

J. N. Hoffmann
W. Bernhardt

AT III/Sepsis

Die anti-inflammatorischen Wirkungen von Antithrombin III bei Sepsis

AT III/Sepsis – Anti-inflammatory actions of antithrombin III in sepsis

Eingegangen: 3. Dezember 2003
Akzeptiert: 20. Februar 2004

Priv. Doz. Dr. med.
Johannes N. Hoffmann (✉)
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Univ.
Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München, Germany

Wolfgang Bernhardt
Knappenberg 5
79117 Freiburg, Germany

■ **Summary** In the course of sepsis, antithrombin III (AT) operates as an important inhibitor of the ensuing activation of coagulation, and additionally as a regulator of the inflammatory response. To be available for the latter function, AT has to bind heparin-like receptors on endothelial and mononuclear cells and on leukocytes. This binding is blocked by exogenously applied heparin. In the KyberSept clinical sepsis trial including more than 2000 patients, mortality was significantly lowered by AT in the group not treated with concomitant heparin.

■ **Key words** Antithrombin – sepsis – glycosaminoglycans – heparin – nuclear factor κ B – prostacyclin

■ **Zusammenfassung** Bei Sepsis erweist sich Antithrombin III (AT) nicht nur als wichtigster Inhibitor der dramatischen Gerinnungsaktivierung, sondern auch als Regulator der Entzündungsreaktion. Voraussetzung ist allerdings die Bindung von AT an heparinähnliche Rezeptoren der Endothelien, Leukozyten und Monozyten. Standard- aber auch niedermolekulares Heparin, blockieren diese Bindung. In einer klinischen Sepsis-Studie (KyberSept) mit mehr als 2000 Patienten hat AT die Letalität nur in der Patientengruppe signifikant gesenkt, die nicht gleichzeitig Heparin erhalten hatte.

■ **Schlüsselwörter** Antithrombin – Sepsis – Glykosaminoglykan – Heparin – Zellkernfaktor κ B – Prostazyklin

Einleitung

Bei einer Sepsis kommt es zu einer unkontrollierten Aktivierung von proinflammatorischen Mediatoren, die in eine generalisierte Entzündungsreaktion übergeht. Die Bekämpfung des Sepsisherds (chirurgische/interventionelle Sanierung, Antibiotikatherapie) ist oberstes Gebot [1]. Trotzdem kommen häufig auch hochwirksame Antibiotika zu spät, weil sie die pro- und anti-inflammatorischen Reaktion des Wirts nicht mehr verhindern können. Die antibiotische Therapie gilt zwar als erfolgreich, wenn der Erreger

eliminiert worden ist. Trotzdem können die Entzündungskaskaden und die Freisetzung von Zytokinen in Gang bleiben. Einige Antibiotika und der Erregerzerfall beschleunigen die Kaskaden bisweilen sogar zusätzlich [2].

Bei jeder Sepsis werden Gerinnung und Fibrinolyse aktiviert [3]. Die endogenen Inhibitoren, insbesondere das Antithrombin III (AT), sollen diesen Vorgang blockieren, werden dabei allerdings verbraucht [4]. Entscheidend ist jetzt, ob der Patient durch endogene Regulation das Gleichgewicht aufrechterhalten kann. Die erste Voraussetzung ist ein

ausreichender Vorrat an AT, da sich sonst binnen Minuten die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) entwickeln kann.

Der koagulatorische Status des Patienten mit Sepsis ist labordiagnostisch u. a. an der Zahl der Thrombozyten, den Fibrinogenspiegeln, der Konzentration an Fibrinospaltprodukten und der AT-Aktivität im Plasma zu erkennen [5, 6]. Deshalb sollen Verlaufsbeobachtungen die Messung des AT einschließen. Werte <70% kündigen die Dekompensation an [7, 8]. Sie bedeuten Versagen der endogenen Antikoagulation und Antiinflammation.

Gleichgewicht der Gerinnung und Fibrinolyse

In der Gerinnungskaskade werden die einzelnen Proenzyme nacheinander durch gezielte Abspaltung von Peptiden aktiviert, so dass schließlich Thrombin entsteht. Dieses wandelt einerseits Fibrinogen in Fibrin um und wirkt zugleich profibrinolytisch. Diese Kaskade laufe unkontrolliert weiter, bis sämtliche Vorräte der Gerinnungsenzyme verbraucht wären, wenn der Vorgang nicht von natürlichen Antikoagulanzen reguliert würde [9]. Der wichtigste Regulator ist das AT, das die meisten Serinproteasen des Gerinnungssystems hemmt, insbesondere Thrombin und die Faktoren Xa und IXa. AT wirkt, indem es mit seiner aktiven Region irreversibel aequimolare Komplexe mit diesen Gerinnungsenzymen bildet [10]. Die Regulation verbraucht also ständig AT. Die normale Konzentration von AT im Plasma beträgt 112–140 mg/l; AT hat bei gesunden Probanden eine Halbwertszeit von 2–3 Tagen, bei der Sepsis kann diese auf wenige Stunden reduziert sein [11].

