

Diseminovaná Intravaskulární Koagulace



M. Matýšková

OKH FN BRNO

Diseminovaná intravaskulární koagulace

- DIC
 - Konzumpční koagulopatie
 - Defibrinační syndrom
 - Trombohemoragický syndrom
 - DIFF - diseminovaná intravaskulární formace fibrinu
 - Termín se neujal

DIC

- Jedná se o život ohrožující stav
- Obtížně definovatelný syndrom
 - Jak klinicky
 - Tak laboratorně i
 - Terapeuticky
- Velmi rozmanitý průběhem a intenzitou
- Často komplikující těžké choroby, které samy o sobě jsou provázeny velkou morbiditou a mortalitou

DIC: Definice

- "An acquired syndrome characterized by the intravascular activation of coagulation with loss of localization arising from different causes. It can originate from and cause damage to the microvasculature, which if sufficiently severe, can produce organ dysfunction"

DIC

- Je charakterizován systémovou intravaskulární aktivací koagulace, která má za následek generaci trombinu a depozita fibrinu
- Toto vede k tvorbě mikrovaskulárních trombů v nejrůznějších orgánech
- Výsledné poškození kapilárního řečiště
- Přispívá k rozvoji multiorgánového selhání

DIC - etiologie

- Poruchy cévní stěny
 - Metabolické změny - i alkalóza či acidóza, imunokomplexy; poruchy mikrocirkulace (šok); poškození tkání
- Uvolnění velkého množství tkáňového faktoru (TF)
- Přítomnost endotoxinů (sepsy)
- Aktivace neutrofilů, jejich produkty
- Kontakt s cizím povrchem
 - Mimetělní oběh, umělé chlopně či cévní náhrady
- Poruchy monocyto-makrofágového systému
 - Jaterní postižení
- Uvolnění většího množství fosfolipidů
 - Parciálních tromboplastinů např. při hemolýze
- Infuzi lipidů, aktivovaných koagulačních faktorů
- Trombinu (ale i dalším FF) podobné enzymy
 - Především hadí jedy (působení jako FXa či FIIa), enzymy produkované nádorovými buňkami, produkty bakterií (stafylokoaguláza)

Patogeneze DIC

- Generace trombinu
 - Detekujeme za 3 - 5 hodin po začátku bakterémie či endotoxémie
- Dysfunkce přirozených inhibitorů krevního srážení
- Narušení fibrinolýzy

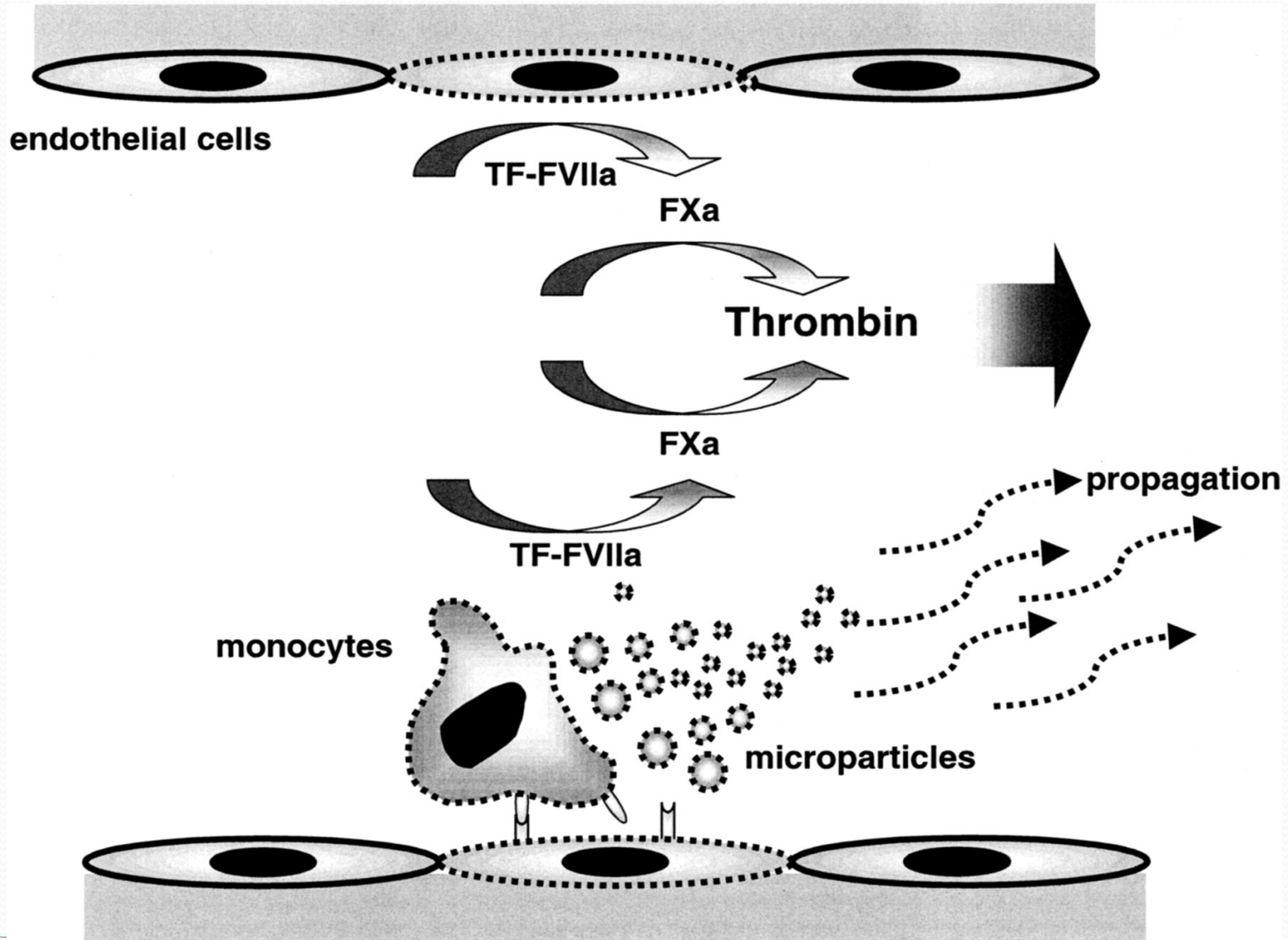
Patogeneze - generace IIa

- Detekujeme za 3 - 5 hodin po začátku bakterémie či endotoxémie
 - Hlavní roli zde hraje komplex TF-FVIIa
 - Vyvážením na monoklonální protilátky dochází ke kompletní inhibici generace trombinu
- Typické pro tento etiologický faktor
 - Poranění, crush syndrom
 - Patologický porod či patologie těhotenství

