

Was kann die Antithrombin-III-Gabe bei Sepsis?

Bindeglied zwischen Gerinnungs- und Entzündungssystem

Kommt es bei Intensivpatienten zu Komplikationen wie Sepsis und DIC, so ist häufig die erfolgreiche und frühe Therapie dieser Entgleisung für den Ausgang des oft dramatischen Geschehens – unabhängig von der Grunderkrankung – entscheidend. Darauf wies Prof. Dr. H. Ostermann aus Marburg auf einem von Aventis Behring unterstützten Symposium zum Thema "AT III bei Sepsis" beim 5. Deutschen interdisziplinären Kongreß für Intensivmedizin und Notfallmedizin in Hamburg hin. Im Rahmen der Sepsis wird die DIC als Teil der systemischen Entzündungsreaktion angesehen und eine Beeinflussung der Gerinnungsstörung durch eine AT-III-Substitution gilt hier als Mittel der Wahl, so die Experten in Hamburg.

Zahlreiche neue Erkenntnisse, Puzzlesteine, die das Bild der Pathophysiologie bei Sepsis und Multiorganversagen klarer werden lassen, liegen vor. Für das Verständnis des komplexen Geschehens bei der Blutgerinnung und im Entzündungsablauf, die bei Sepsis, Trauma und Schock aktiviert sind, wurde Thrombin als ein zentraler Baustein identifiziert. Sein direkter Inhibitor, das Antithrombin, ist einer der wichtigsten physiologischen Gerinnungsinhibitoren, der aber nicht nur Thrombin inhibiert, sondern z.B. auch an endothelzellständigen Glykosaminoglykanen bindet und die Zytokin-freisetzung moduliert – ein Bindeglied zur Entzündung.

Homöostase geht verloren

"Die antiinflammatorische Antwort des Körpers, seine Reaktion auf Infektion oder Trauma, ist uniform", führte Ostermann aus. Physiologisch ist die Gerinnung ein lokales Phänomen, das auch bei Gesunden ständig abläuft, bei Patienten mit Trauma, Schock und Sepsis kommt es aber zu einer pathologischen Aktivierung von plasmatischen und zellulären Komponenten des Gerinnungssystems, wobei "das Thrombin das wichtigste Enzym in der Kaskade zu sein scheint." Dem plötzlichen und exzessiven Anstieg der Thrombinaktivität mit konsekutiver Fibrinbildung kann durch die Substitution von Antithrombin III entgegengewirkt werden. "Je weiter erniedrigt das Antithrombin III ist, umso schlechter ist die Prognose", sagte Ostermann.

Als die zwei zentralen Funktionen des AT III bei Sepsis gelten:

- Inhibition des Thrombin und anderer aktivierter Faktoren, damit Verminderung der Gerinnungsaktivität und Hemmung der proinflammatorischen Wirkung von Thrombin selbst.
- Bindung an endothelzellständige Glykosaminoglykane und damit Modulation der Prostazyklinfreisetzung.

Als weiteres Bindeglied zwischen Gerinnungs- und Entzündungssystem konnte der Faktor VII a identifiziert werden: es kommt zu einer Aktivierung von Makrophagen, und die Zell-Zell-Interaktion von Monozyten und Endothel wird zytokinvermittelt gesteigert. "Man weiß viele Details, die Zusammenhänge klären sich langsam, schwierig ist es aber, festzustellen, wo genau der einzelne Patient gerade steht", resümierte Ostermann. Der Trend gehe daher dahin, schon in frühen Phasen einzugreifen, wobei die Substitution von Antithrombin III zwar nur ein punktuell eingreifen darstelle, aber bei Patienten mit Sepsis und Schock gut begründbar sei.

KyberSept-Studie

"Warum und wie können wir eine Rationale herausdestillieren, mit nur einer Substanz ein so komplexes Geschehen wie bei der Sepsis zu behandeln?" Diese Frage stellte Prof. H.-P. Schuster aus Hildesheim zu Beginn seiner Ausführungen und schilderte dann die Überlegungen, die zur "KyberSept-Studie" führten. Ausgangsbasis für die Multicenterstudie waren Studien-Ergebnisse, die zeigten, daß

1. AT III Therapie der Wahl bei einer DIC sei,
2. eine Substitution bei einem AT III unter 70 % sinnvoll und
3. AT ein multipotenter physiologischer Inhibitor in der adjuvanten Sepsistherapie sei.

Das Studiendesign der neuen Kybersept-Studie und die ersten vorläufigen Ergebnisse stellte Dr. S. Knaub aus Marburg vor. Primäres Studienziel der randomisierten, plazebo-kontrollierten, doppelblinden Untersuchung mit mehr als 2300 Patienten mit einer schweren Sepsis aus 211 Zentren und 19 Ländern war aufzuzeigen, ob eine Hochdosisgabe von 30.000 Einheiten AT III innerhalb von vier Tagen die 28-Tage-Mortalität reduzieren kann.

Für das primäre Studienziel zeigte sich im Gesamtkollektiv kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil – ein Ergebnis, das es, so Schuster in der Diskussion, "zu verkraften gelte....". Einen wesentlichen Einfluß auf den Behandlungseffekt hatte die gleichzeitige prophylaktische Gabe von Heparin. In Subgruppenanalysen ließ sich nämlich die eigentlich erwartete Mortalitätsreduktion für Patienten mit schwerer Sepsis ohne Heparin-gabe doch mit nominell statistischer Signifikanz belegen! "Wenn ich einen kritisch Kranken vor mir habe, bei dem abzusehen ist, daß er AT III brauchen wird, so gebe ich dem kein Heparin mehr" zog Schuster einen ersten Schluß aus den Ergebnissen.

AT III bei DIC

Klare Evidenz liegt vor für den Einsatz von AT III im Rahmen der disseminierten intravasalen Gerinnung. Mehrere Studien belegen, daß

- die Dauer der DIC verkürzt,
- die Organfunktion verbessert und
- die Letalität gesenkt wird.

Prof. Dr. J. Kienast aus Münster: "Die AT-III-Gabe ist supportive Therapie der ersten Wahl im Rahmen einer DIC." Bei der Substitutionstherapie wird ein AT III Plasmaspiegel von mehr als 80 % angestrebt. Ziel ist es, die plasmatische Hyperkoagulabilität zu senken. Beim zweiten Ansatz, dem Therapieansatz, will man Werte von mehr als 120 % erzielen, um eine Inhibierung der systemischen inflammatorischen Antwort bei Sepsis zu erzielen. Für beide Therapieansätze gelte auch hier, daß für die Dauer der AT-III-Gabe auf Heparin verzichtet werden sollte. Da AT III per se eine antithrombotische Therapie darstelle, sei der Arzt auch forensisch auf der sicheren Seite – so die Expertenmeinung, Prof. Schuster: "Ich gebe so lange AT III, bis eine Stabilisierung auftritt und so lange ethisch vertretbar kein Heparin".

Quelle: Satellitensymposium "AT III bei Sepsis" am 22.11.2000 beim 5. Deutschen Interdisziplinären Kongreß für Intensivmedizin und Notfallmedizin in Hamburg.