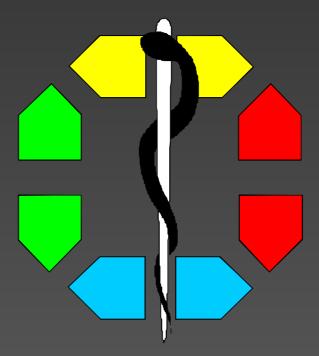
Disseminierte intravasale Koagulopathie bei Sepsis



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

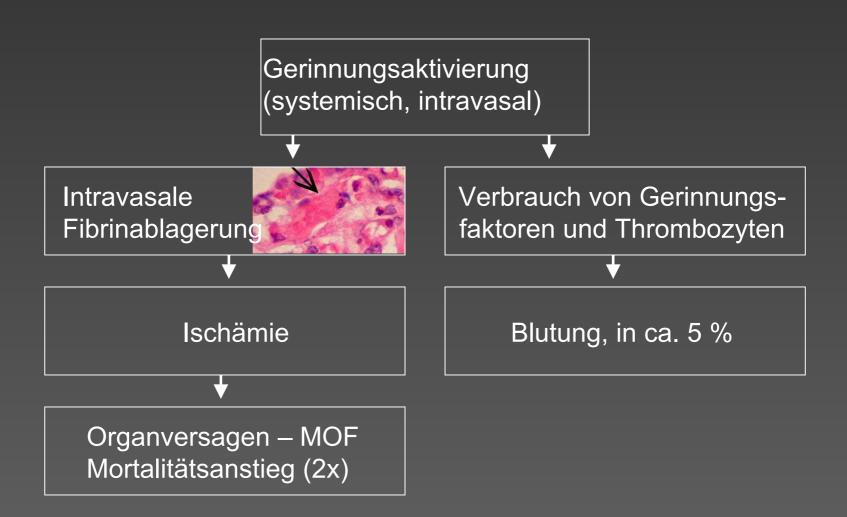
Pathophysiologie der DIC bei Sepsis Tissue Factor bei Sepsis antikoagulatorische Mechanismen und Fibrinolyse bei Sepsis Endothel bei Sepsis

Epidemiologie der DIC Vorkommen Relevanz

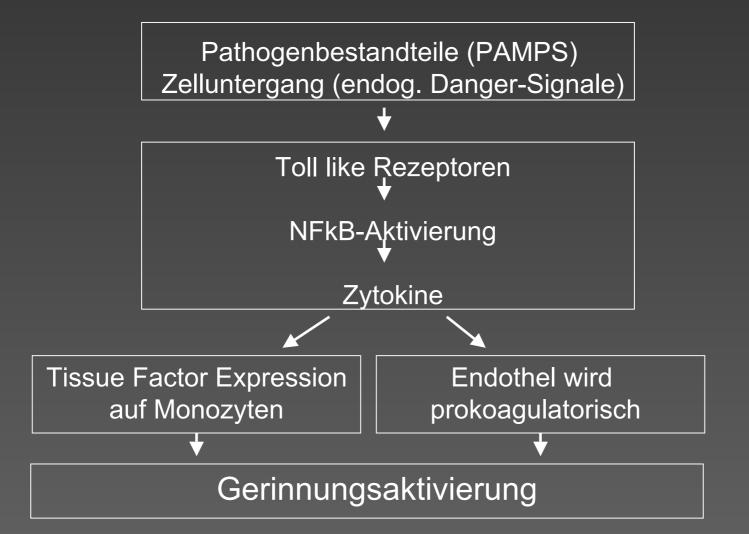
Diagnostik overt DIC score non overt DIC score

Therapie APC Antithrombin TFPI Heparin

Disseminierte intravasale Coagulation Phänomenologie



Gerinnungsaktivierung bei Sepsis Mechanismus der Gerinnungsaktivierung



Gerinnungsaktivierung bei Sepsis Bedeutung von Tissue Factor (Thromboplastin)

con res con res

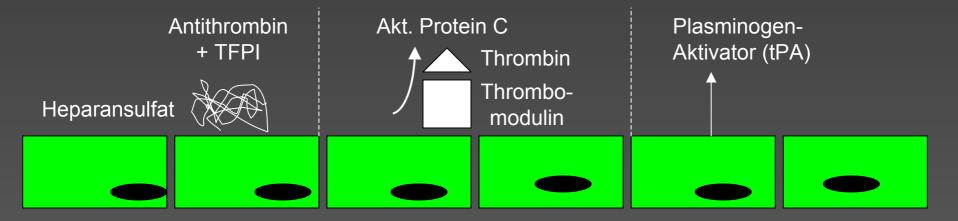
+ ASIS

Vorkommen von Tissue Factor:

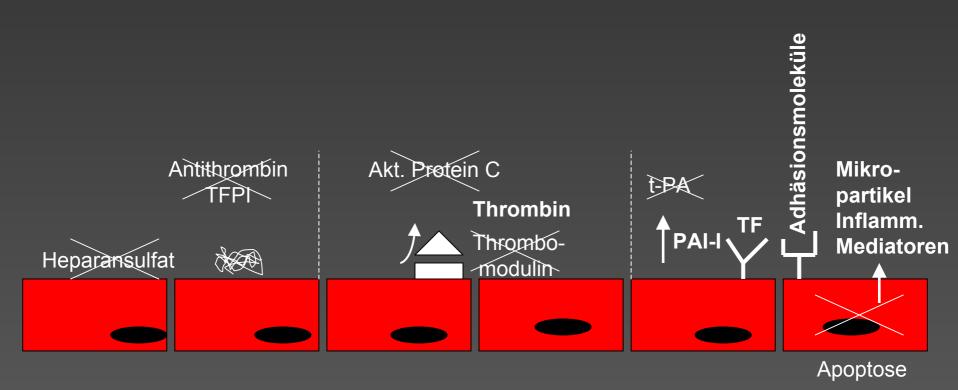
Beim Gesunden: nur extravasal

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 Zusamenfassung

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

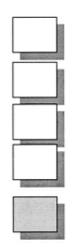
Therapie
APC
Antithrombin
TFPI
Heparin

Overt DIC Score der International Society of Thrombosis and Haemostasis

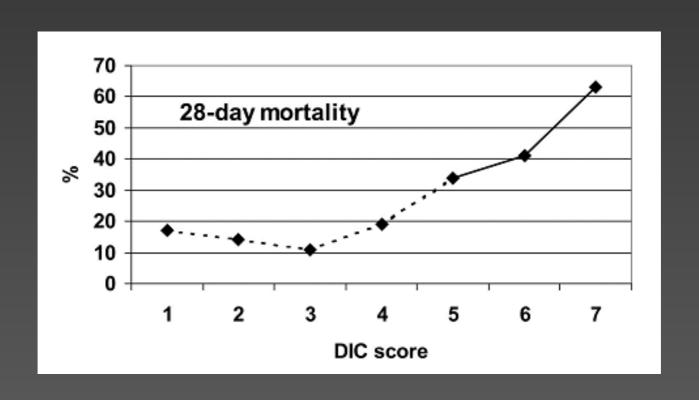
 Risk assessment: Does the patient have an underlying disorder known to be associated with overt DIC?

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

- 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
- If ≥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 Mortalitätsrisko 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 (EMEA) 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

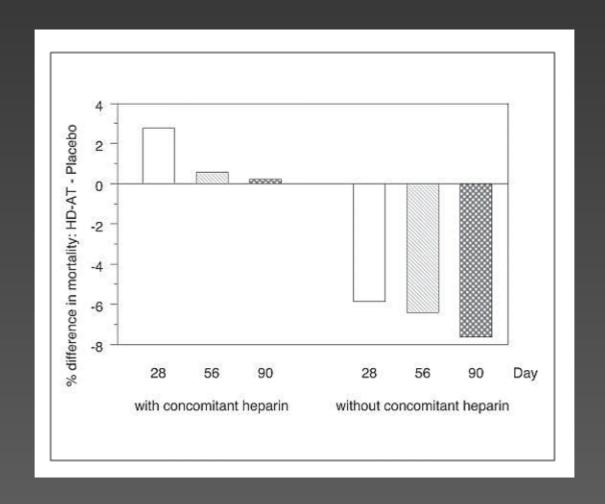
Ergebnisse

Mortalität: 38,9 % vs. 37,8 % ns.

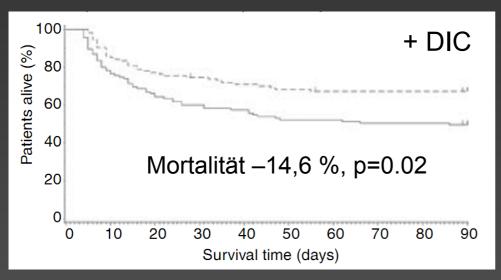
Blutungsrate ATIII+/-Heparin: 23,8% vs. 13,5%

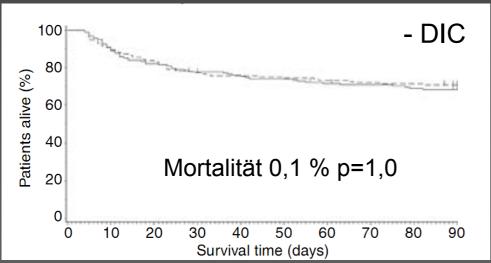
Schlußfolgerung: No effect on mortality

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





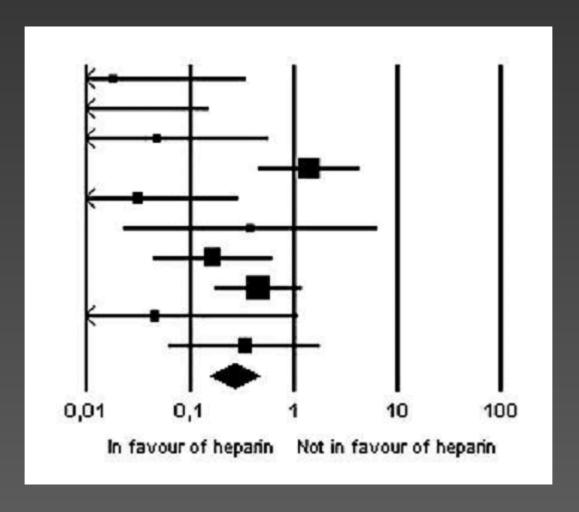
Kein Heparin 40.7 % DIC Mortalität ± DIC 40/22 %

