

Die gelben Hefte

GerinnungsForum

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ist bei Sepsis eine schwere und lebensbedrohliche Komplikation. Die Kasuistik zeigt, wie wichtig die Früherkennung und adäquate Therapie sind – auch, wenn der Kampf um die Erhaltung der Vitalfunktionen bei einem foudroyanten Verlauf die behandelnden Ärzte vollkommen in Anspruch nimmt ...

Unter „Zum aktuellen Fall“ lesen Sie Aktuelles zur DIC: über die Pathophysiologie, die Pathogenese, die Diagnose und Therapie. Gerade zum letzten Punkt gibt es neue Daten der KyberSept-Studie. Eine retrospektive Subgruppenanalyse lässt einen interessanten Schluss zu: Bei der Frage, ob Sepsis-Patienten von der Gabe von Antithrombin profitieren, muss zwischen Sepsis mit oder ohne DIC unterschieden werden. Doch lesen Sie selbst ...

Nutzen Sie unser CME-Angebot in Kooperation mit der Bayerischen Landesärztekammer: Unter www.gerinnungsforum.net können Sie CME-Punkte erwerben! Im Rahmen der bundesweiten Vereinheitlichung der Punktevergabe und der zunehmenden Relevanz für Kliniker denken wir: Die Möglichkeit, auch online Punkte zu erwerben, wird immer interessanter.

Dr. med. Peter Kohler
Facharzt für Anästhesiologie



Inhalt

Der aktuelle Fall

Foudroyante Sepsis mit DIC 1–3

Zum aktuellen Fall

Pathophysiologie der DIC 3–6

Kommentar

Neue Daten der KyberSept-Studie 6–8

Der aktuelle Fall

Foudroyante Sepsis mit DIC

Eine 32-jährige Patientin wird wegen des Rezidivs eines Morbus Hodgkin mit einer Hochdosis-Chemotherapie und nachfolgender autologer Knochenmarkstransplantation behandelt. Die myeloablative Hochdosistherapie mit den Substanzen Bleomycin, Etoposid, Cytosin-Arabinosid und Melphalan beginnt am 12.10.05. Da bei der Patientin periphere Stammzellen nicht zu gewinnen waren, erfolgt eine autologe Knochenmarkstransplantation am 20.10.05.

Die Patientin wies zum Zeitpunkt der Transplantation eine Leukozytenzahl von 20/µl auf. Die Thrombozyten betragen nach Substitution 23.000/µl.

Infektion mit Verbrauchskoagulopathie

Am Mittag, wenige Stunden vor der Transplantation, traten Temperaturen bis zu 38,6°C axillär auf. Es wurde umgehend eine Antibiotikatherapie mit Piperacillin-Tazobactam begonnen.

Zur **diagnostischen Sicherung der Infektion** wurden eine Computertomografie der Lunge und des Abdomens durchgeführt.

Das Thorax-CT zeigte disseminiert verteilte atypische Infiltrate mit deutlicher peribronchialer Zeichnungsvermehrung (Abb. 1).



Abb. 1: Computertomografie der Lunge

Im CT des Abdomens fand sich eine entzündliche Darmauftreibung mit vermehrter Kontrastmittelaufnahme im Sinne einer Panenteritis (Abb. 2).

Nach der autologen Knochenmarkstransplantation verschlechterte sich die Situation der Patientin weiter. Sie wurde Sauerstoffpflichtig.

Das **Labor** zeigte zum Zeitpunkt der Transplantation deutliche Zeichen einer **Verbrauchskoagulopathie**:

	19.10. 9:30 Uhr	20.10. 12:30 Uhr
Quick	> 100 %	52 %
aPTT	23 s	42 s
Antithrombin	115 %	46 %
D-Dimer	n. d.	2,2 µg/ml

Auffällig war: Das **CRP** (das am 20.10. noch bei 1,2 mg/dl gelegen hatte) war am Morgen des 21.10.05 schon auf 28,5 mg/dl angestiegen – als Ausdruck einer **imminenten Infektion**.

Die Patientin zeigte eine zunehmende respiratorische Insuffizienz. Sie wurde schließlich am Abend des 20.10. mit der Diagnose einer schweren Infektion auf die Intensivstation verlegt.

Auf der Intensivstation

Bei Aufnahme auf die Intensivstation war die Patientin noch ansprechbar. Die Sauerstoffsättigung betrug allerdings lediglich 88 % unter Insufflation von 15 l O₂.

