



# Hämorrhagische Diathesen – Teil 2

## „Gerinnung praktisch“ an den Beispielen disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) und erworbene Hemmkörper-Hämophilie

36

Dr. med. Christina Kläffling<sup>1</sup>

Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Großmann<sup>2</sup>

Dr. med. Christof Geisen<sup>3</sup>

Priv.-Doz. Dr. med. Edelgard Lindhoff-Last<sup>1</sup>

Prof. Dr. med. Erhard Seifried<sup>2,3</sup>

Dr. med. Markus M. Müller<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Schwerpunkt Angiologie der Medizinischen Klinik III des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

<sup>2</sup> Hämophiliezentrum der Medizinischen Klinik III und des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

<sup>3</sup> Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH und Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

### Zusammenfassung

Während im ersten Teil dieser Übersicht (hämotherapie 9/2007; pp. 13-31) die Einteilung der Blutungsneigung in Thrombozytopenien bzw. Thrombozytopathien, Koagulopathien und Vasculopathien im Vordergrund stand, sollen in diesem zweiten Teil an den klinisch wichtigen Beispielen der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) und der erworbenen Hemmkörper-Hämophilie diagnostische und therapeutische Strategien im Umgang mit blutenden Patienten diskutiert werden.

Bei angeborenen hämorrhagischen Diathesen wie den Hämophilien A oder B ist anamnestisch meist die Blutungsneigung vorbekannt. Im Gegensatz hierzu werden bei den in dieser Übersicht diskutierten, erworbenen Formen häufig sowohl Patient und Angehörige, als auch medizinisches Personal von der Blutungsneigung überrascht, die mit einer bis dato leeren Eigen- und Familien-Anamnese hinsichtlich Hämorrhagien einhergeht. Es ist wichtig, schnell zur korrekten Diagnose zu kommen und eine zielgerichtete Behandlung einzuleiten, deren langfristiger Erfolg unter anderem auch von der Zeit bis zum Behandlungsbeginn abhängt.

Eine kontinuierliche klinische und labordiagnostische Überwachung der eingeleiteten Maßnahmen macht nicht nur eine an den einzelnen Patienten angepasste „Therapie nach Maß“ möglich, sondern bestätigt bei Erfolg der eingeleiteten Maßnahmen auch die zu Anfang korrekt getroffene Verdachtsdiagnose.

Zum Abschluss dieser Übersicht werden Literatur und Kontakte aufgeführt, die bei Interesse an den diskutierten Fragestellungen weiterführen.

### Summary

In the first part of this overview (hämotherapie 9/2007; pp. 13-31), we focused on the classification of bleeding disorders in thrombocytopenia/ impaired platelet function, coagulopathy and vasculopathy. This second part discusses diagnostic and therapeutic strategies for bleeding patients using the two clinically relevant examples for acquired bleeding disorders, disseminated intravascular coagulation (DIC) and acquired haemophilia with inhibitors.

While patients with hereditary bleeding disorders like haemophilia A or B usually have a history of bleeding episodes, patients, family members and medical staff are often caught off guard, when bleeding occurs due to acquired bleeding disorders, where personal and family history are both negative.

A quick initial tentative diagnosis and a rapid, purposeful start of therapeutic interventions are mandatory for a positive outcome. Successful treatment of these disorders is amongst others a matter of "time to treatment". Continuous clinical and laboratory monitoring not only offers the benefit of treatment tailored to the individual patient, but if successful, also corroborates the initial tentative diagnosis.

This second part of our overview also includes suggestions for further reading and information on how to contact scientific groups in the field of haemostasis.

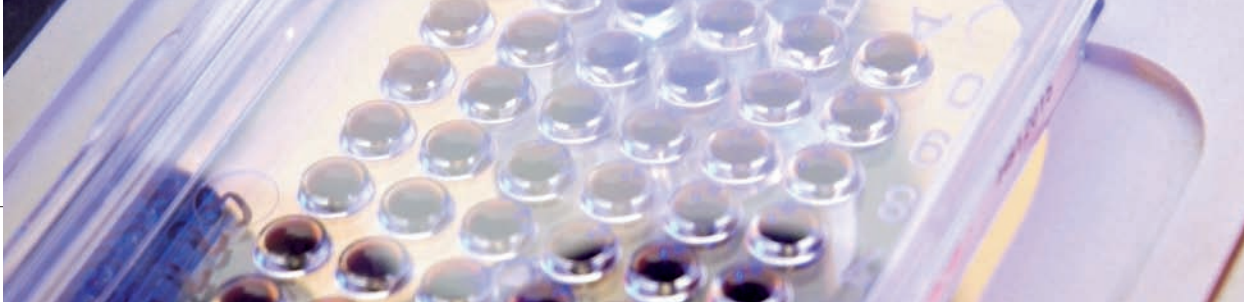
## Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

### Einleitung und Definitionen

Die disseminierte intravasale Gerinnung (englisch: disseminated intravascular coagulation – DIC) ist ein Syndrom, welches durch eine generalisierte Gerinnungsaktivierung im gesamten Gefäßsystem, insbesondere in der Mikrozirkulation, gekennzeichnet ist.

Eine solche systemische Gerinnungsaktivierung erfolgt durch verschiedene Auslöser, welche im Rahmen schwerer Krankheitszustände auftreten können, und bei etwa einem Prozent (27,28) aller hospitalisierten Schwerkranken vorkommt (siehe Tabelle 1).

Die generalisierte, akzelerierte Aktivierung des Hämostasesystems



resultiert in einer disseminierten Thrombingerierung und konsekutiven Fibrinbildung vor allem in den kleinen Gefäßen. Die thrombotische Verlegung der Mikrostrombahn wiederum bedingt eine Minderperfusion der Organe und kann zu diversen Organausfällen wie Schocklunge, Schockleber oder Schockniere, bis hin zum Multiorganversagen führen.

Gleichzeitig kann – entweder primär oder reaktiv in Folge der vorausgegangenen Gerinnungsaktivierung – eine Aktivierung des Fibrinolyse-systems mit systemischer Plasminämie erfolgen. Dadurch kommt es zum proteolytischen Abbau von Fibrin sowie der prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren und dem Auftreten von Fibrin- bzw. Fibrinogenspaltprodukten und Spaltprodukten von bereits quervernetztem Fibrin, u. a. so genannte D-Dimere, welche die Thrombozytenfunktion hemmen und die Fibrinpolymerisation behindern können.

