

Hilfe, mein Patient ist schwarz ... Purpura, DIC, Hyperfibrinolyse & Co

Paul Knöbl
KIM1, Hämatologie
paul.knoeb1@muv.ac.at

MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

Systemische Gerinnungsaktivierung

URSACHEN:
Infektionen, Sepsis, maligne Tumore, Diabetes, Alter, Operationen, Verletzungen, Stress

Akut Phasen Reaktion
-> physiologische Reaktion des Organismus, Bereitstellung von Substraten

PTZ, APTT	normal
Fibrinogen	erhöht
D-Dimer	erhöht
Antithrombin	normal
Thrombozyten	normal
FVIII, VWF	erhöht

➔ **Therapie: Thromboseprophylaxe**

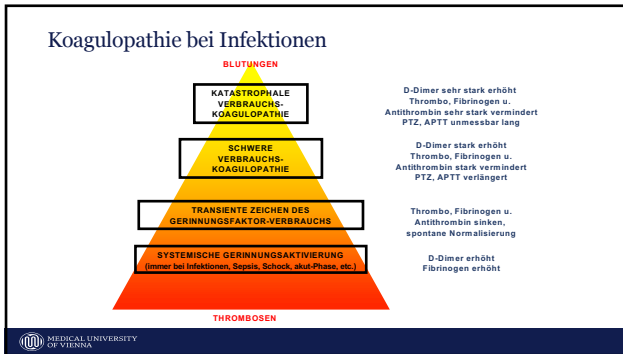
MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

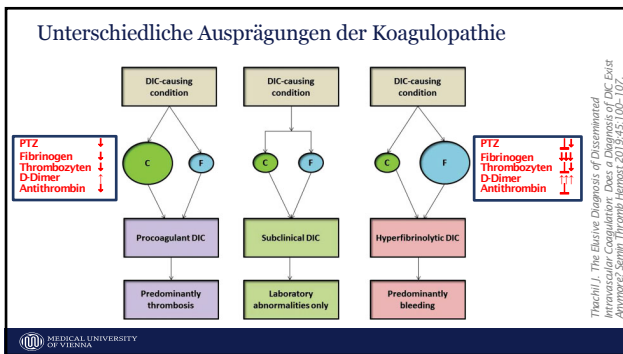
Pathogenese der sept. Koagulopathie

Figure 1 Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsisSM. Through the generation of proinflammatory cytokines and the activation of monocytes, bacteria cause the up-regulation of tissue factor as well as the release of microplatelet expressing tissue factor, thus leading to the activation of coagulation. Proinflammatory cytokines also cause the activation of endothelial cells, a process that impairs anticoagulant mechanisms and down-regulates fibrinolytic by generating increased amounts of plasminogen activator inhibitor. Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society (used with permission).

Hum. B.J. Bleeding and Coagulopathies in Critical Care. N. Engl. J. Med. 2014;370:847-59

MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA





Prädisponierende Faktoren für DIC

Sepsis / Infektionen	Bakterien: Meningokokken, Pneumokokken, Gram-negative Erreger, andere Viren: HIV, CMV, EBV, Filoviridae, hämorrhagische Fiebertviren Pilze: Candida, Aspergillus, Mucor, vor allem disseminierte Infektionen bei immunsupprimierten Patienten Parasiten: Malaria, andere
Gewebezerfall	Trauma: Polytrauma, Neurotrauma, Fettembolie Schwere Pankreatitis Verbrennungen
Maligne Erkrankungen	Solide Tumore: Lunge, Pankreas, Ovar, Brust, andere Leukämien: akute Promyelozytenleukämie, Monoblastenleukämie, andere
Schwangerschafts-komplikationen	Fruchtwasserembolie Plazentaablösung, Plazenta prävia Septischer Abort
Gefäßanomalien	Hämangiome, Kasabach-Merritt Syndrom Große Aneurysmen
Leberversagen, anderes Organversagen	Schlangenbisse, andere Tierbisse/-stiche
Toxine, immunologische Reaktionen	Transfusionsreaktionen, Hämolyse Transplantatabstossung Medikamente, Drogen

Dysregulation der Hämostase abhängig von:

Pathogen	Art des Erregers Produzierte Toxine Virulenz, Wachstumsrate Escape-Mechanismen Systemische Reaktion
Host	Genetisches Repertoire Immunsuppression, Immunkompromisation Begleiterkrankungen (Inflammation, Malignome, Diabetes, etc.) Operationen, Trauma
Umgebung	Zeit bis zu adäquater Behandlung Passende Therapie Konditionen (Ressourcen, Ausbildung, etc.)

MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

ISTH Score (manifeste DIC):

Prädisponierende Grunderkrankung vorlegend

Punkte	0	1	2	3	Summe
Thrombozyten (G/l)	>100	50-100	<100		
PTZ (%)	>70	40-70	<40		
D-Dimer (mg/l)	<0,4		0,4-4,0	>4,0	
Fibrinogen (g/l)	>1,0	<1,0			

≥ 5 Punkte: kompatibel mit DIC
≤ 5 Punkte: Score für latente DIC verwenden

Taylor FB et al: Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2001; 86:1327-1330.

MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

Probleme der DIC Scores:

Thrombopenie auch bei Knochenmarksdysfunktion bei Chemotherapie, Bluterkrankungen, toxischen Schäden, Stammzelltransplantation, extrakorporale Therapie, immunologische Erkrankungen, Hämodilution, Lebererkrankungen, Hypersplenismus.

PTZ / INR beeinflusst durch Leberfunktionsstörungen, Vitamin K Mangel, Hämodilution, Immunphänomene oder Medikamente.

Fibrinogen und D-Dimer Spiegel erhöht bei akut-Phasen Situationen (Infektionen, Tumorerkrankungen, Diabetes, chronische Erkrankungen, Operationen oder Trauma).

Scheinbar noch normale **Fibrinogenspiegel** können unter solchen Umständen schon Zeichen einer Koagulopathie darstellen, obwohl sie in den Scores nicht punkten.
 Fibrinogenwerte sind immer in Kontext zu anderen akut-Phasen Parametern (CRP, Procalcitonin, IL-6) zu interpretieren.

Behandlung mit Steroiden kann zu Downregulation von Fibrinogen führen, niedrige Spiegel müssen in diesem Zusammenhang nicht Zeichen einer Koagulopathie sein.

➡ Dynamik beachten (eher non-overt DIC Score verwenden)

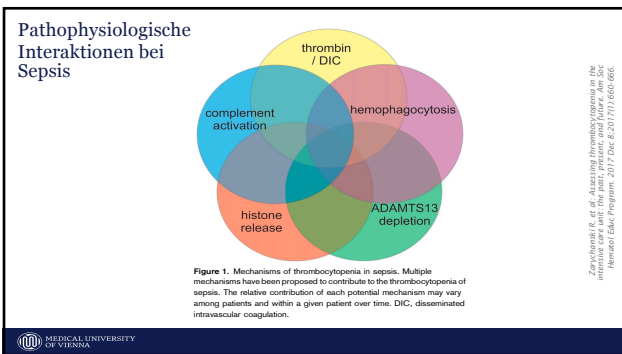
MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

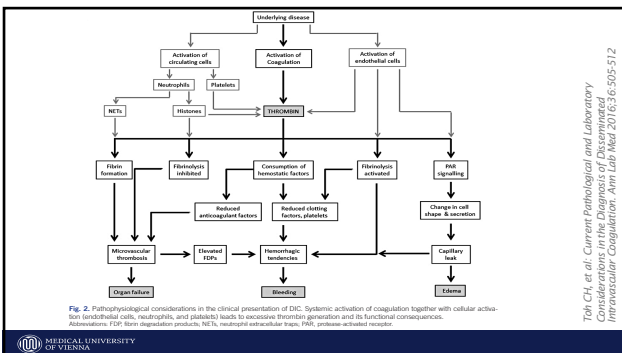
ISTH Score für latente (non-overt) DIC:

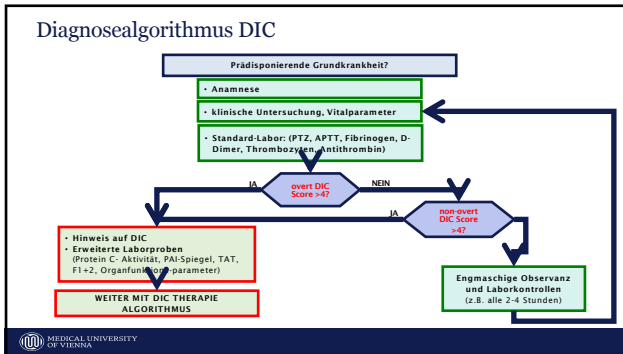
Punkte	-1	0	1	2	Summe
Zugrundeliegende Erkrankung		nein		ja	
Thrombozytenzahl		>100	<100		
Thrombozytenverlauf	steigend		fallend		
PTZ		>70	<70		
PTZ Verlauf	steigend		fallend		
D-Dimer		<0,4	>0,4		
D-Dimer Verlauf	fallend		steigend		
Antithrombin	normal		erniedrigt		
Protein C	normal		erniedrigt		
TAT oder F1,2	normal		erhöht		

≥ 5 Punkte: kompatibel mit latenter DIC
< 5 Punkte: keine DIC

Taylor FB et al: Journal of Thrombosis and Haemostasis 2001; 86:1327-1330.







Purpura fulminans

PURPURA FULMINANS
charakteristische Hauterscheinungen:
dunkelrote Areale mit gerötetem Rand

- mikrovaskuläre Fibrindeposition im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung bei gleichzeitigem Protein C Mangel
- Minderperfusion
- Nekrosen
- Entzündungsreaktion
- sekundäre Einblutungen bei Verbrauchskoagulopathie

Logo: MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

Purpura fulminans

- Bei bestimmten Infektionen (z.B. Meningokokkensepsis; Pneumokokken, gramnegative Sepsis, etc.)
- Wahrscheinlich abhängig von genetischem Repertoire des Patienten (TLR-, PAI-Polymorphismen, etc.)
- Assoziiert mit Verbrauchskoagulopathie und Zusammenbruch des Protein C Systems
- Assoziiert mit Organnekrosen
- Oft fulminanter Verlauf mit hoher Letalität innerhalb weniger Stunden
- Häufig Spätschäden (Nekrosen, Amputationen, etc.)

Logo: MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

Therapieoptionen


Ursache beseitigen
 Schocktherapie (Sepsis Guidelines), Antibiotika



Gerinnungsaktivierung stoppen: antithrombotische Therapie:


Heparin:

- Je nach klinischer Situation und Gerinnungswerten low dose oder full dose
- UFH-Bypass, Steuerung nach APTT, Thrombinzeit oder Anti-Xa
- Niedermolekulare Heparine





Antithrombin-Konzentrate:

- Wenig wissenschaftliche Evidenz. Bei DIC gut wirksam.
- AT Spiegel ist prognostischer Faktor
- aber keine Befundkosmetik



Plasma:


- Enthält alle Inhibitoren und Gerinnungsfaktoren
- Große Mengen notwendig für Gerinnungstherapie (20-40 ml/kg), Eiweiss- und Volumenbelastung

Gerinnungsaktivierung stoppen: antithrombotische Therapie:



Protein C Konzentrat:

- Aktiviertes Protein C (Xigris®) nicht mehr am Markt
- Protein C Zymogen (Ceprotin®) erhältlich, zugelassen für angeborenen Protein C Mangel; gute Daten bei Purpura Fulminans (off-label)



Rekomb. Thrombomodulin (Remodulin®):

- Nur in Japan erhältlich. Einige gute Publikationen bei DIC.

Gerinnung ausgleichen, Blutungen behandeln:

Thrombozytenkonzentrate:


- Nur bei ausgeprägter Blutungsneigung.
- Ziel: PLT > 30 G/L (wird meist nicht erreicht).
- Immunogene Wirkung

Fibrinogen-Konzentrate:

- 4 g bei Fibrinogen unter 1 g/L, bei Bedarf mehr

Plasma:

- Enthält alle Inhibitoren und Gerinnungsfaktoren
- Große Mengen notwendig für Gerinnungstherapie (20-40 ml/kg), Eiweiss- und Volumenbelastung



MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

Gerinnung ausgleichen, Blutungen behandeln:

Prothrombinkomplex-Konzentrate:

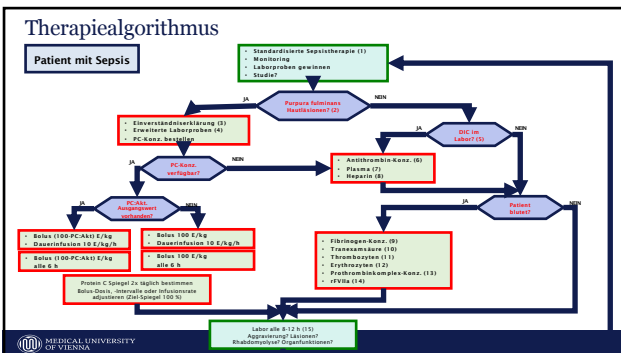
- Enthalten Faktoren VII, IX, X, II und wenig AT, Prot.C, Prot.S, Heparin
- Steuerung nach PTZ (1 E/kg erhöht PTZ um 1%)

Rekomb. aktivierter Faktor VII (Novoseven®):

- 90 mcg/kg (alle 2 h je nach Klinik), sehr gut blutstillend, event. thrombogen, teuer.



MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA



(1) Standardisierte Sepsistherapie:	Flüssigkeit, Antibiotika, Vasopressoren, etc. nach Guidelines Labor: Blutbild, Gerinnung (PTZ, APTT, TZ, Fibrinogen, D-Dimer, Antithrombin), Chemie, Mikrobiologie
(2) PF-tytische Hautläsionen:	irregulärer inflammierter Randsaum, zentrale Nekrosen (Bild); gesamten Patienten beurteilen - Scoresheet
(3) Einverständniserklärung:	für off-label Therapie mit Ceprolin®
(4) Erweiterte Laborproben:	Protein C Aktivität, PAI-Spiegel, Muskelenzyme, Forschung
(5) DIC:	ISTH-Score für overt und non-overt DIC verwenden. Kann bei Sepsis/Hämolyse/Leberversagen falsch sein. Verlauf beobachten!
(6) Antithrombin-Konzentrat:	50 U/kg (wenn Antithrombinspiegel deutlich niedriger als PTZ)
(7) Plasmininfusion:	20 ml/kg (Vorsicht bei Hypervolämie oder Hyperproteinämie)
(8) Heparin:	Standard-Heparin (200-1000 E/h Dauerinfusion, gesteuert nach APTT (60-80") oder TZ (40-60") oder niedermolekulares Heparin (z.B. Äquivalent zu 1-2 mg/kg Enoxaparin i.d. sc.), Anti-Xa-Talspiegel <0.4 U/ml, 2-4 g iv, Ziel: Fibrinogen >0.5 g/L (bei Blutungen auch höher)
(9) Fibrinogen-Konzentrat:	
(10) Tranexamsäure (Cyclokapron®):	3x tägl. 1 g iv. (NICHT bei DIC)
(11) Thrombozytenkonzentrat:	Ziel: Thrombozyten >30 G/L (bei Blutungen >50 G/L)
(12) Erythrozytenkonzentrate:	Ziel: Hb >7.0 g/dL
(13) Prothrombinkomplex-Konzentrate:	Ziel: PTZ >30% (bei Blutungen auch höher)
(14) rhFVIIa (Novoseven®):	90 µg/kg bei lebensbedrohlichen Blutungen
(15) Laborkontrollen:	Blutbild, Gerinnung (PTZ, APTT, TZ, Fibrinogen, D-Dimer, Antithrombin), Chemie, Muskelenzyme, Laktat - Verlauf beachten!



Zusammenfassung

- Die Koagulopathie bei kritisch Kranken ist immer nur ein Sekundärphänomen!
- Eine strukturierte Therapie der Grundkrankheit (z.B. Sepsistherapie) zur Wiederherstellung der Mikrozirkulation (Flüssigkeit, Antibiotika, Vasopressoren, Blutzuckereinstellung, Hydrocortison, etc.) hat Priorität vor einer Gerinnungstherapie
- Geringe wissenschaftliche Evidenz für Gerinnungstherapie bei Sepsis
- Daher keine generellen Anwendungsrichtlinien
- In bestimmten Subgruppen jedoch trotz nur geringen Evidenzgrades jedoch durchaus überlegenswert
- Beachtung von Dosierungsrichtlinien, Kontraindikationen und Nebenwirkungen





**Universitätsklinikum
Jena**
Zentrum für Klinische Studien

Registry Protocol

Sepsis-Associated Purpura Fulminans
International Registry - Europe



SAPFIRE
Sepsis-Associated Purpura Fulminans Registry