Der Blutdruck war peripher kaum messbar, die Herzfrequenz betrug 180/min, die Körpertemperatur lag inzwischen bei 39,4°C. Unter der Verdachtsdiagnose eines **septi-**

schon Schocks wurde die Patientin intubiert und beatmet. Der Kreislauf konnte mittels Katecholamingabe zunächst stabilisiert werden.

Beginnende Schocksymptomatik

Bei der Anlage eines zentralvenösen Katheters und eines arteriellen Zugangs fiel eine **ausgeprägte Blutungsneigung** auf. Die **Gerinnungsdiagnostik** bei der Aufnahme auf die Intensivstation zeigte einen Quickwert von 50 %, die aPTT betrug 39 sec (Normalwert 26 bis 40 sec). **Der pH-Wert betrug bei Aufnahme 7,21.**

Der Bedarf an **vasoaktiven Substanzen** nahm stetig zu. Die anfängliche Gabe von Arterenol musste im weiteren Verlauf zur Aufrechterhaltung der Kreislaufverhältnisse durch Suprarenin ergänzt werden.

Im Rahmen der Sepsistherapie erhielt die Patientin **Hydrocortison** als Dauerinfusion in einer Dosis von 200 mg/24 h.

Neben der **Gabe von Volumen** in Form von HES 6 %, Elektrolytlösung und Glukose 5 % wurden 100 ml Hu-

manalbumin 20 % gegeben. In den ersten 6 Stunden war die Bilanz der Patientin mit 3.250 ml positiv.

Die klinische Situation

Die klinische Situation zeigte somit eine Volumen-refraktäre Hypotonie – wie für einen septischen Schock typisch. Die Laborkonstellation war nach Kriterien der ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis) vereinbar mit einer **offenen (overt) DIC** (disseminierten intravasalen Gerinnung).

Das Röntgenbild nach Aufnahme auf die Intensivstation zeigte eine beidseitige **atypische Pneumonie**. Die antibiotische Therapie mit Piperacillin-Tazobactam wurde um Ciprofloxacin ergänzt.

Die Bronchoskopie war makroskopisch weitgehend unauffällig. Es konnte nur sehr wenig Sekret abgesaugt werden. Eine bronchioloalveoläre Lavage des linken Unterlappens wurde durchgeführt. Die mikrobiologische Untersuchung des gewonnenen Materials erbrachte keinen Erregerbefund.

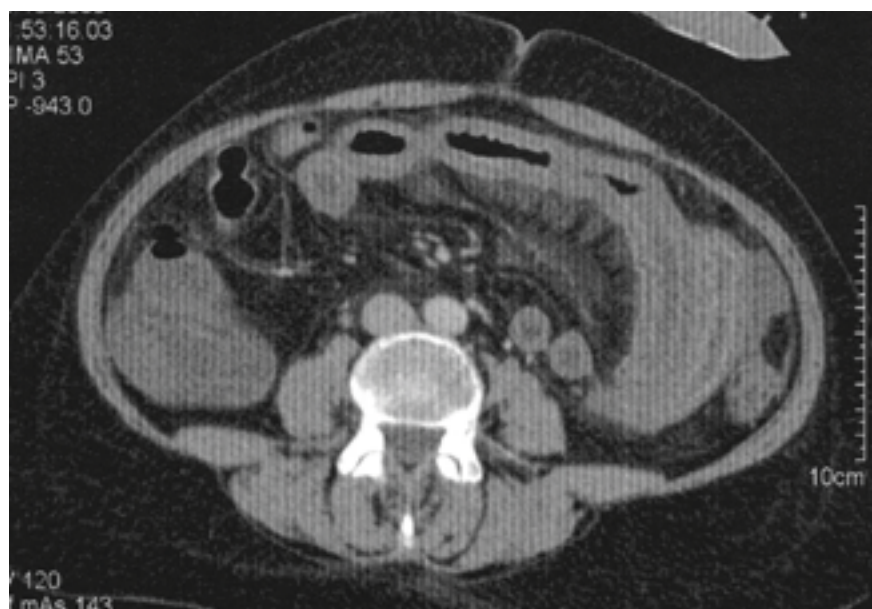


Abb. 2: Computertomografie des Abdomens

Die initial abgenommenen Blutkulturen jedoch ergaben am 21.10.05 den Befund eines Staphylokokkus epidermidis. Daraufhin wurde die Antibiotikatherapie um Vancomycin erweitert.

Im weiteren Verlauf wurde die Beatmungssituation immer schwieriger, der Katecholaminbedarf stieg weiter an, und die Temperaturen bis 40,7 °C bestanden weiter.