Durch diese Vorgänge kann es im Verlauf der DIC zu schweren, zum Teil unstillbaren Blutungen kommen. Klinisch können deshalb gleichzeitig Mikrothrombosierung, (Makro-) Thromboembolien und schwere, diffuse Blutungen auftreten. Ein weiterer Teil der DIC-Fälle ist jedoch durch eine Hemmung der Fibrinolyse gekennzeichnet, so dass in diesen Fäl-

len nicht nur initial, sondern auf Dauer die Hyperkoagulabilität mit Thrombosierung bzw. Embolie vorherrscht.

Entsprechend ihrem zeitlichen, labordiagnostischen und klinischen Verlauf kann die DIC hilfsweise in verschiedene Formen eingeteilt werden. Man unterscheidet eine kompensierte von einer dekompensierten DIC sowie die akute, „overt“-Form von der chronischen bzw. „non-overt“-Form (14). Die beschriebene initiale Gerinnungsaktivierung, die im weiteren Verlauf auftretende Aktivierung oder Hemmung der Fibrinolyse sowie das terminal häufig vorliegende Multiorganversagen bzw. die diffusen Blutungen erlauben eine grobe klinische und labordiagnostische Einteilung der DIC in verschiedene Stadien (siehe auch Tabelle 5!).

Trotz der hohen interindividuellen Variabilität und der diversen Auslöser dieses komplexen Syndroms wurde versucht, eine Definition der DIC zu erstellen:

Die Konsensus-Konferenz des „Scientific Subcommittee (SSC) on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)“ veröffentlichte im Jahr 2001 die folgende Definition einer DIC (1):

**„DIC ist ein erworbenes Syndrom, charakterisiert durch eine intravaskuläre Gerinnungsaktivierung mit einem Verlust der Lokalisation, ausgelöst durch verschiedene Ursachen. Dieses Syndrom kann von der Mikro-zirkulation ausgehen und die Mikro-zirkulation schädigen, was bei ausreichendem Schweregrad zu Organdysfunktionen führen kann.“**

Diese vor allem pathophysiologisch ausgerichtete Definition kann im Hinblick auf Klinik und Diagnostik ergänzt werden. Nach (3) ist die DIC definiert als:

„eine systemische thrombohämorrhagische Störung in Verbindung mit gut definierten klinischen Situationen und labordiagnostischem Nachweis:

1. einer Aktivierung des Gerinnungssystems
2. einer Aktivierung bzw. einer Hemmung des Fibrinolyse-systems
3. eines Verbrauchs von Inhibitoren sowie
4. eines Endorgansschadens/-versagens.“



Tabelle 1

**Prädisponierende Erkrankungen für die Entwicklung einer DIC**

Erkrankungsgruppe	Beispiele einzelner Erkrankungen
<b>Schwere Infektionen/Sepsis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› <u>Bakteriell</u>: Gram-negative (Endotoxin) und Gram-positive (v. a. Mucopolysaccharide) Bakterien</li> <li>› <u>Viral</u>: z. B. virale hämorrhagische Fieber (Ebola, Dengue, etc.)</li> <li>› Weitere: Pilzinfektionen, Protozoen, etc.</li> </ul>
<b>Malignome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› <u>Hämatologische Systemerkrankungen</u>: Myelo-/lymphoproliferative Syndrome; (akute) Leukämien, z. B. Promyelozyten-Leukämie (AML-M3)</li> <li>› <u>Solide (metastasierende) Tumoren</u>: Lunge, Prostata, Pankreas, GI-Trakt, etc.</li> </ul>
<b>Geburtshilfliche Komplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Aborte</li> <li>› Fruchtwasserembolie</li> <li>› Vorzeitige Plazentalösung</li> <li>› Schwangerschaftsfettleber</li> <li>› (Prä-)Eklampsie, HELLP-Syndrom</li> </ul>
<b>schwere Traumata</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Verbrennung</li> <li>› Polytrauma; schweres Neurotrauma</li> <li>› Großflächige operative Eingriffe</li> <li>› Rhabdomyolyse</li> <li>› Fettembolie</li> </ul>
<b>Schock</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› <u>Hypovolämisch</u> (hämorrhagisch)</li> <li>› <u>Distributiv</u> (septisch, anaphylaktisch)</li> </ul>
<b>Immunologische Erkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Hämolysen</li> <li>› Transplantatabstoßung</li> <li>› Anaphylaxie, generalisierte Autoimmunerkrankungen</li> <li>› Hämolytische Transfusionsreaktion</li> </ul>
<b>Schwere Organ- oder Gewebeschäden</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Akute Pankreatitis</li> <li>› Akuter Leberzerfall</li> <li>› Schwere chronisch-entzündliche Erkrankungen</li> </ul>
<b>Gefäßabnormitäten oder -schäden</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Aortenaneurysma</li> <li>› Riesenhäangiome (Kasabach-Merritt-Syndrom)</li> <li>› Vaskulitis/Angiitis/Angiopathie</li> <li>› extrakorporale Zirkulation, Gefäßprothesen</li> <li>› Intraortale Ballon-assistierte Gegenpulsation</li> </ul>
<b>Vergiftungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Schlangenbiss</li> </ul>
<b>Weitere Erkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Lebertransplantation</li> <li>› Autotransfusion von Aszites</li> <li>› Nicht sachgerechter Einsatz aktivierter Gerinnungsfaktoren</li> <li>› SIRS („Systemic Inflammatory Response Syndrome“)</li> <li>› Massive (erworbene) Gerinnungsstörungen</li> <li>› Hitzschlag, aber auch schwere Hypothermie</li> </ul>

## Ursachen

Viele schwere Krankheitsbilder können einer DIC zugrunde liegen. Dennoch gibt es eine Reihe von Erkrankungsgruppen, wie z. B. Sepsis, Malignome, geburtshilfliche Komplikationen oder schwere Traumata, die häufiger als andere mit der Entwicklung einer DIC vergesellschaftet sind. Diese, für eine DIC prädisponierenden Krankheiten, sind in **Tabelle 1 (28)** aufgelistet. Zusätzlich sind dort zu den einzelnen Erkrankungen Beispiele aufgeführt, welche im klinischen Alltag von Bedeutung sind.

