

Antithrombin III

H.-P. SCHUSTER, S. KNAUB

Molekulare Grundlagen

Zytokine

Die Sepsis stellt ein Kontinuum von ineinander übergehenden pathophysiologischen Vorgängen unterschiedlicher Schweregrade dar, das von der Organdysfunktion bis zum Organversagen reicht und sowohl entzündungsfördernde als auch entzündungshemmende Komponenten einschließt. Klinisch erkennbare Stadien sind die unkomplizierte Sepsis, der septische Schock und das Multiorganversagen. Im klinischen Verlauf kann eine Infektion auch ohne die dazwischenliegende Phase des septischen Schocks zu einer schweren Sepsis mit den Zeichen der Gewebshypoxie und Organdysfunktion führen. Klinisch geht die Sepsis mit einer systemischen Entzündungsreaktion ("systemic inflammatory response syndrome,, SIRS) einher. Nicht die Infektion an sich ist Ursache für die Dysfunktion der Organe, sondern die Reaktion des Organismus auf die Infektion. Die Entzündungsreaktion wird durch die Aktivität endogener molekularer Substanzen vermittelt, deren Freisetzung einen systemischen Prozeß in Gang setzt. Ermöglichen die endogenen Mediatoren zu Beginn der Infektion noch eine an sich sinnvolle Abwehrreaktion, kommt es im weiteren Verlauf des Prozesses häufig zu einer überschießenden und damit pathogenen Abwehrreaktion des Organismus [14].

Als entzündungsfördernde Mediatoren gelten in erster Linie Interleukin-1 β (IL-1 β) und Tumornekrosefaktor α (TNF- α). Beide spielen bei der Entwicklung der Sepsis eine wichtige Rolle, indem sie die Bildung anderer entzündungsfördernder Mediatoren und schädigende Wechselwirkungen von Leukozyten und Endothelzellen in Gang setzen [10, 18].

In Tiermodellen lösen beide Zytokine die typischen Zeichen eines SIRS aus. Sie bedingen in hohen Konzentrationen eine arterielle Hypotonie, eine Verminderung des systemischen Gefäßwiderstandes, eine verminderte Myokardfunktion, eine Laktazidose, Leukopenie, Thrombozytopenie, eine Permeabilitätsstörung der Endothelmembran und (nur für TNF- α) eine zur Nekrose führende Gewebsinfiltration durch Neutrophile.

Als entzündungshemmende Mediatoren sind v. a. IL-4 und IL-6 als B-Zell-Stimulatoren zu nennen. Beide entwickeln die entzündungshemmende Wirkung, in dem sie die Produktion von IL- β und TNF- α hemmen. Von IL-6 wird außerdem eine Synthese der Akutphaseproteine in der Leber induziert, die ihrerseits durch ihre Wirkung als O₂-Radikalfänger und durch ihre Bindung an eine Reihe von entzündungsfördernden Zytokinen eine entzündungshemmende Wirkung entfalten.

ten. Unter bestimmten Umständen erhöhen sowohl IL-4 wie IL-10 die Aktivität des IL-1-Rezeptorantagonisten (IL-1ra). IL-10 reduziert die Genexpression von IL-1. Lösliche TNF-Rezeptoren (sTNF-BP, sTNFR) reduzieren die Aktivität des TNF, indem sie dessen Bindung an spezifische Rezeptoren blockieren [19, 34].

Viele Zeichen und Symptome der Sepsis stellen keine direkte Wirkung der Zytokine dar, sondern werden durch andere Mediatorsysteme vermittelt [36, 40]. Führt der septische Prozeß zur Organminderperfusion und letztendlich zum Organversagen, kommt zugleich die unkontrollierte und zytokinvermittelte Aktivierung des Gerinnungssystems ins Spiel [5, 16, 17].

Endothelzellen

Die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-1 β (IL-1 β) und Tumornekrosefaktor (TNF) steigern das Gerinnungspotential, indem sie Thrombomodulin hemmen und die Freisetzung von Gewebethromboplastin und Plasminogenaktivatorinhibitor-1 anregen. Daneben fördern beide Zytokine auch das Adhäsionsvermögen von Granulozyten, Eosinophilen, Basophilen, Monozyten und Lymphozyten an die Endothelzellen. Dies wird durch die Zytokin-vermittelte Steigerung der Expression von Adhäsionsmolekülen verursacht [18].

Von vorrangiger Bedeutung für das Verständnis der Gerinnungsstörung bei Sepsis ist die Tatsache, daß sich die primären pathophysiologischen Abläufe an der Endothelzelle abspielen, auch wenn sich die klinischen Zeichen der gestörten Hämostase im Intravasalraum manifestieren [12].

Eine der wichtigsten Möglichkeiten, wie Endothelzellen das Gerinnungssystem kontrollieren können, ist die Regulation der Expression von Bindungsstellen für gerinnungshemmende und gerinnungsfördernde Faktoren auf der Endotheloberfläche selbst. Die Endothelzellen gewährleisten den geordneten Ablauf der Hämostase dadurch, daß sie zahlreiche gerinnungshemmende Reaktionswege unterstützen und damit die intravasale Gerinnselbildung verhindern. Eine ungenügende Kontrolle der Gerinnungsabläufe, wie sie durch die proinflammatorische Aktivität der Zytokine oder (indirekt) durch einen Mangel an Gerinnungsinhibitoren hervorgerufen werden kann, verschiebt das Gleichgewicht an der Endotheloberfläche in Richtung Gerinnselbildung. Besonders im Falle der schweren Sepsis scheint die Bildung von Fibringerinnseln auf mikrovaskulären Endothelzellen der verschiedenen Organsysteme, zusammen mit der Verlangsamung des kapillären Blutflusses, der Vasokonstriktion der Arteriolen sowie der Dilatation der Kapillargefäße und der Öffnung von arteriovenösen Shunts eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Organversagens zu spielen [26].

Die Bedeutung der Mikrozirkulation für die Aufrechterhaltung einer geordneten Hämostase wird auch dadurch deutlich, daß die Endothelzellen der Mikrozirkulation eine etwa 5mal so hohe heparinartige Wirkung haben wie die Endothelzellen der großen Gefäße. Dementsprechend berechnet sich die Anzahl der AT-III-Bindungsstellen in den Gefäßen der Makrozirkulation auf etwa 50 000 gegenüber 500 000 Bindungsstellen in der Mikrozirkulation [9].

Da bei Patienten mit schwerer Sepsis die Endothelschädigung nicht auf bestimmte Gewebereiche beschränkt ist, besteht jederzeit die Gefahr, daß sich ein multiples Organversagen entwickelt.

Patienten mit einem Multiorganversagen haben eine schlechte Prognose. Die meisten Patienten, die innerhalb der ersten 2–3 Tage nach einer Sepsis versterben, weisen die Zeichen eines Multiorganversagens auf [6, 7, 11].

Wie bereits dargelegt, mehren sich mittlerweile die Hinweise darauf, daß die ungenügend kontrollierte Aktivität bestimmter Gerinnungsfaktoren und deren Interaktion mit den Endothelzellen der Mikrozirkulation eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Organversagens spielen. In Abb. 8-1 sind die wichtigsten pathophysiologischen Abläufe dieses Prozesses dargestellt.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß es die Endothelzellen selbst sind, an denen sich die einzelnen pro- und antiinflammatorischen Prozesse abspielen. Neuere präklinische und klinische Erkenntnisse liefern Hinweise darauf, daß die Freisetzung von Elastase aus aktivierten polymorphkernigen Neutrophilen (PMN) hierbei eine wichtige Rolle spielt. Sie schädigt die Integrität von Endothelzellen und verschiebt das hämostatische Gleichgewicht hin zu einem prokoagulatorischen Zustand [29]. Daneben garantiert der Gehalt von Glycosaminoglycanen (GAG) auf der Endotheloberfläche und dessen ungestörte Wechselwirkung mit AT-III das hämostatische Gleichgewicht in den Gefäßen der Mikrozirkulation.

