

# GerinnungsForum

## Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Ihre Rückmeldungen über die Feedback-Karte haben uns sehr gefreut. Dies nicht nur wegen der offenkundigen Akzeptanz des Gerinnungsforums, sondern wegen der thematischen Anregungen Ihrerseits.

Einen Teil davon haben wir in dieser Ausgabe berücksichtigt. So fragten viele Kollegen nach dem Zusammenhang zwischen Gerinnung und Sepsis: Therapiekonzepte, DIG bei Sepsis sowie Gabe von AT III oder aktiviertem Protein C.

Aber auch Fragen, z.B. solche nach seltenen Gerinnungsstörungen, warten noch auf eine Antwort. Wir werden sie auch in Zukunft aufgreifen.

Senden Sie uns weiterhin Ihre Anregungen und die Themen, die Sie interessieren. Ebenso ist uns Ihre Kritik willkommen. Damit kommen wir unserem Ziel so nah wie möglich: Gerinnungsprobleme praxisnah transparent zu machen.

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

## Inhalt

**Der aktuelle Fall**  
Septischer Schock  
nach Immunsuppression ..... 1

**Zum aktuellen Fall**  
„SIRS“, Sepsis  
und septischer Schock ..... 3

**Expertenforum**  
Septische Gerinnungsstörungen ..... 6

**FAQ – häufig gestellte Fragen**  
Heparin bei Sepsis und SIRS? ..... 8

## Der aktuelle Fall

# Septischer Schock nach Immunsuppression

**Ein 54-jähriger Patient wurde im März 2002 mit Gewichtsverlust und Leistungsschwäche aufgenommen. Die ausgedehnte Diagnostik ergab multiple Lebermetastasen. Die Histologie war vereinbar mit einem soliden undifferenzierten, nicht kleinzelligen Karzinom. Ein Primärtumor konnte nicht gefunden werden. Da das  $\beta$ HCG mit 72 mU/ml deutlich erhöht war, gingen wir von Metastasen eines Keimzelltumors aus.**

Die Labordiagnostik der Leber zeigte zu diesem Zeitpunkt eine deutliche Cholestase (alkalische Phosphatase 1.000 U/l,  $\gamma$ GT 312 U/l), die Syntheseleistung war jedoch nicht wesentlich eingeschränkt (PCHE 1680 U/l, Quick 75 %, PTT 42 s).

## Reaktion auf Chemotherapie

Der Patient wurde mit einer Chemotherapie (Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid) behandelt. Der erste Kurs wurde gut vertragen. Der Patient zeigte leichte Zeichen einer ifosfamidbedingten Neurotoxizität, es kam im Verlauf zu einer Zytopenie von minimal 110/ $\mu$ l. Am Tag des Leukozyten nadirs (Tiefstpunkt der Leukozytenzahl) trat neutropenisches Fie-

ber auf, das aber nach oraler Antibiotikatherapie und dem zwei Tage später erfolgenden Anstieg der Leukozyten rasch sistierte. Vom 12.4. bis zum 16.4.02 wurde die Chemotherapie planmäßig fortgesetzt. Da sich an Tag 4 erneut der V.a. eine Ifosfamidtoxizität ergab, wurde die letzte Dosis nicht gegeben. Ein weiterer Chemotherapiezyklus war für den 2.5.02 geplant.

## Wiederaufnahme

Am 20.4.02 wurde der Patient mit Fieber und Schwäche außerplanmäßig aufgenommen. Bei der körperlichen Untersuchung wurden bis auf beidseitige basale pulmonale Rasselgeräusche und eine Somnolenz keine Pathologika erhoben. Der Patient war allerdings tachykard mit 113/min und hypoton (90/60 mmHg). Im Röntgen-Thorax zeigten sich keine Hinweise auf ein Infiltrat. Die Laborkonstellation A zu diesem Zeitpunkt ist aus der Tabelle 1 zu ersehen.

Die Kontrolle am nächsten Morgen zeigte neben einer Abnahme der Thrombozyten auf 82.000/ $\mu$ l (Chemotherapieeffekt) auch einen Anstieg des CRP auf 13 mg/dl

TABELLE 1: LABORVERLAUF VOM ZEITPUNKT A BIS C

Laborkonstellation Zeitpunkt A	Laborkonstellation Zeitpunkt B	Laborkonstellation Zeitpunkt C
Leukozyten 80/ $\mu$ l Thrombozyten 128.000/ $\mu$ l Hämoglobin 7,3 g/dl Kreatinin 1,8 mg/dl CRP 6,2 mg/dl Quick 80 % aPTT 38 s Antithrombin 73 %	Laktat 16,2 mmol/l (Normwert 2,4 mmol/l) Kreatinin 3,8 mg/dl Quick 37 % aPTT 68 s Antithrombin 47 % Fibrinogen 542 mg/dl Thrombozyten 23.000/ $\mu$ l D-Dimer 9 $\mu$ g/ml Interleukin-6 176.000 pg/ml	Laktat 19,4 mmol/l (Normwert 2,4 mmol/l) Kreatinin 4,8 mg/dl Quick 28 % aPTT 65 s Antithrombin 60 % Fibrinogen 365 mg/dl Thrombozyten 60.000/ $\mu$ l

sowie einen Abfall des Quickwertes auf 70 % und eine PTT-Verlängerung auf 49 s.

