Kennen Sie die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der aktuellen Studien zum Einsatz von AT III und Aktiviertem Protein C im Kampf gegen die Sepsis? Auch hier werden Schriftleitung und Redaktion „am Ball bleiben“.

**Dr. med. Peter Kohler**  
Facharzt für Anästhesiologie

## Inhalt

**Der aktuelle Fall**  
DIG ist nicht gleich DIG ..... 1

**Zum aktuellen Fall**  
DIG: Was geschieht physiologisch,  
was pathophysiologisch? ..... 4

**Expertenforum**  
Der DIG auf der Spur ..... 6

**Für Sie gelesen**  
Fortschritt im Kampf  
gegen die Sepsis? ..... 8

## Der aktuelle Fall

# DIG ist nicht gleich DIG

## Disseminierte intravasale Gerinnung unterschiedlicher Genese

**Ein Vergleich der folgenden beiden Fälle lässt das Spektrum möglicher Verlaufsformen der akuten disseminierten intravasalen Gerinnung und der unterschiedlichen Ursachen erkennen.**

### Fall 1: Subarachnoidalblutung

Ein 39-jähriger Patient wird in seiner Wohnung tief bewusstlos und hämodynamisch instabil aufgefunden. Wie lange er in diesem Zustand lag, ist unbekannt.

Als Ursache der Bewusstlosigkeit wird in der Klinik eine Subarachnoidalblutung infolge eines Aneurysmas einer basalen Hirnarterie festgestellt.

Zunächst liegen die Hirndruckwerte im Normbereich. Der Kreislauf kann primär schnell stabilisiert werden. Auch die Gerinnungswerte liegen im Normbereich:

- Quick 110 %
- PTT 34 sec
- AT III 79 %

Ein operativer oder interventioneller Eingriff war von Art und Ausmaß der Blutung her nicht indiziert.

### Verlauf

Unter konventioneller Intensivtherapie kommt es innerhalb von 36 Stunden zu einem generalisierten Hirnödem und massiven Hirndruckanstieg. Gleichzeitig entwickelt sich ein sekundärer schwerer Kreislaufschock mit fortschreitender Störung der Funktion vitaler Organe wie Lunge, Nieren, Pankreas, Leber und Darm – wohl auf der Grundlage des primären Schockereignisses und einer Hypoxie unbekannter Dauer.

### Gerinnungsdiagnostik

In der Gerinnungsanalyse fällt zunächst nur ein Anstieg der D-Dimere auf, dem jedoch bald ein Abfall der Antithrombin III-Aktivität, der Thrombozytenzahl und eine Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit nachfolgt. Schließlich erreichen auch Quick und Fibrinogen pathologische Werte (Abb. 1).

Die offensichtliche Dynamik der fortschreitenden Gerinnungsstörung durch eine Kombination aus Schock und Schädigung des Hirngewebes stellt einen klinisch eindeutigen Hinweis auf eine