Die Sepsiskaskade

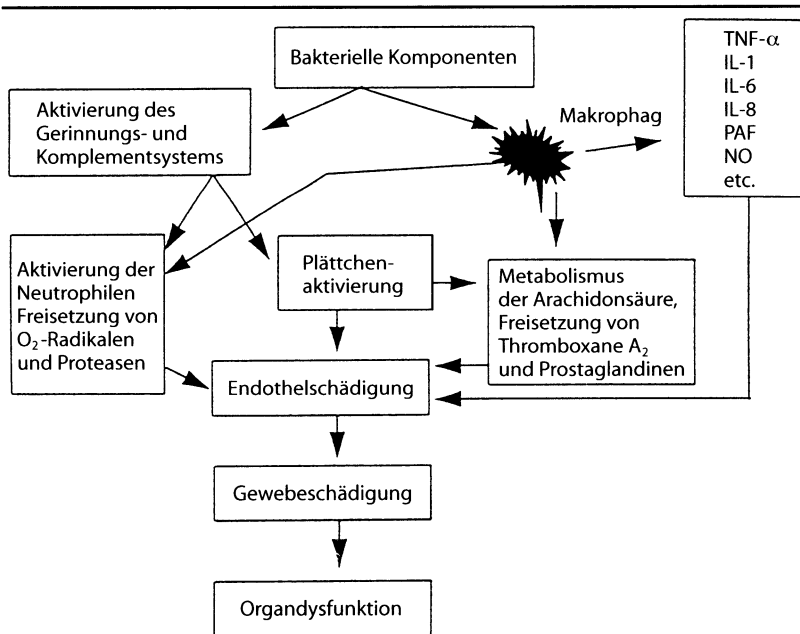


Abb. 8-1. Sepsiskaskade. Überblick über die wichtigsten mikrozirkulatorischen Prozesse. (TNF Tumornekrosefaktor, IL Interleukin, PAF plättchenaktivierender Faktor, NO Stickstoffmonoxid)

DIC bei Sepsis

Bei Sepsispatienten können sich Störungen der Blutgerinnung in einem breiten Spektrum klinischer Symptome manifestieren, wobei fließende Übergänge zwischen den einzelnen Symptomen sehr häufig zu finden sind. In der Literatur wird die Gerinnungsstörung häufig noch als "Verbrauchskoagulopathie," bezeichnet. Der bessere Begriff lautet jedoch "disseminierte intravasale Gerinnung," (DIC), trägt er doch der Möglichkeit Rechnung, daß sich die Gerinnungsstörung sowohl in einer Thrombose wie auch in einer Blutung manifestieren kann. Häufig wird die DIC auch als generalisiertes hämorrhagisches Syndrom gesehen, weil klinisch häufig die Blutung im Vordergrund steht. Dies ist insbesondere irreführend, als die gleichzeitig vorhandene mikrovaskuläre Thrombose von weitaus größerer pathophysiologischer Bedeutung ist. Nicht zuletzt führt sie zur Ischämie und damit zur hypoxischen Endorganschädigung mit den klinischen Folgen des Organversagens.

Besonders die schwere Form der Sepsis geht häufig mit einer DIC einher. Schon früh wurde Meningococcus als einer der Erreger erkannt, der häufig eine DIC auslöst [2]. Später wurden dann aber auch noch andere gramnegative Bakterien als möglich Quelle identifiziert.

Konzentrierte sich die Forschung zunächst auf die Wirkung von gramnegativen Bakterien, so wurde bald deutlich, daß auch grampositive Bakterien eine DIC auslösen können [15, 41]. Mucopolysaccharide der Bakterienhülle induzieren die DIC nach dem gleichen Mechanismus, wie er auch für Endotoxin ermittelt wurde. Auch Virämien können eine DIC auslösen. Am häufigsten liegen Varizellen-, Hepatitis- und Zytomegalievirusinfektionen vor. Daneben wird aber auch das HI-Virus als auslösende Ursache einer DIC gefunden [7]. Zwar ist bislang der auslösende Mechanismus noch nicht endgültig erklärt, am ehesten kommt aber eine Antikörper-Antigen-assoziierte Aktivierung von F-XII, eine Aktivierung von Thrombozyten oder eine Endotheldesquamation mit anschließender Freilegung von subendotheliale Kollagen und Strukturen der Basalmembran in Frage.

So unterschiedlich alle diese auslösenden Noxen sind, so verursachen sie doch die gleichen Abläufe in der Gerinnungskaskade und können eine DIC in Gang setzen. Zusammenfassend kann man festhalten, daß die Wege, wie die Aktivierung der Gerinnung bewirkt wird, durchaus unterschiedlich sein können, sie aber alle in einer DIC enden, wenn die Aktivierung der Gerinnung nicht adäquat kontrolliert werden kann. Die Folge ist ein Anstieg des zirkulierenden Plasmins und Thrombins im systemischen Kreislauf [12].

Antithrombin III

AT-III ist ein wichtiger physiologischer Inhibitor der Blutgerinnung, da es auf verschiedenen Ebenen in den Gerinnungsprozeß eingreift (Abb. 8-2). Sein inhibitorisches Wirkprofil entfaltet AT-III sowohl im Rahmen der intrinsischen Gerinnung (F-XIa, F-IXa) als auch in der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade (F-Xa, Thrombin). Darüber hinaus zeigte sich kürzlich, daß AT-III auch die extrinsische Gerinnung zu hemmen vermag. An Gewebsthrombokinase ("tissue factor,") gebundener F-VIIa wird durch AT-III ebenfalls rasch gehemmt [39]. AT-III

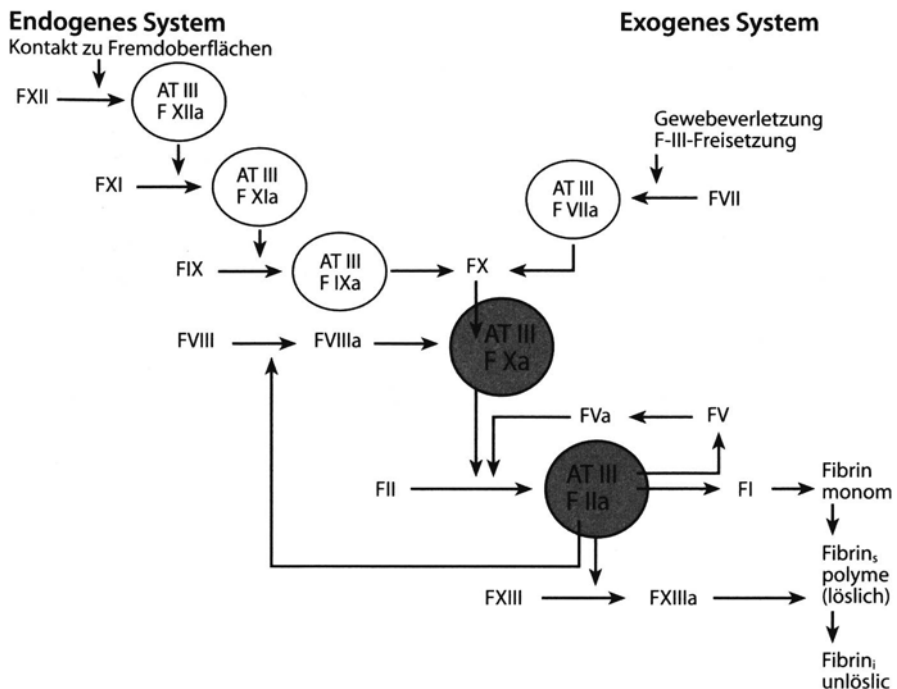


Abb. 8-2. Wirkung von AT-III innerhalb der Gerinnungskaskade. (a aktivierter Gerinnungsfaktor, • Komplex aus AT-III und aktiviertem Gerinnungsfaktor)

ist ein einkettiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ungefähr 65 000 Dalton, das in der Leber gebildet wird. Es gehört zur SERPIN (Serinproteaseninhibitor)-Superfamilie. Das AT-III-Molekül weist zwei wichtige funktionelle Domänen auf. Bei der einen handelt es sich um eine reaktive Bindungsstelle, an die die Zielproteasen (z. B. Thrombin) binden, bei der anderen um eine heparinbindende Domäne. Die Inaktivierung der Zielproteasen geschieht über eine stöchiometrische Komplexbildung zwischen AT-III und dem Enzym. Bei Anwesenheit von Heparin wird diese Reaktion um bis zu 1000fach beschleunigt.