Erfolgreiche Reanimation

Am Nachmittag des 21.10.05 wurde die Patientin reanimationspflichtig. Trotz aller Bemühungen verstarb sie um 16 Uhr 45, nur 20 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation und nur 30 Stunden nach erstmaligem Auftreten von Fieber.

Kritische Bewertung

So muss festgestellt werden: Bei der Patientin waren nach der Laborkonstellation die Kriterien einer offenen DIC gegeben. Doch stand bei diesem foudroyanten Verlauf die Sicherung der Vitalparameter im Vordergrund.

Andererseits muss retrospektiv kritisch angemerkt werden, dass die DIC ohne Therapie blieb. Immerhin zeigte ja auch die **ausgeprägte Blutungsneigung** bei Anlage des Venenverweilkatheters das erschöpfte Gerinnungspotenzial der Patientin.

Weitere Bestimmungen von Antithrombin und Fibrinogen sind während der Nacht auf der Intensivstation nicht vorgenommen worden.

Eine Substitutionstherapie mit FFP bzw. gegebenenfalls Faktorenkonzentraten zur Wiederherstellung eines ausreichenden hämostaseologischen Potenzials wäre sicher sinnvoll gewesen.

Auch die Therapie mit einem Gerinnungsinhibitor wie Antithrombin III erscheint rückblickend als sinnvoll. Vielleicht hätte damit zumindest die Gerinnungssituation positiv beeinflusst werden können.

Ob angesichts des rapiden Verlaufs des septischen Schocks die Gesamtprognose durch eine Gerinnungstherapie hätte geändert werden können, erscheint dennoch sehr unwahrscheinlich.

Prof. Dr. med. H. Ostermann, München

Zum aktuellen Fall

Pathophysiologie der disseminierten intravasalen Gerinnung

Das Gerinnungssystem besteht aus einer Abfolge enzymatischer Reaktionen, deren Endpunkt die physiologische Gerinnselbildung an der Stelle einer Gefäßverletzung ist.

Da enzymatische Reaktionen auch ohne exogenen Stimulus immer auf einem niedrigen Niveau ablaufen, lässt sich eine Aktivierung von Gerinnungsfaktoren auch beim gesunden Menschen nachweisen.

So finden sich immer – wenn auch sehr niedrige – Spiegel der Aktivierungsmarker Prothrombin Fragment 1+2, Thrombin-Antithrombin Komplex oder auch D-Dimer.

Diese physiologische Begrenzung der Gerinnungsaktivierung wird durch das Inhibitorsystem der Gerinnung ermöglicht. Dadurch werden aktivierte Gerinnungsfaktoren inaktiviert und das gesamte System damit in einem **Gleichgewicht** gehalten.

Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

Wir sprechen dann von einer DIC, wenn es zu einer vermehrten Aktivierung des Gerinnungssystems kommt, ohne dass diese an einen Ort einer Gefäßverletzung gebunden ist. Wichtigstes Merkmal dieses Vorgangs ist: Es kommt im Gefäßsystem zur Generierung von Thrombin und damit konsekutiv zur Ablagerung von Fibrin in Form von Mikrothromben. Wie auch bei der physiologischen Gerinnungsaktivierung lässt sich dieser Prozess durch Aktivierungsmarker der Gerinnung nachweisen.

Physiologisch oder pathologisch?

Der Übergang von der physiologischen Situation zur pathologischen Gerinnungsaktivierung kann dabei fließend sein.

So gibt es Erkrankungen, bei denen sich oft eine auf sehr niedrigem Niveau aktivierte Gerinnung ohne Krankheitssymptome bei den Patienten nachweisen lässt. Ein Beispiel hierfür ist der Patient mit Leberzirrhose, bei dem aufgrund verschiedener Mechanismen eine geringgradige Aktivierung der Gerinnung erkennbar ist.

Klinisch manifest wird die DIC dann, wenn es zu einer Veränderung der Globalparameter der Gerinnung (Abfall von Quick und Thrombozyten sowie Verlängerung der PTT) kommt.

