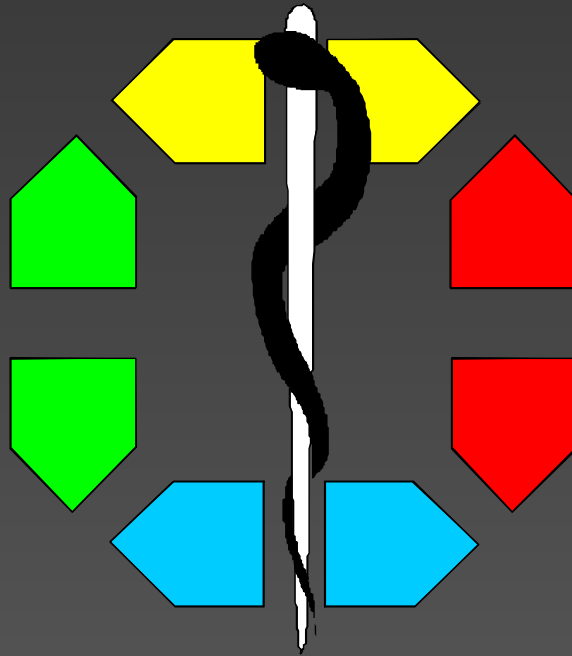


# Disseminierte intravasale Koagulopathie bei Sepsis



Priv.-Doz. Dr. M. Hartmann  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Essen