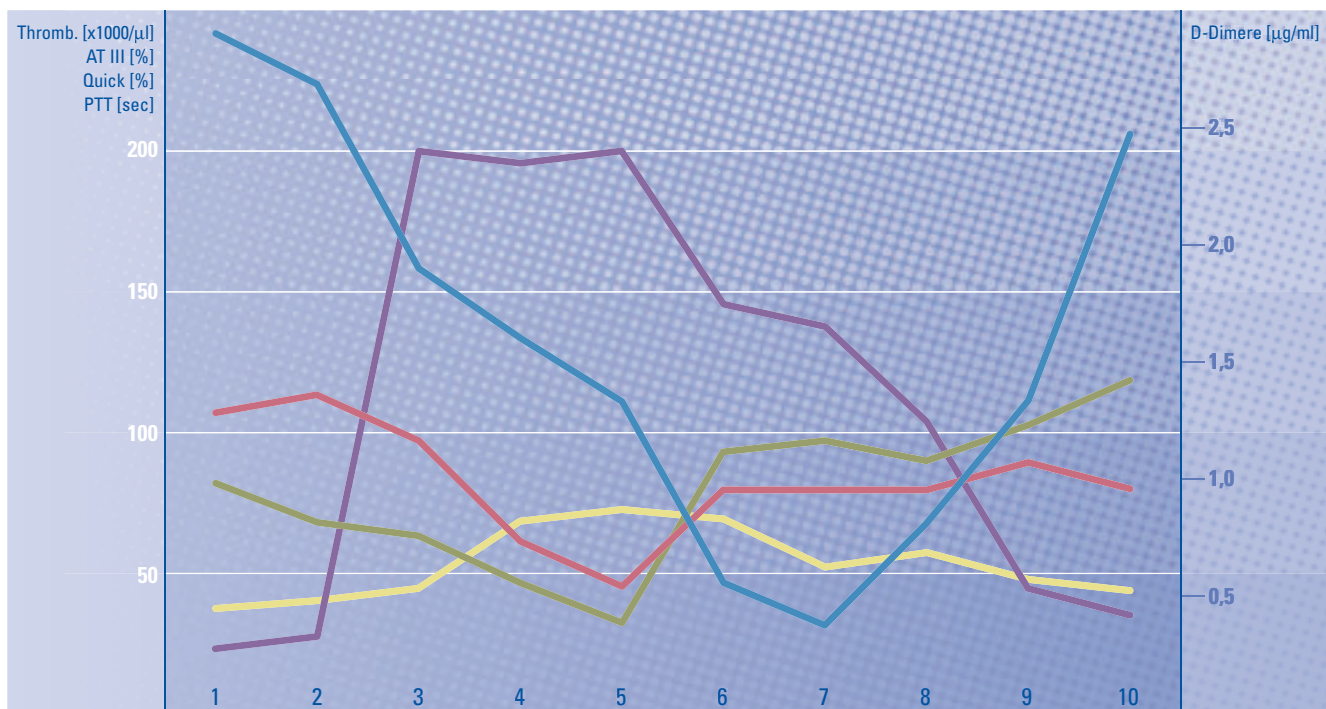


Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Parameter Thrombozytenzahl (—), Quick (—), PTT (—), AT III-Aktivität (—), D-Dimere (—). Die Bezeichnung der X-Achse entspricht Messzeitpunkten über den Verlauf von 3 Tagen. Messzeitpunkt 5 markiert den Beginn der Therapie.

akute disseminierte intravasale Gerinnung dar und erfordert in dieser Konstellation zwingend die sofortige Therapie.

### Therapie

Die unkontrollierte intravasale Fibrinbildung muss unverzüglich unterbrochen werden.

Dabei könnte die kausale Therapie der Grundkrankheit (z. B. Revaskularisierung) zu einer Verminderung zirkulierender Gerinnungsaktivatoren wie z. B. Gewebsthromboplastin führen. Leider ist dies häufig nicht ohne weiteres erfolgreich.

Die intravenöse Substitution von natürlichen Inhibitoren der Gerinnung wie Antithrombin III oder Protein C kann das physiologische Gleichgewicht zwischen Aktivatoren und Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung wieder-

herstellen. Besteht darüber hinaus ein Gerinnungsdefekt, kann dieser durch die Gabe von Gerinnungskonzentraten oder gerinnungsaktivem Plasma ausgeglichen und damit eine bestehende Blutungsgefahr vermindert werden. Grundsätzlich gilt also für die Therapie der DIG:

- Therapie der Grundkrankheit
- Substitution von Inhibitoren
- Ausgleich des Gerinnungsdefekts

### AT III und Plasma

Im vorliegenden Fall normalisieren sich die Gerinnungsparameter unter der Substitution von AT III kombiniert mit der Gabe von gerinnungsaktivem Plasma. Gefrorenes Frischplasma bietet zusätzlich einen Volumenersatzeffekt, der bei der hier bestehenden Schocksymptomatik zur Substitution erwünscht ist.

Unter der symptomatischen Intensivtherapie stabilisieren sich die Hirndruckwerte ebenfalls, und der Patient erlangt nach Beendigung der Analgosedierung wieder das Bewusstsein. Nach einem protrahierten Verlauf kann er in die Rehabilitationsklinik verlegt werden.

### Fall 2: Parapankreatischer Abszess mit Peritonitis

Bei einem 79-jährigen Patienten kam es nach einer Tumorresektion im Bereich des Duodenums zu einem parapankreatischen Abszess.

Trotz des Versuchs der operativen Herdsanierung und Drainage entwickelte sich eine gallige 4-Quadranten-Peritonitis mit septischem Schock und progredientem septischem Multiorganversagen.