... bis hin zum Multiorganversagen

Graduell kann das Ausmaß der Symptome zunehmen bis hin zur voll ausgeprägten DIC mit disseminierter Thrombosierung der Endstrombahn sowie profuser Blutung durch Verlust des hämostaseologischen Potenzials. Die beschriebene pathophysiologische Hypothese geht davon aus, dass die Organdysfunktion und schließlich das Multiorganversagen durch Mikrozirkulationsstörungen (Thromben in der Endstrombahn)

ausgelöst werden. Einschränkung muss festgestellt werden: Der Nachweis von Mikrothromben bei der DIC gelingt nicht immer. Doch löst das Gerinnungssystem – so wie es heute verstanden wird – vielfältige Interaktionen mit zellulären Elementen der Immunabwehr wie den Granulozyten, Monozyten und dem Endothel aus (Abb. 3). Daher könnte die disseminierte Gerinnungsaktivierung auch über die Aktivierung von Granulozyten und deren daraus folgende Adhäsion an das Endothel zu Mikrozirkulationsstörungen führen.

Keine eigenständige Erkrankung

Die DIC ist keine eigenständige Erkrankung, sondern tritt als Symptom bei einer Vielzahl von Erkrankungen auf. Zu den wichtigsten Grundkrankheiten gehören die Sepsis, das Polytrauma, gynäkologische Komplikationen wie Fruchtwasserembolien und das Leberversagen.

Was löst die intravasale Gerinnungsaktivierung bei der DIC aus? Welche Rolle spielen hierbei die Gerinnungsinhibitoren?

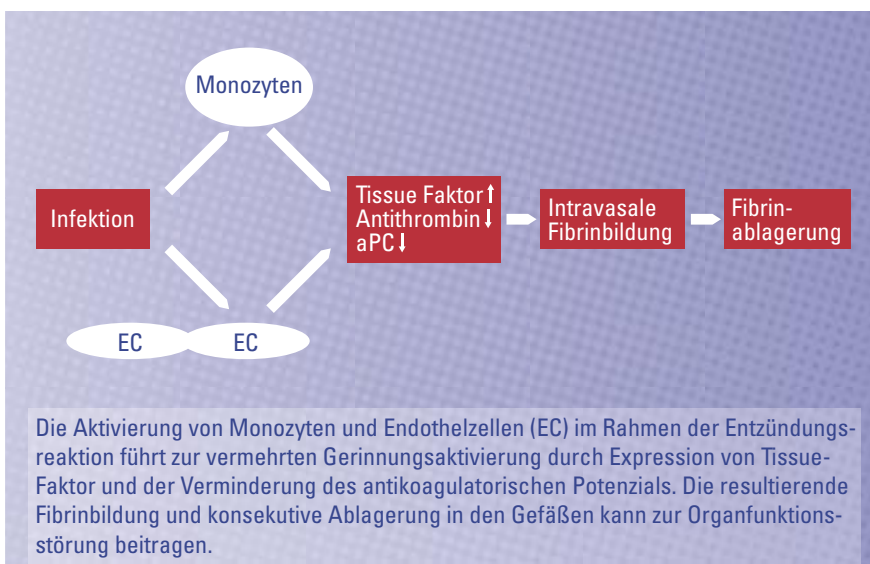


Abb. 3: Pathophysiologie der DIC

Pathogenese der DIC

Die Ursache der disseminierten Gerinnungsaktivierung ist je nach Grundkrankheit unterschiedlich.

Bei der **Sepsis** ist es am ehesten die **Expression** von Gewebefaktor (**Tissue-Factor**) aus Monozyten und Endothelzellen im Rahmen der zellulären Aktivierung während der proinflammatorischen Entzündungsreaktion.

- › Die Exposition von Tissue-Factor zu Faktor VII führt zur Aktivierung zu Faktor VIIa und
- › konsekutiv zur Generierung von Thrombin.

Bei der DIC versagen die üblichen Regulationsmechanismen.

- › Da die Exposition von Tissue-Factor in der Zirkulation zu einer fortgesetzten Thrombinentstehung führt, wird konsekutiv Antithrombin in hohem Maß verbraucht.
- › Darüber hinaus kommt es zur Freisetzung von Elastase aus Granulozyten, die Antithrombin degradieren kann.
- › Weiterhin führt die in der Sepsis oft eingeschränkte Proteinsynthese in der Leber zu einer fehlenden Nachproduktion des verbrauchten Antithrombins.

In ganz analoger Weise gelten diese Befunde auch für das Protein C. Hinweise auf die bedeutsame Rolle von Antithrombin und den anderen natürlichen Antikoagulanzen wie Protein C und Protein S geben klinische Studien. Nach deren Ergebnissen sind niedrige Spiegel der Gerinnungsinhibitoren mit einer schlechten Prognose für die Patienten verbunden.

Diagnose der DIC

Dem stufenlos zunehmenden Schweregrad der DIC trägt im Alltag die Etablierung definierter Diagnosekriterien Rechnung. Ein einzelner Labortest erlaubt nicht, mit ausreichend hoher Spezifität und Sensitivität die Diagnose der DIC zu stellen.

