



Speciális helyzetek III.

Szepszis, DIC



Smudla Anikó, Fazakas János

Semmelweis Egyetem

Transzplantációs és Sebészeti Klinika



Hemostasis és inflammáció → ősi kapcsolat

Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response

Crit Care Med 2000; 28:S77–S80.

Steven M. Opal, MD

Activation of the coagulation system frequently accompanies systemic inflammatory states and is an almost invariable consequence of septic shock. The simultaneous activation of the innate immune response and the coagulation system after injury is a phylogenetically ancient, adaptive response that can be traced back to the early stages of eukaryotic evolution. Most invertebrate species lack differentiated phagocytic cells and platelets. They possess a common cellular and humoral pathway of inflammation and clotting after a breach in their internal milieu by either trauma or infection. The close linkage between clotting and inflammation has been preserved throughout vertebrate evolution and is readily demonstrable in human physiologic responses to a variety of potentially injurious stimuli.

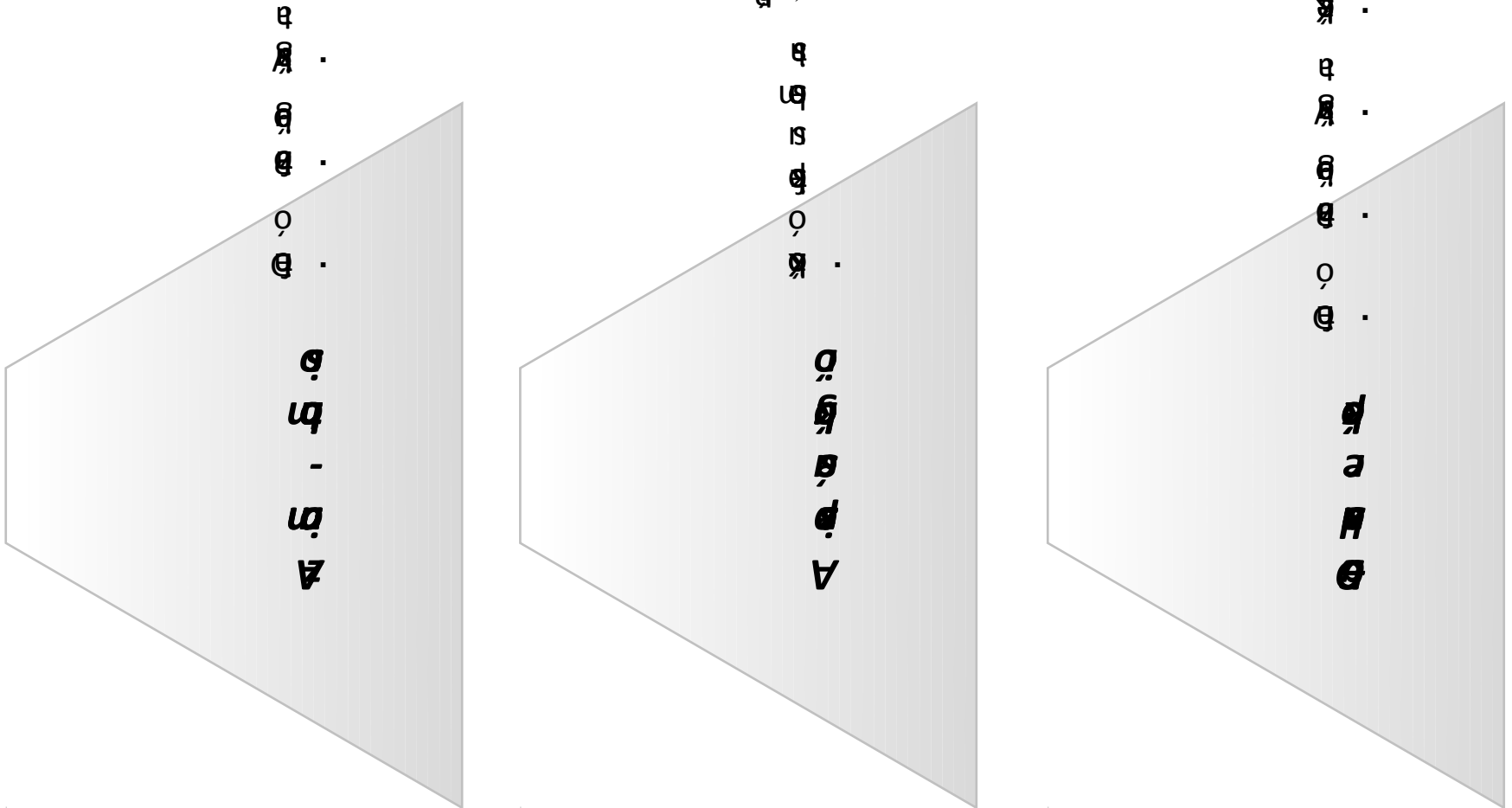


Limulus polyphemus

legrégebbi maradványok 20 millió évesek!

