

Disseminierte Intravasale Gerinnung

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

Prof. Dr. Wolfgang Korte
Leiter Klinische Chemie und Hämatologie
Zentrum für Labormedizin St. Gallen
CH - 9007 St. Gallen

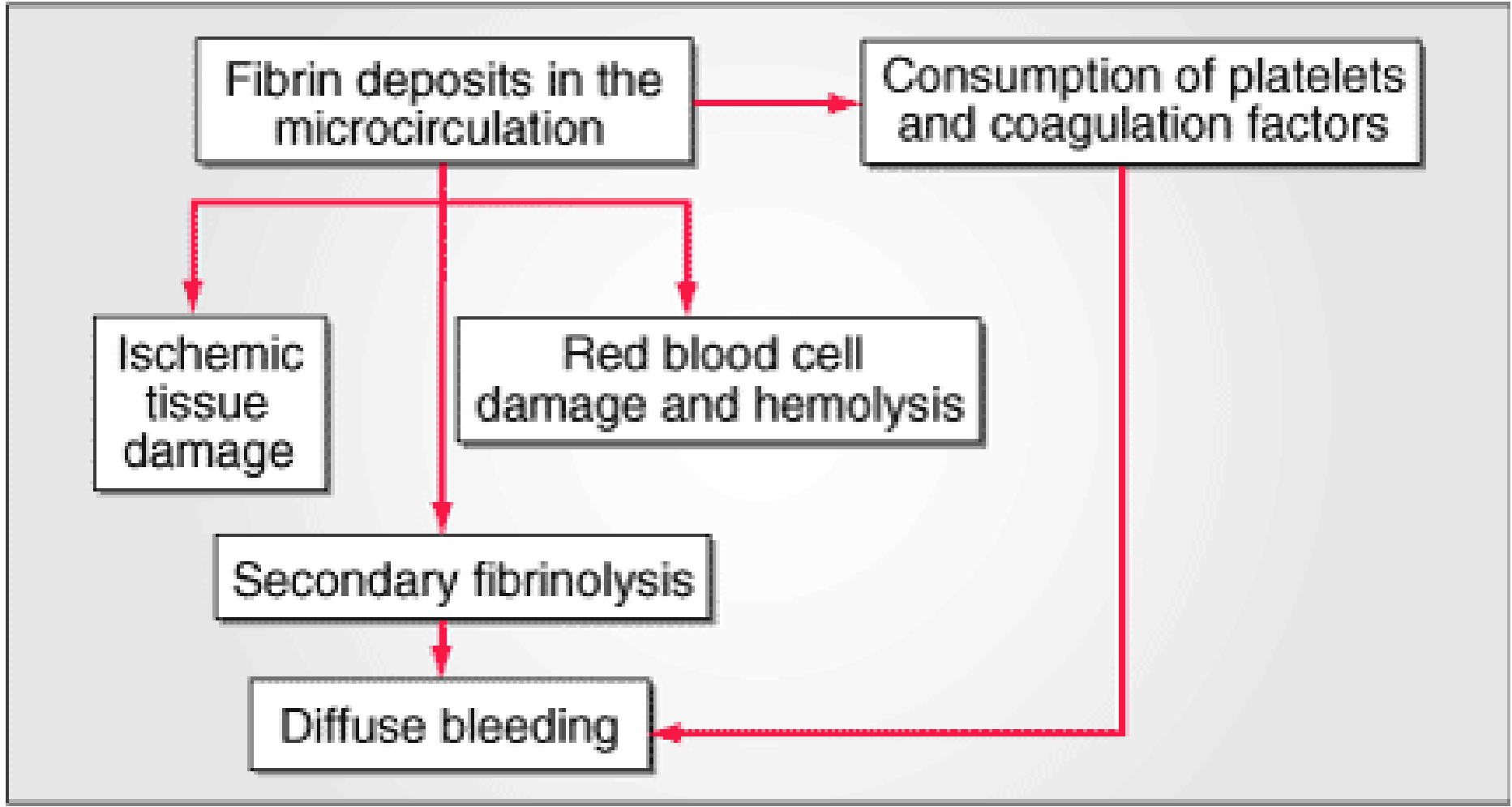
wolfgang.korte@zlmsg.ch

u^b

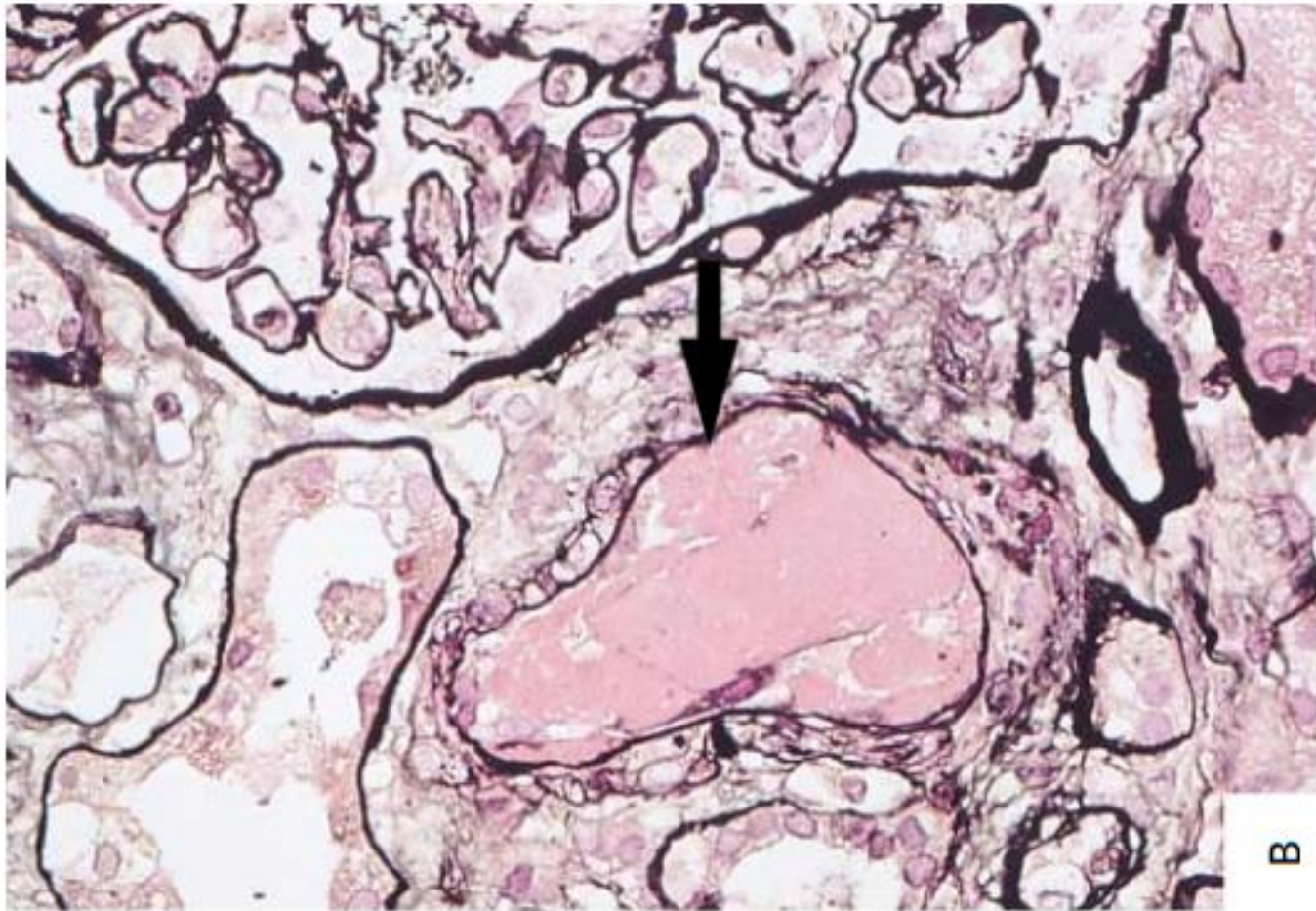
b
UNIVERSITÄT
BERN

Disseminierte Intravasale Gerinnung - DIC

- Primär (initiale Pathophysiologie) ein "prokoagulanter" Prozess
 - Systemisches Geschehen das zu thrombotischen und hämorrhagischen Komplikationen führt
 - "Verbrauchskoagulopathie"
 - massive Blutung bei ausgeprägten Fällen möglich