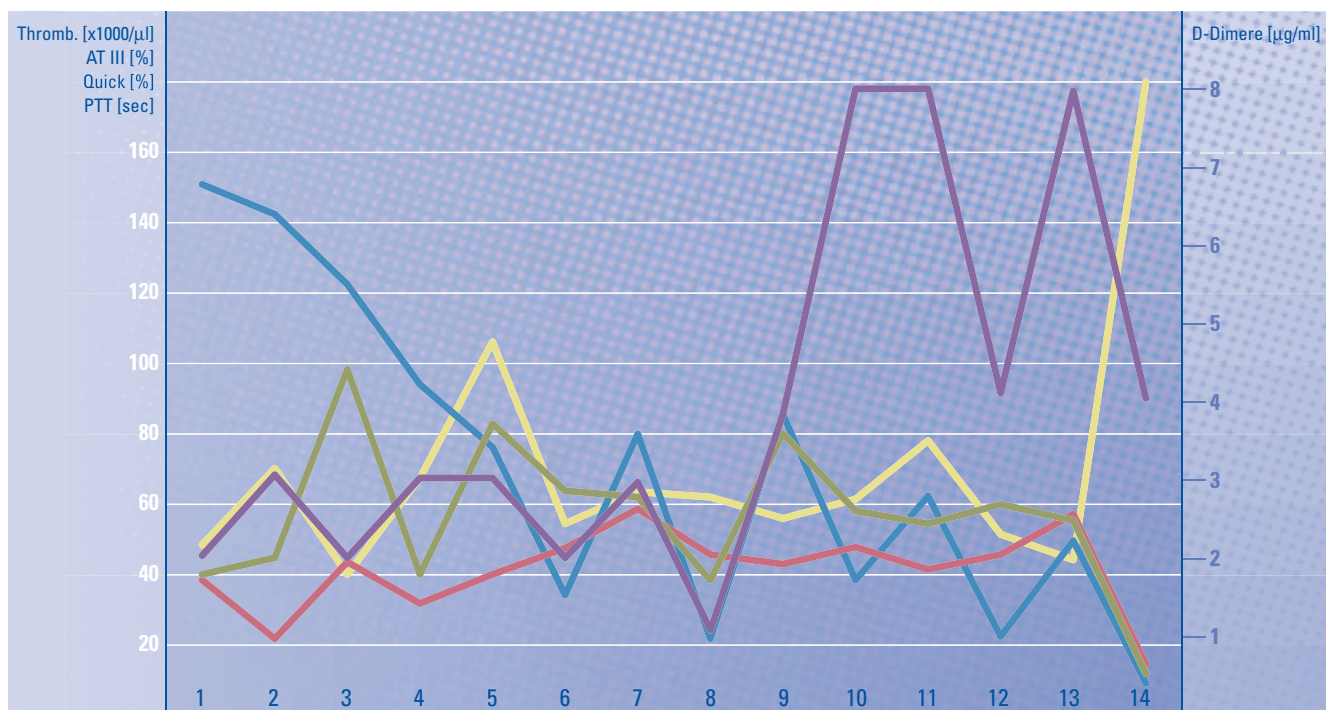


Abbildung 2 zeigt den Verlauf der Parameter Thrombozytenzahl (—), Quick (—), PTT (—), AT III-Aktivität (—), D-Dimere (—). Die Bezeichnung der X-Achse entspricht Messzeitpunkten über den Verlauf von 10 Tagen. Die Antithrombinaktivität steigt zwar nach Substitution an, fällt jedoch durch die anhaltende Gerinnungsaktivierung wieder ab.

## Gerinnungsdiagnostik

Die Gerinnungsdiagnostik ergab eine massive Koagulopathie, die aufgrund des klinischen Bildes als akute septische DIG gedeutet wurde:

- Quick 39 %
- PTT 48 sec
- Fibrinogen 4,5 g/l
- D-Dimere 2 µg/ml
- AT III 38 %
- Thrombozytenzahl 150 GPT/l

An dem auffallend geringen und kurzzeitigen Anstieg der AT III-Konzentration nach initialer Gabe von 2000 IE Antithrombin wurde zu diesem Zeitpunkt bereits eine massive Gerinnungsaktivierung ersichtlich (Abb. 2).

## Letaler Verlauf

Im Verlauf von wenigen Tagen entwickelte sich eine manifeste

Verbrauchskoagulopathie und hämorrhagische Diathese.

Auch die massive Substitutionstherapie mit

- AT III (2000 bis 4000 IE/d),
- gerinnungsaktivem Plasma (23 Einheiten),
- Prothrombinkomplex (PPSB) und
- Antifibrinolytika

konnte diesen hoch akuten Prozess nicht unterbrechen. Die Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung blieb ebenfalls erfolglos, so dass der Patient im Multiorganversagen verstarb.

## Fazit

Eine symptomatische Therapie bleibt fast zwangsläufig erfolglos, wenn zwischenzeitlich die zugrunde liegende Erkrankung

nicht erfolgreich therapiert werden kann.

Andererseits stellt die akute disseminierte intravasale Gerinnung eine Komplikation einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen dar, deren lebensbedrohende Folgen nur durch eine frühzeitige Diagnose und Gerinnungstherapie auf dieser Schiene vermieden werden können.

Entscheidend ist: Bei klinischer und laborchemischer Verdachtsdiagnose (siehe Seite 6) muss der frühest mögliche Therapieeinsatz von AT III und Plasmaderivaten in Abhängigkeit vom Volumenstatus erfolgen (siehe Fall 1).