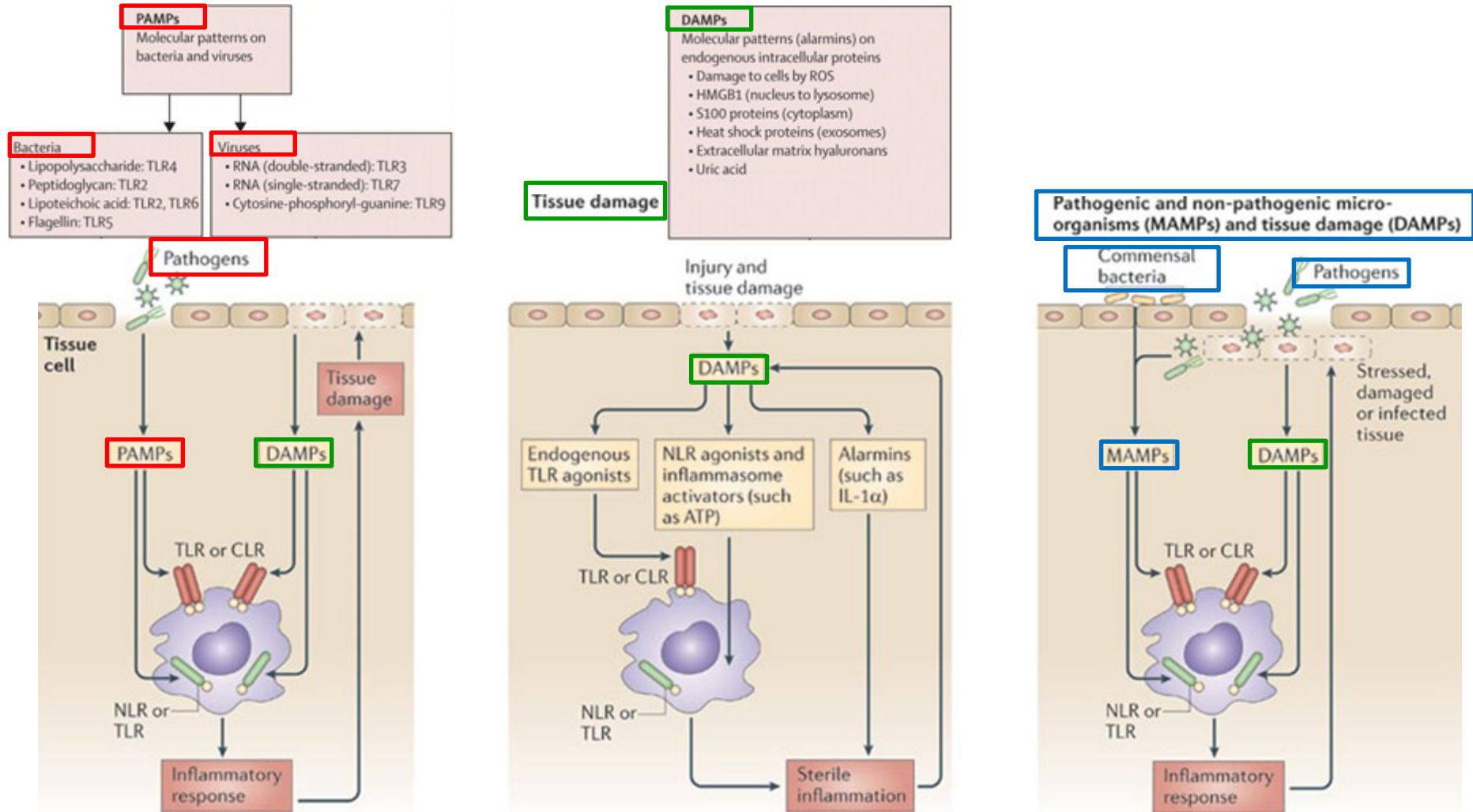


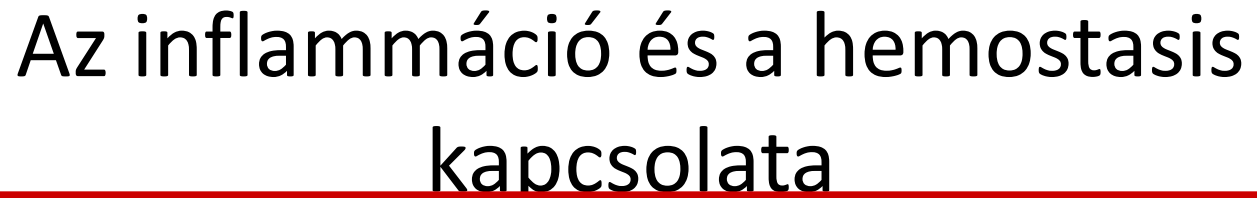
Az inflammáció és a koaguláció





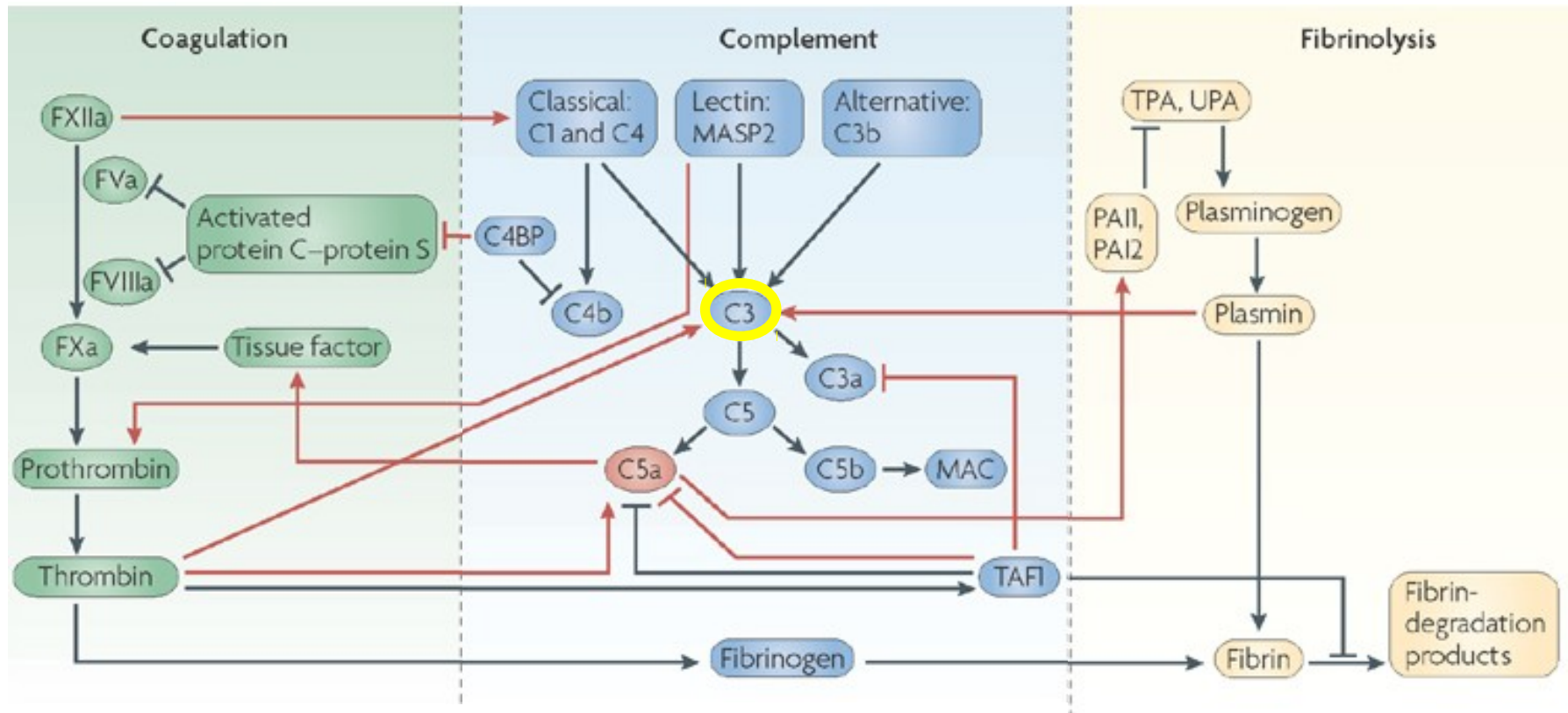
Inflammáció okai





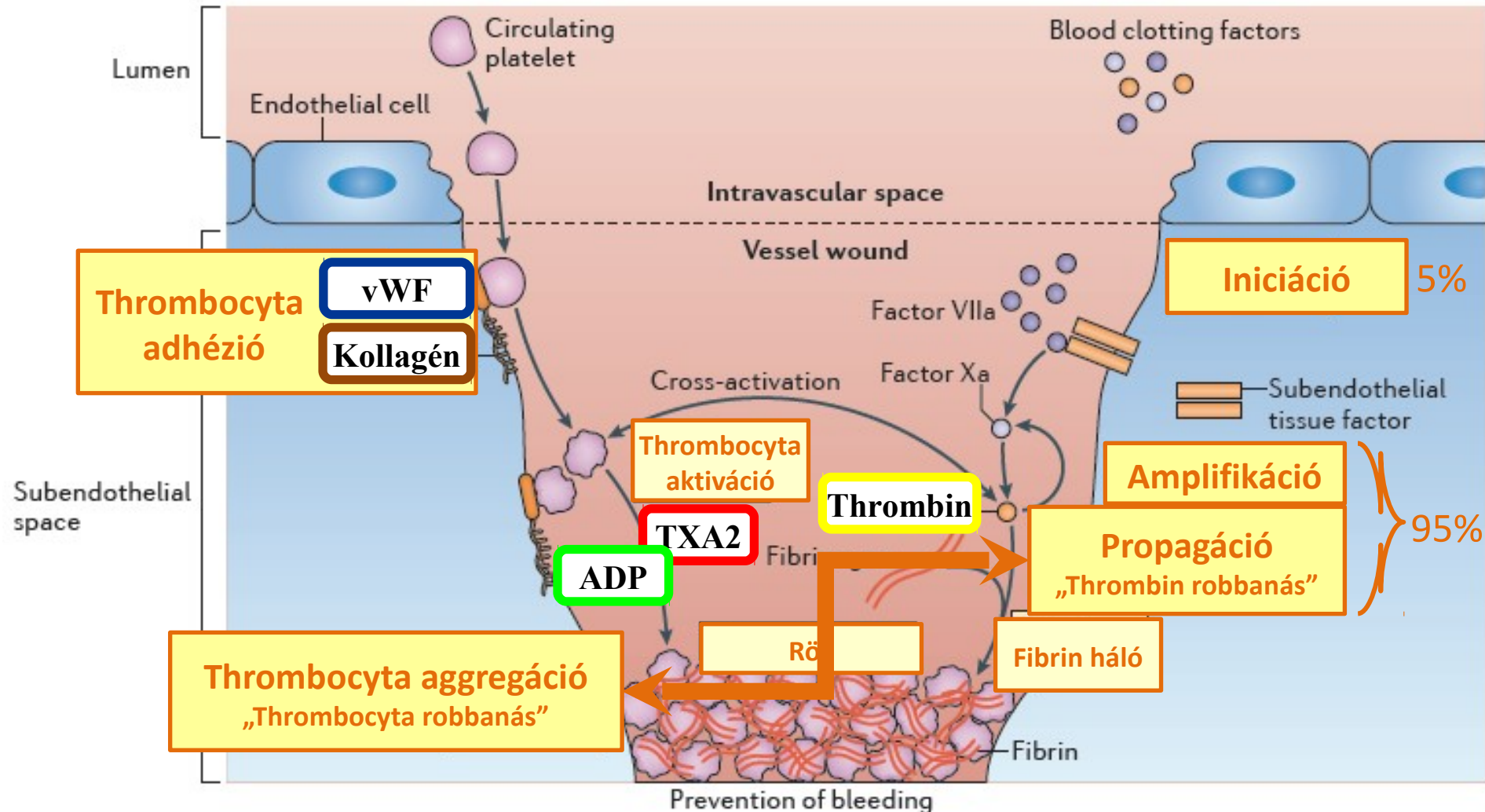


A komplement és a hemostasis kapcsolata





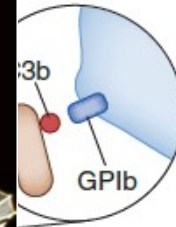
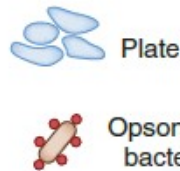
A normál hemostasis





A platelet-mediated system for shuttling blood-borne bacteria to $CD8\alpha^+$ dendritic cells depends on glycoprotein GPIb and complement C3

nature
immunology



Staphylococcus aureus
Enterococcus faecalis
Bacillus subtilis
Listeria monocytogenes



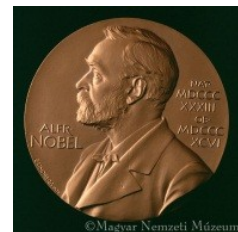
IMMUNE RESPONSES
Rare
resto
Im

Platelets drive shuttle buggy

C3b-GPIb – $CD8\alpha^+$ DC-TLCD8+

antigén bemutatás + citotoxikus immunválasz + memória

2011
Steiman,
Hoffman
Beutler



©Magyar Nemzeti Múzeum

Bordon, Y. Nat. Immunol 2011; 12.