Bei Gesunden beträgt die Halbwertszeit von AT-III ungefähr 60 h. Sie ist bei Vorliegen eines generalisierten Entzündungsprozesses deutlich verkürzt und kann bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock bei nur noch 4–6 h liegen [21]. Ein Absinken der AT-III-Spiegel steht in direkter Beziehung zur Prognose der Patienten. Bei nicht Überlebenden sind die AT-III-Konzentrationen in der Regel signifikant geringer als bei Überlebenden [45]. Ein Absinken der AT-III-Spiegel auf Werte unter 50 % deutet mit einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 76 % auf einen letalen Ausgang hin ($p < 0,001$; [21]).

Ist die Rolle von AT-III in der Gerinnung schon seit vielen Jahren bekannt, so wurden in jüngster Zeit von mehreren Arbeitsgruppen auch ausgeprägte entzündungshemmende Eigenschaften nachgewiesen. Neuere Erkenntnisse über die

Wechselwirkung zwischen AT-III und den Endothelzellen der Mikrozirkulation liefern eine wahrscheinliche Erklärungsmöglichkeit.

Der Gehalt von Glycosaminoglycanen (GAG) auf der Endothelzelloberfläche und dessen ungestörte Wechselwirkung mit dem AT-III-Molekül garantiert nicht nur das hämostatische Gleichgewicht in den Gefäßen der Mikrozirkulation, sondern kann auch wichtige entzündungshemmende Prozesse in Gang setzen [1, 27]. So führt die Bindung von AT-III an GAG zur Freisetzung von Prostacyclin (PGI₂) aus Endothelzellen [1, 27, 50]. Hierdurch wird die Freisetzung von O₂-Radikalen aus aktivierten Neutrophilen und von TNF- α aus aktivierten Monozyten reduziert. In der Summe bedeuten diese Reaktionen eine starke entzündungshemmende Schutzwirkung auf die Mikrozirkulation (Abb. 8-3). Außerdem wird die Freisetzung von TNF- α aus Monozyten sowie die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten reduziert. Die Folge ist eine geringere Endothelschädigung sowie eine bessere Durchblutung der Organe [27, 33, 50]. Die Bindung des AT-III an GAG erfolgt über die Heparinbindungsstelle des AT-III-Moleküls, und jegliche Blockierung dieser Bindungsstelle resultiert in einer reduzierten Freisetzung von PGI₂ und damit in einer Verstärkung der Entzündungsreaktion ([33]; Abb. 8-4). Diese Erkenntnisse führten zu einer Neudefinition der gerinnungshemmenden Behandlungsstrategien bei Patienten mit schwerer Sepsis.

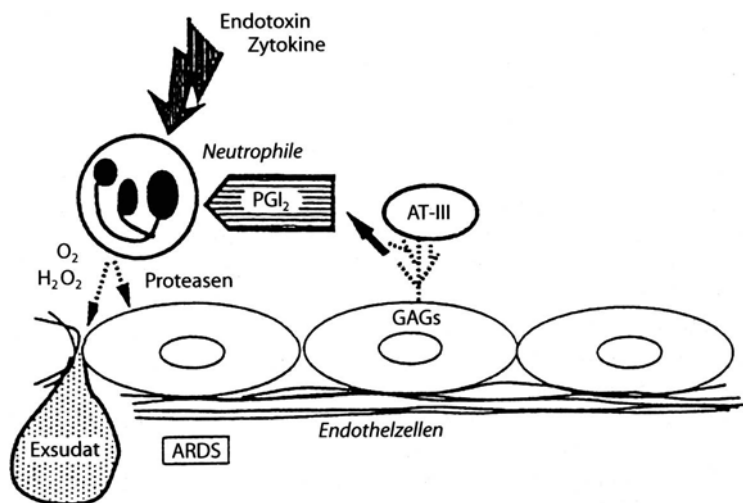


Abb. 8-3. Interaktion zwischen Glykosaminoglykan (GAG) und AT-III auf der Endothelzelle. Die resultierende Freisetzung von PGI stellt in der Mikrozirkulation ein bedeutendes antiinflammatorisches Prinzip dar. (PGI Prostacyclin, ARDS „adult respiratory distress syndrome“, Atemnotsyndrom des Erwachsenen)

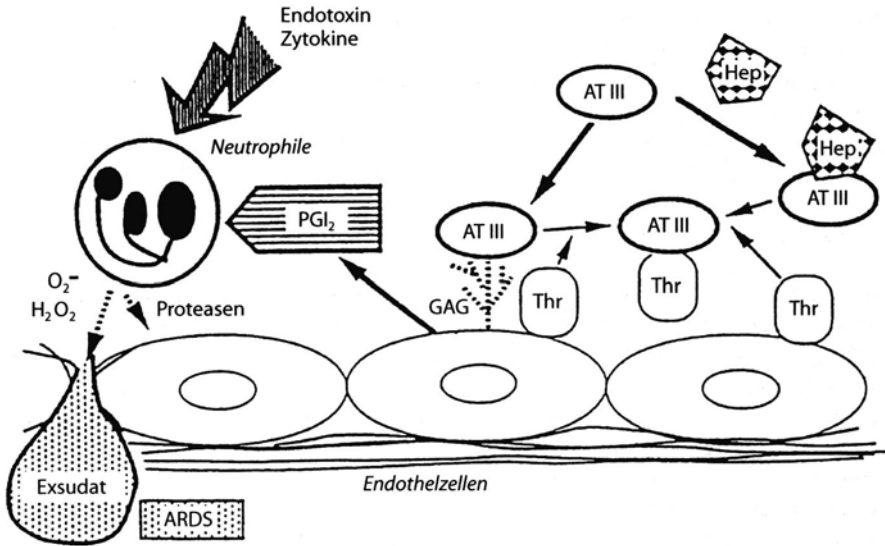


Abb. 8-4. Antiinflammatorisches Potential von AT-III. Die Blockierung der heparinbindenden Stelle resultiert in einer Verminderung der Prostacyclinfreisetzung. (*Thr* Thrombin, *Hep* Heparin, *GAG* Glykosaminoglykans, *PGI* Prostacyclin, *ARDS* Atemnotsyndrom des Erwachsenen)

Antithrombin III bei experimenteller Sepsis

Ein LD₁₀₀-Sepsismodell an Pavianen, bei denen der septische Prozeß durch die Infusion von lebenden *E. coli* induziert und in der Folge mit Gentamycin antibiotisch behandelt wurde, erbrachte folgende Ergebnisse [46]: Die Kontrolltiere erleiden eine schwere Sepsis und sterben im Durchschnitt 24 h nach der *E.-coli*-Infektion unter dem Bild einer massiven disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung (DIC) und einem progredienten Organversagen. Die Infusion von hochdosiertem AT-III verminderte die Schwere der Gerinnungsstörung und Zellschädigung und konnte einen letalen Ausgang der Sepsis verhindern. AT-III (250 IE/kg KG i. v.) wurde 60 min vor der *E.-coli*-Gabe sowie während (120 IE/kg KG i. v.) und 3 h nach (250 IE/kg KG i. v.) der *E.-coli*-Gabe verabreicht. Während alle Tiere in der Kontrollgruppe starben, überlebten alle Tiere, die mit diesem AT-III-Regime behandelt wurden. Im gleichen Pavianmodell konnte die Infusion von DEGR-FXa einen letalen Ausgang nicht verhindern. DEGR-FXa ist ein im aktiven Zentrum blockierter FXa, der mit natürlich vorhandenem FXa um die Bindung an FVa konkurriert. Zwar war die Wirkung von DEGR-FXa mit der des AT-III im Hinblick auf die antikoagulatorische Wirkung durchaus vergleichbar, im Gegensatz zu AT-III hatte aber die Verabreichung von DEGR-FXa keinen Einfluß auf die Letalität. Alle mit DEGR-FXa behandelten Tiere starben.