Ein Erfolg wird allerdings ausbleiben, wenn es nicht gelingt, die Ursache (siehe den Sepsisherd bei Fall 2) gleichzeitig in den Griff zu bekommen.

# DIG: Was geschieht physiologisch, was pathophysiologisch?

**Für diese Funktionsstörung im Äquilibrium zwischen Gerinnung und Fibrinolyse existieren unterschiedliche, sich im Lauf der Zeit wandelnde Bezeichnungen: Verbrauchskoagulopathie, disseminierte intravasale Gerinnung (DIG), „disseminated intravascular coagulation“ (DIC) oder „intravascular coagulation and fibrinolysis“. Warum diese unterschiedlichen Begriffe?**

## Gerinnung oder Fibrinolyse?

Die verschiedenen Benennungen sind ein Hinweis auf die Komplexität der Funktionsstörung. Einige zeigen nur Teilaspekte auf. „Verbrauchskoagulopathie“ deutet auf den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren hin. „Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG)“ heißt: verstreute Mikrothromben im Gefäßsystem. Hier wird die überschießende Gerinnungsaktivität in der Mikrozirkulation in den Vordergrund gestellt. „Intravascular coagulation and fibrinolysis“ wird zusätzlich dem Aspekt der Hyperfibrinolyse gerecht.

Die DIG ist ein multifaktorielles Geschehen. Dies läuft in unterschiedlichen Phasen ab, die allerdings nicht kaskadenartig aufeinander folgen. Auch wenn die gegensinnigen Prozesse (Thrombosierung, Hyperfibrinolyse) hier getrennt betrachtet werden: Sie gehen teilweise ineinander über

und spielen sich im Gefäßsystem regional unterschiedlich ab.

## „Achterbahn der Gerinnung“

Die DIG ist eine Funktionsstörung als Folge einer Vielzahl von Grundkrankheiten und keine eigenständige Erkrankung (siehe Seite 1 und 6). Gerinnungsaktive Gewebesubstanzen werden synthetisiert, freigesetzt und in die Blutbahn eingeschlemt. Dadurch wird das Zusammenspiel zahlreicher Faktoren der Blutstillung (Hämostase) gestört. Im Sinne der Übersichtlichkeit unterteilt man schematisch folgende drei Phasen:

- Die Aktivierungsphase,
- die frühe Verbrauchsphase und
- die reaktive Hyperfibrinolyse.

## Gewebsthromboplastin in der „ersten Phase“

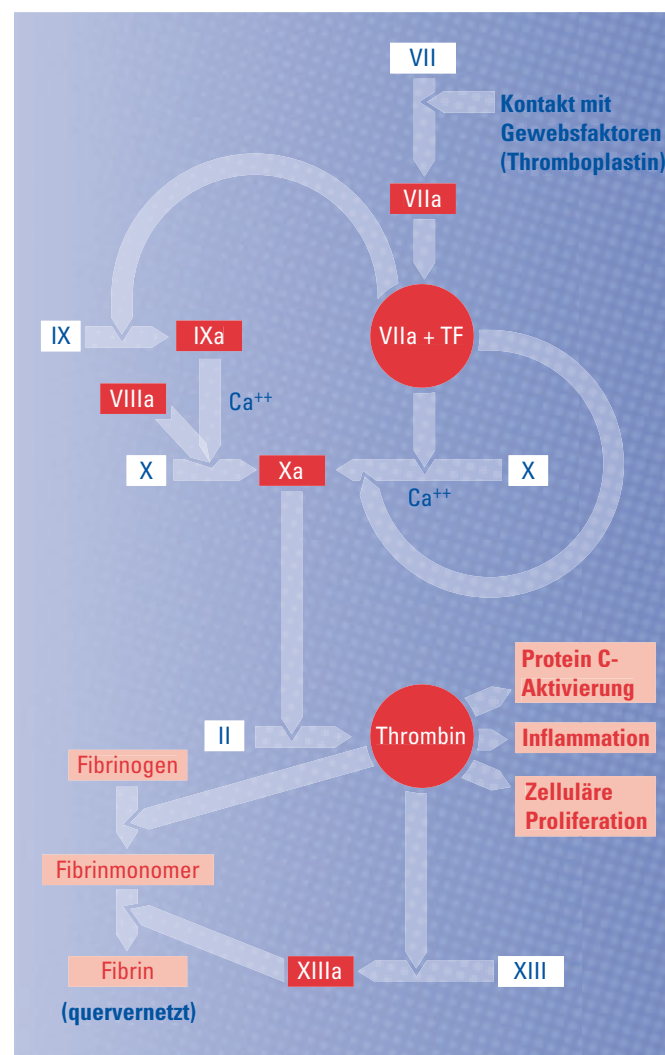
Exemplarisch seien einige Ursachen für die Einschleppung Thromboplastin-reichen Materials genannt: Fruchtwasserembolie oder vorzeitige Plazentalösung, Einschleppung von Endo-

toxinen aus Krankheitserregern (z. B. bei systemic inflammatory response syndrome, SIRS), Freisetzung von Tumornekrosefaktor, Material aus Karzinomgewebe sowie Operationen an Lunge, Pankreas und Prostata.

