

## Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC)



### **Beschreibung:**

Die disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) ist eine seltene, aber oft schwere und lebensbedrohliche Störung der Blutgerinnung. Während das hämostatische System darauf ausgelegt ist, die Integrität des Blutgefäßsystems sicherzustellen und bei Verletzungen Blutverlust zu minimieren, muss andererseits gewährleistet sein, dass die Gerinnungsvorgänge nur lokalisiert am Ort der Verletzung kontrolliert und begrenzt ablaufen, um die Zirkulation in den nicht betroffenen Stromgebieten nicht zu behindern. Dieses Zusammenspiel aus raschem Verschluss von Gefäßverletzungen und Sicherstellung einer ungestörten Mikrozirkulation erfordert eine subtile Regelung der daran beteiligten Mechanismen.

Die DIC ist ein Zustand, bei dem Gerinnungsvorgänge nicht lokalisiert, sondern disseminiert in der gesamten Zirkulation ablaufen. Dadurch ist die physiologische Kontrolle und Modulation der Hämostase nicht mehr gewährleistet und es kommt zu überschießender Fibrinbildung und -ablagerung in der Mikrozirkulation und zu Störungen der Organfunktion. In späteren Stadien kann der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren nicht mehr kompensiert werden und es entsteht eine schwere klinische Blutungsneigung (Verbrauchskoagulopathie).

### **Latente und manifeste Koagulopathie**

In bestimmten Situationen besteht ein Missverhältnis zwischen der Intensität der Gerinnungsaktivierung und der Möglichkeit des Organismus, diese ausreichend zu kontrollieren bzw. die verbrauchten Faktoren nachzubilden. Dabei spielen auch individuelle, genetisch festgelegte oder erworbene Unterschiede eine große Rolle. Die dabei entstehende Koagulopathie kann transient sein und allein durch Behandlung der Grunderkrankung wieder sistieren, kann sich aber auch progressiv von massiver Fibrinbildung mit Thrombosen und Mikrozirkulationsstörungen bis hin zur manifesten, schweren Verbrauchskoagulopathie mit unstillbarer Blutungsneigung entwickeln.

Frühe Zeichen einer ernstzunehmenden Koagulopathie sind verminderte Spiegel von Thrombozyten, PTZ und Fibrinogen (wobei die Fibrinogenspiegel immer in Kontext mit anderen akut-Phasen Parametern zu beurteilen sind), sowie erhöhte D-Dimer Werte. Außerdem kann eine Verminderung von Inhibitoren (Antithrombin, Protein C) beobachtet werden. Das fibrinolytische System ist oft downreguliert, was zu einer Persistenz der Fibrin-Mikrothromben und der Organdysfunktion führt.

In der Frühphase einer DIC findet man oft eine massive Fibrinbildung. Klinische Zeichen sind Thrombosen, Embolien, minderperfundierte Areale, vor allem an der Haut, auch in anderen Organen, bis hin zu Nekrosen. Bei fehlendem Ansprechen auf eine Therapie kommt es zur Progression mit zunehmendem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, Thrombozyten und Inhibitoren, sowie zu insuffizienter Neusynthese bei oft gleichzeitig bestehender Leberfunktionsstörung. Ein frühes Zeichen des Gerinnungsfaktor-Verbrauches ist das Absinken der PTZ. Bei gleichzeitiger Akut-Phasen Reaktion können die Fibrinogenspiegel noch länger im scheinbar normalen Bereich bleiben, die D-Dimer Werte steigen jedoch stark an. Oft kann parallel zur DIC auch eine Hyperfibrinolyse entstehen (vor allem bei paraneoplastischer Koagulopathie), die sich dann in sehr niedrigen Fibrinogenspiegeln und extrem erhöhten D-Dimer Werten äußert. Die Verminderung von Inhibitoren (Antithrombin, Protein C) ist ein prognostisch schlechtes Zeichen.

Der Extremfall einer DIC ist die Purpura fulminans, eine sehr rasche progrediente Erkrankung mit typischen Hautläsionen, die in Abhängigkeit von der individuellen Konstitution bei bestimmten

Infektionen (Meningokokken, Pneumokokken, gramnegative Sepsis, post-Splenektomie-Infektionen) akut auftreten kann. Dabei besteht immer auch eine schwere Koagulopathie, die vor allem durch ein (lokales oder systemisches) Versagen des Protein C Systems charakterisiert ist. Eine Ergänzung der Standardtherapie durch Substitution von Protein C bringt einer Verbesserung von Outcome und Spätschäden.