Pathophysiologie der DIC bei Sepsis

Tissue Factor bei Sepsis

antikoagulatorische Mechanismen und Fibrinolyse bei Sepsis

Endothel bei Sepsis

Epidemiologie der DIC

Vorkommen

Relevanz

Diagnostik

overt DIC score

non overt DIC score

Therapie

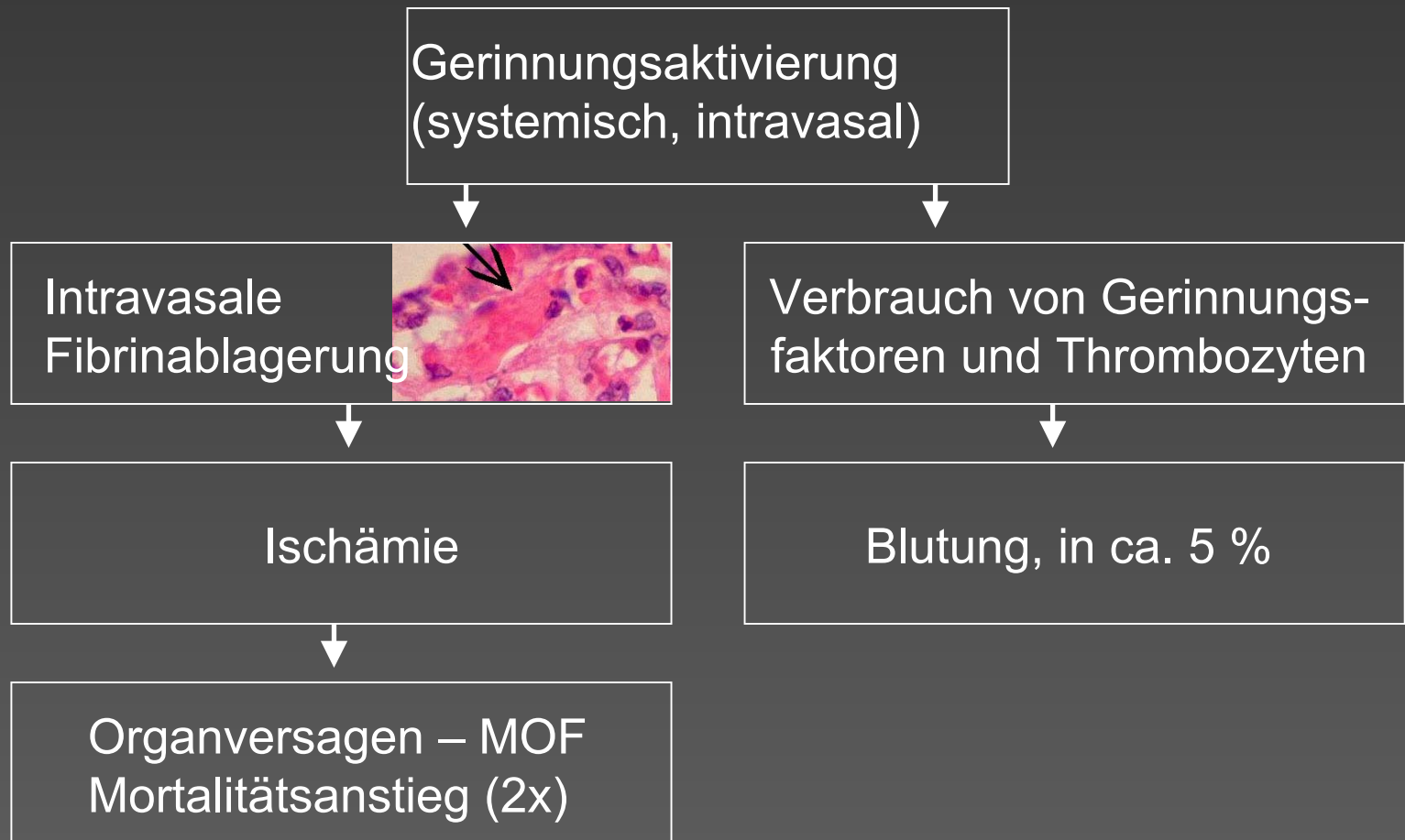
APC

Antithrombin

TFPI

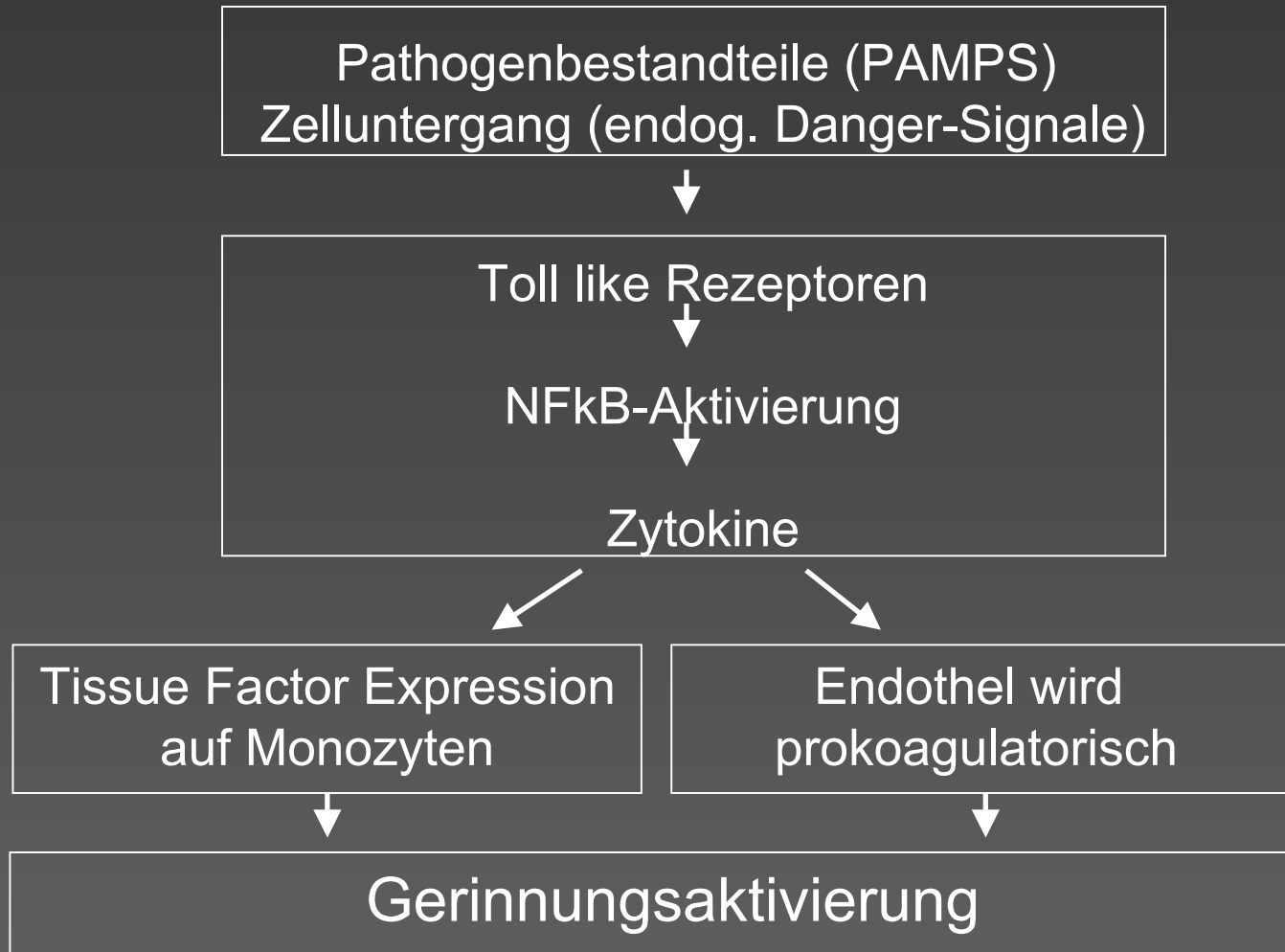
