

BLUTGERINNUNGSPROBLEME BEI SEPSIS

Therapie von Gerinnungsstörungen in der Sepsis

Therapy of septic coagulation disorders

R. Scherer und P. P. Nawroth

Die Diagnose der pathologischen Gerinnungsaktivierung kann durch die Feststellung eines kontinuierlich sinkenden Prokoagulatoren- und Inhibitorenspiegels gestellt werden, für den in der Sepsis keine offensichtliche andere Ursache gefunden wird. Das konsekutive Versagen eines oder mehrerer Organsysteme kann Ausdruck einer diffusen Fibrinablagerung bzw. Mikrothrombosierung sein (akutes Nierenversagen, Hypoxämie und Hyperkapnie, Proteinsynthesestörung, neurologische Auffälligkeiten).

Der erste therapeutische Schritt bei Vorliegen einer pathologischen Gerinnungsaktivierung besteht in der

Therapie der auslösenden Ursache und Aufrechterhaltung der Normovolämie und damit eines normalen Sauerstoffangebots durch entsprechende Sauerstoffgabe, Flüssigkeitszufuhr und Katecholaminunterstützung.

Beim septischen Patienten ohne Blutungsneigung und ohne nachgewiesenen Gerinnungsdefekt stellt der Volumenersatz keine Indikation zur Transfusion von gerinnungsaktivem Frischplasma („Fresh Frozen Plasma“ FFP) dar (1).

Beim septischen Patienten ohne Blutungsneigung mit nachgewiesenem Gerinnungsdefekt (z.B. erniedrigter Quickwert, verlängerte aPTT) besteht ebenfalls keine sofortige Indikation zur FFP-Transfusion, da z.B. postoperative Patienten häufig die Laborzeichen der Dilution und des perioperativen Verlustes von Gerinnungspotential, also eine statische Gerinnungsstörung zeigen, ohne daß eine dynamische Gerinnungsstörung mit Tendenz zur progressiven Verschlechterung besteht. Da die Sepsis jedoch eine dynamische Gerinnungsstörung im Sinne einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) induzieren kann, ist die Überwachung der globalen Gerinnungsparameter im 12-Stunden-Abstand indiziert.

Wenn dagegen eine Blutungsneigung bereits eine kontinuierliche Infusions- und Transfusionstherapie erfordert, wird FFP eingesetzt. Die 1:1 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und FFP wird auch vorge-

nommen, wenn größere Operationen bei septischen Patienten durchgeführt werden sollen und wenn eine diffuse Blutungsneigung oder andere Zeichen einer gesteigerten Gerinnungsaktivierung vorliegen (2). Im Rahmen einer kontinuierlich erforderlichen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ist auch die Substitution von Thrombozyten bei Thrombozytopenie oder vermuteter Thrombozytenfunktionsstörung zu erwägen.

Da bei einer pathologischen Gerinnungsaktivierung das Gerinnungsgleichgewicht zugunsten der Prokoagulatoren verschoben ist, kann die alleinige Gabe von Faktorenkonzentraten und z.B. auch Thrombozytenpräparaten zu diesem Zeitpunkt die Aktivierung im Gerinnungssystem u. U. verstärken (3).

Deshalb stellt in dieser Situation die Therapie mit Gerinnungsinhibitoren den wichtigen weiteren therapeutischen Schritt dar. Dadurch soll das Gleichgewicht zwischen Förderung und Hemmung der Thrombinentstehung und Thrombinwirkung wiederhergestellt werden.