### Reanimation

Im Verlauf der nächsten 24 Stunden verschlechterte sich die klinische Situation rasch. Am 22.4.02 wurde der Patient um 18.00 Uhr komatös (Blutdruck 80/40 mmHg) vom Pflegepersonal aufgefunden. Das Reanimationsteam intubierte den Patienten. Nach Kardiokompression und Gabe von Suprarenin konnte der Patient erfolgreich reanimiert und auf die Intensivstation verlegt werden.

### Verlegung auf die Intensivstation

Bei Aufnahme war der Patient im Schock (Blutdruck 100 mmHg systolisch bei laufendem Suprareninperfusor mit 10 mg/Stunde). Die Laborkonstellation B zu diesem Zeitpunkt zeigt die Tabelle 1.

Diese Konstellation wurde als ein **septischer Schock mit ausgeprägter Verbrauchskoagulopathie** gedeutet.

Die maschinelle Beatmung war unproblematisch. Der Patient blieb katecholaminpflichtig. Die mit dem Swan-Ganz-Katheter er-

hobenen Parameter zeigten eine Erniedrigung des peripheren Systemwiderstands bei einem Herzzeitvolumen von 8 l/min, einem PCWP von 0 mmHg und einem ZVD von 1 mmHg. Es bestand ein akutes Nierenversagen.

### Therapie der DIG

Eine Therapie der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG) wurde eingeleitet durch die Gabe von drei Transfusions-Einheiten frisch gefrorenen Plasmas (FFP) sowie 2.000 Einheiten AT III. Eine Stimulation der Leukozyten wurde mit 480  $\mu$ g G-CSF pro Tag durchgeführt.

Am Morgen des 23. 4. 02 zeigte sich die Laborkonstellation C (Tabelle 1).

### Therapierefraktärer septischer Schock

Die Kreislaufsituation war durch einen rapide ansteigenden Katecholaminbedarf gekennzeichnet. Trotz breiter antibiotischer Therapie mit Meropenem, Ciprofloxacin und Fluconazol, durch die der später nachgewiesene gramnegative Keim auch abgedeckt wurde, verstarb der Patient schließlich am Mittag des 23. 4. 02 im therapierefraktären

septischen Schock. Die kurz vor dem Tode untersuchten Laborwerte zeigten einen weiteren Abfall des Quickwertes auf 21 %, das Laktat war auf 23,2 mmol/l angestiegen.

### Fazit

Zusammenfassend handelt es sich um einen Patienten, der in einer ausgeprägten, chemotherapieinduzierten Immunsuppression einen septischen Schock durch gramnegative Bakterien erlitt. Die klinische Symptomatik wurde angeführt durch ein Kreislaufversagen und ein akutes Nierenversagen. Das Gerinnungssystem wies die Zeichen einer offenen Verbrauchskoagulopathie auf. Waren bei Aufnahme des Patienten am 20.4.02 noch normale Globalparameter zu konstatieren, wurden bei Reanimation bereits stark erniedrigte Globalparameter Quick und aPTT sowie ein sehr niedriges Antithrombin und eine ausgeprägt erhöhte Konzentration des D-Dimer gefunden.

Auch das Fibrinogen lag zwar noch im Normbereich. Allerdings kann festgestellt werden, dass eine Abnahme des Fibrinogens auch innerhalb des Normbereichs (hier von 604 mg/dl auf 542 mg/dl)

in dieser akute Phase-Reaktion, die eigentlich zu einem Anstieg des Fibrinogens führen müsste, verdächtig auf das Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie ist. Nach den Kriterien des Subkomitees „Disseminierte intravasale Gerinnung der International Society of Thrombosis and Hemostasis“ lag eine offene Verbrauchskoagulopathie (overt DIC) vor.

### DIG und FFP?

Retrospektiv war die Therapie der Verbrauchskoagulopathie mit der Gabe von lediglich drei Transfusions-Einheiten FFP und der Gabe von 2.000 Einheiten AT III nicht ausreichend. Bei einem Ausgangsquickwert von 37 % nach Reanimation kann durch Gabe von 3 FFP lediglich ein Anstieg des Quickwertes um ca. 10–15 %

erwartet werden. In der Tat lag der Quickwert nach der Gabe der FFP sogar nur bei 33 %, so dass eine weiter aktive DIG sicher angenommen werden muss.