Aus diesen Ergebnissen wurde der Schluß gezogen, daß der lebenserhaltende Effekt von AT-III in diesem Tierexperiment durch einen anderen Mechanismus als

die alleinige Verhinderung der Fibrinbildung verursacht wurde. Daraus können zwei Schlußfolgerungen gezogen werden:

1. scheint es quo ad vitam notwendig, die AT-III-Spiegel auf supranormale Werte anzuheben,
2. scheint der positive Effekt von AT-III in der Sepsis nicht nur auf seinen gerinnungshemmenden Eigenschaften zu beruhen, sondern auch auf seiner zusätzlichen entzündungshemmenden Wirkung. Der zugrundeliegende Wirkmechanismus konnte jedoch nicht eindeutig geklärt werden.

In mehreren Fallstudien wurde bereits von einer erfolgreichen Behandlung einer fulminant verlaufenden DIC mit einem Antithrombin III Konzentrat berichtet – oft in Kombination mit i. v. oder s. c. verabreichtem Heparin. Die Dosierung von i. v. verabreichtem Heparin zur Therapie der fulminanten DIC beträgt in der Regel bis zu 12 000 IE/24 h in Dauerinfusion. Der Erfolg dieser Therapie ist jedoch auch von der Höhe des AT-III-Spiegels abhängig. Diese Therapie wird häufig von einer Besserung der DIC gefolgt, es besteht aber ständig das Risiko einer Verstärkung der systemischen Blutung [6]. Um das Risiko von heparininduzierten Blutungen zu umgehen, setzen viele Arbeitsgruppen auch hoch dosiertes AT-III-Konzentrat (ohne gleichzeitige Heparin-gabe) ein. Die Ergebnisse sind durchaus vielversprechend [8, 22, 48].

Bereits 1978 berichteten Schipper und Mitarbeiter von drei Patienten mit einer schweren DIC und disseminierten Blutungen, die erfolgreich mit AT-III behandelt wurden. Einer dieser Patienten litt an einer in der Blutkultur bestätigten Sepsis. Bei allen drei Patienten konnten die AT-III-Spiegel normalisiert werden, was ein Ende der DIC und eine Normalisierung der Gerinnungsfaktoren sowie der Thrombozytenzahl zur Folge hatte. In einer Studie von Hellgren et al. an 9 Patienten mit schwerer DIC in Folge einer generalisierten Entzündungsreaktion wurde AT-III mit dem Ziel substituiert, die AT-III-Aktivität bei 100 % der Norm zu halten. Bei allen Patienten gelang es, die AT-III-Spiegel zu normalisieren. Dies war in den meisten Fällen von einem Anstieg der (vor Therapie reduzierten) Fibrinogenspiegel und Thrombozytenzahlen begleitet. Daneben konnte auch ein Absinken der Fibrin-spaltprodukte festgestellt werden [25]. In der Folge wurden mehrere Fallberichte und unkontrollierte Studien zu AT-III bei Patienten mit schwerer Sepsis berichtet. In den meisten Fällen wurde die therapeutische Intervention mit AT-III als wirksam beschrieben.

Im Jahr 1985 wurde dann von Blauhut et al. über die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie mit AT-III berichtet. Alle Patienten litten an einer systemischen Entzündungsreaktion, in deren Verlauf sich eine DIC und ein Schockgeschehen entwickelten.

Insgesamt wurden 51 Patienten randomisiert und 3 Behandlungsgruppen zuge-teilt. Die erste Gruppe erhielt eine i. v.-Gabe von 3000 IE Heparin und anschließend eine i. v.-Dauerinfusion von 250 IE/h, die 2. Gruppe erhielt ein AT-III-Konzentrat mit dem Ziel, die AT-III-Aktivität konstant bei ungefähr 100 % der Norm zu halten, während die 3. Gruppe die gleiche AT-III-Substitutionstherapie erhielt, jedoch mit dem Zusatz von i. v. verabreichtem Heparin in einer Dosierung von 1000 IE (Bolos) und anschließend 100 IE/h als Dauerinfusion.

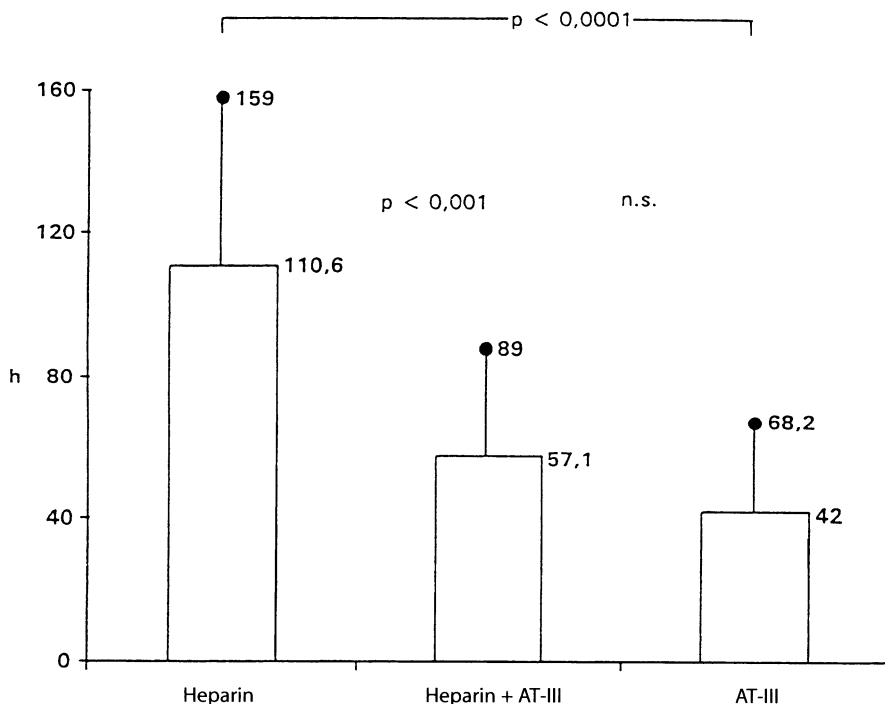


Abb. 8-5. Dauer der Symptome der DIC bei Patienten mit DIC und Schock im Rahmen einer generalisierten Entzündungsreaktion. Beide Gruppen, die AT-III erhielten, zeigten eine deutlich kürzere Dauer der DIC, verglichen mit Patienten, die nur Heparin erhielten. (Mittelwerte \pm SD)

Bei Einschluß in die Studie war die AT-III-Aktivität in allen 3 Gruppen stark erniedrigt und lag bei Werten um 50 % der Norm. Während der Behandlungsphase lag der deutlichste Unterschied zwischen den Gruppen in der Dauer der DIC-Symptome. Beide Gruppen, die eine Substitutionstherapie mit AT-III erhielten, zeigten im Vergleich zu den Patienten, die lediglich Heparin erhalten hatten, eine erheblich verkürzte Dauer der DIC [42 h (AT-III); 57 h (AT-III + Heparin) 111 h (Heparin allein); Abb. 8-5].