Es ist wichtig,

- › die Globalparameter der Gerinnung,
- › die Gerinnungsinhibitoren und
- › die Thrombozyten **im Verlauf** zu beurteilen.

Der Grund: Die DIC ist ein dynamischer Prozess.

Der DIC-Score

Zur Vereinfachung und Vergleichbarkeit der Diagnostik – gerade in Studien – wurde von der Internationalen Gesellschaft für Thrombose- und Haemostaseforschung ein DIC-Score vorgeschlagen (Abb.4). Der Score gilt für Patienten, die an einer Erkrankung leiden, die als Grunderkrankung für eine DIC in Frage kommt. Er unterscheidet die offene (**overt**) von der verdeckten (**non-overt**) DIC. Für die Bestimmung des Scores werden klinische und Laborparameter abgefragt.

Von einer overt-DIC spricht man bei einer Punktzahl ≥ 5 .

Bei einer non-overt-DIC gehen weitere Kriterien in die Punktebewertung mit ein (Abb. 5). Ein etablierter Score-Wert zur Definition der non-overt DIC existiert zur Zeit noch nicht. Doch zeigen erste Studien, dass eine Punktzahl

DIC-Score (overt)	
› Thrombozyten ($>100.000/\mu\text{l} = 0$; $< 100.000/\mu\text{l} = 1$; $< 50.000/\mu\text{l} = 2$)	
› Fibrinbezogener Test wie D-Dimer, Fibrinmonomere, Fibrinspaltprodukte (normal = 0; moderate Erhöhung = 2; starke Erhöhung = 3)	
› Verlängerung der Prothrombinzeit (entspricht Quickwert: $< 3 \text{ sec} = 0$; $> 3 \text{ aber } < 6 \text{ sec} = 1$; $> 6 \text{ sec} = 2$)	
› Fibrinogen ($> 1\text{g/l} = 0$; $< 1 \text{ g/l} = 1$)	

Abb. 4: Punkte für DIC-Score (overt)

von > 5 mit einer erhöhten Letalität verbunden ist.

Der Score konnte inzwischen auf klinische Studien angewendet zeigen:

- › er ist praktikabel,
- › weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf und
- › ist prognoserelevant.

Therapie der DIC

Da es sich bei der DIC um ein Symptom bei vorhandener Grunderkrankung handelt, steht die Behand-

lung dieser Grunderkrankung im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen.

Dies ist besonders dann einfach und oft erfolgreich, wenn der Grund für die DIC rasch zu beseitigen ist, wie z. B. bei geburtshilflichen Komplikationen.

Oft ist aber die Grundkrankheit nicht unmittelbar erfolgreich zu therapieren. Oder es werden durch die Grunderkrankung Prozesse angestoßen, die trotz adäquater Therapie nicht rasch reversibel sind.

DIC Score (non-overt)					
1. Risikoerfassung	Erkrankung verbunden mit DIC		ja = 2	nein = 0	
2. Hauptkriterien					
Thrombozyten	> 100.000	< 100.000	steigend	stabil	fallend
	0	1	-1	0	1
Verlängerung der Prothrombinzeit	$< 3 \text{ sec}$	$> 3 \text{ sec}$	steigend	stabil	fallend
	0	1	1	0	-1
Fibrinbezogene Tests	normal	erhöht	steigend	stabil	fallend
	0	1	1	0	-1
3. Spezifische Kriterien	normal	erniedrigt			
Antithrombin	-1	1			
Protein C	-1	1			

Abb. 5: Punkte für DIC-Score (non-overt)

Ein Beispiel hierfür ist die Sepsis, bei der auch nach erfolgreicher Behandlung des Erregers die einsetzende Immunantwort sich verselbstständigen kann und zur Produktion von Mediatoren führt, welche die DIC weiter unterhalten.

Wiederherstellung des Gerinnungspotenzials

Bei der Therapie der DIC steht daher die symptomatische Behandlung zur Wiederherstellung des Gerinnungspotenzials zur **Vermeidung von Blutungskomplikationen** im Vordergrund. Hierzu kann neben der Gabe von **frisch gefrorenem Plasma** auch die Transfusion von **Thrombozytenkonzentraten** notwendig sein. Im Einzelfall kommen auch Faktorenkonzentrate wie **PPSB** oder **Fibrinogen** zum Einsatz. Ob die Gabe von PPSB, wie oft empfohlen, der vorherigen Behandlung mit Antithrombin zur Prophylaxe einer weiteren Gerinnungsaktivierung bedarf, ist unklar.