Jung, S. Nat. Immunol 2011; 12:1137-1118.

Verschoor, A. Nat. Immunol 2011; 12:1194-1201.



Az immunothrombosis

Adaptív immunválasz *Veszélyeztetett immunválasz*

RISTOtest ↓

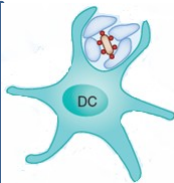
ADPtest ↓

TRAPtest

COLtest

CD8α+ dendritikus sejt

Patogén shuttling



Pathogen shuttling for the induction of adaptive immunity

Secondary lymphoid organs

PRR

Platelet

Complement

Korai fázis

vWF

Aktiváció
„ADP robbanás”

ADP 95%

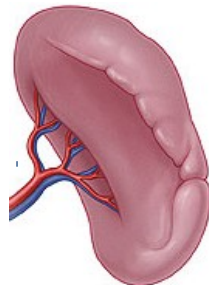
ADP

Késői fázis

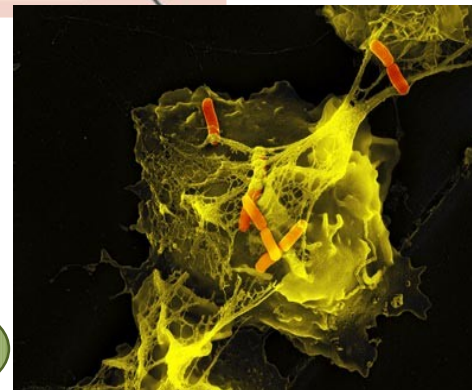
Thrombin

Endothelitis
esetén

Kollagén



Cytotoxikus T-sejtek





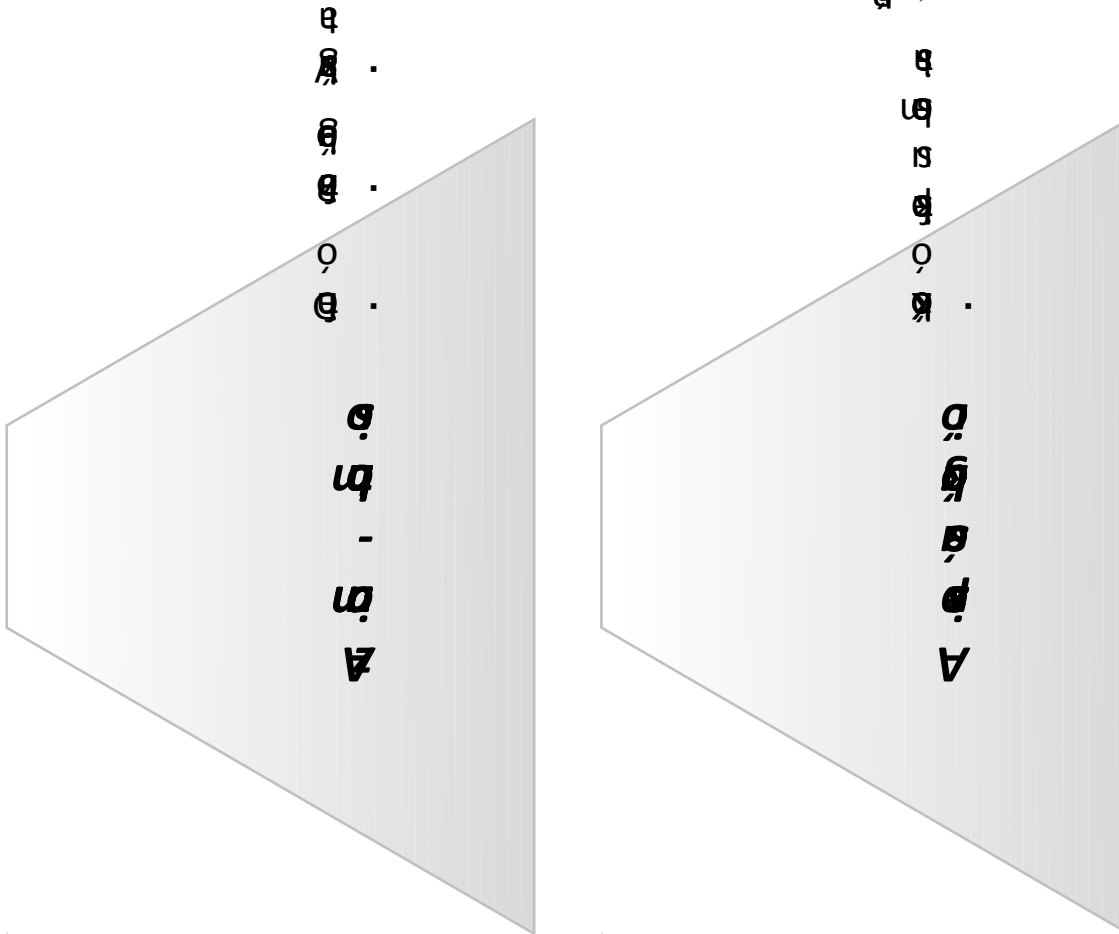
A „tanult” kórokozók...