Bezüglich der DIC wurden also keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden AT-III-Gruppen mit und ohne zusätzlicher Heparinabgabe beobachtet. Bemerkenswert war allerdings, daß beide Gruppen, die Heparin erhielten, sei es als Monotherapie oder in der Kombination mit AT-III, einen signifikanten Abfall der Thrombozyten aufwiesen. Bei den Patienten, die eine AT-III-Substitutionstherapie ohne zusätzliche Heparinabgabe erhielten, blieben die Thrombozyten dagegen unverändert. Außerdem stellte sich heraus, daß der Zusatz von Heparin zu AT-III zu einem vermehrten Blutverlust führte. Dementsprechend war der Bedarf an Bluttransfusionen bei den Patienten, die die Heparin-AT-III-Kombination erhielten, höher [8]. Die Frage jedoch, ob die Substitutionstherapie mit AT-III auch eine Verbesserung der Prognose quo ad vitam bewirkt, bleibt zunächst noch offen.

Aus diesem Grund wurde eine Folgestudie initiiert, in deren Verlauf nur noch 2 Behandlungsgruppen miteinander verglichen wurden. Eine Gruppe (n = 49 Patienten) erhielt Heparin, die andere (n = 84 Patienten) AT-III-Konzentrat. Die Laboruntersuchungen und klinischen Parameter waren mit denen der vorausgegangenen Studie identisch. Das Patientenkollektiv war jedoch homogener. In der Folgestudie wiesen alle Patienten Anzeichen einer systemischen Entzündungsreaktion, einer DIC und eines Schocks auf der Grundlage eines traumatischen Ereignisses auf.

In dieser Studie war die Sterberate erheblich geringer, wenn anstelle von Heparin eine AT-III-Substitutionstherapie erfolgte. Dieser positive Effekt war am deutlichsten ausgeprägt, wenn der Zustand des Patienten infolge des schweren Schocks besonders kritisch war. Die Arbeitsgruppe zog den Schluß, daß eine regelrecht durchgeführte AT-III-Substitutionstherapie nicht nur die Dauer einer DIC verkürzen kann, sondern auch die Verbesserung der Überlebenschancen zur Folge hat. Insbesondere bei Vorliegen eines schweren Schocks wurde die Gabe von AT-III-Konzentrat als lebensrettend eingestuft [48].

Kürzlich wurden die endgültigen Ergebnisse einer insgesamt 4jährigen Studiendauer veröffentlicht, die auch Daten zur Überlebenszeit von insgesamt 170 Patienten (85 Patienten/Gruppe) umfaßt. Sie bestätigen die Ergebnisse der beiden früheren Studien, da auch hier eine statistisch signifikant höhere Überlebensrate bei den mit AT-III behandelten Patienten festgestellt werden konnte [49] (Tabelle 8-1).

Andere Gruppen bestätigten inzwischen die günstige Wirkung der AT-III-Substitutionstherapie auf die Schwere und Dauer der sepsisinduzierten DIC.

So berichteten Kirchmaier et al. von 30 Patienten mit Sepsis, deren Verlauf durch das Auftreten einer DIC sowie eines schweren Schocks kompliziert wurde. Alle Patienten wurden mit AT-III-Konzentrat behandelt, die Dosis für jeden Patienten wurde individuell berechnet mit dem Ziel, die AT-III-Spiegel auf Normwerte ($\geq 70\%$) zu erhöhen. Bei fast allen Patienten konnte die DIC innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der AT-III-Therapie beherrscht werden [30].

In einer offenen Studie an 42 Patienten mit volumenrefraktärem septischem Schock verglichen Seitz et al. ein Low-dose-Heparinregime mit einer Kombination aus Low-dose-Heparin (identisch zur anderen Gruppe), FFP und hochdosiertem AT-III. Die Menge an AT-III wurde individuell berechnet. Die durchschnittliche Gesamtdosis lag bei 6.000 IE/Tag. 29 Patienten erhielten die AT-III/Heparin/FFP-

Tabelle 8-1. Überlebensrate für alle Patienten und die im schweren Schock. (Nach [49])

Behandlungsgruppe	Anzahl der Patienten n	Überlebensrate	
		n	%
<i>Alle Schockpatienten</i>			
Heparin	85	59	69 p < 0,005
AT-III	85	74	87
<i>Schwerer (Phase IV) Schock</i>			
Heparin	17	3	18 p < 0,001
AT-III	20	14	70

Kombination, und 13 Patienten erhielten nur Heparin. Bei den mit AT-III behandelten Patienten war die Überlebensrate höher. Wurden die Patienten mit AT-III behandelt, so überlebten 16 von 29 (55,2 %), in der Heparinbehandlungsgruppe überlebte nur 1 von 13 (7,7 %) der Patienten [44].

Ungeachtet der methodischen Differenzen der oben dargestellten Studien, hatten sie doch alle eine Gemeinsamkeit. Sie schlossen Patienten ein, die an einer schweren Sepsis mit Zeichen des Organversagens und z. T. auch mit Zeichen des septischen Schocks litten.

Aufgrund der Schwere des septischen Prozesses wiesen praktisch alle Patienten deutlich reduzierte AT-III-Plasmaspiegel auf. War im Studienprotokoll die Analyse des Gerinnungsstatus vorgesehen, so zeigten sich auch Zeichen einer unkontrollierten Aktivierung des Gerinnungssystems. Bei Patienten war der septische Prozeß dementsprechend bereits sehr weit fortgeschritten. Doch obwohl sich die Anwendung von AT-III sowohl als Monotherapie wie auch in der Kombination mit Heparin in der Behandlung dieser schwerstkranken Patienten bewährt hat, blieb die Frage offen, ob ein früherer Interventionszeitpunkt nicht günstiger für den Behandlungserfolg mit AT-III wäre. Aufgrund seiner antiinflammatorischen Eigenschaften ist es denkbar, daß die frühzeitige therapeutische Intervention mit AT-III den Entzündungsprozeß positiv beeinflussen könnte, d. h. bereits zu einem Zeitpunkt, an dem die Hämostase der Patienten noch adäquat kontrolliert wird und die AT-III-Spiegel sich noch innerhalb des Normbereichs bewegen.

Um diese Frage zu klären, wurde eine doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Phase-II-Studie an Patienten mit Zeichen einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) initiiert [4]. Den Patienten wurde eine AT-III-Bolusinfusion von 3 000 IE verabreicht, die von einer in 12 h Abstand erfolgenden Erhaltungsdosis von 1 500 IE über 5 Tage gefolgt wurde. Aufgrund einer schleppenden Rekrutierung wurde die Studie nach der Behandlung von 34 (anstatt der geplanten 58 Patienten) frühzeitig gestoppt. Da beide Behandlungsgruppen deutliche Unterschiede in der Schwere des septischen Prozesses aufwiesen, war eine valide Auswertung der Studie nicht möglich. Dennoch wurde deutlich, daß der Nachweis eines Behandlungseffektes von AT-III in einer Phase-III-Studie die Rekrutierung mehrerer tausend Patienten notwendig machen würde. Dementsprechend wurde der Schluß gezogen, daß in zukünftigen Studien gezielt eine Patientenpopulation rekrutiert werden sollte, die neben dem septischen Geschehen auch klare Zeichen einer unkontrollierten Gerinnungsaktivierung sowie Zeichen der Organdysfunktion oder des Organversagens aufweisen sollte [4].

Diese Erkenntnisse wurden durch die Ergebnisse einer anderen doppelblinden plazebokontrollierten Studie bestätigt, in der 120 Intensivpatienten mit Sepsis und/oder postoperativen Komplikationen rekrutiert wurden. Bei 56 von 120 (47 %) dieser Patienten wurde die Diagnose eines septischen Schocks gestellt. Die Patienten erhielten eine feste Dosis von 4 000 IE AT-III-Konzentrat (oder ein entsprechendes Plazebo) gefolgt von einer 24stündigen Dauerinfusion der gleichen Gesamtdosis über mehrere Tage. Auch hier war der Unterschied in der Gesamtleblichkeit mit 7 % (50 % AT-III vs. 54 % Plazebo) eher gering.