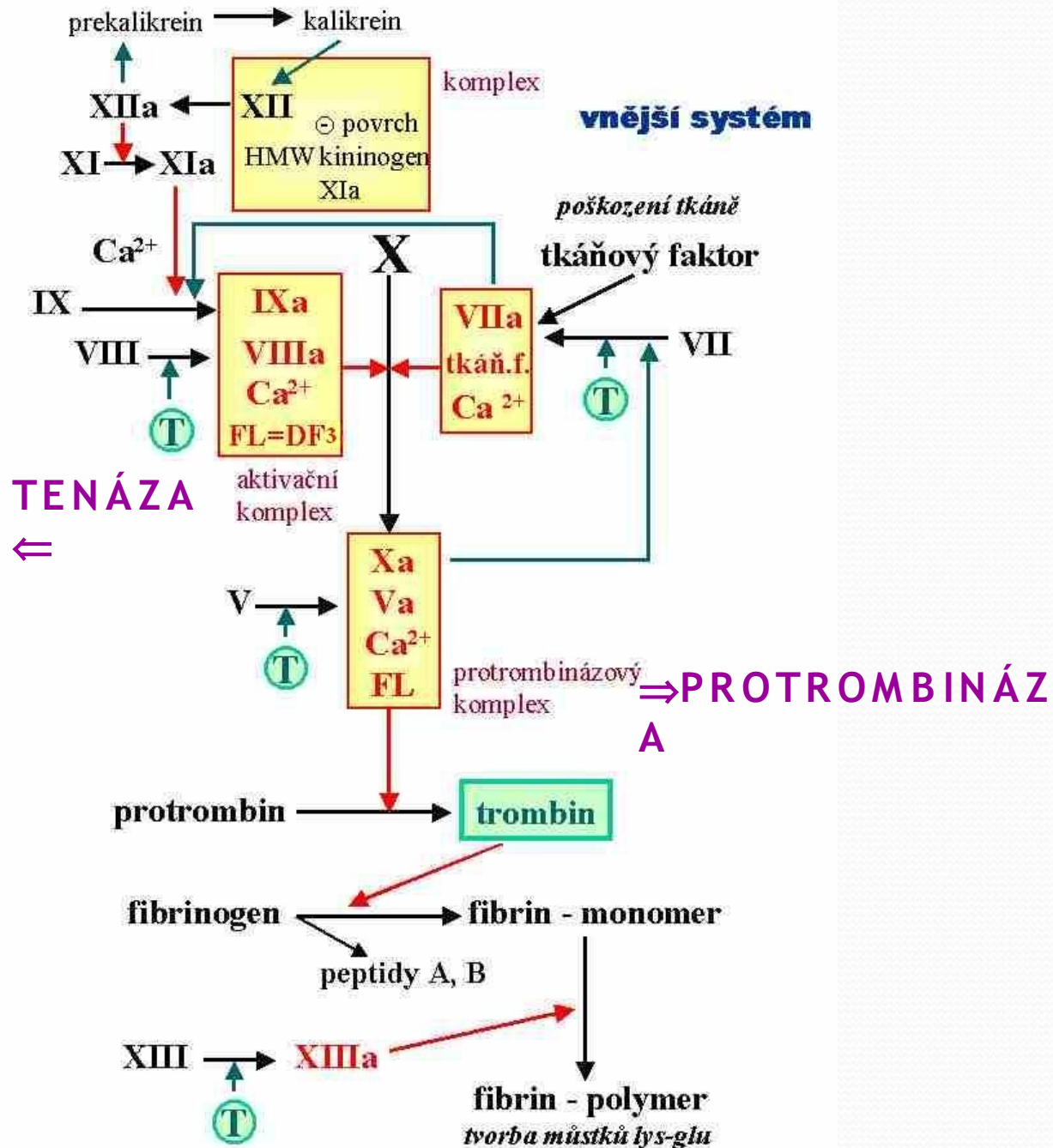
Tkáňový faktor

- Transmembránový protein
- Je syntetizován plně funkční
 - Nepotřebuje proteolytickou modifikaci
- TF zahajuje koagulaci tvorbou komplexu s koagulačním FVII a VIIa
 - Působí jako buněčný receptor pro FVIIa
 - Současně zvyšuje afinitu FVIIa k jeho substrátům
- TF se nalézá všude v organismu
 - v adventicii tkání, na buňkách obklopujících cévy,
 - tj. na buňkách, které se fyziologicky nedostanou do kontaktu s krví
 - Fyziologicky není přítomen na cévních endotéliích, krevních elementech a necirkuluje v plazmě

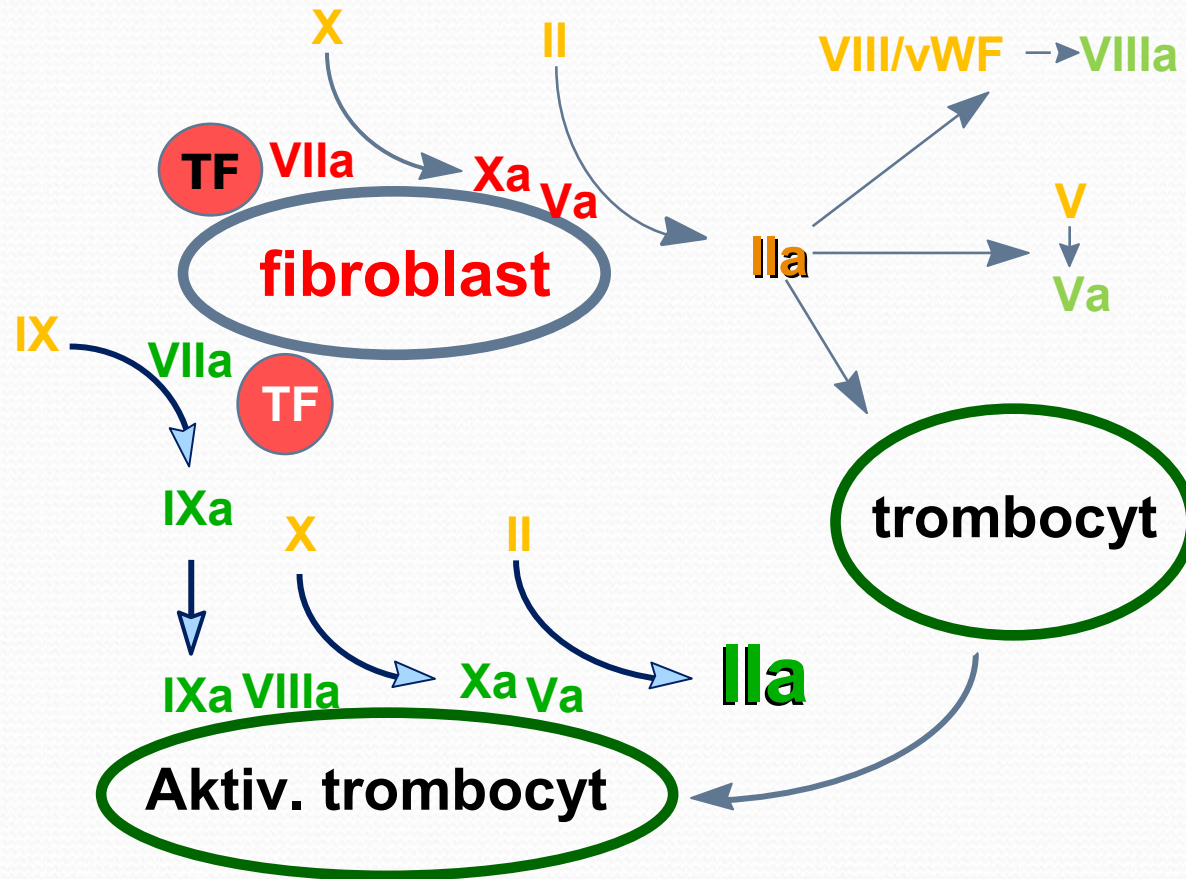
Aktivace koagulace cestou TF



vnitřní systém



Model for tissue factor-initiated coagulation



DIC - TF

- Potencionální zdroje tkáňového faktoru
 - Poraněná tkáň
 - Stimulace endotelu a monocytů
 - Indukce TF uvolněnými cytokiny
 - Cévní subendotel
 - Polymorfonukleáry
 - Cirkulující nádorové buňky
 - Mikropartikule nejrůznějšího původu
 - Zřejmě slouží i k „transferu“ TF mezi buňkami

Trombin je multifunkční enzym

aktivace PROTEINU C
tvorba PROSTACYKLINU

ANTIKOAGULAČNÍ

FIBRIN sraženina a
TROMBO zátka
Zpětná vazba - aktivace koagul.

PROKOAGULAČNÍ

TROMBIN

ZÁNĚT

BB.PROLIFERACE

EC exprese P-SELEKTINU
CHEMOTAXE pro PMN
Formace endotel. PAF
CD40L indukované MCP-1,
IL-6, IL-8

PŘÍMÝ MITOGEN pro
FIBROBLASTY
Uvolnění PDGF a TGF β z tro
PDGF FORMACE na endotelu

DIC a trombin

- Štěpení fibrinogenu na fibrin (FPA, FPB, FM)
- Aktivuje
 - F V, VIII, XI, XIII, protein C, TAFI
 - Trombocyty
- Indukuje
 - Chemotaxi a adhezi granulocytů k endotelu
 - Uvolnění PAF, PGI₂, vWF, IL-1, TF, t-PA, PAI-1 z endotelu
- Zvyšuje permeabilitu endotelu pro makromolekuly
- Potlačuje funkci monocyto-makrofágového systému

Patogeneze DIC

- Generace trombinu
 - Detekujeme za 3 - 5 hodin po začátku bakterémie či endotoxémie
- Dysfunkce přirozených inhibitorů krevního srážení
 - Antitrombin
 - Protein C, S
 - TFPI - inhibitor zevní cesty tkáňového faktoru
- Narušení fibrinolýzy