Pathogen	Pathogen-derived mediator	Mechanism of action
Subversion of coagulation		
β -haemolytic group A, C and G streptococci	Streptokinase	Fibrinolysis via plasmin formation, resulting in fibrin degradation
β -haemolytic <i>Streptococcus pyogenes</i>	DNase	Degradation of prothrombotic NETs
α -haemolytic <i>Streptococcus pneumoniae</i>	DNase	Degradation of prothrombotic NETs
Exploitation of coagulation		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Staphylocoagulase and VWF-binding protein	Activation of prothrombin, leading to fibrin generation and preventing pathogen clearance
<i>Staphylococcus aureus</i>	CLFA and CLFB	Promotion of platelet aggregation, hampering pathogen clearance by host immune cells

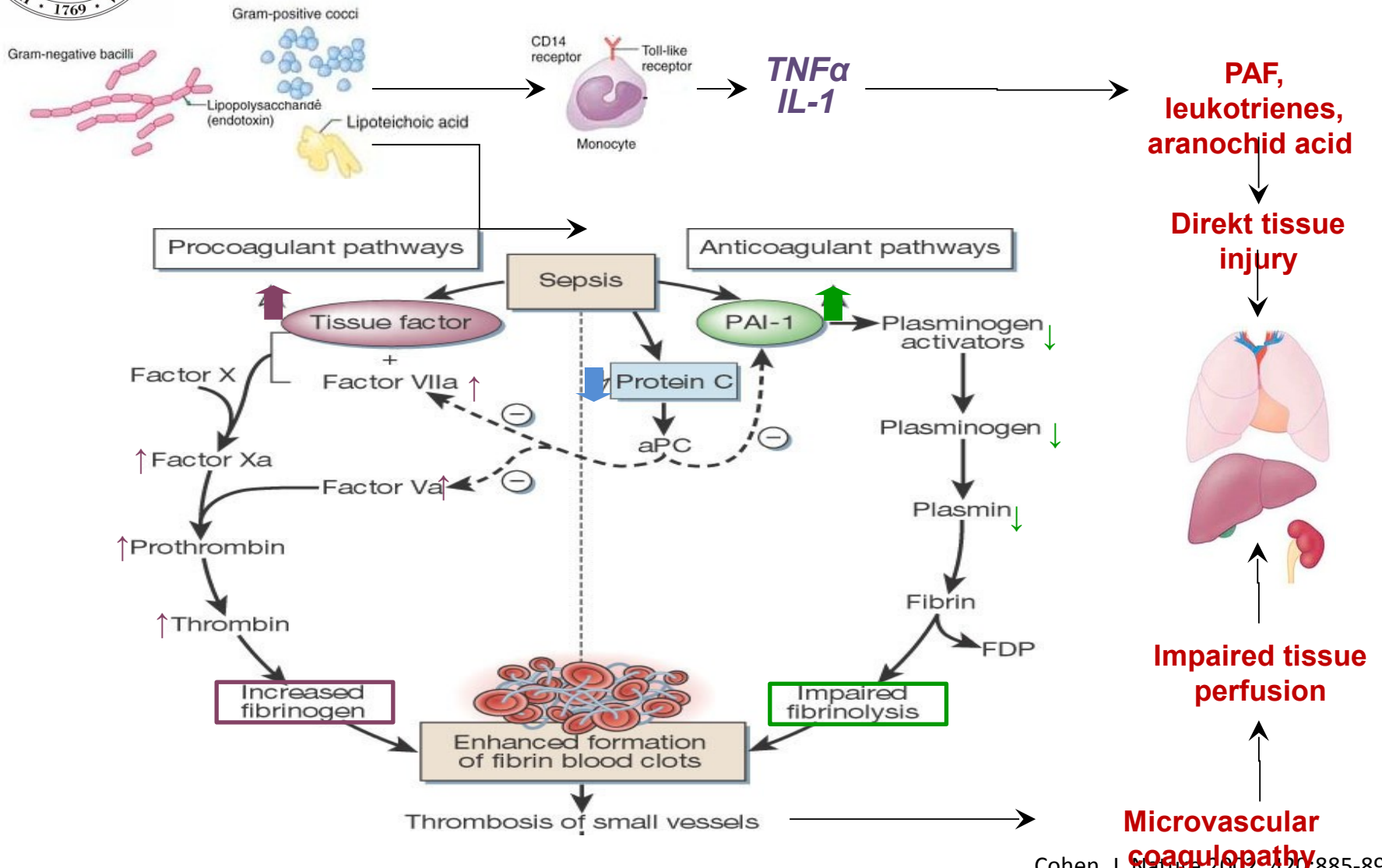
CLFA, clumping factor A; CLFB, clumping factor B; NET, neutrophil extracellular trap; VWF, von Willebrand factor.