## Pathophysiologie

Bei der DIC als einem sekundär durch die oben genannten Grunderkrankungen ausgelösten Syndrom kann man nach Levi **(2)** zwei Hauptaktivierungswege unterscheiden:

**1.** Eine systemische Entzündungsreaktion, wie sie z. B. bei einer schweren Sepsis oder einem Polytrauma auftritt und über eine generalisierte Aktivierung des Zytokin- und Entzündungsmediatoren-Netzwerks letztlich zu einer Gerinnungsaktivierung führt sowie

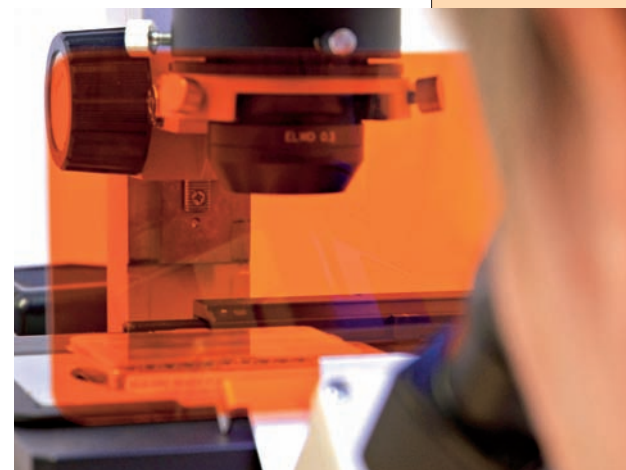
**2.** die Freisetzung gerinnungsaktivierender Substanzen in den Blutstrom, wie sie z. B. bei geburtshilflichen Komplikationen, Gefäßabnormitäten bzw. Gefäßschäden und zum Teil bei Malignomen und Traumata vor- kommt.

Die oben genannten Aktivierungswege führen zu einer über „Tissue Factor“ (= TF = Gewebefaktor)-medierten unkontrollierten, exzessiven Thrombinbildung, welche zu einer disseminierten Fibrinogenierung mit Ablagerung in den kleinen Gefäßen, intravaskulären (Mikro-)Thrombosierung der terminalen Gefäßbahnen, Depletion von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren und konsekutiver Blutungsneigung führen kann.

Diese überstarke Thrombinbildung über TF erfolgt entweder über eine vermehrte Expression von TF auf den Zelloberflächen von Makrophagen **(18,21)**, durch Freisetzung von Membranbestandteilen bei schweren Traumata bzw. physikochemischen Einwirkungen oder Tumorzellzerfall. Das daraus resultierende, generalisierte Vorliegen von TF in hohen Konzentrationen führt nicht nur via Gerinnungskaskade zur disseminierten Thrombin- und konsekutiven Fibrinbildung, sondern überspielt gleichzeitig die physiologischen Inhibitoren bzw. Antikoagulantien und

depletiert auf diese Weise diese wichtigen Gegenspieler der Gerinnung. Diese durch proinflammatorische Zytokine wie Interleukin 6 (IL 6), Interleukin 1 $\beta$  (IL 1 $\beta$ ) und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) ausgelöste Überexpression von TF ist aber nicht der einzige pathophysiologische Grund der disseminierten Gerinnungsaktivierung: Gleichzeitig wird – hauptsächlich durch TNF $\alpha$  vermittelt – die Gruppe der physiologischen Antikoagulantien gehemmt: Bei der DIC finden sich niedrige Antithrombinspiegel sowie ein verminderter Gehalt an Protein C in der Zirkulation. Niedrig gemessene Antithrombin (AT)- und Protein C-Spiegel sind mit einer erhöhten Mortalität beim individuellen Patienten vergesellschaftet (Übersicht bei **(2)**).

Neben den beschriebenen Ursachen einer gesteigerten Thrombin- und Fibrinbildung kann es, bedingt durch einen erhöhten Spiegel des





Plasminogen-Aktivator-Inhibitors Typ 1 (PAI 1), zu einer generalisierten Fibrinolysehemmung und zu einer gestörten Fibrin clearance in der Mikrozirkulation kommen. Aber auch die primäre oder sekundäre (= im Gefolge der Fibrinbildung) Hyperfibrinolyse kann im Rahmen der DIC auftreten: Die systemische Plasminämie führt zum **Abbau von Fibrin und diversen Gerinnungsfaktoren sowie zum Auftreten von Fibrin-Spaltprodukten**. Fibrin-Spaltprodukte können wiederum, wie oben beschrieben, die normale Fibrin-Polymerisation stören und somit zur disseminierten Blutungsneigung beitragen.

Die komplexe Pathophysiologie der DIC wurde in den letzten Jahren weiter aufgeklärt (Übersichten bei **(2–9 und 11,16,18,21,23,28)**).

### Klinik

Komplex wie die unterschiedlichen, für eine DIC prädisponierenden Erkrankungen, stellt sich bei manifes-

ter DIC auch das klinische Bild dar, welches durch das gleichzeitige Vorhandensein einer thrombophilen und einer hämorrhagischen Diathese gekennzeichnet sein kann.

Das klinische Bild der DIC im späten Stadium wird häufig durch die hämorrhagische Diathese dominiert, obgleich die Hyperkoagulabilität mit (Mikro-)Thrombosierung und Embolie durch das dadurch bedingte, drohende (Multi-)Organversagen oft vital gefährdend und prognostisch von größerer Bedeutung ist.

Die Ausprägung einer DIC und die zeitliche Abfolge der verschiedenen Stadien beim individuellen Patienten können stark divergieren. So steht dem eindrucksvollen Bild der akuten dekompenzierten DIC mit disseminierter Blutung, mikroangiopathischer hämolytischer Anämie, ischämischen Endorganschädigungen bis hin zum manifesten Schock das klinisch weit unauffälligere Bild der kompensierten, chronischen DIC entgegen.

Die chronische DIC kann auch nur einzelne der in **Tabelle 2** aufge-

Tabelle 2

### Klinische Manifestationen und Komplikationen der DIC

<b>Haut- und Schleimhautblutungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Petechien</li> <li>› Ekchymosen</li> <li>› Ausgedehnte Hämatome</li> <li>› Purpura</li> <li>› Blutungen aus: Wunden, Drainagen, Kathetereintrittsstellen, etc.</li> </ul>
<b>Haut- und Organnekrosen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Kleinste bis ausgedehnte Haut- und Schleimhaut-Nekrosen</li> <li>› Knochennekrosen</li> <li>› Knochenmark-Läsionen</li> </ul>
<b>Organschädigung bis Organversagen durch (Mikro-)Thromboembolien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Schocklunge (ARDS)</li> <li>› Nierenversagen</li> <li>› Leberausfall</li> <li>› Paralytischer Ileus</li> <li>› Zerebrale Symptomatik: von Somnolenz bis zu ausgedehnten fokalen Symptomen, zerebraler Insult, Krämpfe</li> <li>› Thromboembolien · arteriell · venös · zerebral</li> </ul>
<b>Hämolyisen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Sekundäres Nierenversagen</li> </ul>