Bei den Patienten im septischen Schock ergab die therapeutische Intervention mit AT-III-Konzentrat eine statistisch signifikante relative Reduktion der 30 Tage Gesamtleblichkeit von 20 % (70 % AT-III vs. 87 % Plazebo; $p < 0,04$). Es muß jedoch

betont werden, daß die Subgruppenanalyse der Patienten mit septischem Schock nicht a priori im Studienprotokoll definiert war und deshalb die Ergebnisse im strengen Sinne nicht als statistisch gesichert gelten können. Trotzdem geben sie einen weiteren Hinweis darauf, daß dem AT-III bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis eine bedeutende Rolle zukommen könnte.

Inthorn et al. führten an 40 chirurgischen Patienten mit schwerer Sepsis eine randomisierte, prospektive Therapiestudie durch [28]. In der Therapiegruppe war laut Protokoll bei 20 Patienten eine kontinuierliche AT-III-Infusion über 14 Tage vorgesehen, wobei die AT-III-Dosierung so gesteuert werden sollte, daß Plasmakonzentrationen über 120 % erreicht wurden. Insgesamt 11 der Patienten hatten einen derart rapiden Verlauf, daß die Behandlungsperiode von 14 Tagen nicht eingehalten werden konnte. Von diesen 11 verstarben 8 (5 aus der AT-III- und 3 aus der Kontrollgruppe) innerhalb von 72 h im septischen Schock. Insgesamt konnten dann 14 AT-III-Patienten und 15 Kontrollpatienten über 14 Tage beobachtet werden. In der AT-III-Gruppe wurde eine DIC bei allen Patienten, bei denen sie beobachtet wurde, beseitigt, während in der Kontrollgruppe die Häufigkeit der DIC unverändert blieb ($p < 0,05$). Bei den mit AT-III behandelten Patienten zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion, gemessen an einem Anstieg des Oxygenierungsindex (p_aO_2/F_iO_2) und einem kontinuierlichen Abfall des Index der pulmonalen Hypertension (mittlerer Pulmonalarteriendruck/mittlerer systemarterieller Druck) ($p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe). Darüber hinaus verhütete AT-III den bei den Kontrollpatienten beobachteten kontinuierlichen Anstieg des Serumbilirubins und verringerte die Häufigkeit des Einsatzes einer Nierenersatztherapie ($p < 0,05$). Die Autoren schließen aus diesen Beobachtungen, daß die AT-III-Spiegel-gesteuerte AT-III-Substitution bei Patienten mit schwerer Sepsis die Lungenfunktion zu verbessern und der Entwicklung eines Leber- und Nierenversagens vorzubeugen vermag.

Aus den Ergebnissen dieser klinischen Studien kann geschlossen werden, daß sich die Anwendung von AT-III sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Heparin in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis und Zeichen einer disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung (DIC) und Zeichen des Organversagens bewährt hat. Doch blieb die Frage, ob Patienten mit einer schweren Sepsis, die aber keine klinischen Zeichen einer DIC aufweisen, mehr von einer AT-III-Monotherapie oder von einer Kombinationstherapie mit Heparin profitieren. Die Bindung des AT-III an die Glykosaminoglykane des Endothels erfolgt über das heparinbindende Zentrum von AT-III. Folglich erfolgt bei gleichzeitiger Verabreichung von Heparin dessen Bindung an das gleiche (Heparinbindungs)zentrum von AT-III und verhindert somit eine Bindung von AT-III an die Glykosaminoglykane. Die Folge ist die Aufhebung des entzündungshemmenden Potentials von AT-III [33].

Ob die Interaktion mit Heparin auch von klinischer Relevanz ist, konnte bisher noch nicht endgültig geklärt werden. Aus diesem Grunde wurde eine Reihe von klinischen Studien der Phase II an Patienten mit schwerer Sepsis begonnen. Die Studien wurden in Deutschland, Frankreich, Skandinavien, Belgien und den Niederlanden durchgeführt. Alle 3 Studien waren prospektiv, randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert. Das Hauptzielkriterium aller 3 Studien war die 30-Tage-Gesamtletalität.

Design und erste Ergebnisse der doppelblinden plazebokontrollierten Studien der Phase II

In der deutschen Studie wurde eine Kombination aus AT-III und Heparin untersucht. Auf die Anfangsdosis von 3 000 IE AT-III/Plazebo folgten Einzelinfusionen in einer Dosierung von 500 IE AT-III/Plazebo alle 4 h über 7 Tage. Die Gesamtdosis an AT-III kam auf 24 000 IE. Beide Behandlungsgruppen erhielten über die gesamte Behandlungsperiode von 7 Tagen gleichzeitig Heparin in einer i. v.-Dosierung von 6 IE/kg KG/h (Tabelle 8-2; [43]).

In der nordwesteuropäischen Studie wurde kein Heparin verabreicht. Auf die Anfangsdosis von 3 000 IE AT-III/Plazebo folgten Intervallinfusionen in einer Dosierung von 1 500 IE AT-III/Plazebo alle 12 h über 5 Tage. Die Gesamtdosis kam also auf 18 000 IE (Tabelle 8-2; [31]).

Auch in der französischen Studie wurde auf gleichzeitige Heparinabgabe verzichtet. Die AT-III/Plazebo-Initialdosis lag bei 90–120 IE/kg KG, an die sich eine Dauerinfusion von 90–120 IE/kg KG/Tag über 4 Tage anschloß. Die mittlere Gesamtdosis pro Patient betrug 30 000 IE (Tabelle 8-2). Die Ergebnisse wurden kürzlich veröffentlicht [22].

Bei Aufnahme der Patienten waren klare Zeichen der DIC sowie niedrige AT-III-Plasmaspiegel (48 % der Norm) zu verzeichnen. Nach Beginn der (doppelblinden) hochdosierten AT-III-Therapie verschwanden die Zeichen der DIC in der AT-III-Gruppe schneller als in der Plazebogruppe. Zwei Tage nach Beginn der AT-III-Behandlung konnte die DIC bei 64 % der AT-III behandelten Patienten gestoppt

Tabelle 8-2. Vergleich der unterschiedlichen AT-III-Dosierungsregimes in der deutschen, nordwesteuropäischen und französischen Studie. (Nach [27, 28, 42])

	Dosierungsregime Initialdosis	Erhaltungsdosis
<i>Deutschland</i>	<i>Tag 0</i>	<i>Tag 1–7</i>
– AT-III + Heparin	3 000 IE + 6 IE/kg KG/h	500 IE über 4 h + 6 IE/kg KG/h
– Plazebo + Heparin	60 ml + 6 IE/kg KG/h	10 ml über 4 h 6 IE/kg KG/h
<i>Nordwesteuropa</i>	<i>Tag 0</i>	<i>Tag 1–5</i>
– AT-III	3 000 IE	1 500 IE über 12 h
– Plazebo	60 ml	30 ml über 12 h
<i>Frankreich (Fourrier)</i>	<i>Tag 0</i>	<i>Tag 1–4</i>
– AT-III	90–120 IE/kg KG	90–120 IE/kg KG/Tag
– Plazebo	3 ml/kg KG	3 ml/kg KG/Tag