Therapie mit Gerinnungsinhibitoren

Heparin

Ob die Fortführung einer Thromboseprophylaxe mit Heparin beim septischen Patienten sinnvoll ist, kann nicht beantwortet werden. Trotz der weitverbreiteten Anwendung gibt es für die Applikation von Heparin mit dem Ziel der Gerinnungsinhibierung zur Umsatzkorrektur bei septischer DIC keine gesicherten Daten (4). Bei Patienten mit Schock wurde beobachtet, daß Antithrombin (AT) allein, nicht aber die kombinierte Gabe von Heparin und AT, therapeutisch günstige Effekte zeigte (5). Die exogene Zufuhr von Heparin führt zur Bindung von AT, das damit von seinem endothelständigen „Rezeptor“, den Glykosaminoglykanen, ferngehalten wird.

AT führt zur Freisetzung von Prostacyclin aus der Endothelzelle (6, 7). Für diese Erhöhung einer Prostacyclinfreisetzung durch AT ist die Bindung von AT an Glykosaminoglykane notwendig (7 - 9). Modifiziertes AT, das noch Thrombin inhibiert, aber nicht an

Heparin binden kann, hat diesen Effekt nicht. Dies deutet darauf hin, daß tatsächlich die Interaktion von AT mit Zellen der Gefäßwand für einen therapeutischen Effekt essentiell ist. Dies gilt auch für die Inhibition von Faktor VIIa, der durch den Tissue Factor - Faktor VIIa-Komplex aktiviert wird. Nicht an zelluläre Oberflächen gebundener Faktor VIIa wird nur relativ schlecht durch AT inhibiert, während an Oberflächen gebundener Faktor VIIa durch AT wesentlich effektiver inhibiert wird. Heparin bewirkt die Inaktivierung von AT durch Elastase, die bei Infektion aus Neutrophilen freigesetzt wird. Die AT-stimulierte Prostacyclinfreisetzung ist aber in vivo nur in Abwesenheit von Heparin nachweisbar. Daher stellt sich die Frage, ob aus pathophysiologischer Sicht die gleichzeitige Gabe von AT und Heparin den therapeutischen Nutzen der AT-Therapie verschleiert.

Wird bei erniedrigten AT-Spiegeln das inhibitorische Potential des noch vorhandenen AT durch eine Steigerung der Heparindosis akzeleriert und damit aufgebraucht, so kann es im Verlauf der Verbrauchsreaktion zu einer Heparinämie ohne stärkere Gerinnungshemmung kommen. Die klinische Erfahrung zeigt, daß im Einzelfall die Höhe der erforderlichen AT-Substitution zur Erzielung einer erneuten Gerinnungshemmung durch den Heparin-AT-Komplex nur schwer kalkulierbar ist und es deshalb zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen kommen kann.

Die Heparingabe zur Korrektur der pathologischen Gerinnungsaktivierung in der Sepsis ist daher nicht gesichert.

Antithrombin

AT ist einer der wichtigsten physiologischen Gerinnungsinhibitoren und auch als Hochkonzentrat verfügbar. Auf die ausschließliche Verwendung ausreichend virusinaktivierter Präparate und die Chargendokumentationspflicht ist zu achten.

Zunächst wurde gezeigt, daß sich bei Patienten mit Lebererkrankungen und erniedrigter AT-Aktivität der gesteigerte Umsatz von radioaktiv markiertem Fibrinogen durch AT-Substitution normalisieren läßt (10). Septische Patienten zeigten eine signifikante Abnahme der AT-Aktivität, die mit der Schwere der Grunderkrankung und dem APACHE II Score korrelierte (11). Daher wurde die Substitution von AT auch in der Sepsis untersucht. Bei septischen Patienten und solchen im prolongierten Schock mit Verbrauchs-koagulopathie konnte die Menge des generierten Thrombins durch AT-Substitution reduziert werden (12, 13).

Grundsätzlich können in der Sepsis hinsichtlich der AT-Substitution zwei unterschiedliche Therapieansätze verfolgt werden:

Der eine strebt die Substitution von AT auf etwa 70 - 100 % Aktivität an und zielt auf die Senkung der plasmatischen Hyperkoagulabilität, insbesondere durch Inhibition der Faktoren IIa, Xa und VIIa zur Unterbrechung einer DIC. Als Interventionspunkt gilt

hier der progressive Abfall des Gerinnungspotentials - meßbar z.B. anhand globaler Phasentests und der AT-Aktivität im zeitlichen Verlauf - durch Verbrauch.

