

# SAPS II - Stratum II – Patienten profitieren von hochdosierter AT III – Gabe

## Adjuvante Sepsistherapie mit Gerinnungsinhibitoren

**Die KyberSept-Studie sollte zeigen, dass Patienten mit schwerer Sepsis einen Überlebensvorteil haben, wenn ihr AT III – Spiegel durch exogene Substitution über den Normwert angehoben wird. Dieses Ziel wurde nicht erreicht. Es gab keinen Unterschied in der 28-Tage-Mortalität und nur einen geringen, nicht signifikanten in der 90-Tage-Mortalität zwischen AT III und Plazebo. Neue, genauere Analysen des Patientengutes und der Medikation – präsentiert auf dem 14. Symposium Intensivmedizin + Intensivpflege in Bremen – liefern für das damals nicht erwartete Ergebnis nachträglich eine Erklärung. Sie machen vor allem deutlich, dass die eigentliche Zielgruppe der KyberSept-Studie - nämlich Patienten in Stratum II nach SAPS II - sehr wohl von einer hochdosierten AT III Gabe profitieren.**

Ein Überwiegen von Koagulation und Antifibrinolyse führt in der Sepsis zu einem endogenen Mangel an Gerinnungsinhibitoren, dem mit einer Substitution dieser Substanzen entgegengewirkt werden kann. In verschiedenen Phase-II-Studien wurde mit hochdosiertem AT III eine Verbesserung der Überlebensrate bei Sepsispatienten gezeigt, an der wahrscheinlich neben einer direkten Thrombinhemmung auch thrombinunabhängige antiinflammatorische Wirkprinzipien beteiligt sind - wie Prof. Dr. C. Wiedermann, Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, auf dem Symposium in Bremen postulierte. Bei 14-tägiger Behandlung mit AT III konnte beispielsweise an chirurgischen Patienten mit schwerer Sepsis ein Abfall inflammatorischer Parameter gemessen werden. Es zeigte sich in dieser kleineren Untersuchung an den Werten zur Antithrombin- und zur Prothrombin-Aktivität auch, dass die volle antikoagulatorische Wirkung von Antithrombin erst nach sieben bis neun Tagen und nicht schon nach vier Tagen eingetreten war. Für PD Dr. J.N. Hoffmann aus München, der die KyberSept-Studie nachbewertet hat, ergibt sich daraus die Frage, ob eine viertägige Behandlungsdauer überhaupt ausreicht und ob in Anbetracht der starken Abhängigkeit der Prognose vom AT III – Spiegel die Dosis genügend hoch gewählt worden ist.

### Patientenauswahl und Durchführung schwächen KyberSept-Ergebnis

Gravierende Probleme, die das Ergebnis der KyberSept-Studie beeinflusst haben, liegen für Hoffmann in der Durchführung mit einem hohen Anteil an Protokollverletzungen und in der Patientenauswahl. Ungünstig ist der Einschluss von chirurgischen Patienten, solchen mit Organversagen über 24 Stunden sowie solchen mit drohender Blutung. Von der PROWESS – Studie unterschied sich das KyberSept-Kollektiv durch die Infektionsherde, eine höhere Plazebomortalität und weniger strenge Ausschlusskriterien.

Als Zielgruppe waren bei KyberSept vorher „Sepsis-Patienten mit hohem Letalitätsrisiko“ definiert worden, die also nach SAPS II-Score dem Stratum II mit einem Letalitätsrisiko von 30 bis 60 % angehören sollten. Zu dieser Gruppe gehörten aber nach genauer Analyse de facto nur 44% der eingeschlossenen Patienten. Eine Neuauswertung dieses in der Verum- und Plazebo-Gruppe sehr gut vergleichbaren Kollektivs von 1008 Patienten zeigt deutlich eine positive Wirkung der hochdosierten AT III-Gabe. Mit 36,9% hat die Verumgruppe eine signifikant niedrigere 90-Tage-Mortalität als die Plazebogruppe mit 40,7% ( $p < 0,05$ ). Dieser Unterschied wird noch klarer, wenn man nur den Anteil der Patienten berücksichtigt, die Antithrombin allein und nicht in Kombination mit Heparin bekommen haben. Aus früheren, kontrollierten Untersuchungen war zwar bereits bekannt, dass es bei gleichzeitiger Verabreichung von AT III und Heparin zu einer Verschlechterung der AT III bedingten Überlebensrate kommt, man wollte aber die Verwendung von Heparin in der KyberSept Studie nicht verbieten, da die europäischen Zentren sich sonst nicht beteiligt hätten. Die Analyse der KyberSept Daten bestätigte jedoch die Problematik dieses Vorgehens, da bei 698 Patienten ohne gleichzeitige Heparin-Gabe die relative Risikoreduktion für die 90-Tage-Mortalität 15% betrug, ein Wert, der nominell statistische Signifikanz erreichte ( $p < 0,05$ ).

Für den Heparin-Antithrombin-Antagonismus, der die Antithrombinwirkung einschränkt und die Blutungsneigung

erhöht, konnten verschiedene Mechanismen auf zellulärer Ebene in den letzten Jahren nachgewiesen werden. In der Nachanalyse der KyberSept-Studie wurde dies in einer Zunahme des Heparingebrauchs nach Aufnahme von etwa 700 Patienten und in einem Anstieg der 28-Tage-Mortalität in der AT III-Gruppe erkennbar, der die Unterschiede beider Gruppen verwischt und das Gesamtergebnis verschlechtert hat.

### Heparin nicht zugleich mit Gerinnungsinhibitoren bei Sepsis

Zum Einsatz von Heparin bei Intensivpatienten gibt es kaum Datenmaterial. Die Inzidenz einer TVT lässt sich verringern. Doch kann es auch trotz Heparin-Gabe zur Lungenembolie kommen, die aber selten einen fatalen Ausgang hat. Es ist weder belegt, dass die Überlebensrate von Intensivpatienten, noch die von Patienten mit Sepsis durch Heparin in niedriger Dosierung verbessert wird. Heparin interferiert mit allen Gerinnungsinhibitoren. Es verstärkt die Blutungsneigung, verringert die antiinflammatorischen Eigenschaften oder setzt die Wirksamkeit eines Präparates an sich herab. Professor Dr. J. Briegel aus München antwortet daher auf die Frage nach der Bedeutung von Heparin bei chirurgischen Patienten: „Lassen Sie bei einer Sepsis Heparin auf jeden Fall weg während Sie Gerinnungsinhibitoren geben und setzen Sie es erst und nur dann ein, wenn Sie eine Thromboseprophylaxe für nötig halten.“

### Quelle:

14. Symposium Intensivmedizin + Intensivpflege, 18. Februar 2004, Bremen

Dr. Luise Mansel, Haimhausen