

Neue Erkenntnisse zur Rolle von aktiviertem Protein C in der Sepsis – für ein besseres Verständnis der Sepsis-Kaskade

Über die pathophysiologischen Geschehnisse und Zusammenhänge bei der Entwicklung einer Sepsis bestand bislang keineswegs Klarheit. Inzwischen muß das Verständnis der Pathogenese dieses intensivmedizinischen Problems um wesentliche wissenschaftliche Erkenntnisse erweitert werden. Nicht nur Inflammation und Koagulation spielen für die Pathogenese der Sepsis eine wichtige Rolle, sondern insbesondere das komplexe Zusammenspiel von Koagulation, Inflammation und Fibrinolyse kennzeichnen die Entstehung und Entwicklung des Krankheitskontinuums einer Sepsis. Wie jetzt auf einem internationalen wissenschaftlichen Symposium anlässlich des 13. Jahreskongresses der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) in Rom deutlich wurde, kommt in dieser komplizierten Interaktion verschiedener Systeme vor allem dem aktivierten Protein C (APC) eine herausragende Funktion zu.

Trotz bedeutender Fortschritte und neuer Entwicklungen im Bereich der Antibiotikatherapie, der chirurgischen Techniken und der intensivmedizinischen Betreuung konnte die sepsisinduzierte Morbidität und Sterblichkeit in den letzten 30 Jahren nicht wesentlich gesenkt werden. Die durchschnittliche Sterblichkeit bei einer Sepsis liegt nach wie vor zwischen 25 (1) und 45 (2) Prozent, und die Inzidenz steigt weiter an. Vor diesem Hintergrund sind neue Therapieoptionen hoch wünschenswert, die effektiv und effizient eingesetzt werden können und darüber hinaus auch die Prognose der Patienten deutlich verbessern.

Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Sepsis

Das Bild von der Kettenreaktion entzündlicher und gerinnungsauslösender Ereignisse bei der Pathogenese der Sepsis, das sich in den vergangenen Jahren manifestiert hat, führte zur Untersuchung verschiedener möglicher therapeutischer Ansätze. Davon ausgehend, daß häufig eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC = Disseminated Intravascular Coagulation) als Komplikation einer Sepsis auftritt, richtete sich großes Augenmerk auf eine Phase III-Studie mit Antithrombin III (AT III) bei Sepsis-Patienten, die die in sie gesetzten hohen Erwartungen eindeutig nicht erfüllt hat, wie jetzt in Rom vorgestellt wurde.

Wie *Jean-Louis Vincent*, Leiter des Bereichs Intensivmedizin am Erasmus-Universitätskrankenhaus und Professor für Intensivmedizin an der Freien Univer-

sität Brüssel (Belgien), ausführte, gilt es heute, der Fibrinolyse im Rahmen der Sepsis-Kaskade mehr Beachtung zu schenken. "Die Sepsis ist typischerweise assoziiert mit der Aktivierung des Gerinnungssystems, in dessen Folge sich mikrovaskuläre Thromben bilden und die Fibrinolyse zunächst aktiviert, dann inhibiert wird", so der Experte. Dadurch kommt es oft zu Multiorganversagen, der häufigsten Todesursache bei der Sepsis. "Wir wissen heute," erklärt *Vincent* weiter, "daß aktiviertes Protein C die Fibrinolyse verstärkt und so die Durchgängigkeit der Kapillaren wiederherstellt." Dies zeigen die Ergebnisse klinischer Studien: Bei Patienten mit niedrigen Protein-C-Spiegeln ist die Sterblichkeit im Vergleich zu Patienten mit normalen Protein-C-Spiegeln deutlich höher. Das aktivierte Protein-C ist eines der wichtigsten Regulationsproteine der Hämostase – neben den profibrinolytischen hat es auch antikoagulative und antiinflammatorische Eigenschaften.