Die Heparin-bindenden Regionen des Antithrombin-Moleküls

Außer der aktiven Region besitzt AT mehrere Bindungsstellen für Heparin. Die Bindung an Heparin verändert die AT-Konformation derart, dass der Zugang zu der aktiven Region wesentlich erleichtert wird: Die antikoagulatorische Potenz des Inhibitors steigt bis zu 1000fach [12]. Nicht nur exogenes Heparin löst diese Konformationsänderung aus. Auch die natürlich vorkommenden Heparansulfate und heparinähnlichen Strukturen auf der Oberfläche der Endothelien haben dieselbe Wirkung auf AT [13]. Die Bindung führt zu einer Steigerung der Inhibitorwirkung. In welchen Gebieten der Strombahn diese Inhibition besonders wichtig ist, zeigt die Zahl der heparinähnlichen Bindungsstellen für AT pro Endo-

thelzelle: 50 000 in den Makrogefäßen und 500 000 in den Kapillaren [14].

Exogen zugeführtes Heparin tritt in Konkurrenz zu diesen Bindungsstellen. Es aktiviert AT zwar im strömenden Blut, nicht aber gezielt an der Endothelwand von Kapillaren. Wenn dort, insbesondere in den kleinen Gefäßen, die Regulation durch Inhibition der Gerinnungskaskade versagt, setzt eine Verbrauchskoagulopathie ein, die in DIC und multiples Organversagen (MODS) übergehen kann. Demnach verhindert AT auch, dass Verletzungen der Gefäßwand thrombogen werden. Heparin besitzt diesen Schutzeffekt nicht [15]. Steht nur wenig AT zur Verfügung, stört exogenes Heparin durch zusätzlichen AT-Verbrauch sogar die Versorgung der Endotheloberfläche mit dem schützenden Inhibitor. Die Heparinisierung bei der Sepsis wird deshalb kontrovers diskutiert.

Außer den koagulatorischen Eigenschaften besitzt Thrombin auch pro-inflammatorische Wirkungen, die ebenfalls der Inhibition durch AT unterliegen. Thrombin wirkt als Protease über Rezeptoren der Thrombozyten, Endothelien und Leukozyten [16]. Das Signal löst in diesen Zellen die Expression von Zytokinen, Chemokinen [17] und P-Selektin [18] aus. Der Plättchen aktivierende Faktor und Histamin werden vermehrt synthetisiert [19]. Die aktivierten Zellen, Leukozyten, Lymphozyten und Thrombozyten schädigen das Endothel und können Apoptose auslösen. Die kleinen Gefäße und Kapillaren werden durchlässig, das entzündliche Ödem entsteht. Im Tierexperiment verhindert AT die Gefäßdurchlässigkeit [20, 21]. Klinisch konnte mit AT das Stadium der Schocklunge überwunden werden [22].

Wenn sich AT an die Glykosaminoglykane auf der Endotheloberfläche bindet, übt es nicht nur eine antikoagulatorische Wirkung via Thrombinhemmung aus. Im Zusammenhang mit der Sepsis ebenso wichtig sind direkte anti-inflammatorische Wirkungen (Abb. 1).

Im Rahmen der Entzündungsreaktion aktiviert Endotoxin via CD-14-Rezeptor Monozyten und Lymphozyten, die pro-inflammatorische Mediatoren wie Interleukin (IL)-6 und IL-8 ausschütten. Auf der Oberfläche dieser Blutzellen befinden sich Proteoglykane mit Heparan- und Chondroitinsulfatketten, darunter das Transmembranprotein Syndecan-4. Sehr bedeutsam ist die kürzliche Entdeckung, dass AT mit einer seiner Heparin bindenden Regionen den Rezeptor von Syndecan-4 aktiviert. Das dadurch ausgelöste intrazelluläre Signal steuert die Migration der Neutrophilen [23] und hebt bei Monozyten und Lymphozyten die Wirkung der Chemokine auf [24]. Wahrscheinlich schützt AT im strömenden Blut die Neutrophilen ständig vor ungewünschter Aktivierung [56].