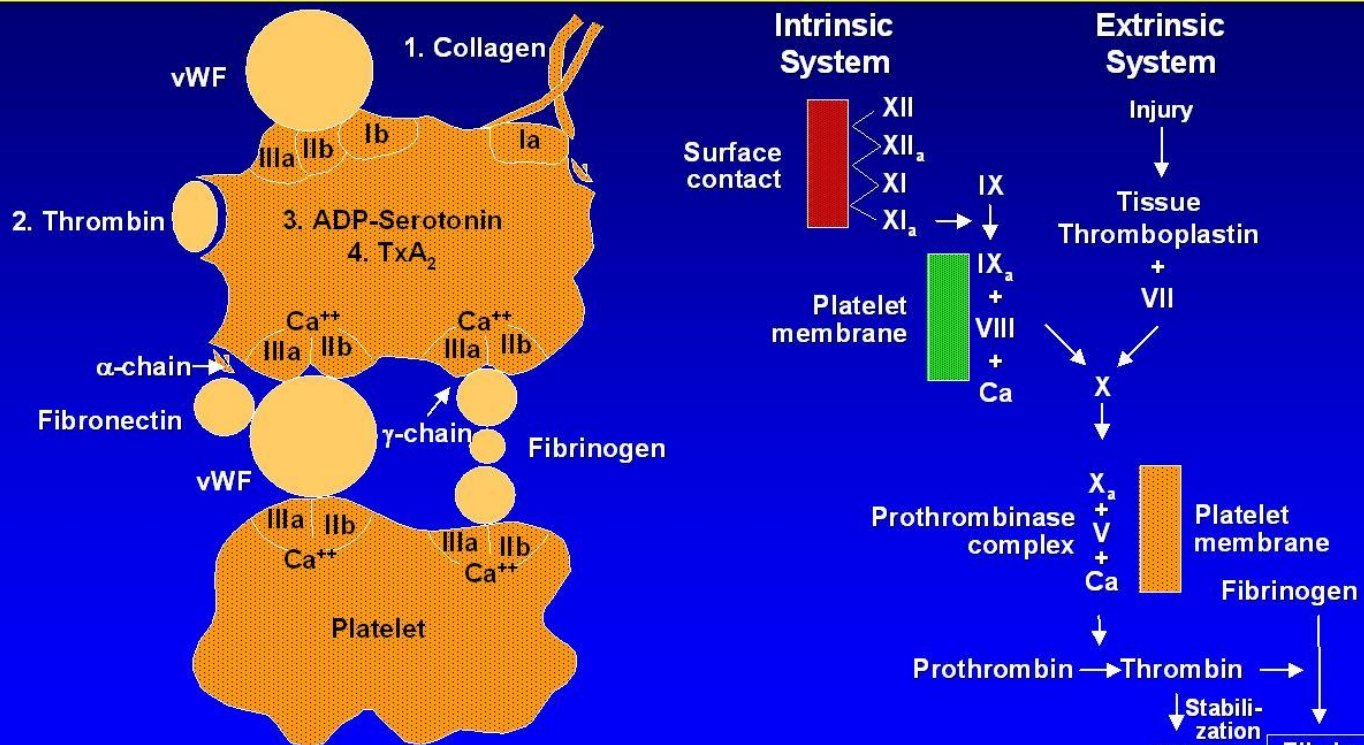
DIC – mikrovaskuläre Perfusionsstörung



DIC – Pathophysiologie I

- Eintritt prokoagulanter Substanzen ins Gefäßsystem
 - triggert Aktivierung der plasmatischen Gerinnung
 - triggert Thrombozytenaktivierung
 - disseminierte Ablagerung von Thrombi
- TF gelangt in Zirkulation z.B. durch
 - Gewebstrauma
 - Maligne Zellen
 - Expression monozytär / endothelial, Zytokine

Thrombosis: Platelets and the Coagulation System



Stein et al. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:813-836.