Heparin

# Disseminierte intravasale Coagulation Phänomenologie



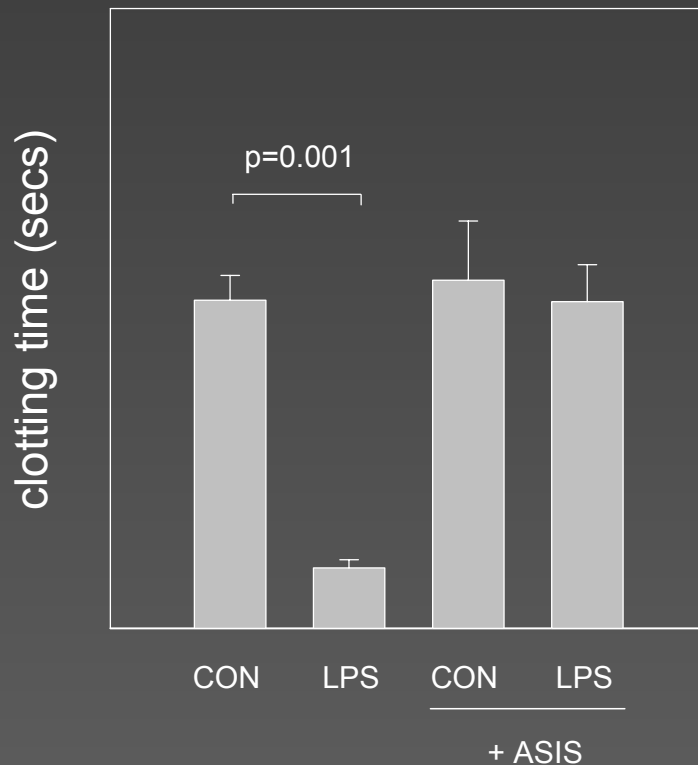
# Gerinnungsaktivierung bei Sepsis

## Mechanismus der Gerinnungsaktivierung



# Gerinnungsaktivierung bei Sepsis

## Bedeutung von Tissue Factor (Thromboplastin)

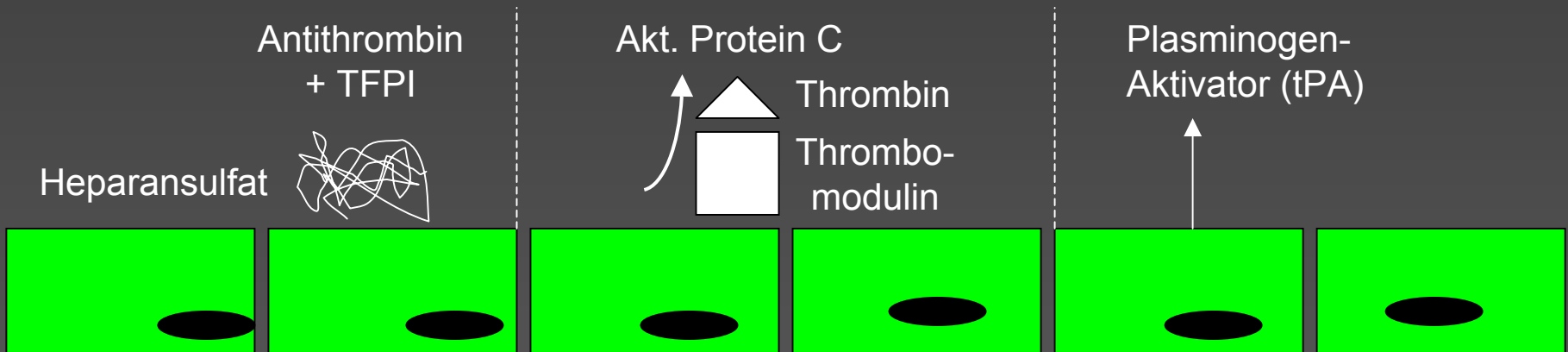


Vorkommen von Tissue Factor:

Beim Gesunden: nur extravasal

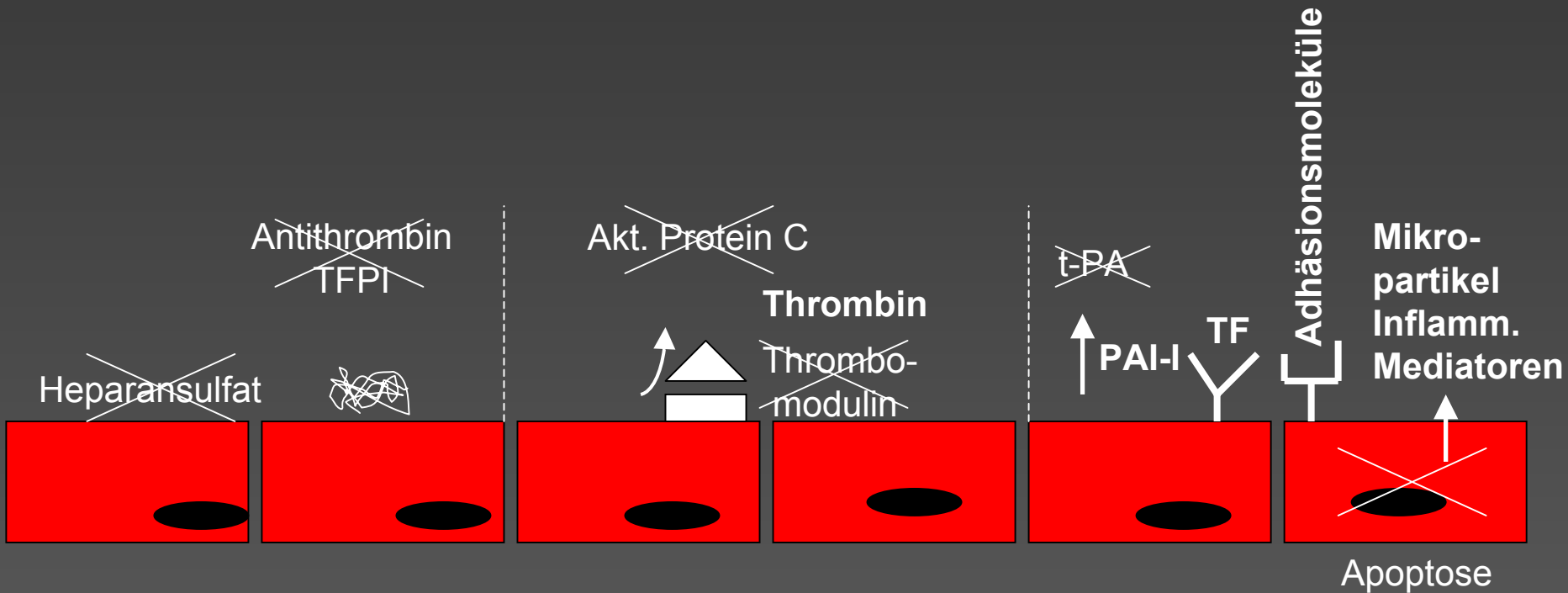
Bei Sepsis: auf Monozyten, Endothel

# Das Endothel unter physiologischen Bedingungen antikogulatorische Mechanismen



# Das Endothel

Funktion unter physiolog. Bedingungen und bei Sepsis



# Mechanismen der DIC

## Die Zusammenfassung

### Aktivierung der Gerinnung

Aktivierung des extrinsischen Systems (Tissue Factor)  
evtl. auch Beteiligung des intrinsischen Systems

### Hemmung antikoagulatorischer Mechanismen

Protein C

Antithrombin III

Tissue Factor Pathway Inhibitor

### Hemmung der Fibrinolyse

Plasminogen Aktivator Inhibitor Typ 1



Pathophysiologie der DIC bei Sepsis

Tissue Factor bei Sepsis

antikoagulatorische Mechanismen und Fibrinolyse bei Sepsis

Endothel bei Sepsis

Epidemiologie der DIC

Vorkommen

Relevanz

Diagnostik

overt DIC score

non overt DIC score

Therapie

APC

Antithrombin

TFPI

Heparin

# DIC bei Sepsis

## Relevanz

Häufigkeit der DIC bei schwerer Sepsis ca. 40 %

Prävalenz unabhängig vom Erreger, abhängig vom Schweregrad

DIC ist ein unabhängiger Prediktor für Organdysfunktion und Mortalität

Gerinnungshemmung senkt im Tierexperiment die Mortalität der Sepsis

Gerinnungshemmung mit rAPC hemmt Mortalität der Sepsis

Bakhtiari et al. Crit Care Med 2004

Dhainaut et al. J Thromb Haemost 2004

Levi and Poll Crit Care 2004

Pathophysiologie der DIC bei Sepsis

Tissue Factor bei Sepsis

antikoagulatorische Mechanismen und Fibrinolyse bei Sepsis

Endothel bei Sepsis

Epidemiologie der DIC

Vorkommen

Relevanz

Diagnostik

overt DIC score

non overt DIC score

Therapie

APC

Antithrombin

TFPI

Heparin

# Overt DIC Score

## der International Society of Thrombosis and Haemostasis

1. Risk assessment: Does the patient have an underlying disorder known to be associated with overt DIC?

*If yes, proceed; if no, do not use this algorithm.*

2. Order global coagulation tests (platelet count, prothrombin time, fibrinogen, soluble fibrin monomers, or fibrin degradation products).

3. Score global coagulation test results.

- Platelet count (>100, 0; <100, 1; <50, 2)
- Elevated fibrin-related marker (e.g., soluble fibrin monomers/fibrin degradation products) (no increase, 0; moderate increase, 2; strong increase, 3)
- Prolonged prothrombin time (<3 secs, 0; >3 secs but <6 secs, 1; >6 secs, 2)
- Fibrinogen level (>1.0 g/L, 0; <1.0 g/L, 1)