Přirozené inhibitory

- = regulační proteiny
- Představují velmi důležitou regulaci krevního srážení
- Patří k základním plazmatickým faktorům
- Slouží jako zpětnovazebný mechanismus k zabránění nekontrolovaného srážení krve
 - Tím k udržení koagulační rovnováhy
- Jak se prokázalo v posledních letech, v inhibičních systémech spolupůsobí i některé koagulační faktory (trombin, FV, FXa)

Antitrombin

- Inhibitor serinových proteáz
- **Protizánětlivé** působení - schopnost AT stimulovat tvorbu prostacyklinu v buňkách endotelu
 - Prostacyklin působí
 - Vazodilataci
 - Inhibičně na destičky
 - Inhibičně na aktivaci mononukleárů
 - Indukci rezistence na endotoxin
- **Heparin inhibuje tuto funkci AT**

Antitrombin

- Aktivita u sepse většinou významně snižena
 - Konzumpce
 - V důsledku pokračující generace trombinu
 - Degradace elastázami
 - Uvolňovány z aktivovaných neutrofilů
 - Narušená syntéza
- Nízká hladina je sdružena se zvýšenou mortalitou u DIC *(Fourier 1992)*
- Sledování AT umožňuje rychlejší predikci ohrožení nemocného přechodem non-overt DIC do overt DIC *(Egi M 2009)*

Složky systému proteinu C

- K-dependentní proteiny
 - Protein C - PC
 - Aktivovaný protein C - APC
 - Protein S - PS
- Transmembránové proteiny
 - Trombomodulin - TM
 - Receptor endoteliálních buněk pro PC - EPCR
- Serpin
 - Inhibitor aktivovaného PC - PCI

PC systém a zánět

- PC systém hraje významnou roli v modulaci zánětu
 - APC - protizánětlivé a cytoprotektivní aktivity (anti-apoptotické) jsou
 - Závislé na EPCR
 - Nezávislé na APCR
 - Cestou TM
 - Tlumí poškození endotelu cestou potlačení exprese adhezivních molekul
 - Cestou proteinu S
 - Aktivně se podílí na procesech apoptózy a zánětu

System proteinu C

- Řada studií prokázala, že akutní záněty (hlavně sepse) snižují hladiny proteinu C a S
- Narušení funkce v důsledku
 - Snížené exprese TM na endotelu
 - Vliv prozánětlivých cytokinů (TNF- α , IL-1)
 - Snížení proteinu C
 - Konzumpce
 - V důsledku pokračující generace trombinu
 - Porušená syntéza
- Tím významně snižují antikoagulační potenciál, tj. schopnost regulovat generaci trombinu

Protein S a hemostáza

- Protein S je řazen do systému proteinu C
 - Má však i funkci nezávislou na APC
 - PS schopen přímé inhibice protrombinázy a tenázy
 - V případě deplece PS byla významně prodloužena aktivace protrombinu v porovnání s plazmou obsahující PS
 - Protein S specificky inhibuje aktivitu TF
 - podporou neutralizace FXa cestou vazby TFPI (*Hackeng TM 2006*)
 - Urychluje APC-zprostředkovanou neutralizaci PAI-1
 - Tím zvyšuje lýzu fibrinové sraženiny (*de Fouw NJ 1986*)
 - Inhibuje aktivaci TAFI (*Mosnier LO 2001*)
 - Klinický význam však dosud není jasný
- A také řadu funkcí, které přímo s procesy krevního srážení nesouvisí

Protein S

spojka mezi hemostázou a zánětem

- Ukazuje se, že protein S zřejmě hraje centrální roli v regulaci zánětu a hemostázy
 - A jedná se zřejmě o jeho hlavní úlohu
 - I když fyziologická role komplexu PS/C4b-BP je dosud nejasná
 - Předpokládá se, že PS ve vazbě na C4b-BP se podílí na procesech probíhajících při zánětu
 - Volný PS stimuluje fagocytózu apoptotických buněk
- V poslední době se objevuje otázka, zda jeho funkce v hemostáze není pouze doplňková

C4b-BP

- Účastní se regulace klasické cesty komplementu
 - Důležitý kofaktor faktoru I serinových proteáz (FI) v degradaci C4b
- Schopen vazby na patogenní bakterie (*Blom AM 2002*)
 - Fyziologický význam není dosud zcela jasný
 - Pravděpodobně velký význam ve fagocytóze (*Berggard K 2001*)
- Při zánětu může koncentrace C4b-BP stoupnou až na 400%
 - Stoupá však především syntéza α řetězců
 - Syntéza PS stoupá při zánětu pouze minimálně
- Tímto mechanismem je zřejmě zajišťována poměrně stabilní hladina volného PS (*D' Angelo 2008*)

TFPI

- Inhibitor cesty tkáňového faktoru
 - Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)
 - Lipoproteinová frakce plazmy obsahuje inhibitor komplexu factor FVIIa/TF
 - Vyžaduje přítomnost FXa
 - 1985 Sanders a kol (labor. Rapaport)
- Způsob působení je komplexní
 - Zahrnuje formaci finálního kvarterního komplexu FVIIa/TF, TFPI a FXa
- Většina cirkulujícího TFPI je navázána na lipoproteiny, především o nízké hmotnosti (LDL)