Therapie mit Antikoagulanzen

Da die Pathophysiologie der DIC durch eine inadäquate Aktivierung der Gerinnung gekennzeichnet ist, wurde schon seit langem über eine gerinnungshemmende Therapie diskutiert.

Heparin wurde nie in randomisierten, kontrollierten Studien zur DIC-Therapie eingesetzt. Allerdings gibt es Hinweise, dass Heparin, auch in niedriger Dosierung, die Blutungsneigung bei Patienten mit DIC und niedrigem Gerinnungspotenzial erhöht.

Die Therapie der DIC mit **natürlichen Antikoagulanzen** ist mehrfach untersucht worden. In der PROWESS-Studie konnte für aktiviertes Protein C (aPC) gezeigt werden, dass die Aktivierung der Gerinnung durch aPC inhibiert werden kann – sichtbar an rascher sinkendem D-Dimer unter der aPC-Therapie im Vergleich zu Placebo.

Antithrombin

Die meisten Studien sind mit Antithrombin III durchgeführt worden. In den Untersuchungen verbesserten sich die Laborparameter der DIC oft unter der Therapie. Ebenso konnte die Dauer der DIC durch Antithrombin abgekürzt werden. Daher kann Antithrombin für die Therapie der DIC eingesetzt werden.

Ein Vorteil hinsichtlich der **Letalität** konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden. Allerdings war die einzige Studie, die von der Größe her einen Unterschied hätte zeigen können – die KyberSept Studie – eine Studie bei Patienten mit Sepsis und nicht primär eine DIC-Studie. Eine Analyse der KyberSept-Daten in Bezug auf das Vorhandensein von DIC zeigte jedoch viel versprechende Resultate (siehe Expertenforum).

Prof. Dr. med. H. Ostermann, München

Expertenforum

Neue Daten der KyberSept-Studie

Durch das Bestehen einer DIC können Patienten als solche identifiziert werden, die möglicherweise von der Gabe von Antithrombin III profitieren. Mit diesem Gesichtspunkt und der aktuellen Datenlage befasst sich der folgende Beitrag.

Einleitend sei noch einmal zum Hintergrund gesagt: Die DIC ist eine häufige, die Prognose der Patienten negativ beeinflussende **Komplikation der Sepsis**.

Antithrombin III bei DIC ...

Da in der Pathophysiologie der DIC die intravasale Thrombenbildung die entscheidende Rolle spielt, wurde schon in den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts zur Therapie der DIC das natürliche Antikoagulanz Antithrombin III eingesetzt.

Antithrombin III verkürzte die Dauer der DIC. Da in den meisten

dieser Studien vor allem Patienten mit Sepsis **und** DIC behandelt wurden, lag es nahe, den Effekt von Antithrombin III in der Sepsis zu prüfen.

... und bei Sepsis

Eine große Phase-III-Studie (die KyberSept-Studie) konnte jedoch keinen Effekt auf die Letalität der Sepsis zeigen. Warum die Studie negativ ausging, wurde in der Publikation der Studie nicht diskutiert. Auffällig bei den Studienergebnissen war aber, dass bei der Kombination von zwei prädefinierten Subgruppen (Patienten ohne begleitendes

Heparin und Patienten im Stratum II im SAPS II-Score) eine signifikante Letalitätssenkung nachweisbar war.

Neuere Analysen

Präklinische Daten und neuere Analysen der KyberSept-Studie zeigen, dass die entzündungshemmende Wirkung des Antithrombins bei gleichzeitiger Gabe von Heparin aufgehoben werden kann. Außerdem war in der Studie die eigentlich angestrebte Patienten-Gruppe (Letalität 30 bis 60 %) unterrepräsentiert. Daher muss, wie für das aktivierte Protein C auch, die richtige Patientengruppe behandelt werden, um Erfolg zu haben.

DIC war kein Endpunkt in der KyberSept-Studie. Es war zu aufwändig, die Studie nach Laborkriterien durchzuführen. Auch waren bei der Konzeption der Studie noch keine verbindlichen Kriterien für die DIC publiziert. Trotzdem blieb natürlich die Frage offen, welchen Effekt Antithrombin bei Patienten **mit Sepsis und DIC** haben könnte.