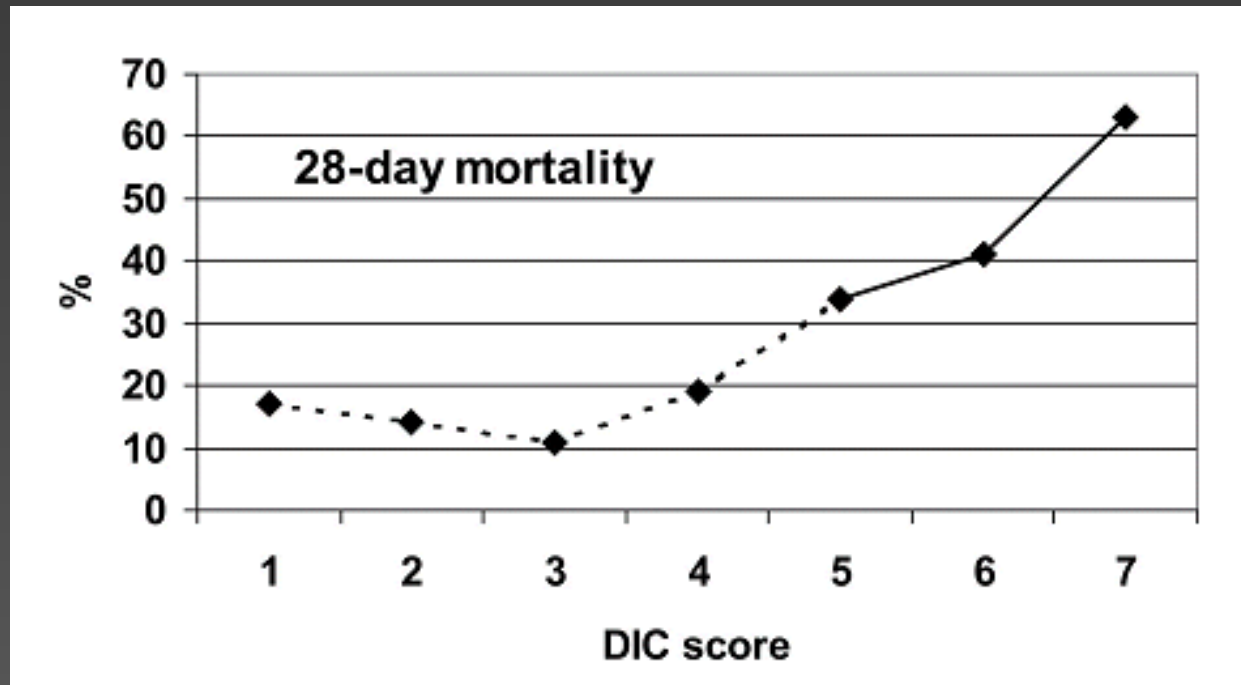


4. Calculate score

5. If  $\geq 5$ , compatible with overt DIC; repeat scoring daily.  
If  $< 5$ , suggestive (not affirmative) for nonovert DIC; repeat next 1-2 days.

# DIC Score

## Einfluß auf die Mortalität



Pathophysiologie der DIC bei Sepsis

Tissue Factor bei Sepsis

antikoagulatorische Mechanismen und Fibrinolyse bei Sepsis

Endothel bei Sepsis

Epidemiologie der DIC

Vorkommen

Relevanz

Diagnostik

overt DIC score

non overt DIC score

Therapie

APC

Antithrombin

TFPI

Heparin

# Therapie der DIC

DIC ist ein Symptom, keine eigenständige Erkrankung.

Die wichtigste Therapie besteht daher in der Behandlung der Grunderkrankung

# Rekombinantes Aktiviertes Protein C Studien

## PROWESS 2001 (RCT)

1690 Patienten, vorzeitig wg. Effektivität abgebrochen  
Senkung der Mortalität von 30,8 auf 24,7 %.

## ADDRESS 2005 (RCT)

Schwere Sepsis, aber geringeres Mortalitätsrisiko  
2613 Patienten  
Mortalität 17,0 % vs 18,5 %

## ENHANCE 2005 (Beobachtungsstudie)

2434 Patienten  
Mortalität bei frühzeitiger/später Therapie 22,9 vs. 27,4%

## XPRESS 2007 (RCT)

1994 Patienten  
rAPC +/- Heparin 28,3 % vs. 31,9 %

## Resolve 2007 (RCT)

477 Kinder mit schwerer Sepsis  
Kein Mortalitätsunterschied 17,5 % vs. 17,2 %, ZNS-Blutung



# Rekombinantes aktiviertes Protein C

## Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign 2008

Recombinant activated protein C in patients with severe sepsis and clinical assessment of high risk for death (2B except 2C for postoperative patients).

Strong for use 6

Weak for use 15

Neutral 1

Weak for not using 0

Strong for not using 0

# European Medicines Agency (EMA)

## Committee for Medicinal Products for Human Use (2/07)

The CHMP concluded that further to uncertain conclusions of the XPRESS study (investigating the possible interaction between Xigris and heparin) **additional clarifications on the benefit/risk balance of Xigris are required**. Therefore a placebo-controlled study in patients (who were either on heparin or did not receive any thrombosis prophylaxis) with severe sepsis and documented organ failure should be performed to further clarify the benefit/risk profile of Xigris. **The Marketing Authorisation will remain under exceptional circumstances.**

# OPTIMIST

## rekombinanter Tissue Factor Pathway Inhibitor

Fragestellung:  
rTFPI bei schwerer Sepsis

Methodik  
RCT mit 1754 Patienten

Ergebnisse  
Mortalität: 34,2 % vs. 33,9 %

Schlußfolgerungen  
No effect on mortality  
Increased hemorrhage risk  
Some effect without heparin???

# Kybersept-Studie

Fragestellung

Einfluß von high-dose ATIII auf die Mortalität

Methodik

RCT mit 2314 Patienten

ATIII 30000U/d vs. Placebo

Ergebnisse

Mortalität: 38,9 % vs. 37,8 % ns.