DIC – Pathophysiologie II

- Tissue Factor
 - Thrombingenerierung
 - induziert Fibrin-Generierung und
 - Thrombozyten-Aktivierung
- Andere Prokoagulatoren
 - Cysteinprotease (?)
 - Mucin
 - Trypsin

DIC – akut vs. chronisch I

Akute DIC

- Gerinnungsfaktoren mit hoher Rate verbraucht, bei Organdysfunktion weniger schnell synthetisiert
- Verbrauch plasmatischer Faktoren übersteigt Syntheserate der Leber
- Thrombozytenverbrauch übersteigt Freisetzungskapazität Knochenmark

DIC – akut vs. chronisch II

"chronische" / "kompensierte" DIC, Dynamik

- initial klinisch "stumm"; nur laboranalytische Detektion
- wenn Grenze der Kompensationsfähigkeit erreicht
 - meist Blutungsneigung
"Defibrinierung"
 - thrombotische Komplikationen möglich
Trousseau-Syndrom bei Malignomen, Gangrän an Extremitäten, hämorrhagische Hautnekrosen, Purpura fulminans
 - Komplikationsrate erhöht bei Leberinsuffizienz
verminderte Synthese von Pro-/Antikoagulantien

DIC und Diagnostik

- Labordiagnostik der (akuten) DIC
 - PT↑, Quick↓, aPTT↑, TT↑
 - Thrombozytopenie
 - Fibrinogen-/Fibrin-Abbauprodukte↑
 - Fibrinogen, Faktoren, Antikoagulantien ↓
 - Organdysfunktionen, Komplikationen
- CAVE: je nach zeitlichem Verlauf sind die genannten Parameter u.U. noch normal bzw. nur grenzwertig verändert
- bei unklarem klinischen Befund oder klinischem Verdacht bei (noch) normalem Befund: frühzeitige Verlaufskontrolle

DIC – Diagnostik

- Laborbefunde und Brücke zur Pathophysiologie ...
 - Stimulation sekundäre Fibrinolyse
 - FDPs: potente Antikoagulantien, tragen zur Blutungsneigung bei
 - Verlust von Thrombozyten, Pro-/Antikoagulantien
 - vermehrte Blutungsneigung, vermehrte Perfusionsstörungen
 - Intravaskuläre Fibrinablagerungen
 - kann zur Ec-Fragmentierung (Fragmentozyten) führen
 - hämolytische Anämie ungewöhnlich
 - Microvaskuläre Thrombosen
 - mögliche Perfusionsstörungen mit Multiorganversagen

Kompensierte DIC – ISTH score

	Non-overt DIC scoring system in ISTH				
Platelet count ($\times 10^9/l$)	≤ 100 †	1	+	Rising	-1
	≥ 100	0		Stable	0
				Falling	1
Prolongation of prothrombin time (PT)	≥ 3 sec	1	+	Falling	-1
	≤ 3 sec	0		Stable	0
				Rising	1
D-dimer ($\mu g/ml$)	≥ 1	1	+	Falling	-1
	$1 >$	0		Stable	0
				Rising	1
Underlying disease known to be associated with DIC	Yes	2			
	No	0			
Antithrombin activity level (%)*	≤ 70 †	1			
	≥ 70	-1			
Definition of DIC	Five points or more				

Manifeste DIC – ISTH vs JMHW score

	Overt DIC scoring system in JMHW		Overt DIC scoring system in ISTH	
Platelet count ($\times 10^9/l$)	$\leq 50^\dagger$	3	$\leq 50^\dagger$	2
	50 – 80	2	50 – 100	1
	80 – 120	1	≥ 100	0
	≥ 120	0		
Prothrombin time (PT)	PT-INR		PT-prolongation	
	≥ 1.67	2	≥ 6 sec	2
	1.25– 1.67	1	3 – 6 sec	1
	≤ 1.25	0	≤ 3 sec	0
Fibrinogen (mg/dl)	$\leq 100^\dagger$	2	$\leq 100^\dagger$	1
	100 – 150	1	≥ 100	0
	≥ 150	0		
Fibrin-related marker	FDP (mg/l)		D-dimer ($\mu\text{g/ml}$)	
	≥ 40	3	≥ 4	3
	20 - 40	2	1 – 4	2
	10 – 20	1	≤ 1	0
	≤ 10	0		
Symptoms and underlying diseases	Bleeding symptoms* or organ dysfunction [†]	1	underlying disease known to be associated with DIC	need to diagnose as DIC
Definition of DIC	Seven points or more		Five points or more	