Az inflammáció és a koaguláció

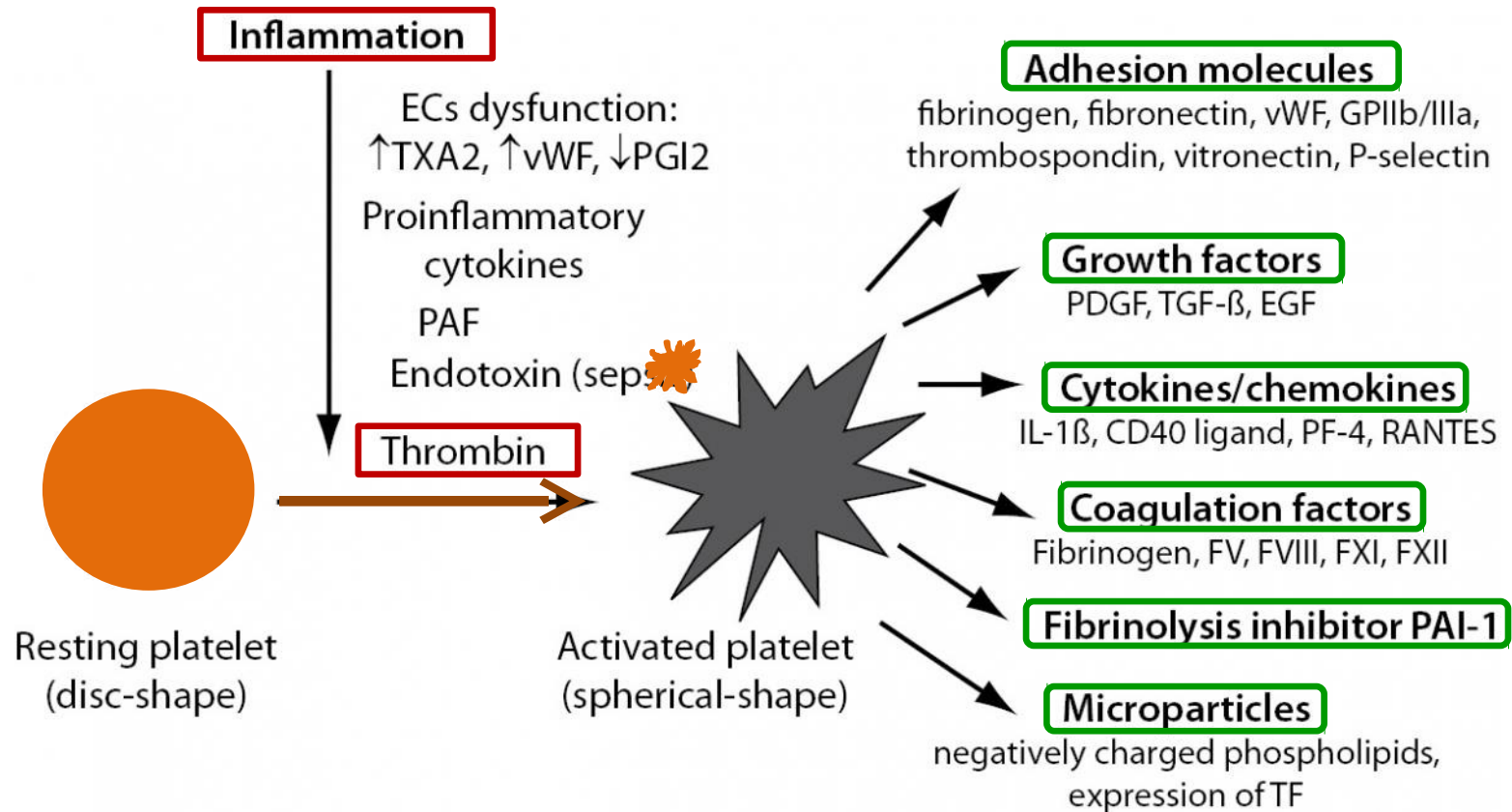


Hemostasis változások sepszisben



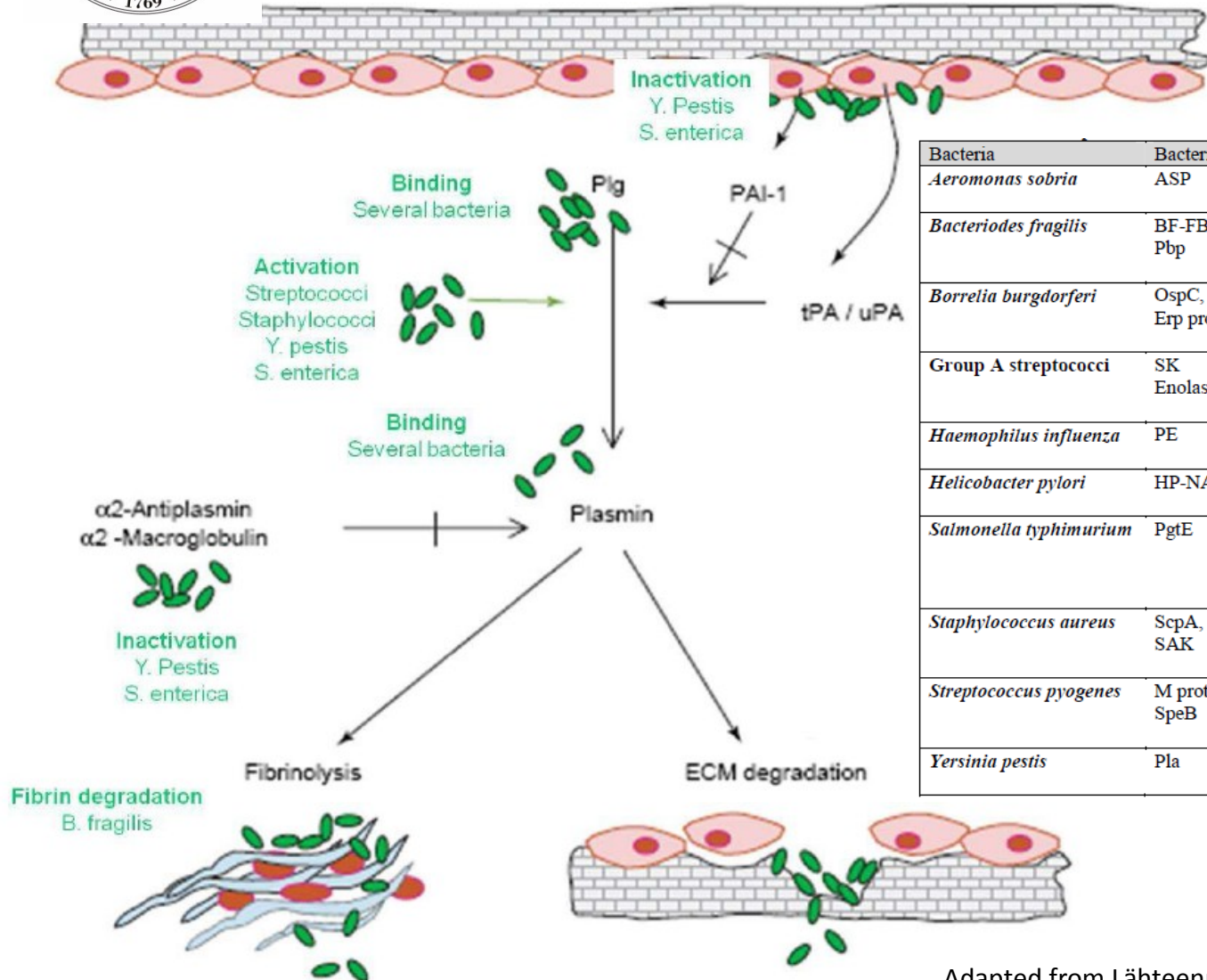


Hemostasis változások szepszisben





Kórokozó specifikus hemostasis



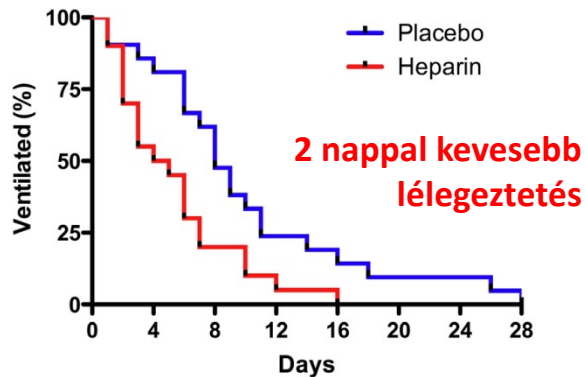
Bacteria	Bacterial protein	Function
<i>Aeromonas sobria</i>	ASP	PK activation
<i>Bacteriodes fragilis</i>	BF-FBP Pbp	Fibrin hydrolysis Plasminogen binding
<i>Borrelia burgdorferi</i>	OspC, Erp proteins	Plasminogen binding
Group A streptococci	SK Enolases	Plasminogen activation Plasminogen binding
<i>Haemophilus influenza</i>	PE	Plasminogen binding
<i>Helicobacter pylori</i>	HP-NAP	PAI-2 upregulation
<i>Salmonella typhimurium</i>	PgtE	Plasminogen activation α ₂ -antiplasmin inhibition PAI-1 inactivation
<i>Staphylococcus aureus</i>	ScpA, SspB SAK	Release of BK from HK Plasminogen activation