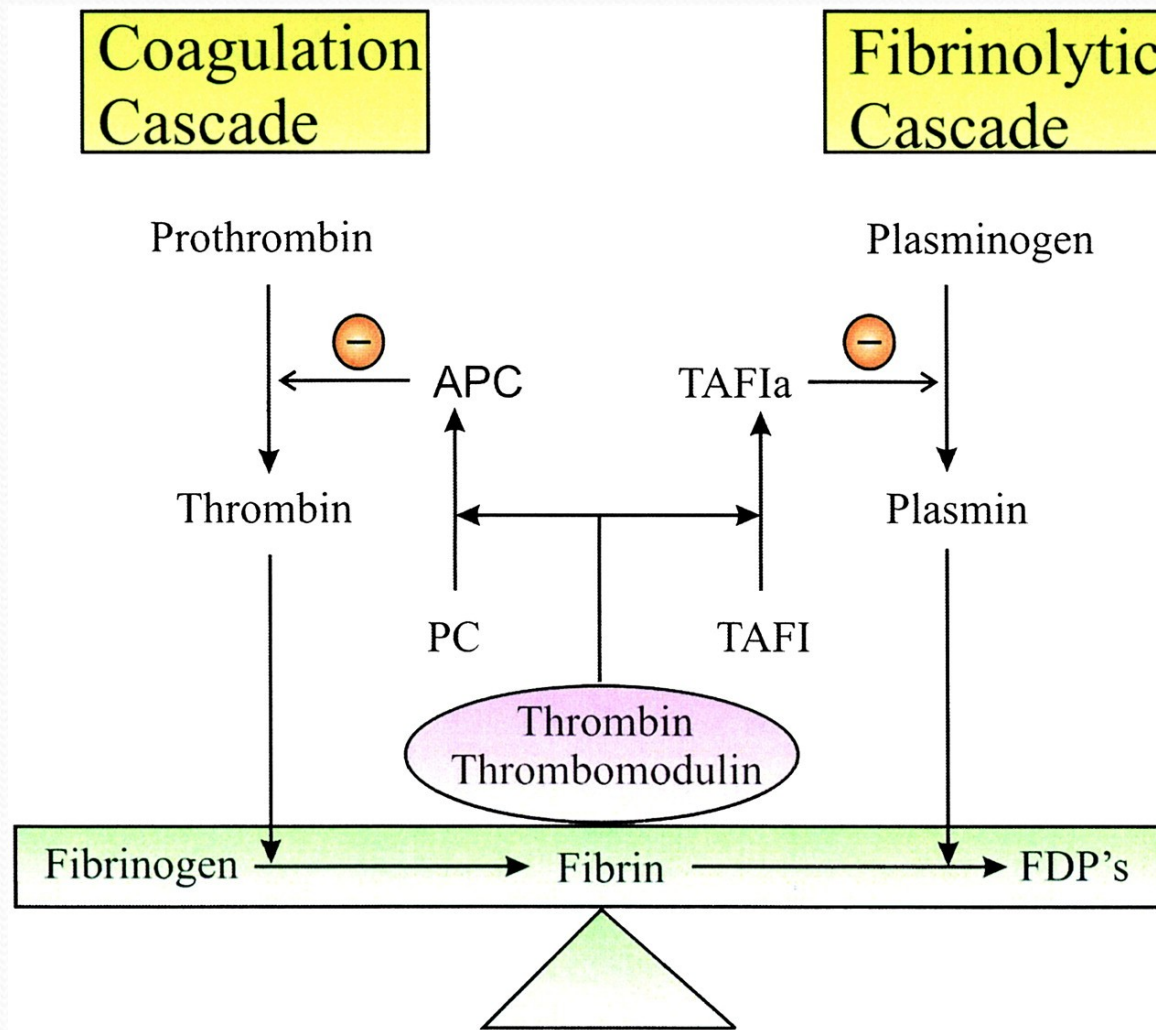
TFPI

- Role v patogeneze DIC dosud ne zcela jasná
 - Proti pac. bez DIC je hladina
 - TF, t-TFPI, f-TFPI a komplexu TFPI-FXa signifikantně vyšší u pacientů s DIC
 - Komplex TFPI-FXa signifikantně vyšší u pac. s pre-DIC
 - f-TFPI signifikantně snižena u pre-DIC
 - Okugawa Y 2000
 - TFPI zabraňuje aktivaci koagulace indukované endotoxiny
 - Neovlivňuje fibrinolýzu či cytokiny *de Jonge E 2000*
 - Experimenty
 - Podání r-TFPI blokuje zánětem vyvolanou generaci trombinu
 - Farmakologické dávky TFPI mohou předejít mortalitě

Patogeneze

- Generace trombinu
 - Detekujeme za 3 - 5 hodin po začátku bakterémie či endotoxémie
- Dysfunkce přirozených inhibitorů krevního srážení
- Narušení fibrinolýzy

The balance between the formation and degradation of FN



Nesheim M. Chest 2003;124:33S-39S

Fibrinolýza a koagulace

- Aktivace TAFI trombinem indikuje důležitost koagulačního systému v regulaci fibrinolýzy
- Veškeré poruchy generace trombinu mají za následek i zvýšenou rychlost fibrinolýzy
 - Jako první potvrzeno pro defekty FXI
 - Krvácení z tkání s bohatou lokální fibrinolýzou
- Aktivaci TAFI dále ovlivňuje
 - Nedostatek PS - zvýšená aktivace TAFI
 - PS inhibuje aktivaci TAFI
 - Trombomodulin
 - Při nízké koncentraci je stimulována aktivace TAFI na TAFIa (antifibrinolytické působení TM)
 - Při vysoké koncentraci je aktivace potlačována (zvýšována aktivace PC - profibrinolytické působení TM)
 - Zřejmě je důležitá i velikost cév - koncentrace TM na endotelu stoupá směrem ke kapilárám

DIC - plazmin

- Proteolýza
 - F V, VIII, IX, XI, HMWK
 - GPIb a uvolnění glykokalycinu
- Aktivace
 - Krevních destiček
 - C1 a C3 složky komplementu
- Tvorba
 - Fibrinogen degradačních produktů
 - Fibrin degradačních produktů

Fibrinolytický systém a sepse

- Experimentální podání TNF- α
 - Zpočátku rychlý vzestup t-PA a u-PA s následným zvýšením PAP
 - Po hodině pokles PA a současně vzestup PAI-1
 - Za 3-4 hodiny fibrinolytická aktivita zcela mizí
- Toto by vysvětlilo nedostatečné odstraňování depozit fibrinu při sepsi
 - Polymorfismus 4G/5G ovlivňuje průběh meningokokové infekce (Westendorp, R.G. 1999)

DIC

- Spotřeba faktorů
 - následným vyčerpáním koagulačních proteinů a trombocytů v důsledku přetrvávající aktivace koagulačního systému
- Může vést k těžkým krvácivým komplikacím
- Mikrotromby se mohou tvořit i v časných stádiích DIC (i při těžkém krvácení)
- Porucha fibrinolytického systému v pokročilé fázi podporuje intravaskulární formaci trombů,
 - Může však vést i k profuznímu krvácení
- Regulační mechanismy (TFPI, AT, APC) jsou porušeny

Interakce koagulace - zánět

- Koagulační proteiny (IIa, Xa, fibrin) jsou schopny aktivovat endoteliální buňky
 - Vyvolávají tím tvorbu prozánětlivých cytokinů a růstových faktorů
 - Nejdůležitější mechanismus je vazba faktorů na proteázy aktivující receptory (PAR)
- Přirozené inhibitory (AT, systém PC, TFPI) jsou schopny ovlivňovat aktivitu zánětu

DIC a sepse

Endotoxiny a podobné látky vedou k

- Uvolnění cytokinů z monocytů, makrofágů, granulocytů a endoteliálních buněk
- Uvolnění TNF- α , PAF, IL 1,6,8
 - IL 1 - poškozuje endotelu
 - TNF- α - exprese TF na monocytech
 - PAF, IL 1 a TNF- α vedou k tvorbě TXA₂, PGE₂ a PGI₂

Patogeneze DIC (Levi M. 1999)

vyvolávající příčina
(*sepsis, trauma a další*)