364patients

5/129 (3.8%)

Non-overt DIC without AT

2/40 (5.0%)

0/1 (0%)

#

17/48 (35.4%)

Overt-DIC JMHW

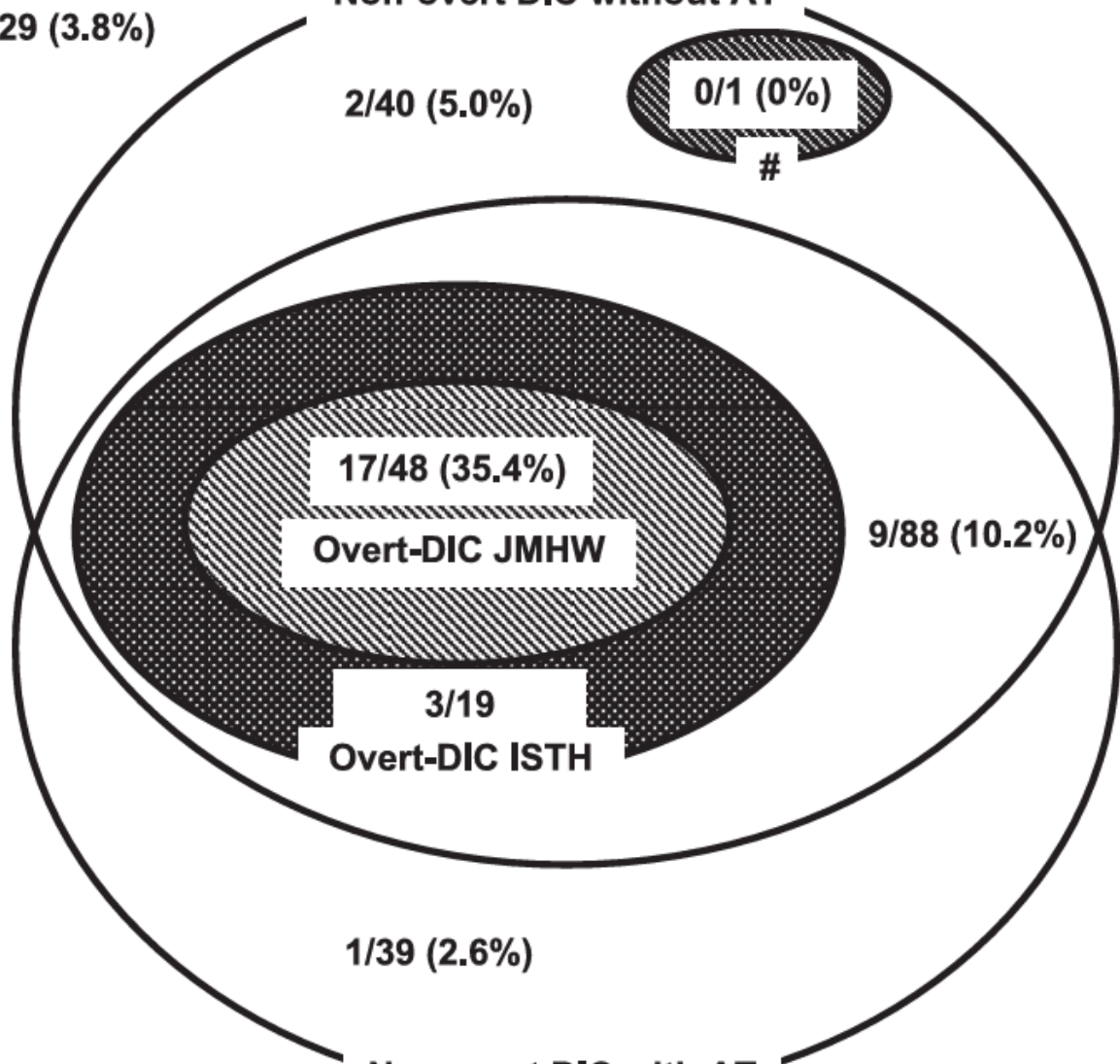
9/88 (10.2%)