Das Gerinnungssystem wird grundsätzlich stimuliert, wenn Blut mit verletzten Endothelien oder extravaskulärem Gewebematerial (Gewebsthromboplastin und „tissue factor“ = TF) in Kontakt kommt.

Heute wird der Faktor VIIa-Gewebsthromboplastin-Komplex als maßgeblicher Initiator der Gerinnung betrachtet. Ebenso spielt Thrombin eine zentrale Rolle (Abbildung 3).

Abb. 3: Thrombin und Faktor VIIa-Gewebsthromboplastin-Komplex als maßgebliche Initiatoren der Gerinnung



### Der frühe Verbrauch oder: Die „zweite Phase“

Die Störung des Gleichgewichtes zwischen Gerinnung und Fibrinolyse nimmt nun ihren Lauf:

- Fibrinogen wird zu Fibrinmonomeren umgewandelt.
- Die vermehrte Thrombinbildung lässt die dabei involvierten Gerinnungsfaktoren (z. B. V, XIII) in ihrer Konzentration sinken.
- Die Thrombozytenzahl nimmt, vermutlich durch Thrombin-induzierte Aggregation, ab.
- Es kommt somit zu den ersten Anzeichen eines Verbrauches von plasmatischen Gerinnungsfaktoren, von Fibrinogen und Thrombozyten.
- Zusätzlich kann eine verminderte Konzentration an Inhibitoren des plasmatischen Gerinnungssystems (AT III, Protein C und S) beobachtet werden.

### Was ist entscheidend in dieser Phase?

Im Vordergrund steht die Mikroembolisierung im Kapillarbett innerer Organe. Die intravaskulär gebildeten Thrombozyten- und Fibrinaggregate verschließen die feinen Gefäße. Die Perfusion und somit der Gas- und Substrataustausch in den betroffenen Organstrukturen ist gestört. Die Konsequenz solcher Mikrozirkulationsstörungen mit Gewebehypoxie kann die Stimulation unterschiedlicher Mediatorebenen sein:

- Auf humoraler Ebene werden das Komplementsystem, das

Gerinnungs- und Fibrinolyse-System und das Kallikrein-Kinin-System aktiviert.

- Auf zellulärer Ebene spielen die Granulozyten, Thrombozyten, Mastzellen, glatten Muskelzellen und Makrophagen eine entscheidende Rolle.
- Zytokine und Chemotaxine verstärken deren Wirkungen an den Zielzellen (z. B. dem Gefäßendothel). Diese bilden dann die „finalen Mediatoren“ wie Proteinasen, O<sub>2</sub>-Radikale und Arachidonsäuremetaboliten.

Die genannten Mediatoren sind verantwortlich für die ebenfalls multifaktoriellen Abläufe bei inflammatorischen Prozessen im septischen Schock oder bei den Folgen der Mikrozirkulationsstörung anderer Schockformen. So verwundert nicht, dass eine DIG bei einem septischen Geschehen „Öl ins Feuer gießt“. Dieser sich selbst unterhaltende Prozess muss frühzeitig erkannt und multikausal therapiert werden.

### Die reaktive Hyperfibrinolyse oder: Die „dritte Phase“

In den minderperfundierten Organen werden Plasminogen-Aktivatoren freigesetzt und Plasmin in die Gefäße ausgeschwemmt. Ziel der körpereigenen Reaktionen ist die Auflösung der Mikrothromben. Dies führt aber meist zur unphysiologischen Hyperfibrinolyse, welche durch die Verbrauchskoagulopathie sowie die Umwandlung von Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren noch verstärkt wird. Im Vordergrund steht nun die erhöhte Blutungsneigung bis hin zu

einer unstillbaren generalisierten Blutung mit letalem Ausgang. In dieser Phase sind alle Gerinnungsfaktoren kaum mehr nachweisbar, die Konzentration der Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte ist erhöht. Nur durch eine zielgerichtete Diagnostik (siehe Seite 7) und eine rechtzeitige Therapie besteht die Chance, eine solche Katastrophe zu vermeiden.

### Grundlagen der Therapie

Ein einheitliches „Rezept“ für die Therapie der komplexen Funktionsstörung DIG als Folge unterschiedlichster Grunderkrankungen kann es nicht geben. Im Vordergrund steht die Behandlung der Grundkrankheit und der sich daraus ergebenden Komplikationen, z. B. die Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse bei septischem Geschehen.