CYTOKINY

aktivace koagulace

deprese inhibičních
systémů

inhibice
fibrinolýzy
- **PAI-1**

cestou **TF**

formace fibrinu

přetrvávání fibrinu

KRVÁCENÍ

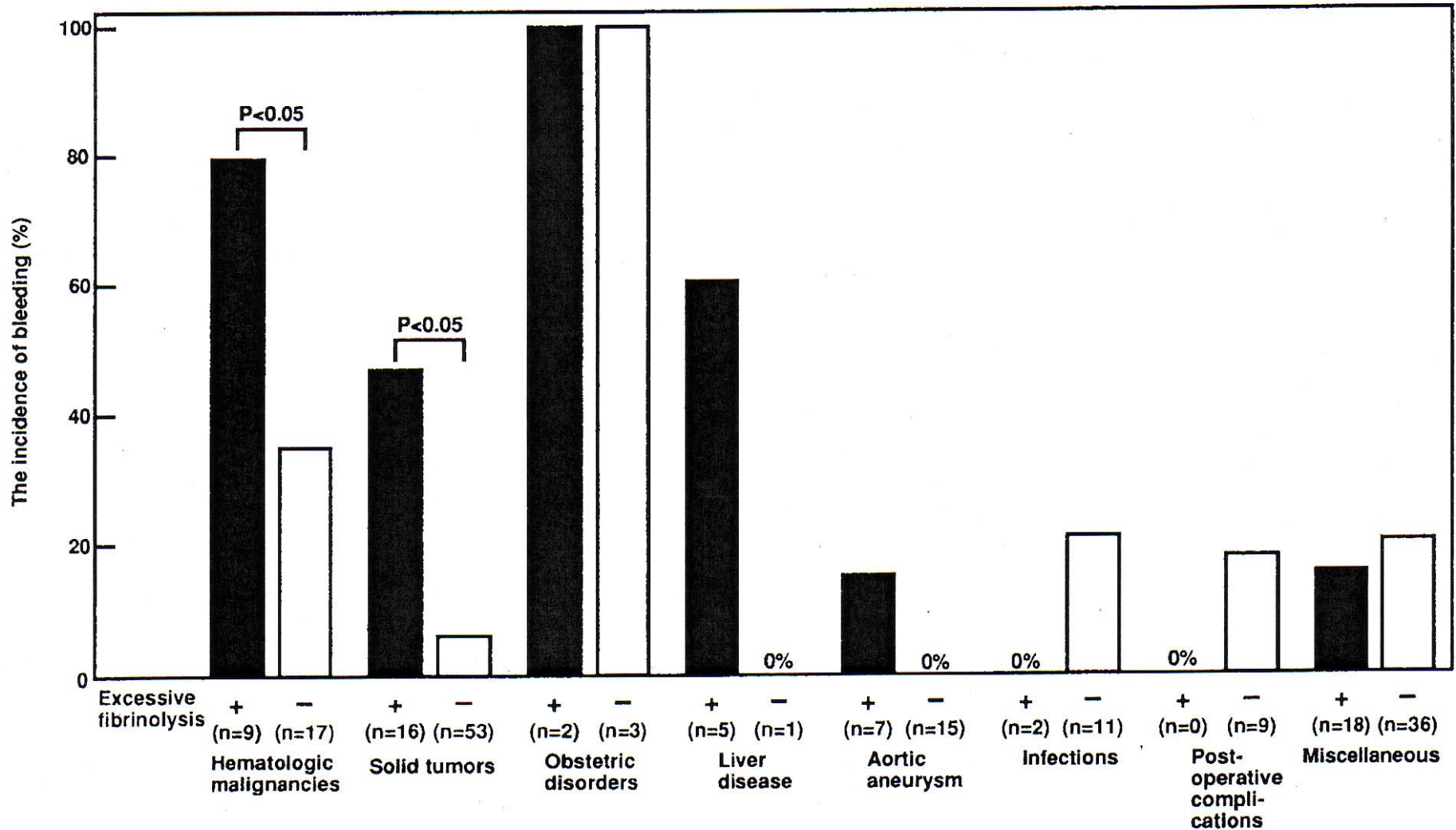
fibrinová depozita

ORGÁNOVÉ SELHÁNÍ

Mechanismus krvácení u DIC

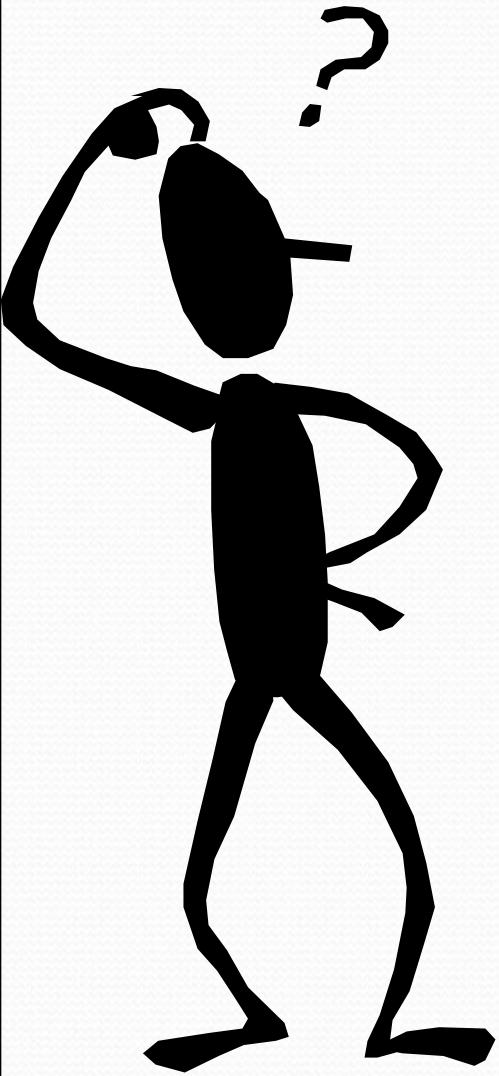
- Proces vedoucí k nekompensovatelné velmi rychlé konzumpci koagulačních faktorů a krevních destiček
- Hyperfibrinolytické krvácení např. následkem ektopické produkce aktivátorů plazminogenu

Frequency of Bleeding in DIC Varies with Cause and Presence of Hyperfibrinolysis



DIC

- Selhání regulačních mechanismů
- Současná přítomnost trombinu i plazminu v systémové cirkulaci
- Většina klinických i laboratorních projevů je kombinací mnohočetných účinků trombinu a plazminu



Diagnostika

DIC - laboratorní diagnostika

- Screeningové testy
 - Protrombinový čas (PT)
 - Aktiv.parc. tromboplastinový čas (APTT)
 - Fibrinogen (Fbg)
 - Počet krevních destiček
- Konfirmační testy
 - Fibrinové monomery (FM)
 - D - Dimery

DIC - laboratorní diagnostika

- Renesance dříve užívaných
 - TEG
- Doplnující testy
 - Antitrombin
 - Trombinový čas/reptilázový čas
 - Schistocyty
 - Další - koagulační faktory, inhibitory, faktory fibrinolýzy
 - Molekulární markery
 - Fragment F_{1+2}
 - Komplexy trombin-antitrombin (TAT)
 - Fibrinopeptid A (FPA)
 - Peptidy ($B_{\beta}1-42$, $B_{\beta}15-42$)
 - Komplexy plazmin-antiplazmin (PAP)

DIC - diagnostika

- Renaissance TEG

Normal



Anticoagulants/hemophilia



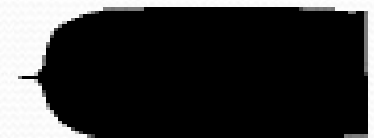
Platelet Blockers



Fibrinolysis



Hypercoagulation



D.I.C

Stage 1



Stage 2



DIC - fáze

- Overt DIC
 - Dekompenzovaný
 - Akutní
- Non-overt DIC
 - Kompenzovaný
 - Chronický

Taylor, FB, et al. Thromb Haemost 2001;86:1327



2001

- Snaha zjednodušit rozhodování a pomoci v závažných situacích vedla k tvorbě diagnostických skórovacích systémů
- V roce 2001 vydalo ISTH prostřednictvím svého standardizačního výboru (SSC) doporučení zaměřené na diagnostiku DIC
- Je to první doporučení mezinárodní společnosti,
 - tj. není vydáno pouze pro lokální potřebu,
 - ale je snaha o co nejširší možnost použití.

Definovat DIC

- Patogeneze

- Komplexněji definovat pořadí změn k určení přechodu non-overt DIC do overt DIC

- Prognóza

- Navrhnout postupy, založené na komplexnějším pochopení pořadí jednotlivých fází tak, aby bylo možné zastavit progresi syndromu do „overt“ DIC

Ideální algoritmus pro diagnostiku DIC

- Jednoduchý →
 - Založený primárně na klinice a globálních testech a testech na detekci intravaskulární formace solubilního fibrinu
- Praktický →
 - K použití diagnostického schématu není nutné detailní pochopení systému hemostázy

Ideální algoritmus pro diagnostiku DIC

- Flexibilní →
 - Diagnóza DIC by měla být navázána na diagnózu základního onemocnění a jeho klasifikace založena na klinických příznacích
- Spolehlivý, bezpečný →
 - Navržené schéma (především pokud budou užívány molekulární markery) musí ověřit příslušnou terapeutickou intervenci

SSC zdůraznilo

- Důležitost základní choroby pro rozvoj "overt DIC,,
- Nutnost uplatnit diagnostická kritéria např. pro sepsi či orgánové selhání v kritériích pro určení tíže DIC
 - Včetně zařazení DIC skórování do schémat pro orgánová selhání
- Důraz na určení diagnostických kritérií pro
 - Přetížený, ale kompenzovaný hemostatický systém (non-overt)
 - pro dekompenzovaný (overt) systém
- Stanovuje klinická a laboratorní kritéria k odlišení mezi
 - Kontrolovaným "overt" DIC, u něž se regulační systémy rychle stabilizují, pokud odstraníme vyvolávající příčinu (potransfúzní reakce, abrupce placenty) a
 - Nekontrolovaným "overt" DIC, kdy dochází k tak závažné poruše, že organismus sám není schopen ani po odeznění vyvolávající příčiny postižení napravit (sepse, trauma)

Laboratoř

- Přínos opakovaného použití dostupných globálních testů.
 - Globální testy primárně odrážejí pokračující konzumpci a porušenou syntézu spíše než přímou aktivaci koagulace.
 - Naopak počet trombocytů odráží jak konzumpci tak generaci trombinu a je důležitý k určení přítomnosti i tíže DIC
 - Testy na přítomnost fibrinu a jeho štěpných produktů jsou důležité pro určení intravaskulární formace fibrinu
- Bohužel pro diagnózu "non-overt" DIC jsou tyto testy nedostatečné

Laboratoř

- Stanovení molekulárních markerů je přínosné, protože
 - Mohou upozornit na poškození endotelu a aktivaci koagulace,
 - Jsou důležité pro diagnózu "non-overt" DIC,
 - Sériové měření má význam pro kvantifikaci k určení progresu a rozsahu poškození a progresi DIC
- Nejsou však běžně dostupné