## Differentialdiagnostische Überlegungen zur DIC

<b>Primäre Leberfunktionsstörung?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Leberzirrhose</li> <li>› Tumordinfiltration</li> <li>› Akute Hepatitis</li> <li>› Stauungsleber</li> </ul>
<b>Medikamente?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Asparaginase; weitere Chemotherapeutika/Zytostatika</li> <li>› Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II)</li> <li>› (aktivierte) Prothrombinkomplex-Konzentrate</li> <li>› Fibrinolysebehandlung</li> <li>› Antikoagulantienbehandlung</li> </ul>
<b>Primäre Gerinnungsstörung?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Primäre Hyperfibrinolyse</li> <li>› Hereditäre Thrombophilie: z. B. <ul style="list-style-type: none"> <li>· Antithrombin-Mangel</li> <li>· Protein C-/Protein S-Mangel</li> </ul> </li> <li>› Akute Thrombosen und massive Embolien</li> </ul>
<b>Andere Erkrankungen?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Schwere Nierenerkrankungen</li> <li>› Mikroangiopathische hämolytische Anämie (Quick + PTT normal!) <ul style="list-style-type: none"> <li>· Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS)</li> <li>· Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura (TTP)</li> <li>· HELLP-Syndrom</li> </ul> </li> </ul>

fürten, klinischen Manifestationen, wie beispielsweise arterielle oder venöse thromboembolische Komplikationen oder kleinere Schleimhaut- bzw. petechiale Blutungen, aufweisen, welche in unterschiedlichen Schweregraden auftreten können. Es ist daher wichtig, die Auslösemechanismen einer DIC und die zur DIC prädisponierenden Erkrankungen zu kennen, vor allem, um möglichst frühzeitig eine Verdachtsdiag-

nose stellen zu können und auch milde Verlaufsformen zu entdecken (14).

Zusätzlich müssen die in **Tabelle 3** aufgelisteten differentialdiagnostischen Überlegungen berücksichtigt werden. Dabei ist zu beachten, dass die dort aufgeführten Erkrankungen und Medikamente einerseits das klinische bzw. labordiagnostische Bild einer DIC vortäuschen, andererseits

<  
**Tabelle 3**

aber unter Umständen auch zum Ausgangspunkt einer DIC werden können.

### Diagnostik und Verlaufskontrolle

Zeitlich variabel und komplex wie die klinischen Manifestationsformen der DIC sind auch die Laborparameter in den unterschiedlichen Stadien. Von klinischer Bedeutung ist, dass es keinen **einzelnen** Routine-Labor-Parameter gibt, der mit ausreichend hoher Sensitivität und Spezifität die sichere Diagnose einer DIC gestattet.

**Die Diagnose einer DIC gründet sich daher auf die Anamnese, die Grunderkrankung und mögliche Auslöser, die klinische Symptomatik sowie auf hämostaseologische, hämatologische und klinisch-chemische Laborbefunde, vor allem im zeitlichen Verlauf.**

**Tabelle 4** stellt einen diagnostischen Stufenplan vor, mit dessen Hilfe sowohl Diagnose als auch Verlaufskontrolle einer DIC ermöglicht werden.



Tabelle 4

### Diagnostischer Stufenplan zur DIC

<b>Basisdiagnostik</b>	<p>› <b>Anamnese und klinische Untersuchung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Haut und Schleimhäute!</li> <li>· neurologische Basisdiagnostik</li> <li>· kontinuierliche Kreislaufüberwachung</li> <li>· Bilanzierung</li> </ul>
	<p>› <b>Prädisponierende Grundkrankheit</b> soweit möglich diagnostisch abklären!</p>
	<p>› <b>Globale Gerinnungsanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick</li> <li>· aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)</li> <li>· Thrombinzeit (TZ)</li> <li>· Fibrinogen (Fbg)</li> </ul>
	<p>› <b>D-Dimere</b> oder Fibrinospaltprodukte (F(b)DP) › <b>Antithrombin (AT)</b></p>
	<p>› <b>Zellzählung im peripheren Blut</b> <b>inkl. Differentialblutbild:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Thrombozytenzahl (Thrombozytenmorphologie)</li> <li>· Erythrozytenzahl (Fragmentozyten, Erythrozytenmorphologie, Retikulozyten, rote Vorstufen)</li> <li>· periphere Leukozytenzahl (Linksverschiebung)</li> </ul>
	<p>› <b>Klinisch-chemische Laborbefunde:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Blutgasanalyse</li> <li>· Haptoglobin</li> <li>· LDH</li> <li>· Leber- und Nierenfunktionsparameter</li> </ul>
<b>Basisdiagnostik in engen zeitlichen Abständen wiederholen!</b>	
Spezielle, ergänzende Diagnostik (fakultativ)	<p>› Aktivierungsmarker der Gerinnung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT) oder Prothrombin-Fragmente (F1+2) oder Fibrinmonomere (FM) oder Fibrinopeptid A (FPA)</li> </ul> <hr/> <p>› Zusätzliche Aktivierungsmarker der Fibrinolyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Fibrinogenspaltprodukte (FgDP) oder Plasminogen oder <math>\alpha_2</math>-Antiplasmin oder Plasmin-Antiplasmin-Komplexe (PAP)</li> </ul>

Die in **Tabelle 1** aufgeführten, prädisponierenden Erkrankungen für die Entwicklung einer DIC müssen anamnestisch und – soweit möglich – durch klinische und apparative Untersuchungen abgeklärt werden. Wichtig ist dabei, sich die in **Tabelle 2** aufgeführten klinischen Manifestationen und speziellen die Komplikation einer DIC vor Augen zu führen und bei der klinischen und apparativen Untersuchung des Patienten besonderes Augenmerk auf diese zu richten. Ergeben sich Hinweise auf Organschädigungen bzw. Organversagen, so sind die entsprechenden Organsysteme näher zu untersuchen. Eine exakte schriftliche Dokumentation des zeitlichen Verlaufs der pathologischen Befunde ist unabdingbar, da der phasenhafte Verlauf einer DIC zu schnellen Veränderungen des klinischen Bildes sowie der Laborbefunde führen und die zeitliche Zuordnung klinischer Symptome zu labordiagnostischen Ergebnissen die Verlaufskontrolle sowie die individuelle therapeutische Strategie erleichtern können.

**Abbildung 1** stellt den phasenhaften Verlauf einer DIC schematisch dar, wobei bei fulminanten Verlaufsformen die Prozesse so schnell ablaufen können, dass bei Diagnosestellung der DIC bereits das Endstadium erreicht sein kann.