Nach *Charles T. Esmon*, Leiter des Cardiovascular Biology Research Program an der Oklahoma Medical Research Foundation und Investigator des Howard Hughes Medical Institute in Oklahoma City (USA), kann die Aktivierung von Protein C zum Beispiel in größeren Gefäßen durch einen auf Endothelzellen befindlichen Rezeptor verstärkt werden. "In Zellkulturen, aber auch bei manchen Formen der schweren Sepsis wird die Expression dieses Rezeptors durch proinflammatorische Zytokine, wie Tumornekrosefaktor (TNF), inhibiert und dadurch auch die Expression von APC", so *Esmon*. Dies kann weitreichende Folgen haben: Denn die Hemmung der Funktion von Protein C führt zu einer gesteigerten Zytokin-Ausschüttung, einer Zerstörung der Endothelzellen und schließlich zu einer Extravasation von Leukozyten. Die Folgen: erhöhte Morbidität und Sterblichkeit bei Sepsis-Patienten.

Aktiviertes Protein C in klinischen Studien

Da auch bei einer Sepsis niedrige Protein-C-Spiegel eine zentrale Rolle spielen, sind in der Vergangenheit einige klinische Studien mit dem Ziel initiiert worden, den therapeutischen Nutzen einer Substitution von aktiviertem Protein C zu untersuchen. In einer Phase II-Studie mit rekombinantem humanem aktiviertem Protein C (rhAPC) an 131 Patienten mit schwerer Sepsis sollten laut Professor *Jean-Francois Dhainaut*, Leiter des Bereichs Intensivmedizin und Dekan der Cochin Port-Royal Medizinischen Hochschule Paris



Abbildung 1:

(Frankreich), die Sicherheit und Anwendbarkeit unterschiedlicher rhAPC-Dosen im Vergleich mit Placebo überprüft werden. Wenngleich die Sterblichkeit kein primärer Studienendpunkt war, zeigte sich in dieser Untersuchung in dem mit rhAPC behandelten Kollektiv nach 28 Tagen eine Reduktion des relativen Risikos um 15 Prozent. Darüber hinaus wurden positive Trends hinsichtlich der Verkürzung der Krankenhausliegezeit und der Liegezeit auf der Intensivstation beobachtet. Insgesamt, so *Dhainaut*, wurde die Therapie mit rhAPC von den meisten Patienten, auch solchen, die gleichzeitig mit Heparin behandelt wurden, gut vertragen.

Die PROWESS-Studie

Diese ermutigenden Erkenntnisse haben zu einer breit angelegten Phase III-Studie geführt. Primäres Ziel der weltweit und multizentrisch durchgeführten PROWESS-Studie (Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) war es, den Effekt der Therapie mit rhAPC auf die Sterblichkeit nach 28 Tagen zu untersuchen. Darüber hinaus wurde der Einfluß der rhAPC-Gabe auf die mit einer Sepsis einhergehenden Organschädigungen untersucht. Wie *Dhainaut* sagte, sei die Studie von dem unabhängigen Data and Safety Monitoring Board Ende Juni letzten Jahres beendet worden, nachdem insgesamt 1.690 Patienten mit

rhAPC behandelt worden waren. Der Grund: Die während der Studie durchgeführten Interims-Analysen deuten an, daß das primäre Studienziel der Reduktion der Sterblichkeit unter einer rhAPC-Therapie erreicht worden ist. Die Veröffentlichung der Gesamtergebnisse wird für Anfang nächsten Jahres erwartet.

Literatur:

1. *LeGall JR et al*: Customized Probability Models for Early Severe Sepsis in Adult Intensive Care Patients, *J Am Med Assn* 1995, 273: S 644-650
2. *Rychlik R, Pfeil B*: Sozioökonomische Relevanz der Sepsis in Deutschland, *Gesundh ökon Qual manag* 2000, 5: S 67-72.

Quellen:

- The Changing Face of Sepsis Pathogenesis, Symposium, ESICM, Rom, 3.10.2000.
- Results of the International Phase III Antithrombin Trial for Severe Sepsis (KyberSept), ESICM, Rom, 2.10.2000.