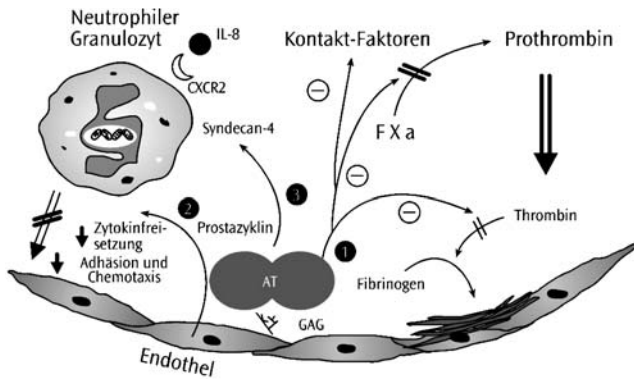


Abb. 1 Mechanismen der Wirkung von Antithrombin (modifiziert nach Opal et al. [57]). Antithrombin wirkt nicht nur über die Inhibition von Gerinnungsfaktoren und die Blockade der Kontaktaktivierung ①, sondern auch durch direkte anti-inflammatorische Effekte (②+③). Aus dem Endothel wird durch Interaktion von AT mit Glycosaminoglykanen (GAGs) Prostazyklin freigesetzt, das antiadhäsiv wirkt und eine lokale Vasodilatation vermittelt ②. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass AT den Rezeptor von Syndecan-4 aktiviert ③

Die pro-inflammatorische chemotaktische Wirkung von IL-8 wird durch AT aufgehoben [25]. Diese Funktion von AT erlischt, sobald seine Heparin bindenden Regionen nicht zur Verfügung stehen, z. B. durch Bindung an therapeutisch verabreichtes Heparin. Pentasaccharide blockieren, ebenso wie niedermolekulares Heparin, diese AT-Funktion. AT reguliert auch die durch Endotoxin hervorgerufene Ausschüttung von IL-6, das die entzündliche Reaktion verstärkt. Diese regulatorische Wirkung des AT ist unabhängig von seiner antikoagulatorischen Funktion und läuft nicht über Thrombin, denn eine gezielte Hemmung von Thrombin durch Hirudin wirkt nicht anti-inflammatorisch. Isolierte Thrombinhemmung kann diese anti-inflammatorische Funktion von AT somit nicht ersetzen [26].

■ Zellkernfaktor κ B

Die meisten Mediatoren, die eine Entzündung auslösen oder verstärken, wie IL-6 und IL-8 benötigen für ihre Transkription den Zellkernfaktor κ B (NF- κ B). NF- κ B kann somit als Schlüsselfaktor bei Inflammation, aber auch bei Ischämie/Reperfusion bezeichnet werden. An dieser Stelle ist offenbar der gemeinsame Nenner für viele AT-Wirkungen entdeckt worden: AT hemmt spezifisch die Aktivierung des NF- κ B und damit die Transkription pro-inflammatorischer Zytokine [27, 28] (Abb. 2).

Bei Vorhandensein von exogenem Heparin im strömenden Blut konkurriert dieses mit den Glycosaminoglykanen um die AT-Bindung. Da dann kein AT mehr für die Bindung an die Rezeptoren der Zellen zur Verfügung steht, wird die positive anti-inflammatorische Wirkung des AT verhindert (Abb. 3).