Der andere strebt eine deutlich höhere Aktivität von 130 - 150 % an und hat die Inhibition der systemischen inflammatorischen Antwort zum Ziel. Interventionspunkt vorliegender Studien war hier neben der Diagnose der Sepsis (14) bzw. des Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) das Vorliegen eines Schocks.

Bei Kindern mit Sepsis und DIC (15) und bei Erwachsenen mit septischem Schock (13) zeigte sich ein günstiger Einfluß der AT-Substitution auf die Mortalität. Allerdings konnten andere Studien diese Ergebnisse nicht bestätigen (16, 17). Die Applikation von 90 - 120 IE AT kg⁻¹ als Bolus, gefolgt von derselben Dosis täglich für vier Tage führte in einer randomisierten placebokontrollierten Studie an 32 septischen Patienten zu einer schnellen Beherrschung der DIC und zu einer Senkung der Mortalität um 44 %, die jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant war (18). Die Ergebnisse aktueller Studien sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Eine erste Metaanalyse von 122 Patienten in 3 Studien mit gemeinsamem Studienprotokoll erbrachte keine signifikante Verbesserung der Mortalität (19). Eine weitere Metaanalyse (21), welche die 130 Patienten aus den in Tabelle 1 vorgestellten Studien (18, 19, 20) umfaßte, zeigte eine signifikante Reduktion der Mortalität durch AT-Konzentrat (60% versus 48%, p=0,029).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß eine AT-Substitution den Aktivierungsgrad der Prokoagulatoren senken und damit die systemische Thrombinbildung reduzieren kann. Sie verkürzt die Dauer der DIC und verbessert die Organfunktionen (Übersicht in 22, 26, 27). Ohne bislang allgemein akzeptiert zu sein, stellt die AT-Substitution im Vergleich zu anderen supportiven Therapiemodalitäten beim septischen Patienten damit ein durch Ergebnisse kontrollierter Studien gut begründbares Therapiekonzept bei Patienten mit DIC sowie Sepsis / SIRS und Schock dar (23).

Interventionszeitpunkt

Der zur Zeit als sinnvoll anzusehende, letztlich aber nicht gesicherte Zeitpunkt für die AT-Substitution ist der nicht dilutionsbedingte progressive Abfall der globalen Gerinnungsparameter (Quickwert, aPTT, TZ, Fibrinogen, Thrombozytenzahl, AT < 70%). Möglicherweise erlaubt die Messung der Aktivierungsparameter der Gerinnung künftig eine frühere Diagnose der pathologischen Aktivitätssteigerung im Gerinnungssystem beim septischen Patienten.

Diese AT-Substitution muß dann rasch und ausreichend dosiert erfolgen. Eine initiale Aktivitätssteigerung auf 70 - 100 % wird mittels der klinischen Faustregel durchgeführt, daß 1 IE pro kg Körpergewicht die Aktivität im Plasma um etwa 1 % steigern

Tabelle 1: Ergebnisse akuteller Studien

Fourrier 1993: (18)	32 Patienten mit septischem Schock und DIC Studienendpunkt: Mortalität nach 28 Tagen
Therapie mit AT:	Bolus 90 - 120 IE / kg i.v. danach 90 - 120 IE / kg / Tag für 4 Tage erreichte Aktivität : > 150%
Kontrolle	4 Tote von 14 Patienten (28%) 9 Tote von 18 Patienten (50%)
Lamy 1996: (19)	42 Patienten mit schwerer Sepsis Studienendpunkt : Mortalität nach 30 Tagen
Therapie mit AT:	Bolus 3000 E i.v., danach 1500 IE i.v. alle 12 h für 5 Tage 5 Tote von 20 Patienten (25%)
Kontrolle	9 Tote von 22 Patienten (41%)
Baudo 1998: (20)	Von insgesamt 120 konsekutiven Patienten mit Schock und / oder Sepsis und einer AT-Aktivität < 70 % wurde eine Untergruppe von 56 Patienten mit Sepsis und Hypotonie gesondert betrachtet. Studienendpunkt: Mortalität nach 30 Tagen
Therapie mit AT:	Bolus 4000 E i.v., gefolgt von 2000 IE alle 12 h für 5 Tage 23 Tote von 33 Patienten (70%)
Kontrolle	20 Tote von 23 Patienten (87%)