Auch beim Antithrombin war durch die Gabe von 2.000 Einheiten lediglich ein geringer Anstieg auf 60 % zu finden. Ein Anheben in den Normbereich (ca. 80–100 %) wäre anzustreben.

Die Therapie einer Verbrauchskoagulopathie mit FFP sollte darauf zielen, das hämostatische Potenzial wieder herzustellen. Dazu wäre die Gabe einer Menge von 10–15 ml FFP/kg Körpergewicht notwendig gewesen, d. h. bei einem Gewicht von 94 kg ca. 1.200 ml, also 6 Einheiten FFP. Da durch die Gabe von AT III die Dauer der DIG abgekürzt wird,

sollten Spiegel im Normbereich erreicht werden. Auch eine im Verlauf erfolgende weitere Substitution wäre angezeigt gewesen. Allerdings hat die rasche Verschlechterung der Kreislaufparameter einem solchen Vorgehen entgegen gestanden.

Klinisches Korrelat der anlaufenden Verbrauchskoagulopathie könnten die früh festgestellte Einschränkung der Nierenfunktion und die Somnolenz des Patienten gewesen sein. Dabei könnte die Bildung von Mikrothromben zu einer Funktionseinschränkung geführt haben. Ob der frühzeitige Einsatz von AT III zur Korrektur der DIG oder gar der Einsatz von aPC bei bestehender Sepsis dem Patienten geholfen hätte, muss offen bleiben.

Prof. Dr. med. H. Ostermann, München

## „SIRS“, Sepsis und septischer Schock

### Auswirkungen auf die Gerinnung

**Die verschiedenen Schockformen (hypovolämisch, kardial, anaphylaktisch, neurogen oder septisch) haben eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke. Aus einem Missverhältnis von O<sub>2</sub>-Angebot und -verbrauch resultiert eine Gewebs-**

**hypoxidose. Die Folge ist die Aktivierung unterschiedlicher Mediatorsysteme.**

**Hier sollen die wesentlichsten Auswirkungen des septischen Schocks auf das Gerinnungssystem betrachtet werden.**

Nach den führenden klinischen Symptomen wird zwischen „SIRS“ (Systemic Inflammatory Response Syndrome), „Sepsis“, „schwerer Sepsis“ und „septischem Schock“ unterschieden (ADAMS H. A. et al. 2001).

### „SIRS“

Infektiöse Erreger – aber auch nicht-infektiöse Noxen (z. B. Polytrauma) – können eine systemische Entzündungsreaktion (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) hervorrufen. Sie wird durch das Vorhandensein mindestens zweier Kriterien in Tabelle 2 charakterisiert.

### Sepsis und schwere Sepsis

Die Diagnose „Sepsis“ wird gestellt, wenn zu den Kriterien von

TABELLE 2: KLINISCHE SYMPTOME UND BEFUNDE BEI „SIRS“

Körpertemperatur über 38 °C oder unter 36 °C

Herzfrequenz über 90 Schläge/Minute

Atemfrequenz über 20 Atemzüge/Minute bzw. PaCO<sub>2</sub> unter 32 mmHg

Leukozytenzahl > 12.000/ml oder < 4.000/ml (oder mehr als 10 % unreife Formen)

SIRS noch ein positiver Erregernachweis (oder der klinische Hinweis auf eine Infektion) hinzu kommt. Der Schweregrad orientiert sich am Ausmaß der begleitenden Einschränkung der Organfunktion. So ist die „schwere Sepsis“ mit mindestens einer Organdysfunktion verbunden (z. B. Hypoxämie, Oligurie, akute Störungen der Vigilanz) sowie mit Laktatazidose, Hypotension und Gerinnungsstörungen.

### Septischer Schock

Der septische Schock ist gekennzeichnet durch eine Hypotension, die mit angemessener Volumensubstitution allein nicht beherrschbar ist. Hier wird die Applikation positiv inotroper und vasoaktiver Substanzen unter erweitertem hämodynamischen Monitoring erforderlich. Kann dieser Zustand nicht erfolgreich therapiert werden, kommt es zum Multiorganversagen (MOF) mit letalem Ausgang.