Wie aus den **Tabellen 4 und 5** hervorgeht, sind für die Basisdiagnostik der DIC wenige, in fast allen Kliniklaboratorien rund um die Uhr verfügbare Labortests einsetzbar. Unverzichtbar sind dabei:

- Die Zellzählung im peripheren Blut inklusive Differentialblutbild und die

- Globaltests der Gerinnung sowie die Bestimmung von Antithrombin und D-Dimeren oder Fibrin(ogen)spaltprodukten (FDP).

Spezifische molekulare Marker einer Gerinnungs- bzw. Fibrinolyse-Aktivierung sind fakultative, die Basisdiagnostik ergänzende Parameter. In den meisten Fällen reagieren

sie schneller und sensibler auf die Gerinnungsveränderungen bei einer DIC als die Parameter der Basisdiagnostik. Da sie allerdings in den meisten Labors nicht permanent mit ausreichender Schnelligkeit bestimmt werden können, stehen sie für die klinische Routine in der Regel nicht zur Verfügung.

Tabelle 5

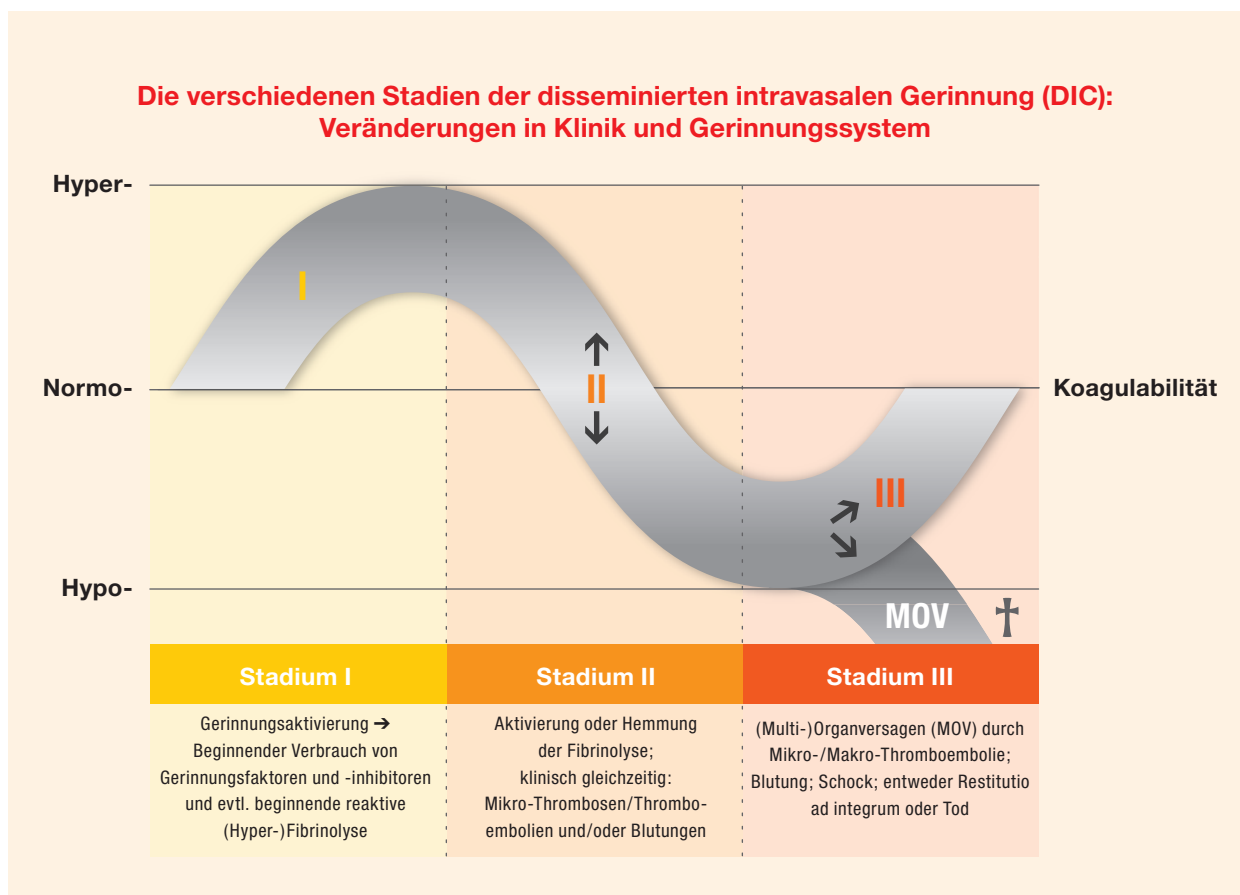
Klinischer und labordiagnostischer Verlauf der DIC			
Stadium	I	II	III
<b>Klinik:</b>	Oft gering bis keine, beginnende periphere Durchblutungsstörungen durch systemische Gerinnungsaktivierung und Fibrinbildung	Mikro-/Makrothrombosierungen, beginnender Organausfall, Blutungen	(Multi-)Organversagen, massive Blutungen, Schock
<b>Laboregebnisse</b>			
„Quick“-Wert (TPZ in %)	↔↔	↓	↓↓
aPTT	↔↔-↓	↑	↑↑
TZ	↔↔	↑	↑↑
Fibrinogen	↔↔-↑	↓	↓↓
Antithrombin	↔↔-↓	↓↓	↓↓↓
D-Dimere	(↔↔-↑)	↑↑	↑↑↑
Thrombozyten	↔↔-↓	↓↓	↓↓↓
<b>fakultativ</b>			
TAT	↑	↑↑	↑↑↑
F1+2	↑	↑↑	↑↑↑
FM	↑	↑↑	↑↑↑
FgDP	↔↔	↑↑	↑↑↑
Protein C	↔↔	↓	↓↓
Erythrozyten-Morphologie	normal	normal	evtl. Schistozyten/ Fragmentozyten

TPZ = Thromboplastinzeit; aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; TZ = Thrombinzeit; TAT = Thrombin-Antithrombin-Komplexe; F1+2 = Prothrombinfragmente 1+2; FM = Fibrinmonomere; FgDP = Fibrinogen-Spaltprodukte  
 ↔ = unverändert; ↔-↑ = unverändert bis (leicht) erhöht; ↑ = erhöht; ↑↑ = deutlich erhöht; ↑↑↑ = sehr stark erhöht; ↔-↓ = unverändert bis (leicht) erniedrigt; ↓ = erniedrigt; ↓↓ = deutlich erniedrigt; ↓↓↓ = sehr stark erniedrigt





Abbildung 1



Spezielle Marker einer Aktivierung des Gerinnungssystems sind Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT), Prothrombinfragmente (F1+2), Fibrinmonomere (FM) sowie Fibrinopeptid A (FPA). Eine Aktivierung der Fibrinolyse lässt sich durch Bestimmung der Plasmin-Antiplasmin-Komplexe (PAP), der Plasminogen- und  $\alpha_2$ -Antiplasmin-Aktivität sowie der Fibrinogenspaltprodukte (FgDP) näher charakterisieren (16).