3/19

Overt-DIC ISTH

1/39 (2.6%)

Non-overt DIC with AT



DIC – klinische Assoziation

Table 179-1 • MAJOR CAUSES OF DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

Infections

Gram-negative bacterial sepsis
Other bacteria, fungi, viruses, Rocky Mountain spotted fever, malaria

Obstetric complications

Amniotic fluid embolism
Retained dead fetus
Abruptio placentae
Toxemia, preeclampsia
Septic abortion

Malignancies

Pancreatic carcinoma
Adenocarcinomas
Acute promyelocytic leukemia
Other neoplasms

Liver failure

Acute pancreatitis

Envenomation

Transfusion reactions

Respiratory distress syndrome

Trauma, shock

Brain injury
Crush injury
Burns
Hypothermia/hyperthermia
Fat embolism
Hypoxia, ischemia
Surgery

Vascular disorders

Giant hemangioma (Kasabach-Merritt syndrome)
Aortic aneurysm
Vascular tumors

Fulminant DIC

Obstetric accidents

Amniotic fluid embolism
Placental abruption
Retained fetus syndrome
Eclampsia
Abortion

Intravascular hemolysis

Hemolytic transfusion reactions
Minor hemolysis
Massive transfusions

Septicemia

Gram-negative (endotoxin)
Gram-positive (mucopolysaccharides)

Viremias

HIV
Hepatitis
Varicella
Cytomegalovirus

Metastatic malignancy

Leukemia

Acute promyelocytic (m-3)
Acute myelomonocytic (m-4)
Many others

Burns

Crush injuries and tissue necrosis

Trauma

Acute liver disease

Obstructive jaundice
Acute hepatic failure

Prosthetic devices

Leveen or denver shunts
Aortic balloon assist devices

Vascular disorders

Low-Grade DIC

Cardiovascular diseases

Autoimmune diseases
Renal vascular disorders
Hematologic disorders
Inflammatory disorders

© 2004, 2000 Elsevier Inc. All rights reserved.

DIC und Klinik

Klinische Präsentation abhängig von zugrundeliegender Erkrankung

- Art
- Intensität
- Dauer

DIC und Klinik

- DIC hat immer eine definierte Ursache
 - **muss** identifiziert und behandelt werden um DIC zu kontrollieren
 - DIC bei vielen Erkrankungen mit schlechtem outcome assoziiert
- kommt bei bis zu 1% aller hospitalisierter Patienten vor
- Todesfallrate bis zu 80%

DIC und Klinik

- Infektion
 - häufigster Grund einer DIC
 - speziell mit Sepsis assoziiert
 - durch verschiedenste Organismen triggerbar

DIC und Klinik

- Geburtshilfe
 - Uteriner Inhalt / Plazenta
 - reich an "Tissue Factor"
 - reich an anderen Prokoagulatoren
(die die mütterliche Zirkulation normalerweise nicht erreichen)
 - facettenreich: chronischer bis fulminanter Verlauf

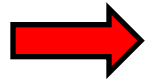
DIC und Klinik

- Geburtshilfe
 - mannigfaltige klinische Präsentation
 - akute DIC
 - z.B. Fruchtwasserembolie
 - plötzliche, hohe TF-Konzentration: Thrombin-"Burst"
 - diffuse Fibrinogenenerierung, MOF Risiko
 - subakute / chronische DIC
 - z.B. bei "missed abortion"
 - protrahierte Einschwemmung nicht massiver TF-Konzentrationen

DIC und Therapie

- Behandlung

1. Diagnose der zugrundeliegenden Erkrankung



2. Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung

3. alles Andere: Zeitgewinn bis Punkt 2 erreicht ist

DIC und Therapie

Aktive Blutung oder hohes Blutungsrisiko, "belegte" DIC

Etappen-Ziele bis zur kausalen Therapie der zugrundeliegende Erkrankung:

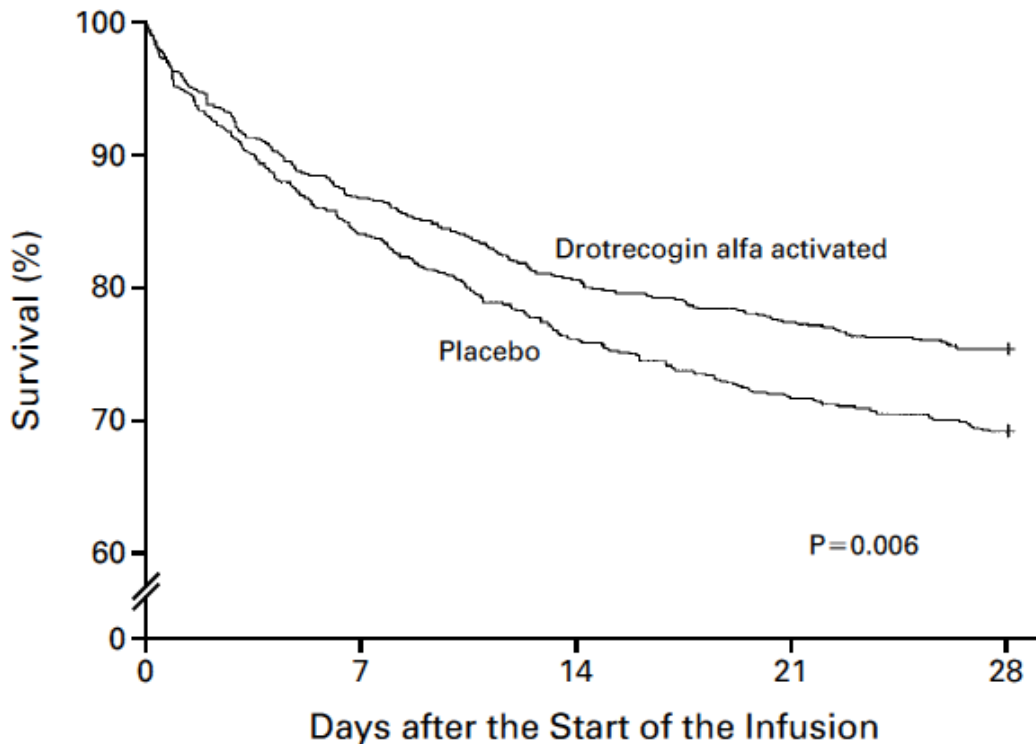
1. Stoppen der Blutung

- Erhöhung der prokoagulatorischen Aktivität, Ersatz verlorener Prokoagulatoren (TK, Faktorenkonzentrate, FFP (Dosis!))

2. Unterbrechung Pathomechanismus

- Erhöhung der antikoagulatorischen Aktivität, Ersatz verlorener Antikoagulatoren (aPC, AT, PC, TFPI?, Heparin?!)

DIC – Therapie: PROWESS



bei Patienten mit

- Sepsis
- Organdysfunktion
- hohem Mortalitätsrisiko

wirkt durch

- Hemmung von PAI-1
- limitiert Aktivierung von TAFI
- antiinflammatorische Wirkung, inhibiert
 - TNF-Bildung
 - Lc-Adhäsion an Selectine
 - thrombin-abhängige Antworten endothelial

DIC – Therapie: PROWESS

TABLE 4. ANALYSIS OF THE RATES AND RISKS OF DEATH FROM ANY CAUSE AT 28 DAYS.*

VARIABLE	PLACEBO GROUP	DROTRECOGIN ALFA ACTIVATED GROUP	P VALUE†	RELATIVE RISK OF DEATH (95% CI)‡	ABSOLUTE REDUCTION IN RISK (95% CI)§
	no./total no. (%)				
Treated patients					
Nonstratified analysis	259/840 (30.8)	210/850 (24.7)	0.005	0.80 (0.69 to 0.94)	6.1 (1.9 to 10.4)
Stratified analysis¶			0.005	0.81 (0.70 to 0.93)	6.2 (1.6 to 10.8)
Protein C deficiency					
Yes	215/670 (32.1)	182/709 (25.7)	0.009	0.80 (0.68 to 0.95)	6.4 (1.6 to 11.2)
No	28/105 (26.7)	14/90 (15.6)	0.06	0.58 (0.33 to 1.04)	11.1 (-0.4 to 22.6)
Unknown	16/65 (24.6)	14/51 (27.5)	0.73	1.12 (0.60 to 2.07)	-2.8 (-19.0 to 13.4)
Randomized patients 					
Nonstratified analysis	268/857 (31.3)	216/871 (24.8)	0.003	0.79 (0.68 to 0.92)	6.5 (2.2 to 10.7)