### Pathogenese

Auslöser einer Sepsis sind Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze). Sie aktivieren zelluläre Systeme und rufen zunächst eine lokale Entzündungsreaktion hervor. Mit dieser proinflammatorischen Antwort geht gleichzeitig eine antiinflammatorische Reaktion einher. So soll das Problem lokal begrenzt werden. Gerät die Situation aus dem Gleichgewicht und überwiegt die proinflammatorische Komponente, kommt es zum Übertritt von entzündungsfördernden Mediatoren in den systemischen Kreislauf. Proinflammatorische Zytokine wie  $\text{TNF}\alpha$ , Interleukin 6 (IL6) und IL8

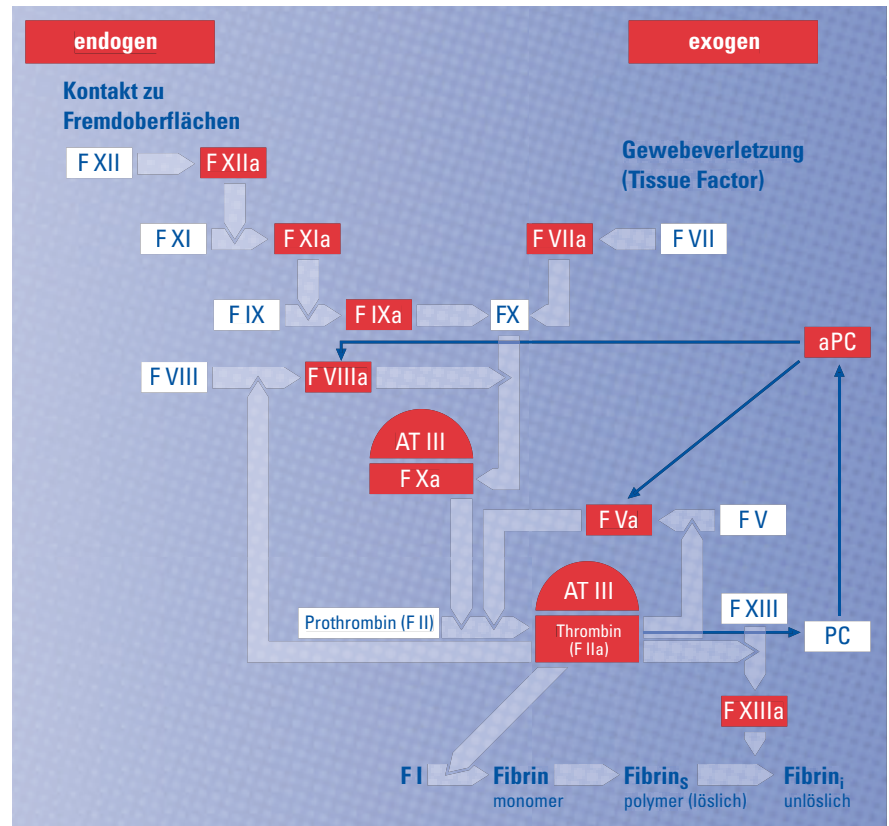


Abb. 1: Thrombin und AT III in der Gerinnungskaskade

überwiegen nun gegenüber antiinflammatorisch wirkenden Interleukinen wie IL10 und IL4.

### Gerinnung und Sepsis

Das Gerinnungssystem gehört – neben dem Komplementsystem und dem Kallikrein-Kinin-System – zur humoralen Ebene der Mediatorsysteme. Es wird bei Sepsis stimuliert:

- Die Gerinnung wird durch die Komplexbildung von Gewebefaktor (Tissue Factor, TF) und Faktor VIIa initiiert.
- Dies führt u. a. zur Aktivierung von Faktor X zu Xa und von Prothrombin zu Thrombin.
- Thrombin aktiviert Faktor XIII zu XIIIa sowie die Faktoren VIII zu VIIIa und V zu Va.
- Thrombin hat eine proinflammatorische Potenz: Es wirkt

chemotaktisch auf Monozyten, fördert die Freisetzung von Prostacyclin aus den Endothelzellen und vermittelt die Adhärenz von Neutrophilen an der Gefäßwand.

- Thrombin spricht bei der Pathogenese der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG) eine zentrale Rolle.

Thrombin hat also eine Schlüsselstellung (Abbildung 1). Antikoagulatorische Substanzen wie Antithrombin (AT III) modulieren und regulieren das System. Das Protein C- und -S-System hemmt die Kofaktoren.

### Interaktionen

Endothelzellen und Monozyten tragen Rezeptoren, die durch Gerinnungsfaktoren wie Faktor VIIa, Xa und Thrombin aktiviert werden. Folge ist eine Stimulation der zellu-



lären Entzündungsreaktion. Zusätzlich wird die Gerinnungskaskade durch die Expressierung von TF aus aktivierten Endothelzellen und Monozyten weiter angestoßen. Besonders ausgeprägt ist die Aktivierung dieser zellulären Systeme und gerinnungsaktiven Substanzen bei Freisetzung von Endotoxin gramnegativer Erreger.