Die Bestimmung von LDH und Haptoglobin ist insbesondere dann angezeigt, wenn durch periphere

Fibrinablagerungen eine Hämolyse auftritt und diese im Verlauf bewertet werden soll. Eine Blutgasanalyse gehört zur Basisdiagnostik. Bei Entwicklung einer Lungenfunktionsstörung im Verlauf einer DIC sollte diese Untersuchung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.

#### DIC-Score

Das wissenschaftliche Subkomitee (SSC) der internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH) hat einen für den klinischen

Alltag sehr praktikablen diagnostischen Algorithmus zur DIC-Diagnostik entwickelt. Die deutsche Übersetzung des Diagnose-Algorithmus für die akute, dekompensierte, „overt“ DIC findet sich in **Abbildung 2** (modifiziert nach (1)). Dieser DIC-Score besitzt eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 97% für die Diagnose einer DIC (2). Bei Patienten mit Sepsis und DIC wurde gezeigt, dass dieser Score einen starken, unabhängigen Prädiktor für einen tödlichen Ausgang darstellt. Schwerkranke Patienten mit Sepsis, die nach den Kriterien dieses



Scores eine DIC aufwiesen, zeigten eine Mortalitätsrate von 43 % im Vergleich zu einer Mortalität von 27 % bei Patienten ohne DIC. Verglichen mit dem APACHE-Score („Acute Physiology And Chronic Health Evaluation“) weist der beschriebene DIC-Score einen höheren prädiktiven Wert für die Mortalität bei Sepsis und DIC auf.

### Therapie

Betrachtet man die bisher gemachten Aussagen zu Definition, Auslösern, Pathophysiologie, klinischem Bild und Diagnostik, so ergeben sich grundlegende Regeln zum therapeutischen Management der DIC. Es liegen jedoch nur wenige randomisierte und placebokontrollierte

Studien zur Therapie vor, so dass Evidenz-basierte Therapieempfehlungen im Sinne eines wissenschaftlichen Standards nicht gegeben werden können. Als Grundkonsens über die Vorgehensweise bei der Therapie der DIC lässt sich jedoch Folgendes zusammenfassen:

Abbildung 2

## Scientific and Standardization Committee (SSC) der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Ein Score zur Diagnostik der DIC (modifiziert nach (1))

### Akute (dekompensierte), „overt“ DIC:

1. **Risikobewertung:** Hat der Patient eine zugrundeliegende Erkrankung, welche bekanntermaßen mit einer DIC assoziiert sein kann (siehe auch **Tabelle 1!**)?  
 falls JA → Weiter im Algorithmus!  
 falls NEIN → Bitte diesen Algorithmus nicht weiter benutzen!
2. **Globale Gerinnungstests anordnen:** Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit (*entspricht „Quick“ (%)*, ausgedrückt als *Gerinnungszeit in sec.*), Fibrinogen, lösliche Fibrin-Monomere oder Fibrinspaltprodukte
3. **Bewertung der globalen Gerinnungstests:**

<b>Thrombozytenzahl</b>	(> 100 G/L = 0; < 100 G/L = 1; < 50 G/L = 2)	
<b>„Fibrin-Marker“ erhöht</b>	(lösliche Fibrinmonomere bzw. Fibrinspaltprodukte erhöht?: nein = 0; moderat erhöht = 2; stark erhöht = 3)	
<b>Verlängerte Prothrombinzeit</b>	(< 3 sec = 0; 6 sec < x > 3 sec = 1; > 6 sec = 2)	
<b>Fibrinogenspiegel</b>	(> 1,0 g/l = 0; < 1,0 g/l = 1)	
4. **Werte addieren:** → **SCORE:**

Falls Score ≥ 5 → kompatibel mit „overt“ DIC → Scoring täglich wiederholen!  
 Falls Score < 5 → verdächtig für „non-overt“ DIC (aber NICHT bestätigend!!) → Scoring in den folgenden 1 – 2 Tagen wiederholen!



### Behandlungsstrategie

#### der DIC:

- › **Höchste Priorität besitzt die Behandlung der Grundkrankheit!**
- › **Behandlung der (initialen) Hyperkoagulabilität**
- › **Unterbrechung der Umsatzsteigerung von Gerinnungs- und Fibrinolyse-Faktoren und deren Inhibitoren**
- › **Vermeidung der Mikro- bzw. Makro- Thrombosierung und -Embolie**
- › **Wiederherstellung bzw. Erhalt der (Mikro-)Zirkulation**
- › **Vermeidung bzw. Therapie der hämorrhagischen Diathese**

Lässt sich die zur DIC prädisponierende Grundkrankheit kausal behandeln, wie dies z. B. bei einigen geburtshilflichen Komplikationen der Fall ist, so kann die oben beschriebene pathophysiologische Kette der Ereignisse durchbrochen werden. Allerdings gelingt es bei vielen der in **Tabelle 1** aufgeführten prädisponierenden Erkrankungen nicht, diese

sofort kausal zu behandeln. Dann ist die supportive Therapie bei den beiden entsprechenden Patienten von großer Bedeutung. Die supportive antithrombotische und antihämorrhagische Therapie wie unten skiz-

ziert, bleibt jedoch letztlich erfolglos, gelingt die Beherrschung der Grundkrankheit nicht.

Beim therapeutischen Management der DIC-Patienten kann man folgende Medikamentengruppen unterscheiden:

- › **Substitutionstherapie mit gefrorenem Frischplasma (FFP), Gerinnungsfaktorenkonzent-**

Tabelle 6

### Stadienadaptierte Therapie der DIC

Stadium	I	II	III
Behandlung der Grundkrankheit	+	+	+
Heparin	(+)	?	-
Antithrombin-Konz.	(+)	?	+
GFP	-	+	+
Thrombozyten-Konz.	?	?	+
Erythrozyten-Konz.	?	?	+
Aktiviertes Protein C	Nur bei Erwachsenen mit schwerer Sepsis und multiplem Organversagen!		
PPSB	-	-	(+) <sup>1</sup>
Fibrinogen	-	-	(+) <sup>1</sup>
F XIII	-	-	(+)
Antifibrinolytika	-	-	(+) <sup>2</sup>
Rekombinantes Thrombomodulin	Nicht außerhalb von Studien! Bisher keine gesicherte Indikation!		
rTFPI	Nicht außerhalb von Studien! Bisher keine gesicherte Indikation!		