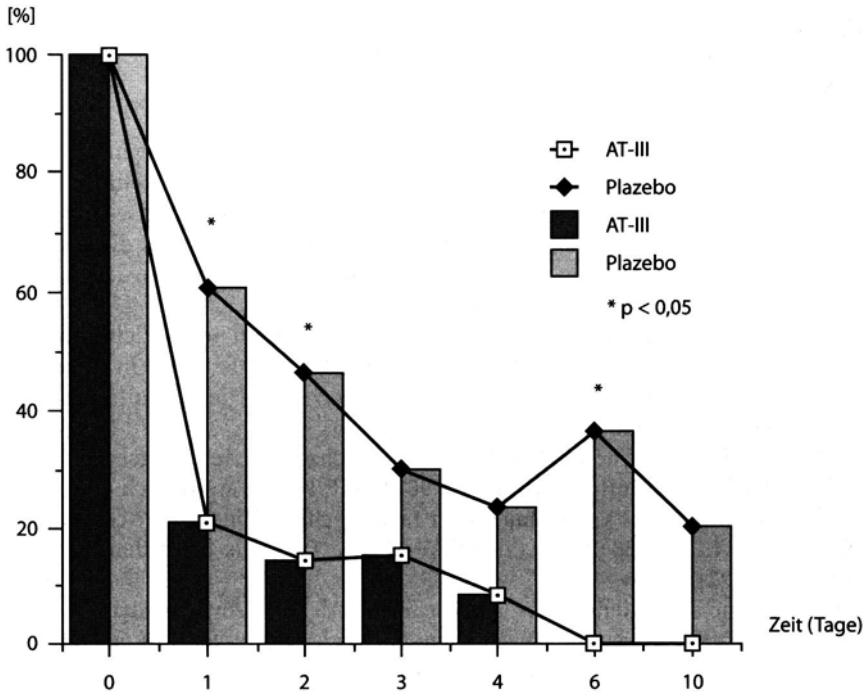


Abb. 8-6. Nachweis von löslichen Fibrinomeren im Patientenblut. Die Verminderung der löslichen Fibrinmonomerkomplexe wurde durch gleichzeitige klinische Besserung der DIC begleitet. (Nach [22])

werden, bei den Patienten der Placebogruppe jedoch nur in 11 %. Am 4. Tag betragen die entsprechenden Zahlen 71 % (AT-III) und 33 % (Placebo). Zehn Tage nach Beginn der Behandlung waren bei den mit AT-III behandelten Patienten keinerlei Zeichen einer DIC mehr zu erkennen. Bei den Patienten in der Placebogruppe war dies jedoch noch bei 30 % der Fall. Das Verschwinden der klinischen Symptome der DIC spiegelte sich auch in dem Verschwinden der (löslichen) Fibrinmonomer Komplexe wider. Daneben bestand ein verringerter Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentrat (Abb. 8-6).

In der Primäranalyse wurde in der AT-III-Gruppe eine Reduktion der 30-Tage-Gesamtletalität um 42 % gegenüber der Placebogruppe festgestellt. Diese Analyse schloß jedoch (vor Entbindung und protokollgemäß) 3 Patienten der AT-III-Gruppe nicht ein, bei denen nach Randomisierung ein fulminanter und tödlich verlaufender Schock vorlag oder bei denen nach Einschluß in die Studie und noch während der doppelblinden Behandlungsphase ein weit fortgeschrittenes und innerhalb weniger Tage zum Tode führendes Karzinom diagnostiziert wurde (Abb. 8-7).

Diese klinische Studie zeigte, daß die Gabe von hochdosiertem AT-III bei Patienten mit schwerer Sepsis und Schock durchaus die klinischen und labormäßigen Zeichen einer DIC beheben kann. Auch legen die Ergebnisse der Studien die

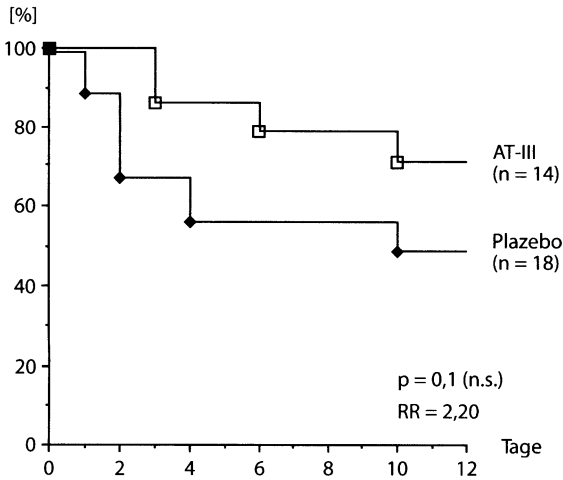


Abb. 8-7. Kaplan-Meiers-Überlebenskurve bei den 32 Patienten der Primäranalyse (Placebogruppe: n = 18, AT-III-Gruppe: n = 14; PR relatives Risiko, n. s. nicht signifikant). (Nach [22])

Möglichkeit nahe, daß die Gabe von AT-III zu einer Senkung der 30-Tage-Gesamtlletalität führen könnte [22].

Sobald die Ergebnisse aller 3 Studien vollständig vorliegen, werden sie in eine Metaanalyse eingehen und somit die Gesamtanalyse auf eine breitere Patientenbasis stellen.

Schlußfolgerungen

Trotz großer Fortschritte in der Intensivmedizin und der Entwicklung von hochpotenten Breitspektrumantibiotika hat sich die Prognose der schweren Sepsis über die vergangenen Jahre kaum verändert. Ihre Letalität beträgt nach wie vor 35–45 %.

Über einen längeren Zeitraum hinweg konzentrierte sich das Interesse der Erforschung der Pathophysiologie der Sepsis auf Endotoxine und proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukin 1 (IL-1). Inzwischen hat man jedoch erkannt, daß viele Zeichen und Symptome der Sepsis keine direkte Wirkung der Zytokine darstellen, sondern durch andere Mediatorsysteme vermittelt werden. Wenn das septische Geschehen zu Minderperfusion und Organversagen führt, kommt die unkontrollierte und zytokinvermittelte Aktivierung des Gerinnungssystems ins Spiel.

Antithrombin III (AT-III) ist ein bedeutender Regulator des intrinsischen und extrinsischen Gerinnungsschenkels. Darüber hinaus erstreckt sich sein inhibitorisches Potential auch auf die gemeinsame Endstrecke der Fibrinogenierung. Neben seiner unbestrittenen Rolle in der Gerinnung konnte gerade in jüngster Zeit von mehreren Arbeitsgruppen gezeigt werden, daß AT-III auch ausgeprägte entzündungshemmende Eigenschaften besitzt. Durch seine Wechselwirkung mit Glykos-

aminoglykanen (GAG) auf der Endothelzelloberfläche wird die Freisetzung von Prostacyclin (PGI₂) aus Humanendothelzellen erhöht. Die AT-III-induzierte Freisetzung von PGI₂ vermindert die Zytokinfreisetzung aus aktivierten Monozyten, vermindert die Produktion von O₂-Radikalen aus aktivierten Neutrophilen und hemmt die Plättchenadhäsion und -aggregation.

Um die klinische Relevanz dieser Effekte bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis zu untersuchen, wurde eine Reihe von doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-II-Studien durchgeführt.

Sobald die Ergebnisse dieser Studien vollständig vorliegen, werden sie in eine Metaanalyse eingehen und die Grundlage für eine adäquat gepowerte Phase-III-Studie bilden. In dieser Studie wird definitiv geklärt werden, ob die Gabe von AT-III-Konzentrat eine Verbesserung der Prognose von Patienten mit schwerer Sepsis von multiplem Organversagen herbeiführen kann.