DIC – Therapie: PROWESS

VARIABLE	PLACEBO	DROTRECOGIN	P
	GROUP	ALFA ACTIVATED	
	(N=840)	GROUP	VALUE
	no. of patients (%)		
At least one serious adverse event	102 (12.1)	106 (12.5)	0.84
Serious bleeding event*	17 (2.0)	30 (3.5)	0.06
Gastrointestinal	9 (1.1)	9 (1.1)	
Intraabdominal	4 (0.5)	3 (0.4)	
Intrathoracic	1 (0.1)	6 (0.7)	
Retroperitoneal	0	4 (0.5)	
Intracranial	1 (0.1)	2 (0.2)	
Skin or soft tissue	0	2 (0.2)	
Genitourinary	0	2 (0.2)	
Source unidentified†	2 (0.2)	2 (0.2)	
Thrombotic events	25 (3.0)	17 (2.0)	0.20

Search: PubMed [Limits](#) [Advanced search](#) [Help](#)

Search

Clear

[Display Settings:](#) Abstract[Send to:](#) [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2011 Mar 16;3:CD008577.

Haematological interventions for treating disseminated intravascular coagulation during pregnancy and postpartum.

Martí-Carvajal AJ, Comunián-Carrasco G, Peña-Martí GE.

Iberoamerican Cochrane Network, Valencia, Edo. Carabobo, Venezuela, 2001.

Abstract

BACKGROUND: Disseminated intravascular coagulation (DIC) is an acquired syndrome characterised by systemic intravascular activation of coagulation. There are several obstetric causes of DIC during pregnancy and postpartum.

OBJECTIVES: To assess the clinical effectiveness and safety of haematological interventions such as heparins (low molecular weight heparin (LMWH) and unfractionated heparin (UFH), danaparoid sodium, synthetic protease inhibitor, antithrombin, human recombinant activated protein C, recombinant human soluble thrombomodulin, recombinant tissue factor pathway inhibitor, recombinant activated factor VIIa and any other types of haematological interventions (except transfusions) for treating DIC during pregnancy and postpartum.

SEARCH STRATEGY: We searched the Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (27 July 2010), LILACS (1982 to 22 July 2010), ongoing trials registries via the World Health Organization International Clinical Trials Platform Search Portal (22 July 2010), and other relevant websites (22 July 2010).

SELECTION CRITERIA: Randomised controlled trials (RCTs) on any haematological interventions for treating DIC during pregnancy and postpartum.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: There were no included studies.

MAIN RESULTS: We could not find any RCTs on haematological interventions (heparins (LMWH and UFH), danaparoid sodium, synthetic protease inhibitor, antithrombin, human recombinant activated protein C, recombinant human soluble thrombomodulin, recombinant tissue factor pathway inhibitor, recombinant activated factor VIIa and any other types of haematological interventions) for treating DIC during pregnancy and postpartum.

AUTHORS' CONCLUSIONS: This review found no RCTs on the safety and efficacy of haematological interventions for treating DIC during pregnancy and postpartum. Such interventions need to be tested in RCTs assessing outcomes such as maternal death, perinatal death and safety.

PMID: 21412921 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[+ Publication Types, MeSH Terms](#)[+ LinkOut - more resources](#)

To
Psychiatric
Institute and
Shock Trauma

Zusammenfassung DIC

- die DIC "kündigt sich an" → wiederholte, sequentielle Diagnostik
- verschiedene scores
(PT, D-Dimer, FDP, Thrombozyten, AT, Protein C, Einzelfaktoren ...)
- Therapie der DIC = Behandlung der Grunderkrankung
- nicht gegen die Grunderkrankung gerichtete Therapien:
 - dienen dem Zeitgewinn
 - bisher keine suffiziente Datenlage zur evidenzbasierten Therapie
 - nach lokalen Gegebenheiten