wird (24). Die hierfür erforderliche Dosis muß dann halbiert etwa 6-stündlich wiederholt werden. Zur Sicherung des Therapieerfolges ist eine engmaschige Kontrolle der AT-Aktivität (6 bis 8 stdl.) notwendig, da die in vivo Recovery der Konzentrate in Abhängigkeit vom Krankheitsbild schwanken kann (25). Der Plasma AT-Spiegel sollte kontinuierlich bei 70 % bis 100 % gehalten werden und deutlich über dem wegen seiner prozentualen Angabe gut vergleichbaren Quickwert liegen.

Ob der Zeitpunkt der Diagnose „Sepsis / SIRS“ mit Hypotonie einen Interventionszeitpunkt darstellen kann, ist völlig offen. In den o.g. Studien wurde entweder eine laborgesteuerte AT-Substitution mit Zielaktivitäten > 130 % durchgeführt, oder es wurden auf das Körpergewicht bezogene Festdosen nach einem festen Zeitschema appliziert, z.B. bei 70 kg Körpergewicht Bolusgabe von 3000 - 8000 IE i.v. und Infusion derselben Menge alle 12 Stunden für 4 - 5 Tage. Hiermit wurden in der schweren Sepsis ebenfalls AT-Aktivitäten von über 130% erreicht (18-20).

In der klinischen Praxis reicht die Feststellung einzelner auf unter 70 % erniedrigter AT-Aktivitäten allein nicht als Substitutionsindikation aus, da dies bei z.B. postoperativen Patienten zusammen mit einer Abnahme des prokoagulatorischen Potentials in den ersten postoperativen Tagen als Ausdruck einer statischen Gerinnungsstörung und damit als normal anzusehen ist.

FFP ist für eine gezielte AT-Substitution wenig geeignet. Da FFP von jedem Prokoagulator und Inhibitor jeweils nur eine Einheit pro Milliliter enthält, ist der zu erwartende Substitutionseffekt einer einzelnen Konserve beim Erwachsenen als eher gering einzuschätzen, nämlich ca. 3 - 4 % Aktivitätsanstieg. Sind

höhere Aktivitätsanstiege erwünscht, sind angesichts der Transfusionsrisiken des FFP und der Volumenbelastung Faktoren- und Inhibitorenkonzentrate vorzuziehen.

Die Substitution von Gerinnungsfaktoren darf erst nach erfolgreicher Therapie mit Gerinnungsinhibitoren erfolgen.

Dagegen ist bei behandlungspflichtiger Blutungsneigung FFP das Mittel der ersten Wahl. Die Gabe von Faktorenkonzentraten ist nur indiziert, wenn

- eine wesentliche Verbesserung der PTZ und der aPTT durch das gerinnungsaktive Frischplasma allein nicht erreicht werden kann und eine klinisch diffuse Blutung besteht.

Dies kann dann der Fall sein, wenn z.B. zum Anheben des Quickwertes auf mindestens 30 - 40 % ca. 3000 IE benötigt werden (also bei einem Quickwert von 5 % bei einem 70 kg schweren Patienten), was eine Zufuhr von 3000 ml FFP (1 ml entspricht 1 IE von jedem Faktor und Inhibitor) erfordern würde. Ohne bestehende diffuse Blutung kann die Gabe von Gerinnungsfaktoren nur dann indiziert sein, wenn bevorstehende invasive Eingriffe (zentraler Venenkatheter, Revisionsoperation o.ä.) ein höheres Potential an Gerinnungsfaktoren erforderlich machen.