Die enge Beziehung zwischen Gerinnung und Entzündung wird deutlich durch:

- Aktivierung der Gerinnung, vorrangig durch Freisetzung von Gewebefaktor,
- Verbrauch natürlicher Gerinnungsinhibitoren (AT III, Protein C und S),
- Dysregulation der Fibrinolyse (Anstieg der Konzentration von Plasminogeninhibitor Typ 1).

Zudem aktiviert Faktor VIIa in vitro Monozyten. Er bindet an den TF auf den Monozyten. Die Folge: Es kommt zur Bildung von O<sub>2</sub>-Radikalen und zur Expression von Adhäsionsmolekülen.

### AT III-Spiegel als Indikator?

Bei Patienten mit Sepsis ist AT III deutlich erniedrigt. Dies kann Folge des Verbrauchs sein (Kom-

plexbildung mit Thrombin), aber auch einer verminderten Syntheseleistung in der Leber. Ebenso ist ein vermehrter Abbau durch Elastase denkbar. Als Ergebnis können hohe Konzentrationen von Thrombin-Antithrombinkomplex (TAT) gemessen werden. Erniedrigte AT III-Spiegel sind bei septischen Patienten Indikatoren für eine ungünstige Prognose (FOURRIER 1992, OSTERMANN 2001).

### AT III bei Sepsis

Die Bedeutung normaler AT III-Spiegel wird durch folgende Mechanismen klar (Abb. 2):

- Durch AT III wird die häufig mit Sepsis verbundene DIG vermindert.
- Die Aktivierung von zellulären Systemen wie Monozyten und Endothelien wird ebenfalls reduziert.
- Durch Bindung an der Endotheloberfläche über Heparin-ähnliche Moleküle (so genannte Glykosaminoglykane) hat AT III antiinflammatorische Potenz. Diese Bindung bewirkt die Freisetzung von Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) aus dem Endothel. PGI<sub>2</sub> unterdrückt die Synthese von TNF $\alpha$  in den Monozyten. So wird die Frei-

setzung von O<sub>2</sub>-Radikalen und lysosomalen Proteasen reduziert.

- Daneben kommt es zur Vasodilatation und Hemmung der Thrombozytenaggregation.
- AT III wirkt der Adhäsion von Leukozyten in der pulmonalen Strombahn entgegen und somit dort der vaskulären Permeabilitäts-erhöhung.

### Fazit

Die Entzündung aktiviert also die Gerinnung und diese unterhält die Entzündung. Ist dieser circulus vitiosus einmal in Gang gekommen, läuft ein sich selbst unterhaltender Prozess ab, der äußerst schwer zu durchbrechen ist. Eine DIG kann zum thrombotischen Verschluss von Kapillaren und zur Störung der Mikrozirkulation führen. Zusammen mit weiteren, durch Entzündungsmediatoren ausgelösten Effekten kommt es zur Gewebshypoxidose. Sepsispatienten mit DIG haben eine wesentlich höhere Letalität als solche ohne DIG.

Doch bieten sich einige therapeutische Ansätze, diesen Teufelskreis nicht in Gang kommen zu lassen bzw. zu durchbrechen (Seiten 6/7).

pk

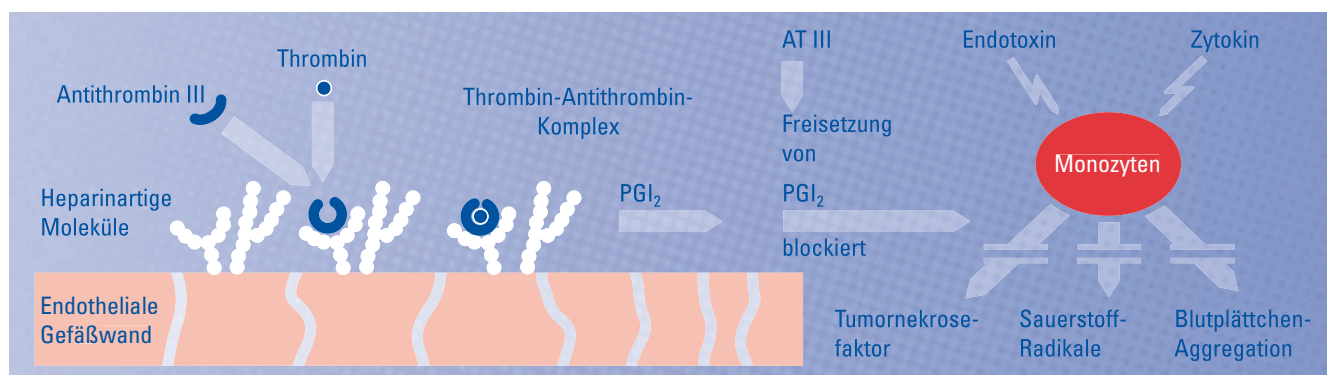


Abb. 2: Interaktion zwischen AT III und Heparin-ähnlichen Molekülen am Endothel, Freisetzung und AT III-induzierte antiinflammatorische Wirkung von PGI<sub>2</sub>