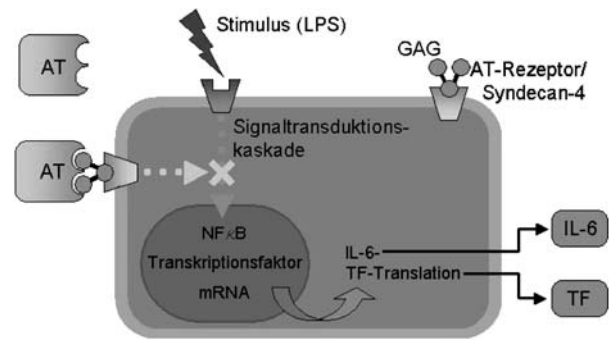


Abb. 2 Interaktion von Antithrombin mit Zellen

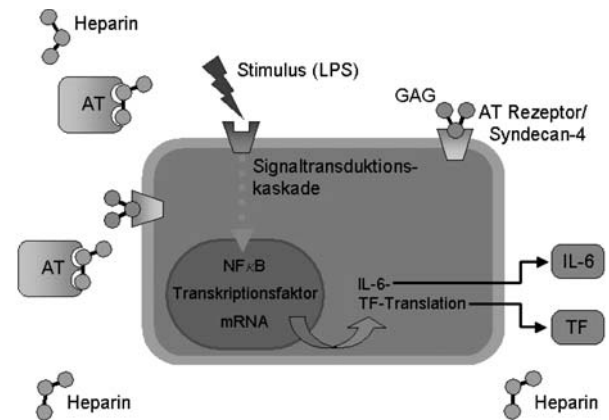


Abb. 3 Einfluss von exogenem Heparin

■ Prostazyklin

Thrombin wird für die Adhäsion der Leukozyten und das „Rolling“ entlang des Endothels mit verantwortlich gemacht [29]. Diese Vorgänge schaden nach Ischämie und Reperfusion insbesondere dem Kapillarkreislauf. AT schützt Kapillaren nicht durch Thrombinhemmung, sondern weil es die Endothelzellen zu erhöhter lokaler Prostazyklinfreisetzung anregt. Prostazyklin inhibiert die Thrombozytenaggregation und die Anheftung der Leukozyten an die Gefäßwand. Diese schützende AT-Wirkung entsteht erst durch Bindung von AT an das Endothel. Deshalb müssen für diese Interaktion mit dem Endothel Heparin bindende Regionen des AT zur Verfügung stehen [30]. Exogenes Heparin besetzt diese Bindungsstellen und reduziert – im Tierexperiment signifikant – die Zahl der AT-Moleküle auf den Endothelien [31].

Therapie

■ Experimentelle Erfahrungen

Wird tierexperimentell durch Injektion lebender Erreger wie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* oder *Staphylococcus aureus* eine Sepsis hervorgerufen, fällt der AT-Spiegel im Plasma sogleich ab. Vermutlich bewirken Lipopolysaccharide (Endotoxine) aus der Zellwand der Erreger den AT-Verbrauch durch Aktivierung der Gerinnungskaskade. Die Folge ist eine DIC mit hoher Letalität. Erstmals wurde dieser tödliche Verlauf bei Pavianen durch die Substitution von AT verhindert [32]. Der gleiche Erfolg wurde bei Ratten [33] und Meerschweinchen [34] sowohl bei grampositiver als auch bei gramnegativer Sepsis beobachtet [35]. Bei Schweinen konnte durch AT die Entwicklung einer DIC verhindert werden [36]. Auch in vielen anderen Tiermodellen entwickelte AT prophylaktische und therapeutische Wirkungen [36, 37]. In Versuchen im Primatenmodell, die nach einer Infusion von *E. coli* rekombinantes humanes AT erhielten, fiel der geringe Fibrinogenverbrauch sowie die anti-inflammatorische Wirkung auf; die meisten Tiere überlebten die sonst tödliche Infektion [38].

■ Klinische Erfahrungen

Diese eindrucksvollen Ergebnisse der Tierexperimente richteten den Blick auf den Verlauf der AT-Konzentration im Plasma bei Sepsispatienten (Abb. 4). Die im Verlauf gemessenen AT-Aktivitäten dieser Patienten besitzen eine sehr hohe prognostische Aussagekraft *quoad vitam*. So sagt ein AT-Wert <70% mit einer Sensitivität und Spezifität von 85% den tödlichen Ausgang einer Sepsis voraus [39]. In diesen Fällen wird der AT-Verlauf im Rahmen einer DIC bestimmt. In anderen Fällen ist die DIC zu Beginn klinisch und mit den Routine-Labormethoden nicht zu erkennen [40], wohl aber durch Änderungen im AT-Spiegel, weil AT und Thrombozyten endogen noch ausreichend nachgeliefert werden [41].

Bei septischem Schock liegen die AT-Spiegel am niedrigsten. Der erhöhte AT-Verbrauch, zu erkennen auch an den ansteigenden AT-Thrombin-Komplexen im Plasma, senkt den AT-Spiegel immer weiter und verstärkt dadurch die Gerinnungsaktivität. Somit entsteht ein *circulus vitiosus*. Grampositive und gramnegative Infektionen unterscheiden sich in diesem Punkte nicht [6]. Die laborchemischen Daten führten zu der Hypothese, dass durch die exogene Zufuhr von AT dieses Gleichgewicht positiv beeinflusst werden könne, insbesondere bei AT-Spiegeln <70%.

