

DER ARZNEIMITTELBRIEF

www.der-arzneimittelbrief.de

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier
Herausgeber
D. von Herrath, W. Thimme

Schriftleitung
D. von Herrath, W.-D. Ludwig,
W. Oelkers, J. Schuler, W. Thimme
Mitarbeiter
A. Michalsen, M. Döring

Jahrgang 38
Nr. 3
Berlin
März 2004

Aktiviertes Protein C und die Therapie der Sepsis

Zusammenfassung: Die Sepsis ist eine gefürchtete Komplikation meist bakterieller Infektionen. Nach wie vor ist die Letalität dieser Erkrankung sehr hoch. In den letzten 20 Jahren wurden verschiedene Substanzen in experimentellen Vorversuchen getestet und als vielversprechende Medikamente eingestuft. Keine dieser Substanzen konnte eine signifikante Wirksamkeit in der Behandlung der Sepsis erzielen. Im Jahre 2001 wurde jedoch eine klinische Studie vorgelegt, in der die Wirksamkeit eines gentechnisch hergestellten aktivierten Protein C (Drotrecogin alfa = Xigris®) bei schwerer Sepsis gezeigt wurde. Die Ergebnisse dieser Studie waren so, daß dieses Medikament mittlerweile nach knappem Abstimmungsergebnis bei der FDA in den USA und auch in Europa für die Behandlung besonders schwerer Sepsen zugelassen wurde. Bevor jedoch aktiviertes Protein C zur Standardtherapie der schweren Sepsis wird, sollte mindestens noch eine bestätigende Studie abgewartet werden, die prospektiv die Prognose der Patienten berücksichtigt und für begleitende Therapie mit Heparin randomisiert. Eine solche Studie wird derzeit durchgeführt. Bis dahin sollte diese neue Substanz nur in bedrohlichen Situationen und nur im Rahmen klinischer Studien angewandt werden.

Einleitung: Die Sepsis bleibt eine gefürchtete Komplikation mit hoher Letalität bei systemischen bakteriellen Infektionen. In den USA schätzt man, daß mindestens 750 000 Patienten pro Jahr eine schwere Sepsis erleiden, von denen 28-50% sterben (1, 2). Diese hohe Letalität ist in den letzten Jahrzehnten im Wesentlichen gleich geblieben. Es ist daher nicht verwunderlich, daß intensiv nach Therapiestrategien gesucht wird, die diesen Verlauf verbessern können. Von einer Reihe von Substanzen, die sich zunächst als hoffnungsvoll erwiesen hatten (Endotoxinelimination, Anti-TNF-alpha-Antikörper, PAF-Acetylhydrolase, Protein C, Antithrombin, Tissue-factor-pathway-inhibitor u.a.; 1) haben sich nur wenige in klinischen Studien bewährt. Eines dieser wenigen Medikamente ist das aktivierte Protein C (3, 14). Die vermuteten Wirkmechanismen und der klinische Nutzen dieses neuen Medikaments, gentechnisch hergestelltes aktiviertes Protein C (Drotrecogin alfa), werden im Folgenden dargestellt.

Pathophysiologie der Sepsis: Inflammatorische Antwort: Die Sepsis ist eine Folge der Immunantwort des Körpers auf Bestandteile der bakteriellen Zellwand oder auf die mikrobielle DNS. Als Antwort auf pathogene Mikroorganismen geben die Monozyten und Makrophagen eine ganze Reihe von Zytokinen ab, wie z.B. Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α), Interleukin-1, Interleukin-6 und Interleukin-8. Diese frühe Zytokin-Sekretion spielt eine wichtige Rolle beim Anlocken der Neutrophilen an die Stelle, wo sich die Erreger befinden. Das Zirkulieren dieser Zytokine und der

Inhalt dieser Ausgabe

Aktiviertes Protein C und die Therapie der Sepsis	17
Antithrombin III bzw. Gewebefaktor-Hemmstoff	
Tifacogin bei Sepsis ohne Erfolg	19
Ajuvante Therapie des Nierenzellkarzinoms mit autologer Tumorstoff: echter Fortschritt oder geschicktes Marketing?	20
Schönlein-Henoch-Purpura durch Angiotensin-Rezeptor-Blocker (AT-II-RB)	22
Empfehlungen zur Praxis der postkoitalen oder „Notfall“-Kontrazeption	22
Leserbrief	
Zur Aussagekraft der Number needed to treat	23

Dosisangaben ohne Gewähr!

Mikroorganismen im Blut führt jedoch auch zur Aktivierung der Gerinnungskaskade und zur Hemmung der Fibrinolyse, indem der Gewebefaktor auf der Oberfläche von Monozyten und Epithelzellen exprimiert wird (s. Abb. 1).

Thrombotische Antwort: Kommt der Gewebefaktor mit zirkulierendem Blut in Kontakt, wird das „Extrinsic“-System der Blutgerinnung in Gang gesetzt, wodurch Thrombin gebildet und Fibrin abgelagert wird. Thrombin ist eine potente Serinprotease; sie hat mehrere Funktionen, darunter viele proinflammatorische Wirkungen. Durch den Anstieg von Thrombin kommt es daher zu einer weiteren Steigerung der intravasalen Gerinnung und der Entzündungskaskade (s. Abb. 1).

Aus Tiermodellen ist bekannt, daß schon fünf Minuten nach Applikation bakterieller Endotoxine Mikrothromben in kleineren Gefäßen nachweisbar sind (disseminierte intravasale Gerinnung = DIC). Dauert die Endotoxinexposition länger an, werden größere Thromben gebildet, die zur Hypoperfusion von Organen und schließlich zu Organnekrosen und Organversagen führen. Die enge Beziehung zwischen Entzündung und aktivierter Gerinnungskaskade wird beim Menschen am Beispiel der Purpura fulminans deutlich, bei der man in den Hautläsionen mikrovaskuläre Thromben findet.

Fibrinolytische Antwort: Schließlich wird das endogene fibrinolytische und antikoagulatorische System aktiviert, das der Thrombosierung entgegenwirkt. Hierbei spielt der Gewebepelminogenaktivator, der die Bildung von Plasmin initiiert, eine wichtige Rolle. Hierdurch wird das Fibrinokoagel lysiert. Dieser Vorgang kann, wie bei der schweren Meningokokken-Sepsis (Waterhouse-Friderichsen), auch überschießend sein mit Einblutungen in die Nebennieren und in die Haut. Als Gegenspieler fungieren deshalb Plasminogenaktivator-1 und Thrombin aktivierbarer Fibrinolyse-Inhibitor (s. Abb. 1). In der Regel wird das fibrinolytische System während der Sepsis

25 B

1375

ZB MED