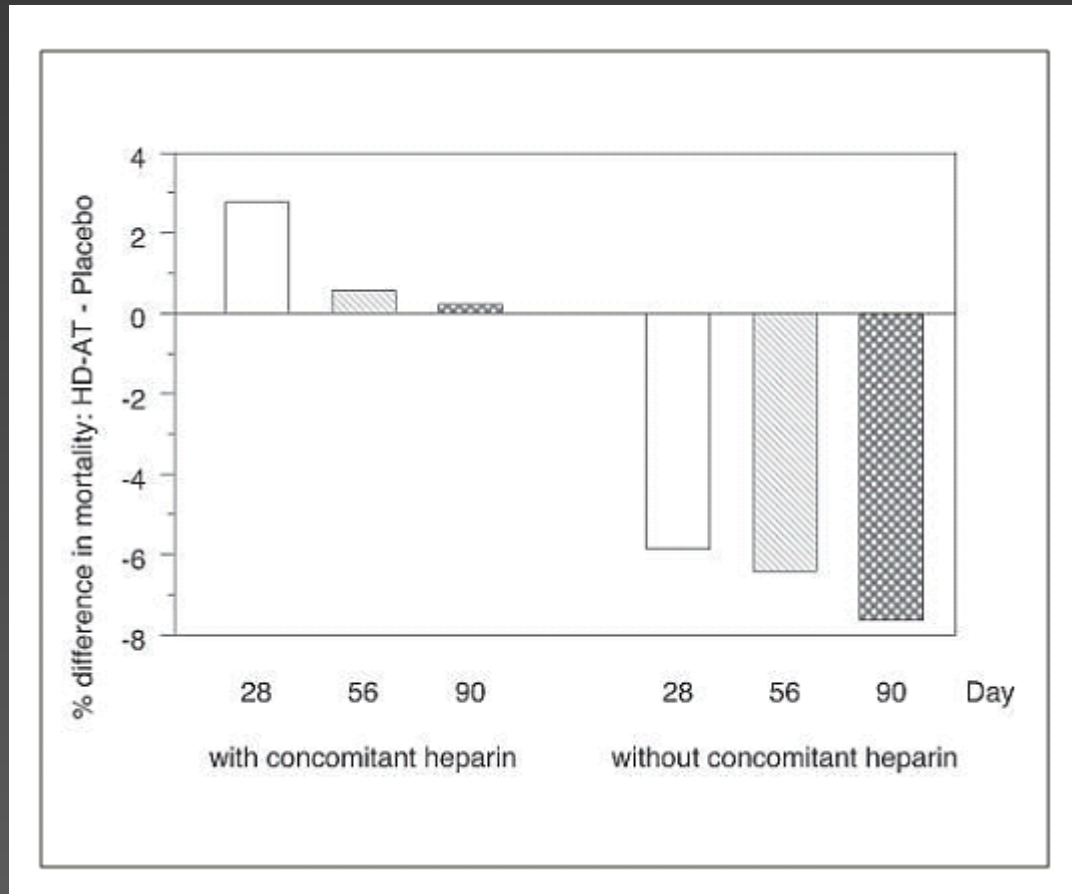
Blutungsrate ATIII+/-Heparin: 23,8% vs. 13,5%

Schlußfolgerung:

No effect on mortality

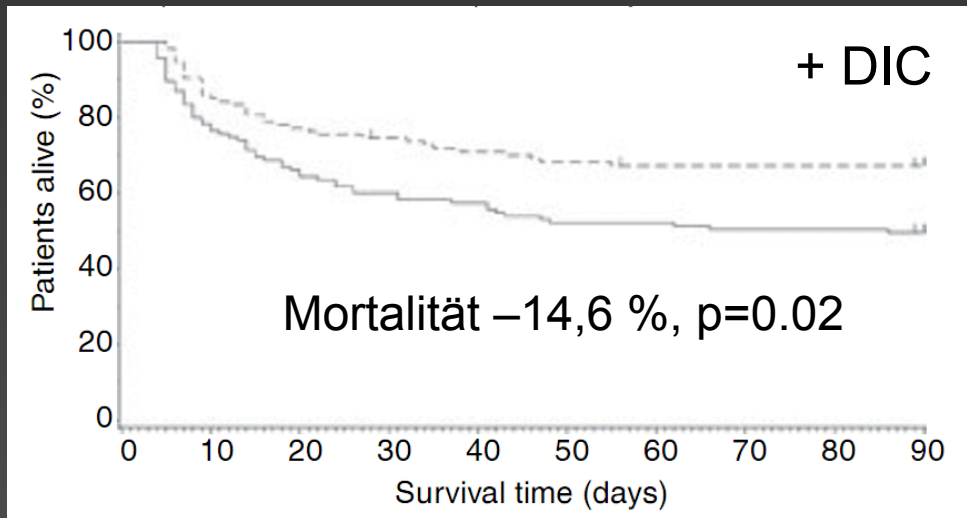
# Kybersept-Studie: post hoc Analyse

## Einfluß von ATIII auf die Mortalität in Abwesenheit von Heparin

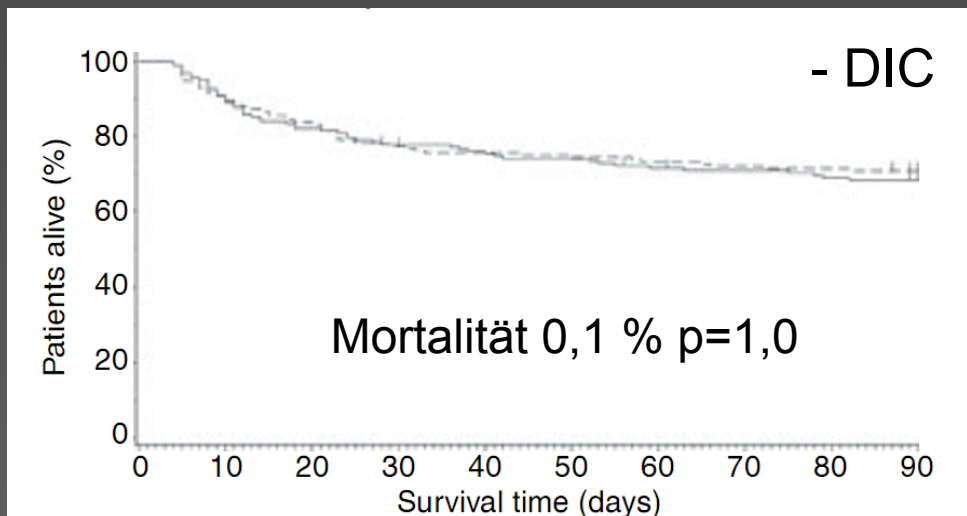


# Kybersept-Studie: post-hoc Analyse

## Einfluß von ATIII auf die Mortalität +/- DIC

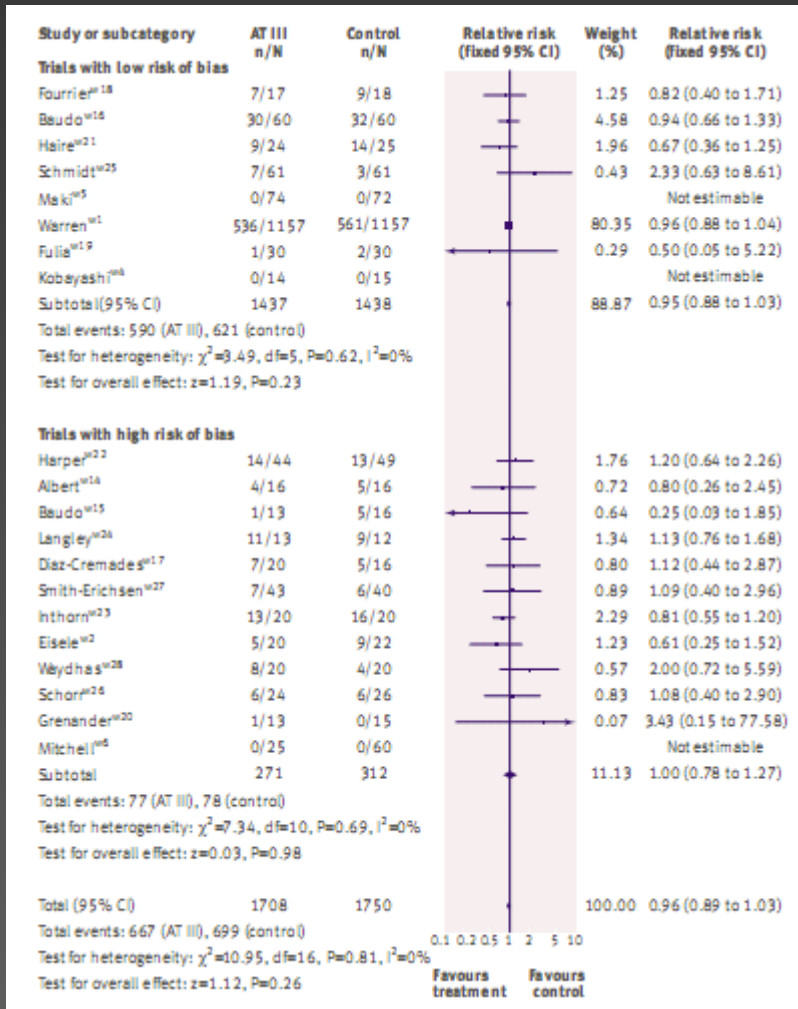


Kein Heparin  
40.7 % DIC  
Mortalität ± DIC 40/22 %



# Afshari et al. BMJ 2007

## Antithrombin in critically ill patients - metaanalysis

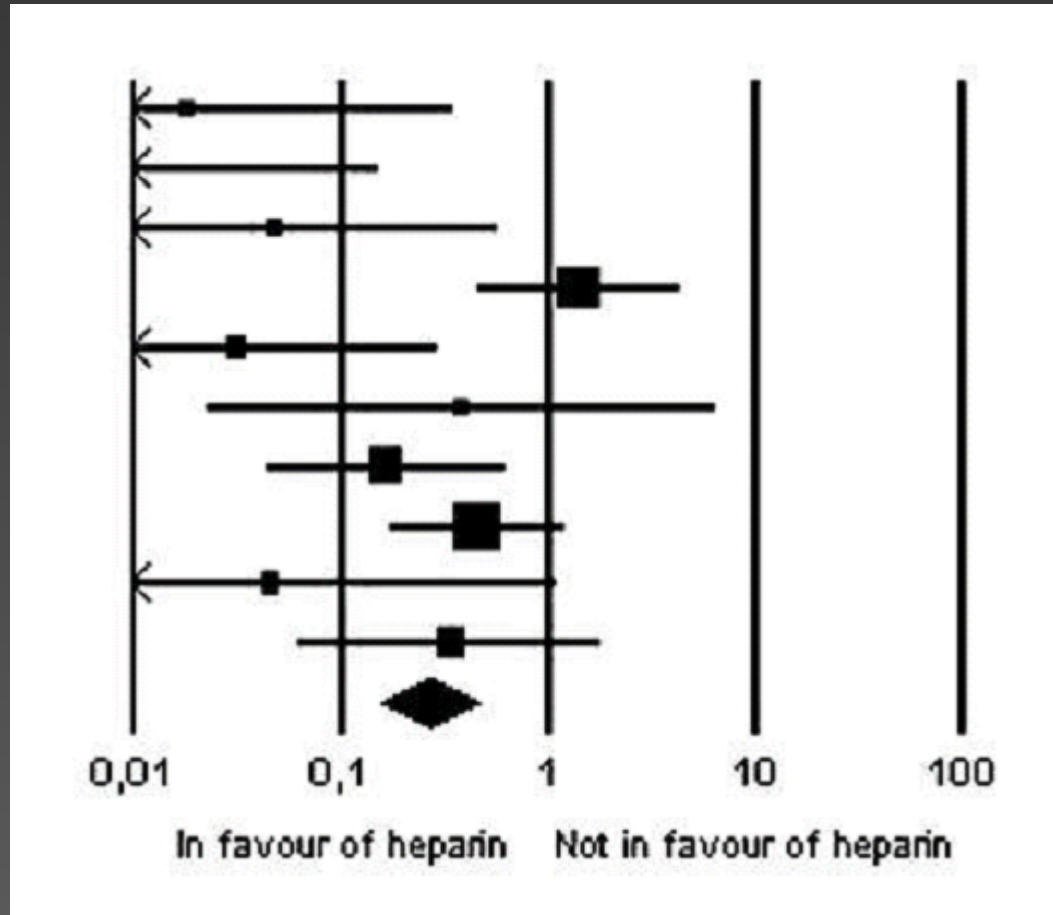


3458 Patienten

AT ohne günstigen Effekt (>10 %)

AT erhöht das Blutungsrisiko