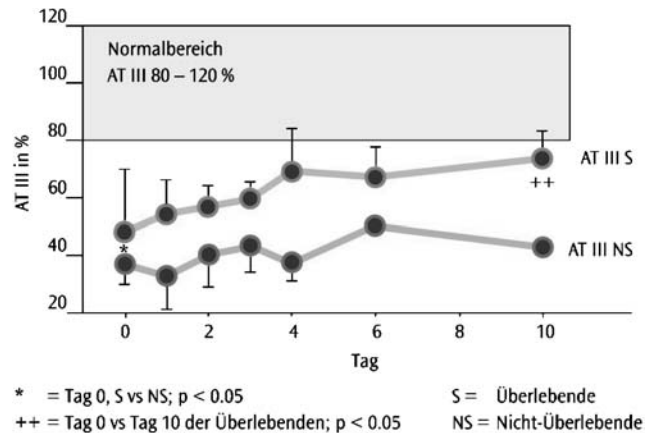


Abb. 4 Verlauf der Antithrombin-Konzentration im Plasma bei Sepsispatienten

Die ersten klinischen Untersuchungen bei DIC verliefen vielversprechend, auch bei DIC-Ursachen wie Trauma oder Leberversagen [42]. In einer randomisierten, dreiarmligen Studie erhielten kritisch kranke Patienten mit DIC Heparin, AT oder AT plus Heparin. Unter AT verlief die DIC milder, die Letalität in den Gruppen unterschied sich tendenziell allerdings aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant. Die Infusion von AT gemeinsam mit Heparin löste mehr Blutungen aus, so dass die Autoren von dieser Kombination abrieten [43]. In einer Folgestudie erhielten insgesamt 133 Patienten entweder AT oder Heparin. Die Letalität war in der AT-Gruppe signifikant niedriger ($p=0,04$) und die DIC wurde rascher überwunden [44]. Als Kritikpunkte an dieser Untersuchung wurden Probleme bei der Patienteninklusion und -evaluation geäußert.

Eine doppelblinde, placebokontrollierte französische Studie bei Patienten mit septischem Schock ergab eine Letalität von 29% in der AT-Gruppe gegenüber 50% in der Placebogruppe [45]. Der Letalitätsunterschied war wegen der kleinen Patientenzahl ($n=35$) nicht signifikant. Allerdings war ein signifikanter Unterschied bei der DIC nachweisbar. So sistierte die DIC bei 64% der AT-behandelten Patienten schon am 2. Tag, bei Patienten ohne AT nur bei 11% zu diesem Zeitpunkt ($p < 0,01$).

In Deutschland wurde eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie bei Sepsis durchgeführt: AT initial 3000 IU, dann 500 IU alle 4 Stunden über 7 Tage zusammen mit niedrigdosiertem Heparin gegenüber Heparin allein. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte zwar die geringere Letalität der AT-Gruppe, der Unterschied war aber nicht signifikant [46]. Eine ähnliche Studie wurde in Belgien, den Niederlanden und Skandinavien ohne Heparin durchgeführt. Das Ergebnis für die AT-Gruppe war deutlich günstiger, aber ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Die Metaanalyse der drei Studien er-

gab eine Reduktion der Letalität um 23% und damit einen eindeutigen Vorteil für die AT-Behandlung. Wegen der kleinen Fallzahl wurde die statistische Signifikanz verfehlt [47].

Hochdosis

Aus den vorangegangenen experimentellen und klinischen Erfahrungen ergaben sich folgende Forderungen an zukünftige Studien [48]:

1. Größere Fallzahl
2. Hohe AT-Dosis
3. Kein Heparin.

Bei Beachtung von 1) und 2) wurde 1997 bis 2000 die KyberSept-Studie, eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie, durchgeführt [49]. Insgesamt wurden 2314 erwachsene Patienten mit Sepsis eingeschlossen. Die AT-Dosis betrug 30 000 IU in 4 Tagen, davon 6000 IU als Bolus, danach 6000 IU täglich als Dauerinfusion. Ziel war ein AT-Plasmaspiegel von 200%. Entsprechende pharmakokinetische Untersuchungen waren vorausgegangen [7, 50]. Als Placebo wurde Humanalbumin verwendet.

Die Forderung, nicht gleichzeitig Heparin einzusetzen, konnte in dieser multizentrischen Studie wegen lokal gültiger Standard-Schemata zur Thromboseprophylaxe für Intensivstationen nicht in allen beteiligten Zentren durchgesetzt werden. So entstand eine Subgruppe von 698 Patienten, die AT, aber nicht gleichzeitig Heparin, erhielten. Die Auswertung dieses Patientenkollektivs war im Studienprotokoll aufgrund der o. g. Überlegungen prospektiv geplant. Es handelt sich somit nicht um eine retrospektive Subgruppenanalyse. Allerdings war für die Heparin-Gabe keine Randomisierung durchgeführt worden.