GFP = gefrorenes Frischplasma (=FFP); PPSB = Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X als Konzentrat; rTFPI = rekombinanter Tissue Factor Pathway Inhibitor

+ = Einsatz sinnvoll; (+) = Einsatz fraglich, kann jedoch im Einzelfall sinnvoll sein; ? = in Abhängigkeit von individueller Situation und Laborergebnissen; - = kein sinnvoller Einsatz

<sup>1</sup> nur nach vorhergehender Normalisierung des Antithrombin-Spiegels!

<sup>2</sup> als ultima ratio bei unbehandelbaren Blutungen und nachgewiesener Hyperfibrinolyse!

Tabelle 7

## Dosierungen der Therapeutika bei DIC

**MERKE:**

- > Wichtigste Voraussetzung ist die Behandlung der Grundkrankheit!
- > Dosierungen nach Klinik des Patienten und Ergebnissen der Laboruntersuchungen (vor und nach Applikation) adaptieren!
- > Gerinnungsfaktoren-Konzentrate nur nach vorheriger Anhebung des Antithrombin-Spiegels (AT > 70 %)!> Dosierungen sind, falls nicht anders angegeben, nur für Erwachsene und nur als Faustregel gültig!

Präparat	Dosierung und Hinweise
<b>Heparin</b>	Kein Heparin beim blutenden Patienten! CAVE: gleichzeitige Substitution von AT erhöht das Blutungsrisiko; bei AT-Substitution evtl. vorher Heparin absetzen! Stadium I (Hyperkoagulabilität): unter Gerinnungsüberwachung: 50 – 200 IE/kg KG/24h Manifeste TVT/PE: Vollheparinisierung erwägen!
<b>Gefrorenes Frischplasma (GFP) (10)</b>	4 – 10 Einheiten/24h in Einzeldosen von mind. 800 ml unter Gerinnungsüberwachung (Ziel: AT > 70 %; Quick > 30 %)
<b>Antithrombin</b>	2.000 IE als i. v.-Bolus → 2.000 – 4.000 IE i. v./24h unter Gerinnungsüberwachung (Ziel: AT > 70 %)
<b>Thrombozyten</b>	1 therapeutische Einheit/24h (= 4 – 6 Einzel- oder 1 Pool-Random-TK bzw. 1 Apherese-TK); Ziel: Thrombozyten > 10 – 20 G/l; je nach Grunderkrankung und Verlauf auch höher!
<b>Erythrozyten</b>	Nach Indikation (Hb + Klinik!): ≥ 2 EK
<b>PPSB</b>	CAVE! Antithrombin-Spiegel muß vor Applikation normalisiert sein (AT > 70 %)! 2.000 – 4.000 IE/24h; Ziel: Quick > 30%
<b>Fibrinogen</b>	2 – 4 Gramm i. v. (Ziel: Fibrinogen > 50 mg/dl)
<b>F XIII</b>	20 – 40 IE/kg KG/24h i. v. (Ziel: F XIII > 30 %; CAVE: F XIII wird durch die Globaltests der Gerinnung nicht erfasst!)
<b>Aktiviertes Protein C</b>	Nur bei Erwachsenen mit schwerer Sepsis und Multiorganversagen: 24µg/kg KG/h über 96h
<b>Aprotinin</b>	Nur bei ausgeprägter Hyperfibrinolyse bzw. unstillbaren, lebensbedrohlichen Blutungen (als „ultima ratio“): 500.000 IE initialer Bolus i. v. (über 5 – 10 min.) → 50 – 100.000 IE/h i. v.

TVT = tiefe Beinvenenthrombose; PE = Pulmonalarterienembolie; → = ... gefolgt von ...; IE = internationale Einheiten; TK = Thrombozytenkonzentrat; EK = Erythrozytenkonzentrat

**traten, Thrombozyten- (TK) und Erythrozyten- Konzentraten (EK).**

- > **Behandlung mit Antikoagulantien und physiologischen Gerinnungsinhibitoren-Konzentraten**
- > **(Behandlung mit Antifibrinolytika als „ultima ratio“ bei unstillbaren, diffusen, lebens-**

**bedrohlichen Blutungen sowie bei (primärer) Hyperfibrinolyse).**

Aus den im Abschnitt „Diagnostik“ diskutierten Zusammenhängen ergibt sich, dass auch die Therapie der DIC stadienadaptiert sein muss.

Die stadienadaptierte Therapie der DIC ist in **Tabelle 6** aufgeführt,

Faustregeln zur Dosierung der genannten Medikamente für erwachsene DIC-Patienten finden sich in **Tabelle 7.**

Die Anwendung von hochdosiertem Antithrombin führt bei Patienten mit Sepsis zu einer Senkung der 28- und 90-Tage-Mortalität. Dies ist allerdings nur der Fall, wenn Anti-



thrombin nicht in Kombination mit Heparin verabreicht wird, da die Kombination von Antithrombin und Heparin mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht (37).

Der Einsatz von aktiviertem Protein C (rekombinant: Drotrecogin alpha) bei erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis und Multiorganversagen zusätzlich zur Standardtherapie, möglichst innerhalb von 24 h nach dem ersten Organversagen, hat sich in klinischen Studien bewährt.

Übersichten zur Therapie der DIC bzw. weiterführende Literatur: siehe (2,5–7,12,13,15,17,19,21–24,27,28).

## Erworbene Hemmkörper-Hämophilie

### Der klinische Fall

Aufgrund einer unstillbaren Blutung im Bereich des Halses nach Anlage eines zentralen Venenkatheters übernahmen wir einen 78-jährigen Patienten aus einem auswärtigen Krankenhaus. Zuvor wurde der Patient wegen einer Pneumonie für

sieben Tage mit einem Cephalosporin intravenös behandelt. Weiterhin bestanden seit zwei Wochen Spontanhämatome an beiden Oberschenkeln sowie eine hypochrome Anämie, weshalb zusätzlich die Transfusion von sechs Erythrozytenkonzentraten (EK) erfolgte. Die vegetative Anamnese ergab seit etwa zwei Monaten eine Leistungsminderung, Nachtschweiß sowie eine Gewichtsabnahme von drei Kilogramm. Es ergab sich kein Hinweis auf eine hämorrhagische Diathese in der Vorgeschichte. Auffällig in der körperlichen Untersuchung waren ein blasses Hautkolorit, multiple großflächige Hämatome der Extremitäten, eine Sickerblutung im Bereich der Punktionsstelle rechts cervical sowie ein inspiratorischer Stridor. Das Aufnahmelabor zeigte eine hypochrome Anämie (Hb: 6,7 g/dl) bei normaler Thrombozytenzahl von 263/nl, diskret erhöhte Entzündungsparameter (CRP: 4,30 mg/dl, Leukozytenzahl: 10,88/nl) sowie eine erhöhte LDH von 372 U/l.