### Therapiemöglichkeiten:

#### Allgemeinmassnahmen:

<u>Standardisierte Sepsistherapie:</u>	Flüssigkeit, Antibiotika, Vasopressoren, etc. nach Guidelines, Hämodynamisches Monitoring, intensivmedizinische Behandlung
<u>Einverständniserklärung</u>	für eventuellen Einschluss in klinische Studien für off-label Therapie mit Ceprothin®
<u>Erweiterte Laborproben:</u>	Protein C Aktivität, PAI-Spiegel, Muskelenzyme, Forschung
<u>Scoring und engmaschige Überwachung:</u>	ISTH-Score für manifeste und latente DIC verwenden, Fehlerquellen beachten
<u>Erythrozytenkonzentrate:</u>	Ziel: Hb >7,0 g/dL

#### Gerinnungs-Inhibitoren:

<u>Antithrombin-Konzentrate:</u>	ca. 50 E/kg/d (wenn Antithrombinspiegel deutlich niedriger als PTZ). Ziel: Antithrombinspiegel >50%
<u>Protein C Konzentrat (Ceprothin®):</u>	100 E/kg Bolus, 10 E/kg/h Dauerinfusion. Ziel: Plasma Protein C Spiegel 100%; off label bei Purpura Fulminans
<u>Plasmainfusionen:</u>	20-40 ml/kg/d (Vorsicht bei Hypervolämie oder Hyperproteinämie)
<u>Standard-Heparin:</u>	200-1000 E/h Dauerinfusion, gesteuert nach APTT (60-80 Sek.), TZ (40-60 Sek.) oder Anti-Xa (0,3-0,5 U/mL)
<u>oder niedermolekulares Heparin:</u>	z.B. 1-2 mg/kg Enoxaparin /d, Anti-Xa-Talspiegel 0,3-0,5 U/mL
<u>Rekomb. Thrombomodulin (Remodulin®):</u>	nur in Japan verfügbar

#### Bei Blutungsneigung:

<u>Fibrinogen-Konzentrat (Fibryga®):</u>	2-4 g/d iv. Ziel: Fibrinogen >0,5 g/L (bei Blutungen auch höher)
<u>Thrombozytenkonzentrate:</u>	1-2 Einheiten /d, nicht mehr! Nur bei suffizientem Anstieg! Ziel: Thrombozyten >30 G/L (bei Blutungen >50 G/L)
<u>Prothrombinkomplex-Konzentrate:</u>	ca. 30 E/kg/d. Ziel: PTZ >30% (bei Blutungen auch höher)
<u>rhFVIIa (Novoseven®):</u>	90 µg/kg repetitive Einzelgaben bei lebensbedrohlichen Blutungen

#### Überwachung:

##### **ISTH Score für manifeste DIC**

Score nur anzuwenden, wenn der Patient eine prädisponierende Grunderkrankung hat (z.B. Sepsis, schwere Infektion, Trauma, Organversagen, schwere Pankreatitis, Malignome, Schwangerschaftskomplikationen, Gefäßanomalien, Leberversagen, schwere toxische oder

immunologische Reaktionen, Schlangengifte, Drogen, Medikamente, Transfusionsreaktionen, Transplantatabstoßung)

Parameter	0	1	2	3	SUMME
Thrombozytenzahl (G/L):	>100	50-100	<50		
D-Dimer (mg/L):	<0,4		0,4-4,0	>4,0	
Prothrombinzeit (%)	>60	40-60	<40		
oder INR:	<1,4	1,4-1,8	>1,8		
Fibrinogen (g/L):	>1,0	<1,0			

#### Ergebnis:

Wenn Score > 4 Punkte: kompatibel mit manifester DIC. Score täglich wiederholen

Wenn Score <5 Punkte: DIC nicht bewiesen, ISTH Score für latente DIC anwenden. Score täglich wiederholen.

#### ISTH Score latente DIC

Parameter	-1	0	1	2	SUMME
Prädisponierende Grunderkrankung		Nein		Ja	
Thrombozytenzahl (G/L)		>100	<100		
Dynamik:	steigend	stabil	fallend		
D-Dimer (mg/L)		<0,4	>4,0		
Dynamik	fallend	stabil	steigend		
Prothrombinzeit (%)		>60	<60		
Dynamik	steigend	stabil	fallend		
oder INR		<1,4	>1,4		
Dynamik	fallend	stabil	steigend		
Falls vorhanden:					
Antithrombin	normal		abnormal		
Protein C	normal		abnormal		
TAT-Komplexe	normal		abnormal		
F1+2 (?)	normal		abnormal		

#### Ergebnis:

Wenn Score > 4 Punkte: kompatibel mit latenter DIC. Score täglich wiederholen

Wenn Score <5 Punkte: DIC unwahrscheinlich. Score täglich wiederholen, wenn klinisch indiziert.

Bei Fragen und Unklarheiten sollte Kontakt mit einer Gerinnungs-Spezialabteilung Kontakt aufgenommen werden.

**Referenzen:**

Thomas L, Labor und Diagnose, 2023, Release 5: <https://www.labor-und-diagnose.de/index.html>

Parameterkatalog des Klinischen Instituts für Labormedizin, Med.Univ.Wien und AKH Wien:

<https://www.akhwien.at/default.aspx?pid=3982>

Leistungsverzeichnis der Klinischen Chemie, Univ.Klinikum Ulm: [https://www.uniklinik-](https://www.uniklinik-ulm.de/zentrale-einrichtung-klinische-chemie/leistungsverzeichnis.html)

[ulm.de/zentrale-einrichtung-klinische-chemie/leistungsverzeichnis.html](https://www.uniklinik-ulm.de/zentrale-einrichtung-klinische-chemie/leistungsverzeichnis.html)

Taylor FB, Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Towards definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001;86:1327–1330.