Trotz hoher AT-Dosis wurden die angestrebten AT-Aktivitäten von 200% nicht bei allen Patienten erreicht (Durchschnitt 180%). Die inkludierten Patienten hatten schwere Formen der Sepsis und verbrauchten deshalb mehr AT als erwartet. Zudem wurden auch Patienten inkludiert bei denen die Organdysfunktion mehr als 24/48 Stunden bestand. Trotz der bekannten antikoagulatorischen AT-Wirkung waren Patienten mit Blutungsneigung und unmittelbar postoperative Patienten nicht von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Es wurde so ein hoher Anteil chirurgischer Patienten mit schwerer Sepsis in die Studie aufgenommen. Leider war die Disziplin der teilnehmenden Zentren nicht nur bezüglich der Beachtung von Ausschlusskriterien schlecht. So wurde bei 1/5 der inkludierten Patienten das Protokoll verletzt, die Patienten mussten trotzdem in die intent-to-treat-Analyse (ITT) aufgenommen werden. So ist eine hohe „noise-to-signal“ Ratio begründet.

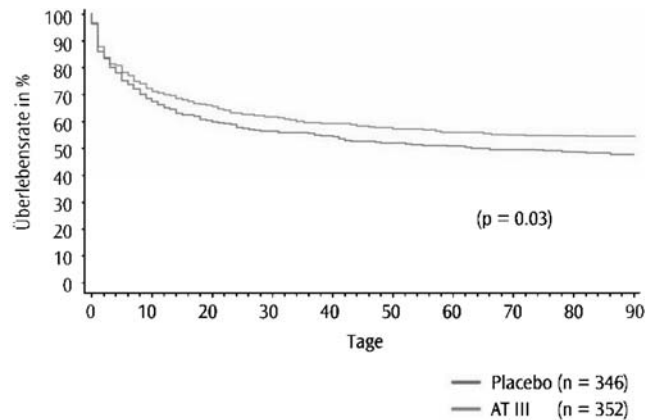


Abb. 5 90-Tage-Überlebensrate bei Patienten ohne gleichzeitige Heparin-Gabe [49]

Die Letalität nach 28 und 90 Tagen unterschied sich im Gesamtkollektiv nicht signifikant zwischen Kontrollgruppe und AT-Gruppe. In der Gruppe Heparin und AT traten mehr Blutungen auf. In der prädefinierten Subgruppe AT ohne gleichzeitige Heparin-Gabe überlebten dagegen nach 90 Tagen mehr Patienten, verglichen mit Placebo. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,03$) (Abb. 5).

Diese Beobachtungen bestätigen die Daten aus den Experimenten *in vitro* und *in vivo*: Heparin steigert zwar die antikoagulatorische Wirkung von AT, blockiert aber schon in niedrigen Dosen die anti-inflammatorische Wirkung [3, 51]. Man muss also postulieren, dass in den Gruppen der Patienten, die während der KyberSept-Studie Heparin erhielten, AT nicht an die Rezeptoren der Zelloberflächen binden konnte. Dadurch entfiel die anti-inflammatorische Wirkung des AT. Je mehr AT für die Inhibition der überaktivierten Gerinnungskaskade verbraucht wird, desto weniger steht für die Inhibition der Inflammation zur Verfügung [51]. Diese Erfahrungen zeigen klar, dass exogenes AT ebenso wie endogenes AT wichtige intrazelluläre Signale auslöst, die für die Regulation der Entzündungsreaktion unabdingbar sind [28].

Folgerungen für die Therapie

Patienten mit Sepsis und DIC verbrauchen für die Regulation der Gerinnungskaskade sehr viel AT. Bei einer AT-Konzentration im Plasma $<70\%$ droht die Dekompensation der anti-koagulatorischen und auch der anti-inflammatorischen Funktionen des AT, so dass die Substitution von AT indiziert ist. Die Diagnose der DIC ist häufig schwierig, trotzdem sollte die AT-Substitution möglichst früh einsetzen und ca. 150% der Norm erreichen [52, 53]. Zur Erzielung

der anti-inflammatorischen AT-Wirkung sind wahrscheinlich noch höhere Konzentrationen notwendig. Die gleichzeitige Gabe von Heparin ist strikt zu vermeiden; sie würde den AT-Verbrauch weiter erhöhen und die anti-inflammatorische Wirkung des AT aufheben. Außerdem birgt die Kombination von AT und Heparin eine erhebliche Blutungsgefahr.