# Septische Gerinnungsstörungen

## Rationale einer Therapie

**Unterschiedliche Phasen der Gerinnungsstörung bei Sepsispatienten können einigermäßen genau erfasst werden. Wiederholte Bestimmungen von Spaltprodukten, Gerinnungskomplexen, ein Abfall der Thrombozyten und die Messung von globalen Gerinnungsparametern erlauben, den Verlauf zu erkennen. Mit einem Eingriff in das Gerinnungssystem wird die Hoffnung auf eine ursächliche Therapie und die Vermeidung der gefürchteten Folgeschäden verbunden.**

Wegen des multifaktoriellen Geschehens bei SIRS/Sepsis kann unikausales Denken als therapeutisches Konzept keine Gültigkeit haben. Der isolierte Einsatz einzelner Maßnahmen oder Pharmaka in diesem komplexen Prozess kann keine oder sogar unvorhersehbare Auswirkungen haben.

### Basistherapie

Oberste Prämisse ist, dem möglichen Schaden und dem Eintritt von Folgestörungen so schnell wie möglich präventiv entgegenzutreten. Dabei steht an erster Stelle die frühzeitige Erkennung und Behandlung der Grundkrankheit als Ursache für die systemisch inflammatorische Reaktion. Ein exaktes Monitoring der Makro- und Mikrohämodynamik ist Voraussetzung für die Aufrechterhaltung einer adäquaten Perfusion und Gewebsoxygenierung.

Die Verlangsamung der Blutströmungsgeschwindigkeit, die mediatorbedingte Ausschaltung von Teilkreisläufen und ein intravasaler Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (DIG) müssen verhindert werden.

### Volumensubstitution

An erster Stelle steht daher eine adäquate Volumensubstitution. Für die Bevorzugung eines bestimmten Volumenersatzmittels gibt es im Sinne der eingetretenen pathophysiologischen Veränderung keine Rationale. Entscheidend ist die ausreichende Menge. Hierbei bieten – obwohl immer wieder diskutiert – kolloidale Volumenersatzmittel Vorteile.

### Vasoaktive Substanzen

An zweiter Stelle steht die Sicherstellung eines ausreichenden Perfusionsdruckes. Hierzu ist in den schweren Stadien der Sepsis und des septischen Schocks der Einsatz von Katecholaminen unabdingbar. Sonst wird die Maldistribution des Blutflusses durch unzureichende Perfusionsdrücke weiter verstärkt.

### Mediatoren/Mediatorinhibitoren?

Kausale Eingriffe in die Mediator-kaskaden haben außer experimentellen Nachweisen keinerlei Veränderungen im Outcome gezeigt. Dies bedeutet nicht, dass

der pathophysiologische Hintergrund und die Rationale für den Einsatz von Mediatoren oder Mediatorinhibitoren falsch wären. Es spiegelt jedoch wider, dass der Eingriff an einer bestimmten Stelle in einem multifaktoriellen System nicht unbedingt das Gesamtergebnis verändert. Das Outcome wird durch das Drehen einer einzelnen „Stellschraube“ nicht zwangsläufig beeinflusst.

### Therapie von Gerinnungsstörungen und DIG

Die spezifische Beeinflussung von Gerinnungsstörungen wie Mikrothrombosierung, Blutung oder Fibrinolyse ist prinzipiell möglich. Die Therapie von Gerinnungsstörungen ist keine kausale, sondern eine Maßnahme zur Korrektur des entgleisten Gerinnungssystems. Zu beachten ist dabei: Ein Einsatz von Frischplasma kann allenfalls die einzelnen Wirkspiegel anheben, aber nicht ursächlich eine Beseitigung des Ungleichgewichts bewirken. Der Einsatz von gefrorenem Frischplasma dient der generellen Anhebung von Gerinnungsfaktoren, aber nicht der gezielten Beeinflussung der Gerinnungsstörung DIG.

### Beeinflussung der DIG durch AT III

Pathophysiologisch verständlich ist der Therapieansatz mit AT III als Thrombin-Inhibitor. Auf die Schlüsselstellung von Thrombin als proinflammatorischer und für die Pathogenese der DIG entscheidender Faktor wurde hingewiesen (Seite 4/5).