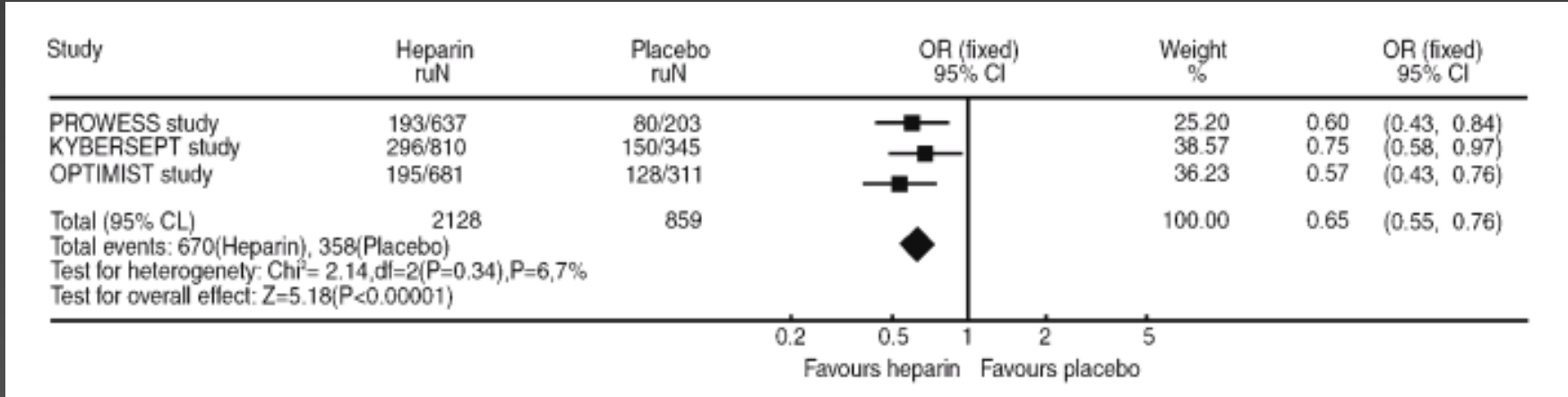
# Heparin bei Sepsis Tierversuche





# Heparin bei Sepsis

## post hoc Analysen klinischer Studien



Odds-Ratio für Mortalität: 0,65 (CI: 0,55-0,76;  $p < 0,00001$ )

NNT: 10

# Zusammenfassung

Immunsystem und Gerinnung bilden ein Netzwerk

Sepsis führt zu:

intravasaler Tissue Factor Expression

Hemmung antikoagulatorischer Mechanismen

DIC - Ischämie – Organversagen, nur selten Blutung

DIC:

Ist ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität bei Sepsis

Bestimmung mittels DIC-Scores

Therapie:

Therapie der Ursache

Evtl. antikoagulatorische Maßnahmen