<i>Streptococcus pyogenes</i>	M protein SpeB	Kininogen binding Release of BK from HK
<i>Yersinia pestis</i>	Pla	Plasminogen activation

Adapted from Lähteenmäki (Trends Microbiol. 2005;13:79-85.)

by Mariëtta Ravesloot.

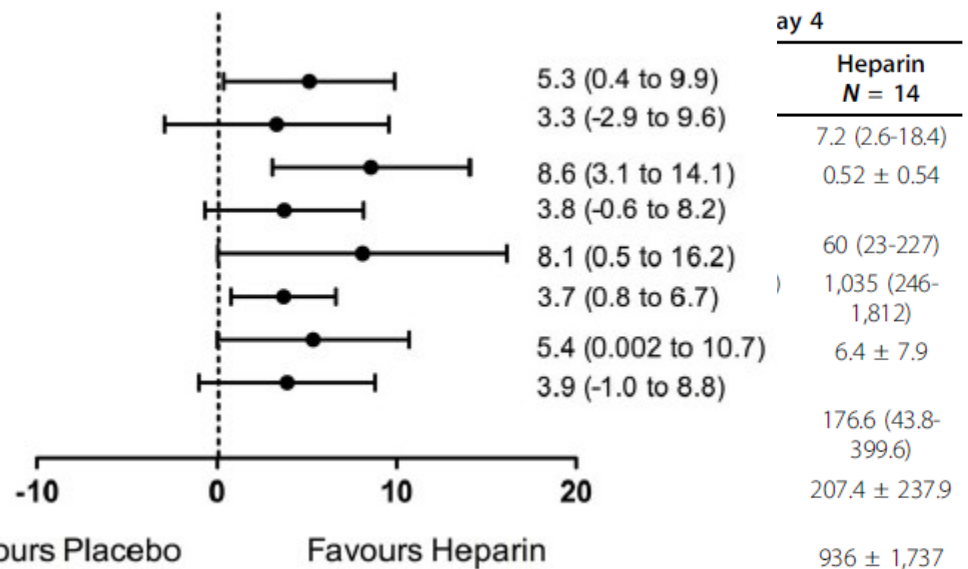


Tüdő inflammáció fibrin depozícióval



St. Vincent's Hospital (Melbourne, Australia); 2008.07-2009.11
 Primer légzési elégtelenség miatt több mint 48 órája invazívan
 lélegeztetett betegek
 Porlasztott heparin n=25; Placebo n=25

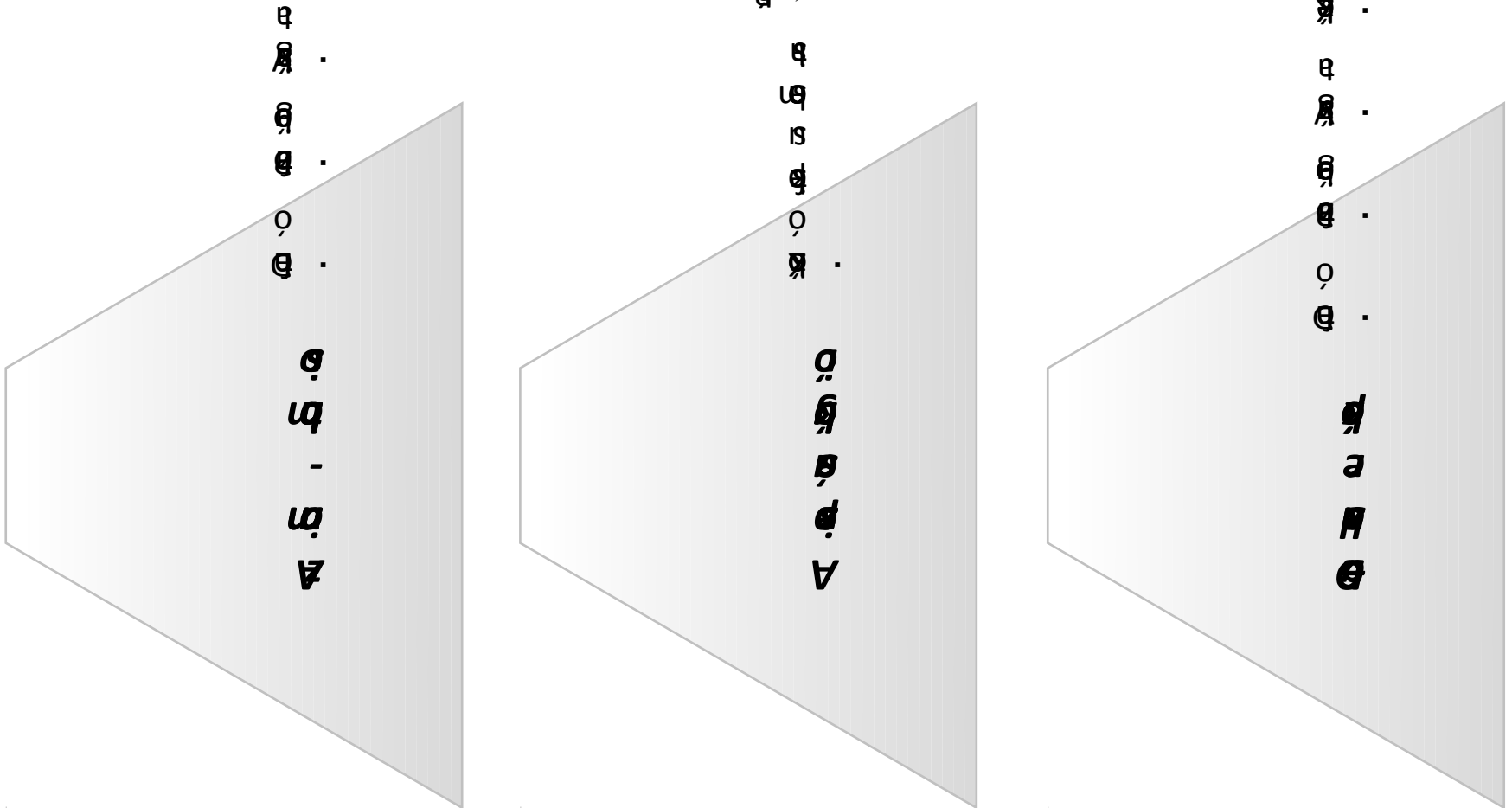
	Respiratory failure
	No respiratory failure
	Acute lung injury
	No acute lung injury
TAT, µg/L	Positive microbiological test
D-dimer, mg/L	Negative microbiological test
IL-6, pg/mL	Male
IL-8, pg/mL	Female
TNFα, pg/mL	
SP-D, ng/mL	
CC-16, ng/mL	
RAGE, pg/mL	