Unbestritten bleibt in allen Studien, dass ein zu niedriger AT III-Spiegel negative Auswirkungen einer Koagulopathie im Rahmen

## DIE RATIONALE DER THERAPIE

Herdsuche und Herdsanierung

Kausale und Antibiotika-Therapie

Adäquate Volumensubstitution und Restitution der Makro- und Mikrohämodynamik auch mit Katecholamineinsatz

Keine Kontraindikation für niedrig dosiertes Heparin unter entsprechendem Monitoring

AT III-Substitution zur Aufrechterhaltung von 80 % Aktivität

Versuch der Therapie mit aktiviertem Protein C bei Patienten mit konservativer infektiöser Grunderkrankung und unter Beachtung eines entsprechenden Blutungsrisikos

der Infektion verstärkt. Eine minimale AT III-Konzentration von 80 % ist daher zu jedem Zeitpunkt der Behandlung durch Substitution aufrecht zu erhalten. Bei einer Substitution mit AT III wurde eine Verkürzung der Dauer einer DIG gegenüber Placebo nachgewiesen.

**AT III zur Entzündungsblockade**

Nimmt man das Outcome als Kriterium für die Rationale einer Therapie, muss gesagt werden: Neben viel versprechenden experimentellen und kleineren klinischen Studien ist der Nachweis bisher nicht gelungen, durch gezielten AT III-Einsatz die Mortalität bei schwerer Sepsis und im septischen Schock zu senken (WARREN L.B. 2001).

Auch der Einsatz hoher Dosen AT III bis hin zu einer Aktivität von 180 %

und mehr ist pathophysiologisch nachvollziehbar. Derzeitiger Stand ist: Eine übernormal erhöhte Konzentration von AT III hat zwar in dem bisher untersuchten Studienansatz keine positiven Effekte hinsichtlich der Mortalität gezeigt, andererseits ist das Outcome und die Lebensqualität der überlebenden Patienten signifikant besser. Der nicht nachweisbare Einfluss auf die Mortalität mag einerseits an der inhomogenen Patientenpopulation und der begleitenden Heparinabgabe liegen. Zum anderen kann der Grund sein, dass die Aufrechterhaltung einer derartig hohen Dosierung nicht über einen längeren Zeitraum garantiert werden konnte.

**Aktiviertes Protein C**

Einen interessanten Therapieansatz stellt die Anwendung von rekombinantem aktiviertem Protein C im Rahmen der schweren Sepsis dar. In einer randomisierten Studie an 1.690 Patienten (GORDON R.B. 2001) konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von aktiviertem Protein C die Mortalität durch eine absolute Reduktion des Risikos um 6,1 % im Rahmen der schweren Sepsis gesenkt wurde.

**Risiko?**

Dies ist zwar ein primär ermutigendes Ergebnis, muss aber vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass hauptsächlich Patienten mit pneumonischen Grunderkrankungen in die Behandlung eingeschlossen waren. Dies ergibt zwar eine höhere Homogenität. Vor dem Hintergrund eines festgestellten erhöhten Risikos ernsthafter Blutungsneigungen jedoch bedeutet dies ein gro-

ßes Problem bei der Behandlung einer Sepsis im Rahmen von Operationen, Geburt und Polytrauma. Weitere Ergebnisse, vor allen Dingen bezüglich der Risikoabschätzung bei spezifischen Risikopatienten (Gefahr der zerebralen Blutung), müssen noch erhoben werden.

**Heparin und Thrombozytenersatz**

Derzeitiger Stand der Erkenntnis ist: Eine Heparintherapie ist vor allen Dingen bei Patienten mit erhöhter Blutungsgefahr (z.B. Thrombozytopenie) nicht indiziert.

Keine Kontraindikationen bestehen für niedrig dosiertes Heparin unter entsprechendem Monitoring und u.U. in der Frühphase der Sepsis. Allerdings ist hierzu ebenfalls eine adäquate AT III-Substitution notwendig.

Eine Thrombozytensubstitution, die in den Phasen nach akutem Thrombozytenverbrauch notwendig werden kann, sollte unter entsprechendem Monitoring im Hinblick auf die Grunderkrankung des Patienten erst dann erfolgen, wenn kritische Thrombozytenwerte von 20.000 unterschritten werden. Allerdings muss hierzu die Gesamtgerinnungssituation und die Dynamik der Entwicklung sowie die Komorbidität des Patienten (z.B. Schädel-Hirn-Trauma) Berücksichtigung finden.

Eine adäquate, auf den Patienten abgestimmte intensivmedizinische Therapie mit Beatmung, kalkulierter Volumentherapie und ein intensivmedizinisches Monitoring sind letztendlich der Schlüssel zum Erfolg.