Auffällig in der initialen Gerinnungsanalyse war eine isoliert verlängerte aPTT mit 106 sec. sowie erhöhte D-Dimere (4,36mg/l).

### Globalparameter der

#### Gerinnung bei Aufnahme:

Quick:	80 %
aPTT:	106 sec.
Fibrinogen:	441 mg/dl
D-Dimere:	4,36 mg/l
Antithrombin-Aktivität:	80%

Die Spezial-Gerinnungsdiagnostik ergab eine Faktor VIII-Aktivität von 0,6% sowie einen Faktor VIII-Hemmkörper-Titer von 53,7 Bethesda-Einheiten und eine normale Thrombozytenfunktion. Es fand sich kein Hinweis auf Lupusantikoagulantien.

In Zusammenschau mit den klinischen Befunden wurde die Diagnose eines erworbenen Hemmkörpers gegen den endogenen Faktor VIII gestellt.

Zur Primärversorgung erfolgte die Transfusion von 4 EK, eine immunsuppressive Therapie mit i.v. Prednison (2mg/kg/KG/d) sowie eine symptomatische Therapie mit rekombinantem Faktor VIIa (150µg/kg/KG alle 2 h – 3 h).

Aufgrund des zunehmenden Stridors bei unstillbarer Blutung in die Halsweichteile mit Larynx-Kompression wurde der Patient auf die Intensivstation verlegt und tracheotomiert. Zur Suppression/Eradikation des Autoantikörpers begannen wir eine tägliche Immunadsorption an

IgA-Sepharose-Säulen mit jeweils nachfolgender Substitution von i.v. Immunglobulinen (2g/kg KG). Weiterhin Substitution von EK, TK und GFP nach Laborwerten und Klinik. Die weitere laboranalytische sowie bildgebende Diagnostik mittels CT-Thorax und Sonographie des Abdomens ergab keinen Hinweis auf eine Neoplasie. Trotz der genannten Therapiemaßnahmen verstarb der Patient im weiteren Verlauf im hämorrhagischen Schock.

## Hintergrund

Die häufigsten Autoantikörper, die durch Hemmung der Gerinnungsfaktorenaktivität klinisch zu einer Blutungsneigung führen, sind gegen den endogenen Faktor VIII gerichtet (**29, 30,31**). Die Prävalenz beträgt etwa 1:1 Million/Jahr (**31,32**) und ist mit einer hohen Mortalitätsrate zwischen 6 und 20% vergesellschaftet (**31**). In etwa der Hälfte der Fälle besteht eine Assoziation mit Neoplasien (**33**), Autoimmunerkrankungen (**34**) oder Schwangerschaften. Auch bestimmte Medikamente wie Antibiotika oder Antikonvulsiva (**31**) können eine solche Erkrankung triggern.

Die Altersverteilung ist biphasisch mit einem ersten Gipfel in der zweiten bis dritten Lebensdekade. Die Letalität bei jungen Schwangeren

mit erworbener Hemmkörperhämophilie wird mit bis zu 6% angegeben (**31**). Der zweite Gipfel liegt zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. Hier findet man häufiger Assoziationen mit Neoplasien.

Das klinische Erscheinungsbild umfasst akut einsetzende, spontane schwere Blutungen, großflächige Hämatome, Ecchymosen, intramuskuläre Blutungen bzw. unstillbare Blutungen nach Eingriffen (**30,35**). Bei diesen Patienten findet sich typischerweise keine hämorrhagische Diathese in der Vorgeschichte.

Bei der häufigsten Form findet man eine verlängerte aPTT bei normalem Quickwert und regelrechter Plättchenfunktion. Die Faktor VIII-Aktivität ist vermindert bei positivem Hemmkörper-Nachweis im Bethesda-Assay.

Therapeutisch werden zwei Ziele verfolgt: Zum einen die symptomatische Therapie mit Kontrolle der akuten oder chronischen Blutung. Hierbei kommen neben der Transfusion von Blut und Plasmaprodukten auch rekombinanter humaner Faktor VIIa bzw. aktivierte Prothrombin-Komplektkonzentrate zum Einsatz (**36**).

Zum anderen die Kausaltherapie mit Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung sowie der Suppression bzw. Eradikation des Autoantikör-

pers mit Hilfe von Immunsuppressiva (Corticosteroide, Cyclophosphamid, Rituximab) und/oder Immunsorption. Zu diesen Therapieoptionen bestehen in der Literatur nur Fallberichte. In einer Metaanalyse, die 249 Patienten umfasste, zeigte eine Monotherapie mit Prednisolon eine 30%ige Rate von Komplettremissionen (KR), wohingegen unter der Kombination aus Cyclophosphamid und Prednisolon Remissionsraten von 60% – 100% beschrieben wurden.

Prognostische Faktoren für das Überleben sind Alter, komplette Remission sowie die Grunderkrankung. Die Dauer bis zur kompletten Remission wird mit Monaten bis Jahren angegeben (**31**).

**Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk.de/blutspende](http://www.drk.de/blutspende)**

### Weiterführende Literatur

1. Pötzsch B, Madlener K: *Gerinnungskonsil*. Thieme-Verlag Stuttgart-New York 2002 (ISBN: 3-13-135331-7)
2. Barthels M, von Depka M: *Das Gerinnungskompendium*. Thieme-Verlag Stuttgart-New York 2003 (ISBN: 3-13-131751-5)
3. Bruhn HD, Schambeck CM, Hach-Wunderle V: *Hämostaseologie für die Praxis*. Schattauer-Verlag 2007 (ISBN 978-3-7945-2392-4)
4. Hellstern P, Seyfert UT: *Rationelle Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten (Hämotherapie)*. UNI-MED-Verlag Bremen 2005 (ISBN: 3-89599-848-6)

### Weiterführende Links

Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH): [www.gth-online.org](http://www.gth-online.org)  
International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): [www.med.unc.edu/isth](http://www.med.unc.edu/isth)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO): [www.dgho.de](http://www.dgho.de)