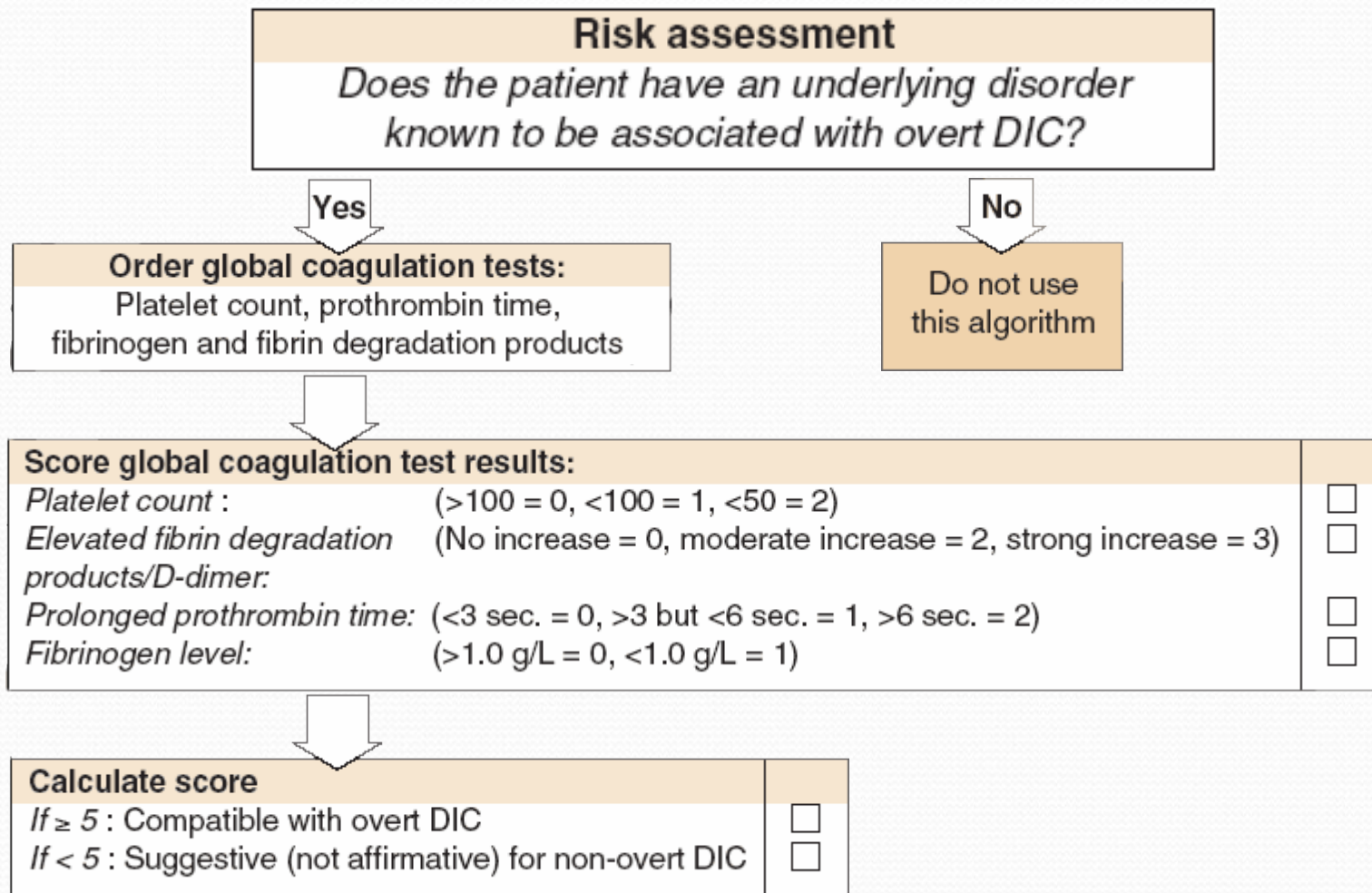
Dělení testů

- Prokoagulační aktivace
 - Zvýšení F1+2, FPA a FPB, TAT, přítomnost SFM a snížení počtu trombocytů
- Fibrinolytická aktivace
 - Zvýšení D-dimerů, FDP, PAP, SFM
- Konzumpce inhibitorů
 - Zvýšení TAT a PAP, snížení AT a α 2-antiplazminu
- Orgánové poškození
 - Zvýšení LD a CK, snížení pH a pO₂ krve

Interpretace testů

- Je nezbytná znalost všech interakcí a možných ovlivnění
- Pokud je hladina faktorů či inhibitorů pod 50%, dá se předpokládat přítomnost akutního DIC
- Vztah k prognóze DIC mají zejména
 - Aktivita AT
 - Proteinu C
 - Plazminogenu
 - PAI-1
 - Koncentrace PAP

Overt DIC



ISTH „non overt“ DIC skóre

- Vyzdvihuje skórování
- Sledování abnormálních trendů
- A zahrnutí molekulárních markerů
 - příp. i aktivity proteinu C, AT
- Ke zvýšení specificity testů tak, aby
- Se zachytil případný přechod do nekontrolované fáze

Non overt DIC

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

yes = 2, no = 0

2. Major criteria

Platelet Count	$>100 \times 10^9/l = 0$	$<100 \times 10^9/l = 1$
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PT prolongation	$<3 \text{ sec}$	$>3 \text{ sec}$
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrin related marker	normal	raised
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

+
+
+

rising = -1	stable = 0	falling = 1
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
falling = -1	stable = 0	rising = 1
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
falling = -1	stable = 0	rising = 1
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Specific criteria

antithrombin	normal = -1	low = 1
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
protein C	normal = -1	low = 1
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----	normal = -1	abnormal = 1
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Calculate score:

Validation of the ISTH Non-Overt DIC Score: Consecutive ICU Admissions

Performance and prognostic importance of a new clinical and laboratory scoring system for identifying non-overt disseminated intravascular coagulation

Cheng Hock Toh and Colin Downey

Background A template for diagnosing the non-overt phase of disseminated intravascular coagulation (DIC) has recently been proposed. However, validation of its performance and the proposal of a defining score are required.

Objectives The aim was to assess feasibility of the non-overt DIC scoring template and its potential prognostic significance.

Patients and methods Consecutive patients admitted to a university hospital intensive care unit were initially assessed over 2 months. Following this, a 12-month study examined the prognostic performance of the derived scores prospectively. Outcome parameters were overt DIC and 28-day mortality.

78% (70/90) for scores below 5 and scores of 5 or above, respectively. The mortality rate for overt DIC was also 78% (38/49).

Conclusions The non-overt DIC scoring template is workable and has prognostic relevance. A score of 5 and greater is recommended as diagnostic of non-overt DIC.
Blood Coagul Fibrinolysis 15:1 – 6 © 2004 Lippincott Williams & Wilkins.

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2004, 15:1–6

Keywords: disseminated intravascular coagulation, protein C, antithrombin, waveform analysis, sepsis

Roald Dahl Haemostasis & Thrombosis Centre, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK.