Gelingt so die Unterbrechung der DIG nicht, hängt die Therapie von den Stadien ab – sofern diese schematische Einteilung zu diagnostizieren ist. Gerinnungsspezifisch steht die Unterbrechung des Verbrauchs durch Gabe von AT III-Konzentrat im Vordergrund. Diese kann in Kombination mit Heparin erfolgen (max. 500 IE/h, um eine Blutungsgefahr zu vermeiden). Der AT III-Spiegel sollte bei akutem Verbrauch im Normbereich (> 80 %) gehalten werden. Bei Blutungen sind je nach Kreislauf- und Volumensituation gefrorenes Frischplasma (FFP, GFP) und/oder Konzentrate indiziert, um den Faktorenmangel zu kompensieren. Eine Unterbrechung der reaktiven Fibrinolyse durch Antifibrinolytika ist nur dann vertretbar, wenn hyperfibrinolytische Blutungen sonst nicht stillbar sind.

# Der DIG auf der Spur

## Diagnostik der disseminierten intravasalen Gerinnung

Einer Verletzung der Gefäßintegrität folgt physiologischerweise die Aktivierung der Blutgerinnung. Sie dient dazu, den Defekt abzudichten.

Kommt es dagegen zur Exposition gerinnungsaktivierender Substanzen (in der Regel Gewebefaktor) im fließenden Blut, so kann dies zu einer nicht mehr lokalisierten Aktivierung der Blutgerinnung führen. Diese findet auch in der Mikrozirkulation statt. Als Folge kommt es in diesen kleinen Gefäßen zu Thrombosierungen. Je nach dem Ausmaß dieser intravasculären Gerinnungsaktivierung lassen sich die Veränderungen u.U. nur durch sehr empfindliche Laboruntersuchungen nachweisen. Bei ausgeprägter Art kann die Aktivierung aber bis zu einer Einschränkung der Organfunktionen bzw. zu einem Multiorganversagen führen. Der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren hat darüber hinaus eine Verminderung des hämostaseologischen Potenzials zur Folge. Ist diese ausgeprägt, kann es zu einer Blutungsneigung kommen.

Die Diagnostik einer solchen Gerinnungsaktivierung ist klinisch wichtig, da eine klare Assoziation der Prognose schwer kranker Patienten mit dem Auftreten einer disseminierten intravasalen Gerinnung beschrieben ist, und das therapeutische Eingreifen in diesen Prozess eine sichere Diagnose erfordert.

### Die Diagnose

Für die Diagnose der DIG müssen zwei Kriterien erfüllt sein:

- › Vorliegen einer Grunderkrankung, bei der eine DIG auftreten kann
- › Nachweis der intravasalen Gerinnungsaktivierung

Da diese beiden Kriterien jede Form der DIG erfassen (von subklinischen bis hin zu schwersten Verläufen), ist es wünschenswert, eine Abschätzung des Schweregrades der DIG zu treffen. Dies gelingt mittels der Beobachtung des Verlaufs der Globalparameter der Gerinnung sowie der Thrombozyten.

### Grunderkrankung

Die Erkrankungen, bei denen eine DIG beobachtet wird, sind verschiedenen Disziplinen zuzuordnen. Oft sind sie mit einer Entzündungsreaktion verbunden (z. B. Sepsis). Hier besteht der Trigger in der Gewebefaktorexpression beteiligter Zellsysteme. Andererseits ist aber auch eine Reihe an Krankheitsbildern durch die Exposition von gerinnungsaktivierenden Gewebsfragmenten (z. B. Polytrauma, Fruchtwasserembolie) gekennzeichnet. Neben diesen Erkrankungen, die sich durch eine klinisch manifeste DIG auszeichnen, gibt es auch eine ganze Reihe, bei denen die DIG subklinisch abläuft. Der Labor-

nachweis gelingt zwar, Krankheitserscheinungen lassen sich jedoch nicht nachweisen (z. B. kompensierte Leberzirrhose, Karzinom).