Sepsis und DIC – Analyse der KyberSept-Daten

In der KyberSept-Studie wurden insgesamt 2.314 Patienten mit schwerer Sepsis randomisiert mit Antithrombin III über vier Tage oder mit Placebo behandelt. Für die Analyse der DIC-Daten wurden die Patienten untersucht, die nicht gleichzeitig Heparin erhalten hatten. Gründe für die Beschränkung auf diese Subgruppe liegen in den möglichen Interaktionen zwischen Antithrombin und Heparin.

Die Definition der DIC orientierte sich an der ISTH-Definition. Allerdings mussten wegen der Verfüg-

KyberSept: DIC-Patienten	
ITT Population	2.314
Kein Heparin	698 (AT III, 352; Placebo, 346)
Daten auswertbar	563 (AT III, 286; Placebo, 277)
DIC	229 (40,7%)
• non-overt	223
• overt	42

Abb. 6: Retrospektive Subgruppenanalyse

barkeit der Daten Abstriche bei den Parametern und ihrer Vollständigkeit gemacht werden. So wurde D-Dimer als verfügbarer fibrinbezogener Marker eingesetzt. Für die Beurteilung von Veränderungen der Gerinnungsfaktoren wurde der Ausgangswert mit dem 24 Stundenwert, bzw. falls dieser nicht verfügbar war, mit dem nächsten Wert innerhalb der ersten 4 Tage verglichen.

Ein Unterschied zwischen **overt-** und **non-overt DIC** wurde in dieser Betrachtung der KyberSept-Daten nicht gemacht. Alle Patienten, die eine von beiden Definitionen erfüllten, wurden als DIC-Patienten eingestuft (Abb. 6).

Ziel der Analyse war es, zu prüfen, ob Patienten mit schwerer Sepsis **und DIC** von der Therapie mit Antithrombin III profitieren.

Ergebnisse

Von insgesamt 2.314 Patienten waren 698 nicht gleichzeitig mit Heparin behandelt. Von diesen lagen bei 563 Patienten genügend Daten vor, um eine Aussage hinsichtlich des Vorhandenseins der DIC machen zu können. Zu Beginn der Studie konnten 229 Patienten als „mit DIC“ und demnach 334 Patienten als „ohne DIC“ charakterisiert werden.

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander. Da nur wenige Patienten eine overt-DIC aufwiesen, wurde für die weitere Analyse keine Unterteilung in overt- und non-overt- DIC vorgenommen.

In der **Placebogruppe** war die Sterblichkeit höher, **wenn eine DIC vorhanden** war (40 % vs. 22,2 % nach 28 Tagen). Dies bestätigt die prognostisch ungünstige Bedeutung der DIC.

Vergleicht man nun Patienten ohne DIC der Placebo-Gruppe mit denen, die in der Antithrombin III Gruppe behandelt wurden, so fällt eine vergleichbar hohe Letalität auf: 36/162 (22,2 %) in der Placebo und 38/172 (22,1 %) in der Antithrombingruppe. Hier ist Antithrombin offensichtlich **nicht von Nutzen** (Abb. 7).

Nutzen bei Patienten mit DIC

Werden dem gegenüber Patienten verglichen, **die eine DIC aufwiesen**, so starben in der Placebogruppe 46/115 (40 %), während in der Antithrombingruppe die Sterblichkeit nur bei 29/114 (25,4 %) liegt. Dieser Unterschied war nach 28 Tagen signifikant. Dieses Ergebnis setzte sich auch nach 90 Tagen fort. Dann betrug der Unterschied 50,4 % in der Placebogruppe gegen-

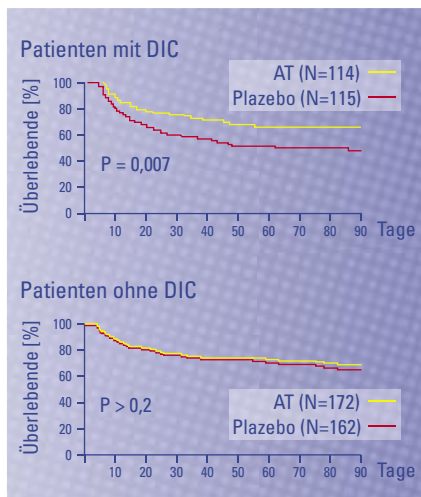


Abb. 7: Überlebensrate von Patienten mit DIC versus ohne DIC. (mod. nach¹⁾)

über 34,3 % in der Antithrombin-Gruppe.

Patienten mit overt- oder non-overt DIC unterschieden sich nicht, der Trend ging jedes Mal in Richtung eines **Vorteils für Antithrombin**. Allerdings war im overt-DIC-Arm die Patientenzahl zu gering, um einen Unterschied erwarten zu können.