Schon in den ersten klinischen Studien mit AT bei Sepsis fiel auf, dass die Krankheit derjenigen Patienten weniger schwer und subjektiv weniger belastend verlief, die AT erhielten; durch Milderung der DIC und Erleichterung des pulmonalen Gasaustausches [7, 22, 48]. Während der KyberSept-Studie wurde 90 Tage lang in der Klinik und nach der Entlassung das Allgemeinbefinden der Patienten dokumentiert (Quality of Life, QoL): Kraft und Mobilität, Aufmerksamkeit, Kommunikation [3]. Mehrere dieser Variablen, insbesondere Aufmerksamkeit und Sprechen, besserten sich signifikant in der Gruppe der Patienten, die AT, aber nicht gleichzeitig Heparin erhielten, verglichen mit der Placebogruppe. Diese

QoL-Langzeiterhebung war die erste ihrer Art bei Intensivpatienten mit schwerer Sepsis. Das Ergebnis besitzt durch die große Zahl der Patienten und Variablen wesentliche Aussagekraft.

Trotz der auf den ersten Blick negativen Daten der KyberSept-Studie bleibt das Konzept der exogenen Zufuhr von AT zur Modulation von DIC und Entzündung somit weiterhin attraktiv. AT kann aufgrund seiner geringeren anti-koagulatorischen Aktivität wahrscheinlich bei wesentlich mehr Patienten mit schwerer Sepsis zum Einsatz kommen, als andere natürliche Gerinnungsinhibitoren, die nur bei wenigen Patienten mit schwerer Sepsis wirklich eingesetzt werden können [55]. Aufgrund des offensichtlichen AT-Heparin-Antagonismus am Endothel dürfen die Daten der Heparin-behandelten Gesamtpopulation der KyberSept-Studie nicht überbewertet werden: Dies wäre vergleichbar mit der Erklärung der Unwirksamkeit von Insulin auf den Blutzuckerspiegel bei gleichzeitiger Gabe eines Insulinrezeptor-Blockers.

Literatur

- Weigand MA, Bardenheuer HJ, Bottiger BW (2003) *Anaesthesist* 52(1):3–22
- Periti P (2000) *Expert opin pharmacother* 1(6):1203–1217
- Rublee D, Opal SM, Schramm W, Keinecke HO, Knaub S (2002) *Crit Care* 6(4):349–356
- Mammen EF (1998) *J Antimicrob Chemother* 41(Suppl A):17–24
- Leithauser B, Matthias FR, Nicolai U, Voss R (1996) *Intensive Care Med* 22(7):631–636
- Mavrommatis AC, Theodoridis T, Economou M, Kotanidou A, El Ali M, Christopoulou-Kokkinou V, Zakyntinos SG (2001) *Intensive Care Med* 27(12):1853–1859
- Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P (1992) *Chest* 101(3):816–823
- Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, de Pablo R, Torrado C, Renes E, Garcia-Avello A (1993) *Chest* 103(5):1536–1542
- Ratnoff OD (1979) *Behring Inst Mitt* 63:135–155
- Olds RJ, Lane DA, Mille B, Chowdhury V, Thein SL (1994) *Semin Thromb Hemost* 20(4):353–372
- Murano G, Williams L, Miller-Andersson M, Aronson DL, King C (1980) *Thromb Res* 18(1–2):259–262
- Rosenberg RD (1989) *Am J Med* 87(3B):2S–9S (Review)
- Marcum JA, Rosenberg RD (1984) *Biochemistry* 23(8):1730–1737
- Bombeli T, Mueller M, Haeblerli A (1997) *Thromb Haemost* 77(3):408–423
- Frebelius S, Hedin U, Swedenborg J (1994) *Thromb Haemost* 71(1):147–153
- Coughlin SR (1994) *Trends Cardiovasc Med* 4:77–83
- Lopez-Aguirre Y, Paramo JA (1999) *Thromb Res* 94(2):95–101
- Palabrica T, Lobb R, Furie BC, Aro-novitz M, Benjamin C, Hsu YM, Sajer SA, Furie B (1992) *Nature* 359(6398):848–851
- Lorant DE, Patel KD, McIntyre TM, McEver RP, Prescott SM, Zimmerman GA (1991) *J Cell Biol* 115(1):223–234
- Uchiba M, Okajima K, Murakami K, Okabe H, Takatsuki K (1996) *Am J Physiol* 270(6 Pt 1):L921–930
- Dickneite G, Kroez M (2001) *Blood Coagul Fibrinolysis* 12(6):459–467
- Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Muhl-bayer D, Jochum M (1997) *Shock* 8(5):328–334
- Kaneider NC, Egger P, Dunzendorfer S, Wiedermann CJ (2001) *Biochemical and biophysical reesearch communications* 287:42–46
- Kaneider NC, Reinisch CM, Dunzendorfer S, Romisch J, Wiederman CJ (2002) *J Cell Sci* 115(Pt 1):227–236. Erratum in: *J Cell Sci* 115(Pt 3):454
- Dunzendorfer S, Kaneider N, Rabensteiner A, Meierhofer C, Reinisch C, Romisch J, Wiedermann CJ (2001) *Blood* 97(4):1079–1085
- Souter PJ, Thomas S, Hubbard AR, Poole S, Romisch J, Gray E (2001) *Crit Care Med* 29(1):134–139
- Mansell A, Reinicke A, Worrall DM, O'Neill LA (2001) *FEBS Lett* 508(3):313–317
- Oelschläger C, Romisch J, Staubitz A, Stauss H, Leithauser B, Tillmanns H, Hoelschermann H (2002) *Blood* 99(11):4015–4020
- Neviere R, Tournoy A, Mordon S, Marechal X, Song FL, Jourdain M, Fourrier F (2001) *Shock*. Vol 15, No 3, pp 220–225
- Hoffmann JN, Vollmar B, Romisch J, Inthorn D, Schildberg FW, Menger MD (2002) *Crit Care Med* 30(1):218–225
- Pulletz S, Lehmann C, Volk T, Schmutzler M, Ziemer S, Kox WJ, Scherer RU (2000) *Crit Care Med* 28(8):2881–2886
- Taylor FB Jr, Emerson TE Jr, Jordan R, Chang AK, Blick KE (1988) *Circ Shock* 26(3):227–235
- Dickneite G, Paques EP (1993) *Thromb Haemost* 69(2):98–102
- Kessler CM, Tang Z, Jacobs HM, Szymanski LM (1997) *Blood* 89(12):4393–4401
- Dickneite G (1998) *Semin Thromb Hemost* 24(1):61–69 (Review)