Einige typische Grunderkrankungen der klinisch manifesten DIG sind:

- › Sepsis
- › Fulminantes Leberversagen
- › Polytrauma
- › Hirnverletzung
- › Extrakorporaler Kreislauf
- › Fruchtwasserembolie
- › Abruptio placentae
- › Septischer Abort
- › Massivtransfusion
- › Akute hämolytische Transfusionsreaktion

### Nachweis der Thrombinaktivität

Da die Endstrecke der plasmatischen Gerinnung in der Generierung von Thrombin aus Prothrombin besteht, stellt der Nachweis der Thrombinaktivität ein wesentliches diagnostisches Kriterium der DIG dar. Thrombin wird jedoch in der Zirkulation umgehend durch Antithrombin gehemmt. Es lässt sich somit nicht direkt nachweisen. Von den indirekten Nachweismethoden ist der Nachweis von D-Dimer am besten geeignet, da er in vielen Labors vorrätig gehalten wird und die Bestimmung auch als Notfallparameter geeignet ist. Da D-Dimer ein Abbauprodukt quervernetzten Fibrins ist, ist seine Aussagefähigkeit immer dann eingeschränkt, wenn eine adäquate Blutstillung – zum Beispiel bei einem Traumapatienten oder nach einem größeren Eingriff – stattgefunden hat. Viele der anderen Parameter haben sich

nicht breit durchsetzen können, vor allem wegen methodologischer Schwierigkeiten.

Die genannten Methoden zum Fibrinnachweis haben den Vorteil einer hohen Sensitivität bei geringer Spezifität zum Nachweis einer DIG. Einen Überblick über die zur Verfügung stehenden Methoden gibt Tabelle 1.

**Wie geeignet sind Globalparameter?**

Die Globalparameter Quick und PTT sowie die Thrombozytenzahlen eignen sich – außer bei schweren, rapiden Verläufen – nicht zur Frühdiagnose der DIG. Sie sind aber bei einer schweren DIG in der Regel pathologisch verändert. Wichtig ist vor allem die Dynamik der Entwicklung, die mehr aussagt als eine Einzelbestimmung. Abfallende Thrombozytenzahlen mit einer ausgeprägten, zunehmenden Verminderung des Antithrombins sind bei entsprechender Grunderkrankung suggestiv für eine DIG. Der Abfall von Quick und die Verlängerung der PTT zeigen dann im

Verlauf den zunehmenden Gerinnungsdefekt an.

**DIG-Score**

Der schwierigen Diagnosestellung hat die Internationale Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung im letzten Jahr Rechnung getragen, indem sie einen Score zur DIG-Diagnose vorschlug. Hier wird unterschieden zwischen der offenen (overt) DIG und der non-overt DIG.

Offene DIG versucht klinisch akute Verbrauchskoagulopathien zu beschreiben und zu erfassen; die non-overt DIG zielt auf klinisch weniger dramatische Geschehen und chronische Zustände.

Für die Beurteilung des Schweregrades der DIG sind die Erfassung des Verlaufs der Globalparameter sowie der Nachweis eines Inhibitormangels (AT III, ggf. Protein C) bzw. der Gerinnungsaktivierung (z. B. Thrombin-Antithrombin Komplexe) sinnvoll.

Eine offene DIG (overt DIC) ist anzunehmen bei mindestens fünf

TABELLE 2: PUNKTEBEWERTUNG FÜR DIG-SCORE	
<b>Thrombozyten:</b>	
>100.000/µl	0 Punkte
<100.000/µl	1 Punkt
<50.000/µl	2 Punkte
<b>Nachweis der Thrombinaktivität</b> (z. B. lösliche Fibrinmonomere/ Fibrinspaltprodukte):	
kein Anstieg:	0 Punkte
moderater Anstieg:	2 Punkte
starker Anstieg:	3 Punkte
<b>Verlängerte Prothrombinzeit (Quick):</b>	
<3 sec.	0 Punkte
<3 sec. aber < 6 sec.	1 Punkt
> 6 sec.	2 Punkte
<b>Fibrinogen:</b>	
> 1.0 g/l	0 Punkte
< 1.0 g/l	1 Punkt

Punkten (Tabelle 2). Hier wird die tägliche Kontrolle empfohlen. Bei unter fünf Punkten wird eine Kontrolle in 1-2 Tagen empfohlen.

Ob sich dieser Score, der bisher nur eine theoretische Überlegung ist, durchsetzen wird, muss nach seiner Evaluation in klinischen Studien entschieden werden.

Prof. Dr. med. H. Ostermann, München

TABELLE 1: LABORDIAGNOSTIK DER DIG				
Ereignis	Parameter	Diagnoserelevanz	Prognosefaktor	Praktikabilität
Zelluläre Aktivierung (Leukozyten, Monozyten, Endothel, Thrombozyten)	Thrombomodulin, Thrombozytopenie	+ ++	++ +	+ +++
Expression von Tissue-factor	evtl. Faktor VIIa-Abfall	?	++	-
Generierung von Thrombin	F1+2 TAT	+ +	? ?	- -
Inhibitorverbrauch	Antithrombin Protein C	++ ++	+++ ++	+++ ++
Generierung von Fibrin	Fibrinmonomere	+++	+++	+++
Fibrino(gen)olyse	D-Dimer FSP	++ +	? ?	+++ ++