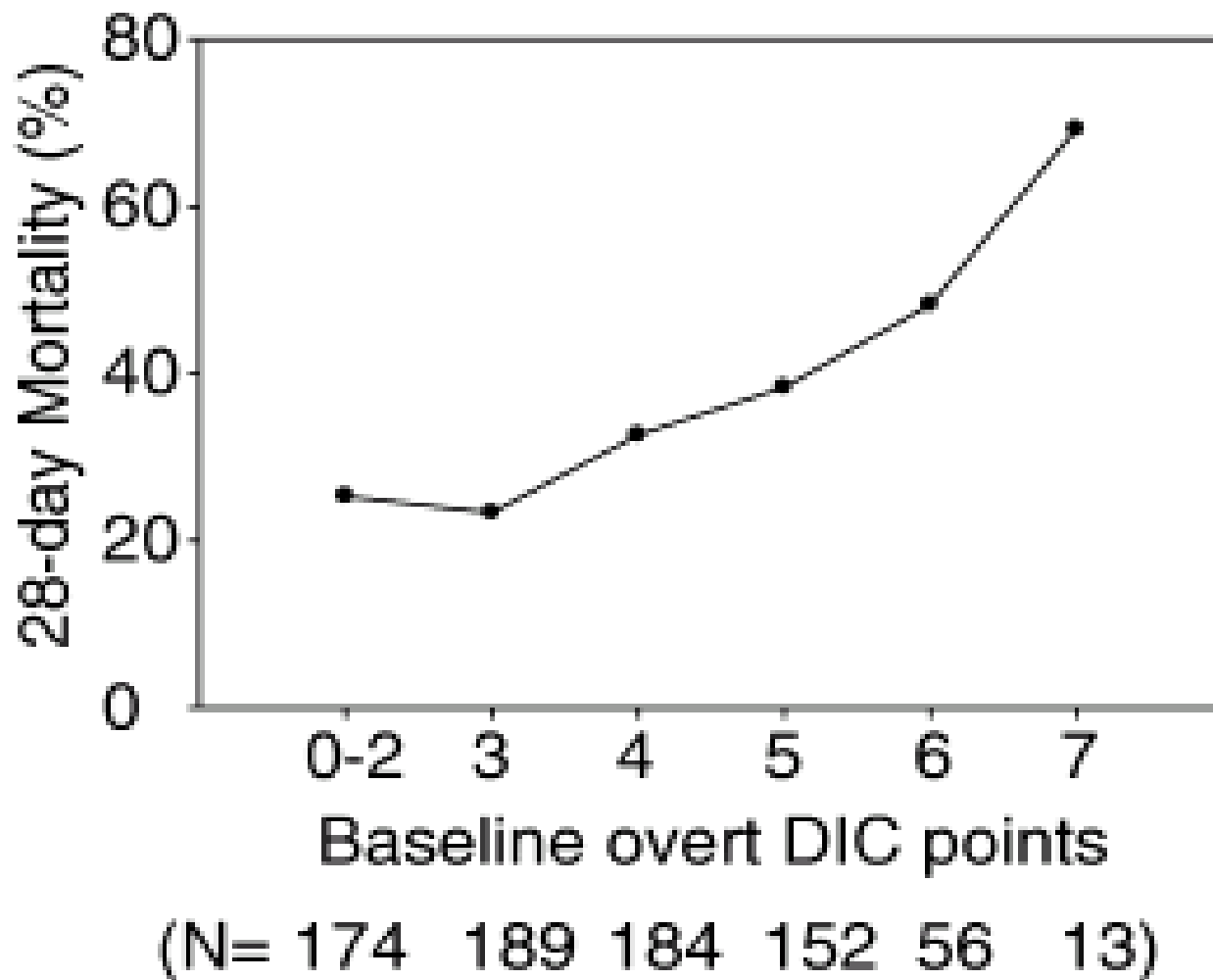


Fig. 1. Relationship of baseline overt DIC status and 28-day mortality in placebo-treated patients. The overt DIC score of placebo-treated patients ($N = 768$) was determined at baseline using the modified ISTH definition. Mortality rates for these groups of patients, as defined by overt DIC points, were determined over the 28-day study period. Numbers in parentheses refer to the total number of patients with that specific overt DIC score. Patients with 0–2 points were grouped together due to very small numbers of patients (i.e. < 5) with scores of

ISTH Overt DIC Score: a significant Predictor of 28-day Mortality in Severe Sepsis in the PROWESS Study*

	Per unit change overt DIC points**	Per APACHE II point	Per year of age
Odds Ratio	1.29***	1.07***	1.03***

*Post hoc analysis

**29% (454/1568) had overt DIC at study entry

***p<0.001

Using placebo patients N= 768 - oDIC points were found to be a Predictor - after adjusting for age and APACHE II score

ISTH Overt DIC Score:

a significant Predictor of 28-day Mortality in Severe Sepsis in the PROWESS Study*

- Using placebo patients N= 768 - overt DIC points were found to be a significant predictor - after adjusting for age and APACHE II score
- For each additional overt DIC point, APACHE II scale point, and year of age, a patient's odds of death increase by 29,7 and 3% respectively

The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview¹

C. H. TOH* and W. K. HOOTS† ON BEHALF OF THE SSC ON DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION OF THE ISTH

*The Roald Dahl Haemostasis & Thrombosis Centre, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK; and †Gulf States Haemophilia Centre, University of Texas Medical School, Houston, TX, USA

To cite this article: Toh CH, Hoots WK, on behalf of the SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 604–6.

Introduction

In 2001, the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Sub-Committee of the Scientific and Standardisation Committee (SSC) on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) proposed that the working definition of DIC be delineated into two phases. Non-overt DIC would represent subtle hemostatic dysfunction while overt DIC recognized its decompensated phase [1]. Central to the diagnosis is a scoring system rooted in rapid and readily available

June 2006) also included the terms 'DIC' and 'diagnosis', 'ISTH', 'overt', 'non-overt' plus related links. Selection was based on use of the scoring systems in DIC diagnosis and prognosis.

Results and discussion

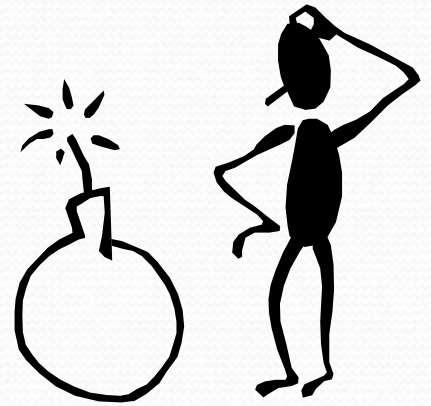
In the absence of a reference 'gold' standard for the ISTH overt DIC score, comparisons with the Japanese Ministry of Health and Welfare (JMHW) score were important as the best-evidenced working diagnosis to date. Studies in the

Nová japonská kritéria

- Další skórovací systém
- Vychází z kritérií vydaných v Japonsku ministerstvem zdravotnictví (JMHW)
- Retrospektivní porovnání kritérií ISTH, JMWH a nových JK
 - U pac. s počtem trombo $< 150 \times 10^9/l$
 - DIC dg u 33,3% ... 42,3% ... 64,7%
 - *Gando S 2005*

Skóre	SIRS	Trombo/redukce počtu	FDP	PT R	fbg
1	3 body (+)	120/ 30%/24h	10 mg/l	1,2	3,5 g/l
2					
3		80/ 50%/24h	25 mg/l		

Postup při DIC



Léčba DIC je zaměřena na

- Specifickou a řádnou léčbu základního onemocnění
- Zajištění životních funkcí
- Vlastní koagulopatii = DIC
- Léčba je vždy přísně individuální

Léčba DIC

- Léčba se liší podle
 - Specifického charakteru DIC v závislosti na vyvolávající příčině
 - Podle fází, v nichž se rozvoj DIC v daném okamžiku nachází
 - Podle příznaků, které provází základní či přidružené onemocnění

Chronický DIC

- Léčba základního onemocnění
- Prevence v zátěžových situacích
 - Antikoagulancia
- Léčba v případě TEN
 - LMWH
 - Warfarin?
- Substituce je nutná pouze v případě zákroku a
 - Prokázání defektu některého z faktorů
- Řídí se především klinickým stavem nemocného

Akutní DIC

- Řídí se především klinickým stavem a vyvolávající příčinou
- Pokud bez krvácivých či TE projevů - pouze observace!!
- Zajištění vitálních funkcí a dle možnosti odstranění vyvolávající příčiny
- Substituce
- Antikoagulancia?

Možnosti

- Substituce
 - ČZP, trombo
- Antikoagulancia
 - Heparin???
- Přirozené inhibitory
 - AT
 - aPC

Akutní DIC - substituce

- Erytrocytární koncentrát
- ČZP
- Trombocytární koncentráty
 - Intervaly podání závisí na klinických projevech
 - Při aktivaci fibrinolýzy je třeba v podstatě kontinuální podávání substituce
- Krevní deriváty

ČZP (FFP)

- Čtvrtě zmražená plazma
 - Obsahuje cca 1j/1ml každého koag. faktoru
 - 1 TU zvyšuje aktivitu většiny koag. faktorů o 3-5%
 - 7 - 8 mL/kg zvýší FF o cca 10% = klinicky nedostat.
 - Potřeba 10 - 20 ml/kg (výjimečně až 40 ml)
 - Tj. zvýšení FF o 20 - 30%
 - Intervaly podání závisí na F, který je třeba
- Indikace
 - Krvácení; nemocný s vysokým rizikem krvácení
 - Příprava na invazivní zákrok
 - Neměla by být podávána pokud aPTT/PT není prodlouženo na > 1,5 normálu