Afshari et al. BMJ 2007 Antithrombin in critically ill patients - metaanalysis

Study or subcategory	AT III	Control n/N	Relative risk (fixed 95% CI)	Weight	Relative risk (fixed 95% CI)	
Trials with low risk of bi		1,11	(Times 95% CI)	(70)	(1000 7570 CI)	
Fourrier** 18	7/17	9/18	-	1.25	0.82 (0.40 to 1.71)	
Baudo ^{w16}	30/60	32/60	+	4.58	0.94 (0.66 to 1.33)	
Haire ^{w21}	9/24	14/25		1.96	0.67 (0.36 to 1.25)	
Schmidt ^{w25}	7/61	3/61	+	0.43	2.33 (0.63 to 8.61)	
Ma ki ^{w5}	0/74	0/72			Not estimable	
Warren ^{w1}	536/1157	561/1157	•	80.35	0.96 (0.88 to 1.04)	
Fulia ^{w19}	1/30	2/30		0.29	0.50 (0.05 to 5.22)	
Kobayashi ^{wa}	0/14	0/15			Not estimable	
Subtotal(95% CI)	1437	1438		88.87	0.95 (0.88 to 1.03)	
Total events: 590 (AT III),	621 (control)					
Test for heterogeneity: χ ²	=3.49, df=5, Pa	=0.62, I ² =0%				
Test for overall effect: z=:	1.19, P=0.23					
Trials with high risk of b	ine					
Harper ^{µ22}	14/44	13/49		1.76	1.20 (0.64 to 2.26)	
Albert ^{w14}	4/16	5/16		0.72	0.80 (0.26 to 2.45)	
Baudo ^{w15}	1/13	5/16		0.64	0.25 (0.03 to 1.85)	
Langley**24	11/13	9/12		1.34	1.13 (0.76 to 1.68)	
Diaz-Cremade s ^{w17}	7/20	5/16		0.80	1.12 (0.44 to 2.87)	
Smith-Erichsen ^{w27}	7/43	6/40		0.89	1.09 (0.40 to 2.96)	
hthorn ^{w23}	13/20	16/20		2.29	0.81 (0.55 to 1.20)	
Eisele w2	5/20	9/22		1.23	0.61 (0.25 to 1.52)	
Waydhas ^{w28}	8/20	4/20		0.57	2.00 (0.72 to 5.59)	
Schor#26	6/24	6/26		0.83	1.08 (0.40 to 2.90)	
Grenander ^{w20}	1/13	0/15		0.07	3.43 (0.15 to 77.58)	
Mitchell ^{u6}	0/25	0/60		0.07	Not estimable	
Subtotal	271	312	1	11 13	1.00 (0.78 to 1.27)	
Total events: 77 (AT III), 7	-, -	222	T	11.12	1.00 (0.70 (0 1.17)	
Test for heterogeneity: χ^2		n-n co 12-nec				
Test for overall effect: z=0		P=0.69,1 =0%				
lest for overall effect: 2=0	J.U3, F=0.98					
Total (95% CI)	1708	1750		100.00	0.96 (0.89 to 1.03)	
Total events: 667 (AT III),			0.1 0.2 0.5 1 2 5 1	0		
Test for heterogeneity: χ ²	=10.95, df=16,	P=0.81, I ² =0%				
Test for overall effect: z=:	1.12, P=0.26		Favours Favour treatment control			
			2011			

3458 Patienten
AT ohne günstigen Effekt (>10 %)
AT erhöht das Blutungsrisiko

Heparin bei Sepsis Tierversuche



Heparin bei Sepsis post hoc Analysen klinischer Studien

Study	Heparin ruN	Placebo ruN		OR (fixed 95% CI)	Weight %		OR (fixed) 95% CI
PROWESS study KYBERSEPT study OPTIMIST study	193/637 296/810 195/681	80/203 150/345 128/311	_	-		25.20 38.57 36.23	0.60 0.75 0.57	(0.43, 0.84) (0.58, 0.97) (0.43, 0.76)
Total (95% CL) Total events: 670(Heparin), 35 Test for heterogenety: Chi ² = 2 Test for overall effect: Z=5.18(.14.df=2(P=0.34).P=6.7%	859		•		100.00	0.65	(0.55, 0.76)
			0.2 0 Favours l	.5 1 heparin Fav	2 vours placebo	5		

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