Thrombozytenpräparate

Da Thrombozytenfunktionstests in der klinischen Routine nicht immer zur Verfügung stehen und die Blutungszeit beim intensivmedizinischen, kreislaufinstabilen Patienten keine verlässliche Aussage ermög-

licht, sollte die Transfusion von Thrombozytenpräparaten von der Thrombozytenzahl und der klinischen Blutungsneigung abhängig gemacht werden. Werte unter 50.000 Thrombozyten pro μl stellen bei bestehender Blutung in der Regel eine Indikation zur Substitution mit Thrombozyten dar. Initialer Zielwert sind 50.000 Thrombozyten pro μl , bei weiterbestehender Blutung 100.000 pro μl .

Gerinnungsfaktoren-Konzentrate

Grundsätzlich sollen Gerinnungsfaktoren-Konzentrate bei der Sepsis mit DIC nur dann gegeben werden, wenn laboranalytisch ein schwerer Mangel des betreffenden Faktors festgestellt wurde.

PPSB

Das Prothrombinkomplekonzentrat PPSB wird für die schnelle Wiederauffüllung der Gerinnungsfaktoren im Gerinnungssystem genutzt. Die erforderliche Menge kann aus dem aktuellen sowie angestrebten Quickwert und dem Körpergewicht des Patienten errechnet werden (24, 25). Bei AT-Aktivitäten von 80 - 100 % sind initial Quickwerte von 40 - 50 % anzustreben und als ausreichend anzusehen.

Besteht nach der PPSB-Gabe weiterhin eine klinisch diffuse Blutung, können weitere Faktorenkonzentrate, z.B. Fibrinogen- oder Faktor XIII-Konzentrate, indiziert sein. Hier wird ebenfalls der Aktivitätsgrad der Inhibitoren durch Substitution vorher korrigiert. Über die beste Reihenfolge einer Prokoagulatorensubstitution (z.B. PPSB, Fibrinogen, Faktor XIII) liegen keine Daten vor.

Auf eine ausreichende Virusinaktivierung der Präparate und auf die Pflicht der Chargendokumentation ist zu achten.

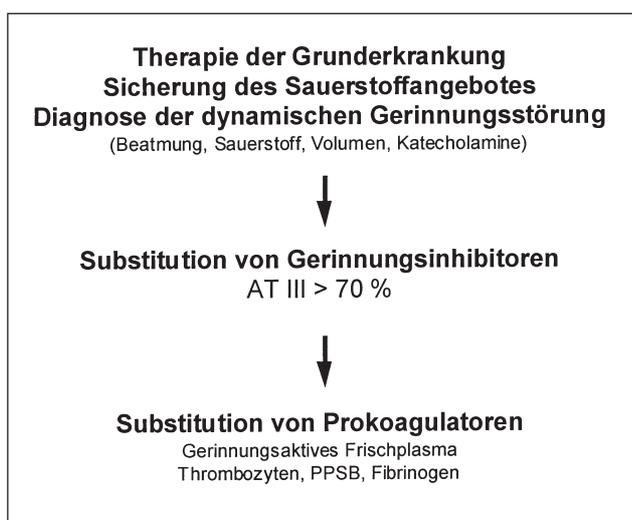


Abbildung 1: Schematische Darstellung der therapeutischen Schritte in der Behandlung der pathologischen Gerinnungsaktivierung.