Literatur

1. Abe H, Okajima K, Okabe H, Takatsuki K, Binder BR (1994) Granulocyte protease and hydrogen peroxide synergistically inactivate thrombomodulin of endothelial cells in vitro. *J Lab Clin Med* 123:874–881
2. Abildgaard CF, Corrigan JJ, Seeler RA (1967) Meningococemia associated with intravascular coagulation. *Pediatrics* 40:78–87
3. Abraham E, Wunderink R, Silverman H et al. (1995) Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor α in patients with sepsis syndrome. *JAMA* 273: 934–941
4. Balk R, Bedrosian C, McCormick L, Baugham J (1995) Prospective double-blind, placebo-controlled trial of ATIII substitution in sepsis. In: Roussos C (ed): 8th European Congress of Intensive Care Medicine. Monduzzi, Bologna, pp 79611
5. Bauer KA, Cate H, ten, Barzegar S, Spriggs DR, Sherman ML, Rosenberg RD (1989) Tumor necrosis factor infusions have a procoagulant effect on the hemostatic mechanism of humans. *Blood* 74: 165–172
6. Bock RL (1994) Disseminated intravascular coagulation. *Med Clin North Am* 78: 511–543
7. Bick RL (1995) Disseminated intravascular coagulation: Objective criteria for clinical and laboratory diagnosis and assessment of therapeutic response. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1: 3–23
8. Blauhut B, Kramar H, Vinazzer H, Bergmann H (1985) Substitution of Antithrombin III in Shock and DIC: A randomized study. *Thromb Res* 29: 81–89
9. Bombeli T, Mueller M, Haerberli A (1997) Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 77: 408–423
10. Bone RC (1991) A critical evaluation of new agents for the treatment of sepsis. *JAMA* 266: 1686–1691
11. Bone RC (1991) The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1115: 457–469
12. Bone RC (1992) Sepsis and coagulation. An important link. *Chest* 101: 594–596
13. Bone RC, Fisher CJ Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA (1989) Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 17: 389–393
14. Bone RC, Balk RA, Cerra FB (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101: 1644–1655
15. Cronberg S, Skansberg P, Nivenios-Larsson K (1973) Disseminated intravascular coagulation in septicemia caused by beta-hemolytic streptococci. *Thromb Res* 3: 405–414

16. Deventer SJH van, Buller HR, Cate JW, ten, Aarden LA, Hack CE, Sturk A (1990) Experimental endotoxemia in humans: Analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic and complement pathways. *Blood* 76: 2520–2526
17. Dickneite G, Pques EP (1993) Reduction of mortality with antithrombin III in septicemic rats: A study of *Klebsiella pneumoniae* induced sepsis. *Thromb and Haemost* 69: 98–102
18. Dinarello CA (1991) The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome: *J Infect Dis* 163: 1177–1184
19. Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM (1993) Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 269: 1829–1835
20. Fisher CJ, Dhainaut JFA, Opal SM et al. (1994) Recombinant human Interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. *JAMA* 271: 1836–1843
21. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J et al. (1992) Septic shock multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. *Chest* 101: 816–823
22. Fourrier F, Chopin C, Huart J, Runge I, Caron C, Goudemand J (1993) Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 104: 882–888
23. Greenman RL, Schein RMH, Martin MA et al. (1991) A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. *JAMA* 266: 1097–1102
24. Guidice D, Galliolo G, Wolfler A et al. (1997) AT III in the ICU patient: A randomized double blind trial. In: Braschi A, Chiaranda M, Gattinoni L, Pesenti A, Raimondi F (eds) *Simposio mostra anestesia rianimazione e terapia intensiva*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 9–12
25. Hellgran M, Javelin L, Hägnevik K, Blombäck M, Meden-Britth G (1984) Antithrombin III concentrate as adjuvant in DIC treatment – a pilot study in 9 severely ill patients. *Thromb Res* 35: 459–466
26. Hinshaw LB (1996) Sepsis/septic shock: Participation of the microcirculation. *Crit Care Med* 24: 1072–1078
27. Horie S, Ishii H, Kazama M (1990) Heparin-like glycosaminoglycan is a receptor for antithrombin-III-dependent but not for thrombin-dependent prostacyclin production in human endothelial cells. *Thromb Res* 59: 895–904
28. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Mühlbayer D, Jochum M (1997) Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock* 8: 328–334
29. Jochum M (1995) Influence of high-dose antithrombin concentrate therapy on the release of cellular proteinases, Cytokines, and soluble adhesion molecules in acute inflammation. *Sem Hematol* 32 [Suppl 2]: 19–33
30. Kirchmaier CM, Bender N, Oehm H, Breddin H (1987) Therapeutic use of antithrombin in septicaemia in adults. *Biol Clin Hematol* 9/1: 113–119
31. Lamy M, Eisele B, Keinecke HO, Delvos U, Thijs LG (1996) Antithrombin III in Patients with Severe Sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial. In: Bennett D (ed) 9th European Congress on Intensive Care Medicine. Monduzzi, Bologna, pp. 385–390
32. McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, Smith SM, Smith CR (1994) Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. *Ann Intern Med* 121: 1–5
33. Okajima K, Uchiba M, Murakami K (1995) Antithrombin replacement in DIC and MOF. In: Vincent JL (ed) *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp. 457–464
34. Parrillo JE (1989) Septic shock in humans: clinical evaluation, pathophysiology and therapeutic approach. In: Shoemaker WC, Thompson WL, Holbrook P (eds) *Textbook of critical care*. 2nd edn. Saunders, Philadelphia, PA, pp. 1006–1023
35. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C (1990) Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. *Ann Intern Med* 113: 227–242

36. Piguet PF, Grau GE, Vassalli P (1990) Subcutaneous perfusion of tumor necrosis factor induces local proliferation of fibroblasts, capillaries, and epidermal cells, of massive tissue necrosis. *Am J Pathol* 136: 103–110
37. Pinner RV (1996) Trends in infectious disease mortality. *JAMA* 275: 189–193
38. Poll T van der, Buller HR, Cate H ten (1990) Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 322: 1622–1627
39. Rao LVM, Nordfang OO, Hoang AD, Pendurthi UR (1995) Mechanism of antithrombin III inhibition of factor VIIa/tissue factor activity on cell surfaces. Comparison with tissue factor pathway inhibitor/factor-Xa-induced inhibition of factor VIIa/tissue factor activity. *Blood* 85: 121–129
40. Remick DG, Kunkel RG, Larric JW, Kunkel SL (1987) Acute in vivo effects of human recombinant tumor necrosis factor. *Lab Invest* 56: 583–590
41. Rubenberg WL, Baker LR, McBride JA (1967) Intravascular coagulation in a case of clostridium perfringens septicemia. *BMJ* 3: 271–279
42. Schipper HG, Jenkins CSP, Kahl LH, Cate JW ten (1978) Antithrombin III transfusion in disseminated intravascular coagulation. *Lancet* I: 854–856
43. Schuster HP, Eisele B, Keinecke HO et al. (1998) S-AT III study: Antithrombin III in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 24: (in print)
44. Seitz R, Wolf M, Egbring R, Havemann K (1989) The disturbance of haemostasis in septic shock: Role of neutrophil elastase and thrombin, effects of antithrombin III and plasma. *Eur J Haematol* 43: 22–28
45. Smith-Erichsen N, Aasen AO, Gallimore MJ, Amundsen E (1982) Studies of components of the coagulation systems in normal individuals and septic shock patients. *Circ Shock* 9: 491–497
46. Taylor FB, Emerson TE, Jordan R, Chang AK, Blick KE (1988) Antithrombin III prevents the lethal effects of escherichia coli infusion in baboons. *Circ Shock* 26: 227–235
47. Taylor FB, Chang ACK, Peer GT et al. (1991) DEGR-FXa blocks disseminated intravascular coagulation initiated by E. coli without preventing shock or organ damage. *Blood* 87: 364–368
48. Vinazzer H (1989) Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Sem Thromb Hemost* 15/3: 347–352
49. Vinazzer H (1995) Antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Clin Applied Thrombosis/Hemostasis* 1: 62–65
50. Yamauchi T, Umeda F, Inogochi T (1989) Antithrombin-III-stimulated prostacyclin production by cultured aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Comm* 29: 1404–1411
51. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL et al. (1991) Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 324: 429–436