Trombocytární koncentrát

- Terapeuticky u pac. s trombo $< 10 \cdot 10^9/l$ nebo při krvácení
 - Kontraindikace: TTP nebo HIT
 - Zvýšení rizika trombózy
 - Vzácně u ITP
- Indikace
 - Krvácení
 - Příprava na invazivní zákrok
 - Nemocný s vysokým rizikem krvácení

Kryoprecipitát

- Není u nás běžně k dispozici
 - Protivirově neošetřený
- Obsahuje cca 225 mg fibrinogenu a 80 j. F VIII a von Willebrandova faktoru
 - Dále FXIII a fibronectin
- Indikace
 - Krvácení s hladinou fibrinogenu $< 1,00$ g/l
 - Krvácení u von Willebrandovi choroby
 - Defekt FXIII

Další substituce

- Při podání
 - Fibrinogenu a
 - Koncentrátů protrombinového komplexu
- Je vzhledem k jejich vysokému trombotickému potenciálu nutná velká opatrnost při dávkování
 - S ohledem na riziko multiorgánového postižení v důsledku podpoření mikrotrombóz

Koncentrát protrombinového komplexu

- Obsahuje FF II, IX, X; většinou i FVII
- Indikace
 - Léčba/prevenci krvácení primárně způsobené
 - P.o. antikoagulancii
 - Těžkou hepatopatií
 - Deficit vitamínu K (??!)
 - Vrozené defekty
 - U akutní DIC je podání indikováno pouze pro zvládnutí ŽOK a pouze po zahájení náležité antitrombotické prevence
- Problémy
 - Alergické reakce; trombogenní

Antitrombin

- Snaha o minimálně normalizaci hodnot
- Klinické studie (KyberSept trial)
 - Terapeutický cíl - supranormální hladiny AT (>125-180%)
 - Experiment: prevence DIC či jeho oslabení u septického šoku
 - redukce DIC score, trvání DIC a zmírnění orgánové dysfunkce
 - Studie prokázali zlepšení laboratorní nálezů DIC a trendy k celkovému zlepšení stavu
 - Nebyl však prokázán významný pokles mortality

KyberSept

- Následné analýzy
 - V podskupině pacientů s hladinou AT > 60% lepší efekt ve sledování 90-ti denní mortality (proti skupině s AT < 60%)
 - V podskupině nemocných bez současného podání heparinu (n= 698)
 - cca 15% redukce rizika mortality patrná 90.den
 - Současně i méně krvácivých komplikací
 - *Wiedermann CJ 2006*

Protein C

- Studie PROWES
 - podání koncentráту r-aktivovaného PC
 - Signifikantní zlepšení přežití po podání 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ po dobu 96 hodin u pac. se sepsí
 - Absolutní snížení mortality k 28.dni - 6,1%, relativní redukce rizika 19,4%
 - Vyšší incidence krvácivých projevů (3,5% vs 2,0%) v době podávání přípravku
- Registrace pro podání nemocným s rozvratem koagulace provázejícím meningeální sepsi

Effect of rhAPC on Mortality by Baseline Overt DIC Status

Overt DIC at Baseline? (n)	<u>rhAPC:</u> n/mortality	<u>Placebo:</u> n/mortality	Relative Risk (95% CI)
No (1114)	567/22.1%	547/27.1%	0.81 (0.66-1.00)
Yes (454)	233/30.5%	221/43.0%	0.71 (0.55-0.91)

Teorie

- Užití látek, které přímo blokují aktivitu TF
 - Rekombinantní TFPI
 - Klinické studie fáze II - dobré výsledky
 - Fáze III neprokázala významný účinek
 - Rekombinantní NAPc2
 - „nematode anticoagulant protein c2“
 - Silný a specifický inhibitor komplexu TF/FVIIa/Fxa
 - Rekombinantní inhibitor FVIIa

TFPI

- Experimenty
 - Podání r-TFPI blokuje zánětem vyvolanou generaci trombinu
 - Farmakologické dávky TFPI mohou předejít mortalitě
- Klinická studie - OPTIMIST
 - Tifacogin 0,025 mg/kg/h po 96 hodin
 - Mortalita
 - v placebo skupině
 - 34,2% při INR $\geq 1,2$
 - 22,9% při INR $< 1,2$
 - Ve skupině s r-TFPI
 - 33,9% při INR $\geq 1,2$
 - 12,0% při INR $< 1,2$
 - Vzestup krv.komplikací po rTFPI 6,5% vs. 4,8%

Novo Seven®

- *Blood Coagulation & Fibrinolysis: 2007; 18 (7): 589-593*
- **Potential role of recombinant activated factor VII for the treatment of severe bleeding associated with disseminated intravascular coagulation: a systematic review**
- Franchini M, Manzato F, Salvagno GL, Lippi G
- ...nonhemophilic bleeding conditions. In the present systematic review we report the existing literature data on the use of this hemostatic agent in severe bleeding, unresponsive to standard treatment, associated with disseminated intravascular coagulation. A total of **99** disseminated intravascular coagulation-associated bleeding episodes treated with rFVIIa were collected from 27 published articles: in the majority of the cases, the underlying disorder complicated by disseminated intravascular coagulation was a **postpartum hemorrhage**, while in the remaining cases it was a **cancer, trauma, sepsis or liver failure**. Although limited, the data available suggest that rFVIIa could have a potential role in this clinical setting. Large randomized trials are needed, however, to confirm the preliminary results and to assess the safety and dosing regimens of this agent in refractory bleeding associated with disseminated intravascular coagulation.

Heparin

- Použití je velmi kontroverzní
 - Chybí studie
 - Nikdy nebyl prokázán klinický významný efekt na výsledek DIC
- Může být indikován u osob s klinicky prokázanými fibrinovými depozity nebo signifikantní trombózu
- Velmi problematické je podání u osob se sklonem ke krvácení
 - Absolutně KI je u krvácejících nemocných nebo poranění CNS
- Dávkování i způsob podání se liší
- Vždy vyžaduje normální hladinu AT

Antifibrinolytika

- Použití u DIC výjimečně
 - Fibrinolýza je nezbytní pro odstranění trombů z mikrocirkulace
 - Proto jejich použití může mít za následek fatální trombózu.
- Jediná indikace život ohrožující krvácení pokud
 - Krvácení neodpovídá na léčbu
 - Laboratorně prokázána hyperfibrinolýza
 - Průkaz zástavy intravaskulární koagulace
 - Tranexamová kyselina



Závěr

- ISTH skórovací systém pro 'Overt DIC' a 'Non overt DIC'
- Nový postup v diagnostice DIC a určení jeho tíže
 - Návrh je prospektivně validován v celé řadě studií u nejrůznějších stavů
- Umožňuje objektivizaci nálezů
 - I účinnosti léčby
- Dosud ale není zcela jasné, zda je opravdu schopen pokrýt všechny typy DIC

Stavy sdružené s DIC

- Infekce (bakteriální sepse), viry (Dengue, Ebola), jiné (ricketse, malarie)
- Trauma/poškození tkáně (poranění hlavy, pankreatitidy, tuková embolie, jiné závažné poškození tkáně - např. „crush“ nebo penetrující poranění)
- Malignity (nádory solidní, akutní leukemie - především AML-M3, chronické leukémie - CMML)
- Porodnické komplikace (abrupce placenty, embolie plodovou vodou)
- Cévní onemocnění (hemangiomy - Kasabach-Merritt sy), jiné cévní malformace, velká aort. aneurysmata)
- Těžké alergické/toxické reakce (toxický šok, jedy - hadí, pavoučí, jiné)
- Těžké imunologické reakce (hemolytická reakce po transfuzi nebo např. HIT)

Postup při DIC

- Léčba je vždy přísně individuální
- Jediné jednoznačné doporučení
 - Specifická a řádnou léčba základního onemocnění
 - Zajištění životních funkcí
- Vlastní koagulopatii = DIC
 - V případě krvácení
 - Substituce chybějící koagulačních faktorů
 - Substituce přirozených inhibitorů
 - Antikoagulační léčba???
 - Dle převažující kliniky se může zvážit podání heparinu
 - Nedoporučuje se ani v malých dávkách při výrazné hypokoagulaci
 - Pokud se v těchto případech podává, tak vždy až po substituci

Nejnovější

- Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation
- M Levi, C. H. Toh, J Thachil, H. G. Watson
 - British Journal of Haematology
Volume 145, Issue 1, Date: April 2009,
Pages: 24-33