Antifibrinolytika

Hält die Blutung trotz der vorgenannten Therapie-schritte weiter an, so ist an eine Hyperfibrinolyse zu denken. Handelt es sich um eine in der DIC typische reaktive Hyperfibrinolyse, so können antifibrinolytisch wirksame Medikamente die intravasale Fibrinablagerung durch Hemmung der Plasminwirkung fördern. Deshalb liegt der Indikationsbereich für Antifibrinolytika insbesondere bei der primären Hyperfibrinolyse (z.B. in der Geburtshilfe). Wird die Ursache einer weiterbestehenden diffusen Blutung in einer systemisch überschießenden reaktiven Hyperfibrinolyse gesehen, so kann ein Therapieversuch mit Aprotinin unternommen werden. Im Gegensatz zur ϵ -Aminocaprinsäure ist für das Aprotinin eine Verstärkung der disseminierten Fibrinbildung in dieser Situation noch nicht nachgewiesen.

Summary: Trauma, shock, and sepsis can lead to the activation of humoral and cellular mechanisms which in health promote blood clot formation, inflammation, and tissue repair. In patients with infections a substantial decrease of the antithrombin (AT) activity can be found which correlates with the severity of the underlying disease. In adults with septic shock an attenuation of DIC and decreased mortality can be achieved by AT administration. AT substitution is at present one of the promising options in the therapy of patients with SIRS in order to terminate DIC, prevent pulmonary microvascular obstruction, and possibly increase survival. The additional use of heparin was therapeutically not effective in shock patients with DIC. AT bound to glycosaminoglycans is able to liberate prostacyclin from human endothelial cells. Thus, intravenous heparin may compete with the physiological receptor of AT and inhibit prostacyclin release. Fresh frozen plasma and coagulation factor concentrates are indicated for balanced substitution of haemostasis in patients with bleeding and at clinically relevant risk of bleeding. In any case, procoagulant concentrate administration has to be preceded by inhibitor (AT) treatments for prevention of DIC or thromboembolism.

Key words:
Critical care;
Septicemia;
Blood coagulation disorders;
Blood component transfusion;
Heparin;
Antithrombin III.

Literatur
 (* = Übersichtsartikel zur weiteren Vertiefung)

1. * *Kretschmer V:* Perioperative Gerinnungstherapie und -diagnostik. *Infusionstherapie* 1990; 17 (Suppl) : 9 - 19
2. * *Scherer R, Paar D, Stöcker L, Kox WJ:* Diagnose und Therapie pathologischer Gerinnungsaktivierungen. *Anästhesist* 1994; 43 : 347 - 354