36. Dickneite G, Leithauser B (1999) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19(6):1566–1572
37. Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ (2002) *Blood Coagul Fibrinolysis* 13(8):657–670
38. Minnema MC, Chang AC, Jansen PM, Lubbers YT, Pratt BM, Whittaker BG, Taylor FB, Hack CE, Friedman B (2000) *Blood* 95(4):1117–1123
39. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J (1996) *Blood* 88(3):881–886
40. Müller-Berghaus G, ten Cate H, Levi M (1999) *Thromb Haemost* 82(2):706–712
41. Mammen EF (1998) *Semin Thromb Hemost* 24(1):19–25 (Review)
42. Mammen EF, Miyakawa T, Phillips TF, Assarian GS, Brown JM, Murano G (1985) *Semin Thromb Hemost* 11(4):373–383
43. Blauhut B, Kramar H, Vinazzer H, Bergmann H (1985) *Thromb Res* 39(1):81–89
44. Vinazzer H (1989) *Semin Thromb Hemost* 15(3):347–352
45. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudement J (1993) *Chest* 104(4):882–888
46. Schuster HP (1993) *Intensive Care Med* 19(Suppl 1):S16–18 (Review)
47. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO, Schuster HP, Matthias FR, Fourrier F, Heinrichs H, Delvos U (1998) *Intensive Care Med* 24(7):663–672
48. Balk R, Emerson T, Fourrier F, Kruse JA, Mammen EF, Schuster HP, Vinazzer H (1998) *Semin Thromb Hemost* 24(2):183–194
49. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Athertonstone A, Penzes I, Kubler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel E, Juers M, Bone RC, Opal SM (2001) *KyberSept Trial Study Group. JAMA* 286(15):1869–1878. Erratum in: *JAMA* (2002) 287(2):192
50. Ilias W, List W, Decruyenaere J, Lignian H, Knaub S, Schindel F, Keinecke HO, Heinrichs H, Thijs LG (2000) *Intensive Care Med* 26(6):704–715
51. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Kaneider NC, Dünzendorfer S, Wiedermann CJ, Roemisch J, Schildberg FW, Menger MD (2002) *Thromb Haemost* 88(2):242–252
52. Levi M, ten Cate H (1999) *NEJM* 341(8):586–592
53. Mammen EF (2000) *Clin Lab Sci Fall* 13(4):239–245 (Review)
54. Fourrier F, Chopin C, Goudement J (1992) *Chest* 101:816–823
55. Kupfer Y, Yoon T, Chawla K, Tessler S (2003) *Critical Care Med* 31(Suppl 1):428
56. Kaneider NC, Förster E, Mosheimer B, Sturn DH, Wiedermann CJ (2003) *Thromb Haemost* 90:1150–1157
57. Opal SM, Kessler CM, Roemisch J, Knaub S (2002) *Critical Care Med* 30(5):325–331