

## Management des traumatisierten Hochrisiko-Patienten

# Neuer Therapieansatz bei Sepsis

München – Die Sepsis mit Multiorganversagen ist noch immer die häufigste Todesursache auf Intensivstationen. Sie ist heute noch ein völlig ungelöstes medizinisches Problem. Patienten, die einen septischen Schock erleiden, sind am meisten gefährdet und haben die höchste Mortalitätsrate.

Auf einem Symposium im Rahmen des 5. Weltkongresses für Trauma, Schock, Inflammation und Sepsis diskutierten Wissenschaftler über die Bedeutung eines aktivierten Koagulationssystems in der Sepsis und sich daraus ergebende Therapieansätze. Ziel ist die Senkung der Mortalität und Morbidität bei Sepsis. Die Intensivmediziner wollen herausfinden, wie das Gleichgewicht zwischen inflammatorischen Mediatoren und Koagulationsfaktoren, das bei kritisch Kranken so gestört ist, daß das Immunsystem entgleist und sich eine lokal begrenzte Inflammation und Infektion über den ganzen Körper ausbreiten kann, wiederhergestellt werden kann.

Einen neuen Therapieansatz sieht man in der Gerinnungskaskade und hier besonders in der antikoagulatorischen, antinflammatorischen und profibrinolytischen Wirkung von Protein C.

### Pathogenese

Wie Professor ten Cate, Amsterdam, erklärte, ist die generalisierte intravaskuläre Koagulation (DIC – disseminated intravascular coagulation) nicht nur eine häufige Komplikation vieler Krankheiten, sondern insbesondere auch für das Multiorganversagen bei schweren Grunderkrankungen, wie z. B. der Sepsis, verantwortlich. Die DIC ist gekennzeichnet durch eine systemische intravaskuläre Aktivierung der Gerinnung, welche zu Fibrinablagerungen in den Gefäßen führt. Diese Ablagerungen von Fibrin tragen wesentlich zum Organversagen bei. Die andauernde Aktivierung des Gerinnungssystems führt zum Verbrauch von Thrombozyten und anderen Koagulationsfaktoren und infolge zu Blutungen (Verbrauchs-koagulopathie). Die DIC ist eine echte Herausforderung für den Kliniker.

### Therapeutische Einsatzmöglichkeiten von Protein C

Protein C ist einer der Hauptregulatoren der Gerinnung. Es inaktiviert die Koagulationsfaktoren Va und VIIIa. Im Medizinischen Forschungszentrum von Oklahoma City/USA haben die Biologen Prof. Esmon und Prof. Taylor präklinische Studien über die Pathogenese der Sepsis bei DIC und den Zusammenhang mit dem Gerinnungssystem durchgeführt.

Aus diesen und Studien anderer Forschungsteams ergibt sich, daß Protein C nicht nur eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung spielt. Es hat außerdem noch zusätzliche und für die Wirkung von Protein C in der Sepsis bedeutsame Effekte:

1. Protein C kann die Leukozyten-Adhäsion am

Endothel blockieren.

2. Aktiviertes Protein C kann die Freisetzung von Interleukin 1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor (TNF) durch Monozyten blockieren.

3. Protein C kann Plasminogen Aktivator Inhibitor (PAI-1) neutralisieren und stimuliert zusätzlich die Freisetzung endogener Plasminogen Aktivatoren.

4. Die Aktivierung von antifibrinolytischem Faktor TAFI (Thrombin activable fibrinolytic inhibitor) wird verhindert. Damit wirkt Protein C profibrinolytisch. Protein C greift so in die Entzündungskaskade ein und begrenzt die Thrombinbildung und inflammatorische Prozesse in der Mikrozirkulation.

### Protein C-Spiegel als prognostische Marker

Ein zu niedriger Protein-C-Spiegel bei Sepsispatienten ist mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Wie Prof. Fisher, Indianapolis/USA in München sagte, haben zahlreiche Studien mit pädiatrischen und älteren Patienten bestätigt, daß der Protein-C-Spiegel (APC) ein prognostischer Indikator bei der Sepsis ist.

### rhAPC (rekombinantes humanes Aktiviertes Protein C) in klinischer Erprobung

Die Resultate einer klinischen Studie der Phase II, die randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert durchgeführt wurde, stellte Dr. Ely, Forschungszentrum für kritisch Kranke, Nashville/USA, in München vor. In die Studie eingeschlossen waren 131 Patienten mit schwerer Sepsis. Studienziel war, die Sicherheit und Anwendbarkeit unterschiedlicher Dosierungen des rekombinanten humanen Aktivierten Protein C (rhAPC) zu prüfen. Die Patienten erhielten entweder eine Dauerinfusion von 1 von 4 Dosen rhAPC oder Plazebo für 48 oder 96 Stunden. Die teilnehmenden Patienten waren wie folgt aufgeteilt: Plazebo, niedrige Dosierung von rhAPC (12 oder 18 mg/kg Körpergewicht) oder hohe Dosen von rhAPC (24 bis 30 mg/kg/Körpergewicht). Nach 28 Tagen lag die Mortalität in der Hochdosisgruppe bei 21 %, versus 35 % bzw. 34 % in den Gruppen mit der niedrigen Dosierung bzw. Plazebo. Eine relative Risikoreduktion um 40 % wurde in der Gruppe mit der hohen Dosierung gesehen.

Weitere positive Trends wurden hinsichtlich der Verkürzung der Krankenhausliegezeit und der Intensivliegezeit beobachtet.

In einer Phase-III-Studie wird die Wirkung von rhAPC derzeit an einer ausreichend großen Patientenzahl untersucht.

Monika Nitschke, München

Quelle: "Management of the Sepsis Patient in the new millennium" Symposium im Rahmen des 5. Weltkongresses für Trauma, Schock, Inflammation und Sepsis am 2. März 2000 in München.