3. Köhler M, Hellstern P, Lechler E, Überfuhr P, Müller-Berghaus G: Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1998; 80: 399-402
4. * Baglin T: Disseminated intravascular coagulation : diagnosis and treatment. *BMJ* 1996; 312 : 683 - 687
5. Vinazzer H: Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemostas* 1989; 15 : 347 - 352
6. Okajima K, Uchiba M, Murakami K: Antithrombin replacement in DIC and MOF. In: Vincent JL (Hrsg.) Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer Verlag Heidelberg, New York, 1995; S. 457 - 464
7. Horie S, Ishii H, Kazama M: Heparin-like glycosaminoglycan is a receptor for antithrombin III - dependent but not thrombin-dependent prostacyclin production in human endothelial cells. *Thromb Res* 1990; 59 : 895 - 904
8. Uchiba H, Okajima K, Murakami K, Okabe H, Takatsuki K: Attenuation of endotoxin induced pulmonary vascular injury by antithrombin III. *Am J Physiol* 1996; 270 : 921 - 930.
9. Yamauchi T, Umeda F, Inoguchi T, Nawata H: Antithrombin III stimulates prostacyclin production by cultured aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Comm* 1989; 163 : 404-1410
10. Schipper HG, Ten Cate JW: Antithrombin III transfusion in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Haem* 1982; 52 : 25 - 33
11. Hesselvik JF, Blombäck M, Brodin B, Maller R: Coagulation, fibrinolysis, and kallikrein systems in sepsis: relation to outcome. *Crit Care Med* 1989; 17 : 724 - 733
12. Blauhut B, Kramar H, Vinazzer H, Bergmann H: Substitution of antithrombin III in shock and DIC : a randomized study. *Thromb Res* 1985; 39 : 81 - 89
13. Seitz R, Wolf M, Egbring R, Havemann K: The disturbance of hemostasis in septic shock : role of neutrophil elastase and thrombin, effects of antithrombin III and plasma substitution. *Eur J Haematol* 1989; 43 : 22 - 28
14. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA: The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group: Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17 : 389-393
15. Nowak-Göttl U, Groll A, Kreuz WD, Brand M, Breddin HK, von Loewenich V, Kornhuber B: Behandlung der Verbrauchskoagulopathie mit Antithrombin III - Konzentrat bei Kindern mit nachgewiesener Sepsis. *Klin Pädiatr* 1992; 204 : 134 - 140
16. Harper PL, Williamson L, Park G, Smith JK, Carrel RW: A pilot study of antithrombin replacement in intensive care management : the effects on mortality, coagulation and renal function. *Transfusion Med* 1991; 1 : 121 - 128
17. ten Cate JW, van Beek EJR: Sepsis and disseminated intravascular coagulation : pathophysiological and interventional concepts. In: Martin E, Nawroth P (Hrg.) Fachübergreifende Aspekte der Hämostaseologie. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1994; S. 11 - 17
18. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J: Double blind, placebo controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993; 104 : 882 - 888
19. Lamy M, Eisele B, Keinecke HO, Deltos U, Thjis LG: Antithrombin III inpatients with severe sepsis. A randomized placebo controlled double blind multicenter study. In: Proceedings of the 9th European congress on intensive care medicine. Hrsg : Bennett D, Monduzzi (Editors) 1996; 385-390
20. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, Ravizza A, Arlati S, Casella G, Carugo D, Palareti G, Legnani C, Ridolfi L, Rossi R, D' Angelo A, Crippa L, Giudici D, Gallioli G, Wolfler A., Calori G: Antithrombin III (AT III) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* 1998; 224: 336-342
21. Calori G, Baudo F, Baudo TM, Caimi TM, deCataldo F, Ravizza A, Casella G, Carugo D, Arlati S, Palareti G, Legnani C, Ridolfi L, Rossi R, D'Angelo A, Crippa L, Giudici D, Gallioli G, Wolfler A: Antithrombin III (AT) treatment in patients (pts) with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Blood* 1997; 40 (Suppl.): 104b
22. Lechner K, Kyrle PA: Antithrombin III concentrates - are they clinically useful ? *Thromb Haemostas* 1995; 73 : 340 - 348
23. * Kienast J, Ostermann H, Mesters R: Gerinnungsinhibitoren bei Sepsis und disseminierter intravasaler Gerinnung. In : Martin E, Nawroth P (Hrg.) Fachübergreifende Aspekte der Hämostaseologie. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1994; S. 19 - 36
24. * Menitove JE: Preparation and clinical use of plasma and plasma fractions. In : Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (Hrg.) Hematology. McGraw Hill, New York, 1991; S. 659 - 673
25. Scherer R, Gödde S, Giebler R, Schmutzler M, Erhard J, Kox WJ: Recovery of antithrombin III in patients undergoing orthotopic liver transplantation after administration of an antithrombin III concentrate. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19 : 309 - 310
26. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Muhl bayer D, Jochum M: Effect of antithrombin III supplementation on inflammatory response in patients with severe sepsis. *Shock* 1998; 19 : 90 - 96
27. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Muhl bayer D, Jochum M: Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunctions. *Shock* 1997; 8 : 328 - 334.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Ralf Scherer
 Zentrale Abteilung für Anästhesiologie und
 Intensivmedizin
 Evang. und Johanniter Kliniken
 Duisburg / Dinslaken / Oberhausen
 Fahrnerstraße 133
 D-47169 Duisburg.