**Antithrombin und Aktiviertem Protein C kommen große Bedeutung in der Behandlung der Sepsis und DIG zu. Zentrale therapeutische Angriffspunkte sind die inflammatorischen Prozesse und die Gerinnungsaktivierung.**

### KyberSept (AT III)

In der randomisierten placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 2.300 Patienten mit schwerer Sepsis wurde AT III über vier Tage hochdosiert (30.000 IE) appliziert. Primärer Endpunkt war die Reduktion der 28-Tage-Letalität. Hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen AT III und Placebo. Eine vor Beginn der Studie definierte Subgruppenanalyse (Patienten mit einem mittleren Schweregrad der Sepsis, die nicht mit Heparin behandelt wurden) zeigte allerdings einen signifikanten Vorteil für AT III. Dies deutet auf einen Effekt von AT III in der Sepsis hin. Die KyberSept Studie war allerdings aufgrund ihres Designs nicht in der Lage, diesen Vorteil zu zeigen. Die Ergebnisse legen darüber hinaus nahe, auch in der bewährten Therapie der DIG AT III nicht mit Heparin zu kombinieren.

### PROWESS (rAPC)

In dieser Studie („Phase III Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis“) wurde die Wirksamkeit von rekombinantem humanem Aktiviertem Protein C (Drotrecogin  $\alpha$ ) untersucht. Der Endpunkt der Studie war ebenfalls die Mortalität. Das Ergebnis zeigte schon in Interims-Analysen eine Reduktion der Mortalitätsrate. Nach Einschluss von etwa

# Fortschritt im Kampf gegen die Sepsis?

1.700 Patienten konnte die Studie mit einer relativen Reduktion von 18 % vorzeitig beendet werden.

### Warum das unterschiedliche Ergebnis?

Ein aktueller Kommentar von Vera DePalo und Mitarbeitern<sup>1</sup> (Washington, DC, 2001) zeigt verschiedene Aspekte auf, die das unterschiedliche Ergebnis erklären könnten. Hier seien nur einige beispielhaft erwähnt:

- Die Einschlusskriterien beider Studien waren verschieden (z. B. war die Zahl der postoperativen Patienten bei KyberSept höher).
- Die Definition Hämorrhagie war bei KyberSept strenger.
- Die Mortalität der Placebo-Gruppen unterschied sich deutlich.
- Der Anteil der prähospitalisierten Patienten differierte klar.
- Das Zeitfenster für den Einschluss der Patienten hinsichtlich Ausprägung von Sepsiskriterien und Eintritt des Versagens eines oder mehrerer Organsysteme war in beiden Studien verschieden. Dies deutet auf unterschiedliche Sepsis-Phasen und -Schweregrade der eingeschlossenen Patienten hin.
- Heparin verhindert die Anlagerung von AT III an der Endothelmembran. Diese Interaktion kommt bei

PROWESS nicht zum Tragen. Das kann die nicht signifikanten Ergebnisse bei den Patienten mit Heparin in der KyberSept-Studie erklären sowie die günstigen in der Subgruppe ohne Heparin.

➤ Die Dosierung von rekombinantem humanem Aktiviertem Protein C wurde gewichtsabhängig gewählt, AT III hingegen einheitlich verabreicht.

Die Autoren erachten weitere Studien zum besseren Verständnis der Unterschiede zwischen AT III und Aktiviertem Protein C als sinnvoll. Sie halten ein besseres Outcome bei AT III-Gabe für möglich, wenn eine begleitende Heparin-Gabe vermieden und die AT III-Dosierung gewichtsabhängig gewählt wird. pk

*In der nächsten Ausgabe des „Gerinnungsforum“ werden die Ergebnisse der beiden Studien und ihre Bedeutung für den klinischen Alltag diskutiert.*

1: DePalo V, Kessler C, Opal SM: Success or Failure in Phase III Sepsis Trials: Comparison between the Drotrecogin Alfa (Activated) and Antithrombin III Clinical Trials. *Advances in Sepsis 2001*; 1: 114-24

## Impressum

### Schriftleitung:

Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht  
Prof. Dr. med. Helmut Ostermann

### Herausgeber und verantwortlicher Redakteur:

Dr. med. Peter Kohler (pk)

### Verlag:

Medi Didac GmbH  
Friedrich-Wilhelm-Straße 160  
56077 Koblenz  
Tel. (0261) 9730700  
Fax (0261) 9730702

### Redaktion:

Rotraut Flörkemeier  
Dr. rer. nat. Benedikta Langenfeld-Oster (bl-o)

### Gestaltung:

Q, Wiesbaden

### Druck:

Steffgen Rollendruck GmbH, Koblenz

Ein Projekt der Aventis Behring GmbH