**Die Gabe von Heparin als adjuvante Therapie der Sepsis scheint eine etablierte Indikation darzustellen. Doch die Datenlage hierzu ist ausgesprochen schwach. Sie beweist nicht die Effektivität von Heparin in der Sepsis. Umso wichtiger ist die Frage: Wie verhält es sich mit einer Heparin-gabe bei gleichzeitiger Gabe von AT III oder aktiviertem Protein C bei Patienten mit Sepsis? Wenn keine Wirksamkeit für die Sepsis belegt ist: Muss nicht zumindest eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden?**

Heparine beeinflussen die Hämostase über unterschiedliche Mechanismen, vor allem beschleunigt Heparin die Inhibition aktivierter Gerinnungsfaktoren durch Antithrombin. Die Hemmung der Gerinnbarkeit des Blutes bedingt grundsätzlich eine erhöhte Rate an Blutungskomplikationen. Bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung muss daher im Einzelfall eine sorgfältige individuelle Risikoabwägung erfolgen – besonders dann, wenn die Indikation zur Heparintherapie lediglich die Thromboseprophylaxe ist. Neuere Daten aus Sepsisstudien geben mehr Aufschluss zur Frage „Heparin bei Sepsis?“.

### Heparin und AT III

In einer multinationalen Phase-III-Studie (KyberSept) wurde eine Reduktion der 28 Tage-Letalität bei Sepsispatienten erwartet, die über 4 Tage mit 30.000 I.E. AT III i.v. behandelt wurden. Der Hintergrund: Bei supraphysiologischen AT III-Spiegeln (150–200 % über Normalwert) ist der antiinflammatorische Effekt am ausgeprägtesten. In der Gesamtpopulation wurde jedoch kein signifikanter

# Heparin bei Sepsis und SIRS?

Überlebensvorteil deutlich. Das hing u. a. offenbar mit der gleichzeitigen Gabe von Heparin zusammen. Denn eine Subpopulation, die kein Heparin erhalten hatte, zeigte im Vergleich zur Placebogruppe eine geringere Letalität (37,8 % versus 43,6 %). Nach 90 Tagen war der Überlebensvorteil dieser Gruppe sogar signifikant. Bei den Patienten, die gleichzeitig mit Heparin behandelt wurden, traten vergleichsweise schwere Blutungen signifikant häufiger auf.

Die Erklärungen für diese Ergebnisse liegen wahrscheinlich in der komplexen Pathophysiologie des Wechselspiels zwischen AT III und Heparin. So verhindert die Gabe von Heparin einerseits offensichtlich die Bindung von AT III an zelluläre Rezeptoren, über die antiinflammatorische Eigenschaften des AT III vermittelt werden. Andererseits führt die Gabe von Heparin zusammen mit AT III in der Sepsis offenbar zu einer vermehrten Blutungsneigung – ein Effekt, der auch aus früheren Studien bekannt ist. Also sprechen die Experten die Empfehlung aus: Hochdosiertes AT III soll nicht mit Heparin kombiniert werden.

### Heparin und aktiviertes Protein C

In der multizentrischen PROWESS-Studie wurde die Wirksamkeit von aktiviertem Protein C (aPC) als ein Baustein der Sepsistherapie belegt. Das Sterblichkeitsrisiko konnte signifikant um 6 % gesenkt werden. Als Nebenwirkungen wur-

den deutlich mehr Blutungsereignisse beobachtet, wobei Patienten mit einer bekannten Blutungsneigung aus der Studie ausgeschlossen waren. Vermutlich wird auch beim Einsatz von aPC die heparinbedingte Blutungsneigung verstärkt. Also muss vor dem Einsatz von aPC individuell das erhöhte Risiko ernsthafter Blutungen beachtet werden.

Somit ist die Indikation für eine Heparintherapie bei Sepsis sowohl in Kombination mit AT III als auch mit aPC als schwierig anzusehen.

Es kann festgehalten werden:

- Die adjuvante Heparintherapie der Sepsis ist nicht sinnvoll,
- zur Thromboseprophylaxe ist Heparin grundsätzlich sinnvoll, allerdings ist der gleichzeitige Einsatz mit Antithrombin in supraphysiologischen Spiegeln und auch mit aPC kritisch zu sehen.

pk (Literatur beim Verfasser)

310784

## Impressum

**Schriftleitung:**  
Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht  
Prof. Dr. med. Helmut Ostermann

**Herausgeber und verantwortlicher Redakteur:**  
Dr. med. Peter Köhler (pk)

**Verlag:**  
Medi Didac GmbH, Friedrich-Wilhelm-Str. 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

ISSN 1619-747X

Herausgeber, Autoren und Verlag können keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben zur Medikation und den Dosierungen übernehmen. Der Leser muss sich in eigener Verantwortung, z.B. an Hand von Beipackzetteln und Herstellerunterlagen, kritisch informieren.