Blutungsneigung

Die Analyse der Blutungsereignisse ergab, dass in der Patientengruppe **ohne DIC** beim Einschluss in die Studie Patienten, die Antithrombin erhielten, eine ausgeprägtere Blutungsneigung hatten. In der Gruppe der Patienten **mit DIC** fand sich dem gegenüber kein Unterschied in der Blutungsrate zwischen Plazebo und Antithrombin.

Bedeutung der Studienergebnisse

Hinweise aus publizierten Studien haben **DIC** als **ungünstigen prognostischen Marker** etabliert. Die Behandlung der Patienten mit Antithrombin führt zu einer Verbesserung der Organfunktionen. Die von KIENAST und Koautoren durchgeführte, retrospektive Analyse

der KyberSept-Daten bestätigt diese Ergebnisse eindrucksvoll¹.

➤ DIC erweist sich, wie erwartet, als ungünstiger Prognoseparameter. Darüber hinaus zeigt sich im Vergleich der Plazebo-Gruppe mit der Antithrombin-Gruppe: Patienten, die nicht gleichzeitig mit Heparin behandelt worden waren, scheinen von der **Antithrombintherapie zu profitieren**.

Interessanterweise ist es dabei unerheblich, ob eine overt- oder eine non-overt-DIC vorlag. Damit ist die schon in früheren Studien aufgestellte Hypothese der Therapie der DIC mit Antithrombin bestätigt worden.

Einschränkend muss gesagt werden, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt. Auch die Analyse der DIC-Parameter war nicht vorgeplant. So waren nicht für alle Patienten vollständige Datensätze vorhanden. Nichtsdestotrotz zeigt das Ergebnis, dass zumindest ein wesentlicher Teil des Effekts, der ohne Heparin beobachtet wird, auf die gute Wirksamkeit des Antithrombins bei Patienten mit DIC zurückzuführen ist (HOFFMANN et al.²).

WIEDERMANN et al. konnten zeigen, dass in der deutlich unterrepräsentierten Gruppe der schwer kranken Patienten (Stratum II im SAPS II Score) AT III wirksam ist, wenn nicht gleichzeitig Heparin gegeben wird³.

Leider war die KyberSept-Studie nicht darauf angelegt, schwerpunktmäßig Labordaten zu akquirieren. Daher kann eine Aussage hinsichtlich des u. U. rascheren Ver-

schwindens der DIC nicht gemacht werden.

Insgesamt hat diese Reanalyse wichtige Ergebnisse hervorgebracht. Da diese Ergebnisse auch zu bereits früher publizierten passen, kann gesagt werden: Die Therapie mit Antithrombin bei Patienten mit schwerer Sepsis **und DIC** erscheint sinnvoll, da hier die Letalität der Patienten durch die Behandlung mit Antithrombin verringert werden kann.

Prof. Dr. med. H. Ostermann, München

Literatur:

1. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, Keinecke H-O, Warren BL, Opal SM, for the KyberSept investigators. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2006; : 90-7 (blackwell publisher)
2. Johannes N. Hoffmann, Christian J. Wiedermann, Mathias Juers, Helmut Ostermann, Joachim Kienast, Josef Briegel, Richard Strauss, Brian L. Warren, Steven M. Opal; for the KyberSept investigators: Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Intensive Care Med.* (in press)
3. Christian J. Wiedermann, Johannes N. Hoffmann, Mathias Juers, Helmut Ostermann, Joachim Kienast, Josef Briegel, Richard Strauss, Heinz-Otto Keinecke, Brian L. Warren, Steven M. Opal for the KyberSept investigators: High-dose antithrombin-III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. *Critical Care Med.* (in press)

Impressum

Schriftleitung:

Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht (alb)
Prof. Dr. med. Helmut Ostermann (ost)

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur:

Dr. med. Peter Kohler (pk)

Verlag:

MEDI DIDAC GmbH, Friedrich-Wilhelm-Str. 160, 56077 Koblenz
Tel. (0261) 9730700, Fax (0261) 9730702, Mail ask@medi-didac.de

Redaktion:

Rotraut Flörkemeier
Dr. med. S. Rödel
Dr. med. M. Rode
Dr. phil. nat. K. Bonik
Dr. rer. nat. L. Rodewald

Ein Projekt der ZLB Behring GmbH

CME: www.gerinnungsforum.net

Gestaltung:

Q, Wiesbaden

Druck:

Görres Druckerei, Koblenz

ISSN 1619-747X

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