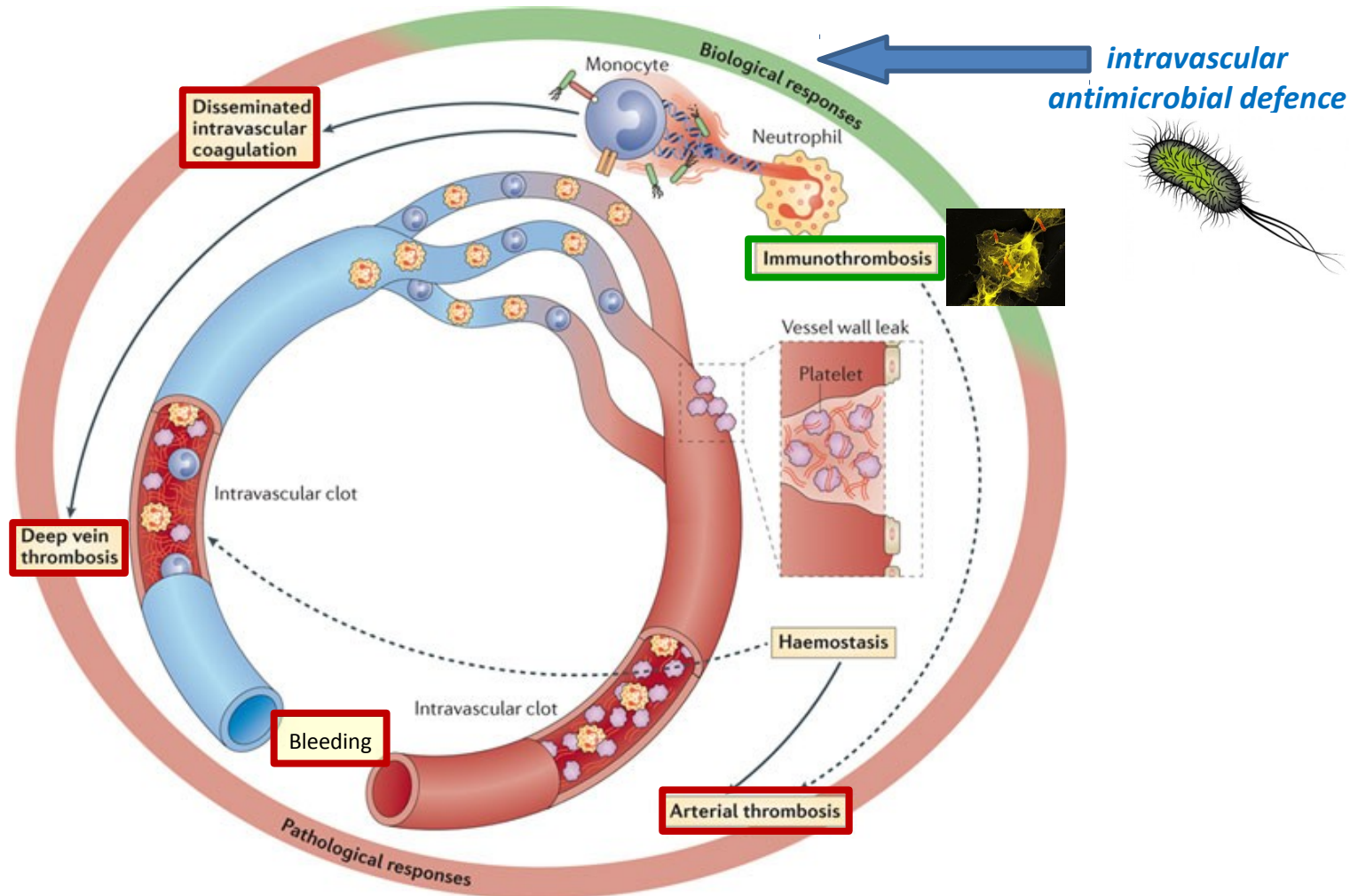
the treatment effect of nebulized heparin on ventilator-free days among survivors at day 28 by



Az inflammáció és a koaguláció



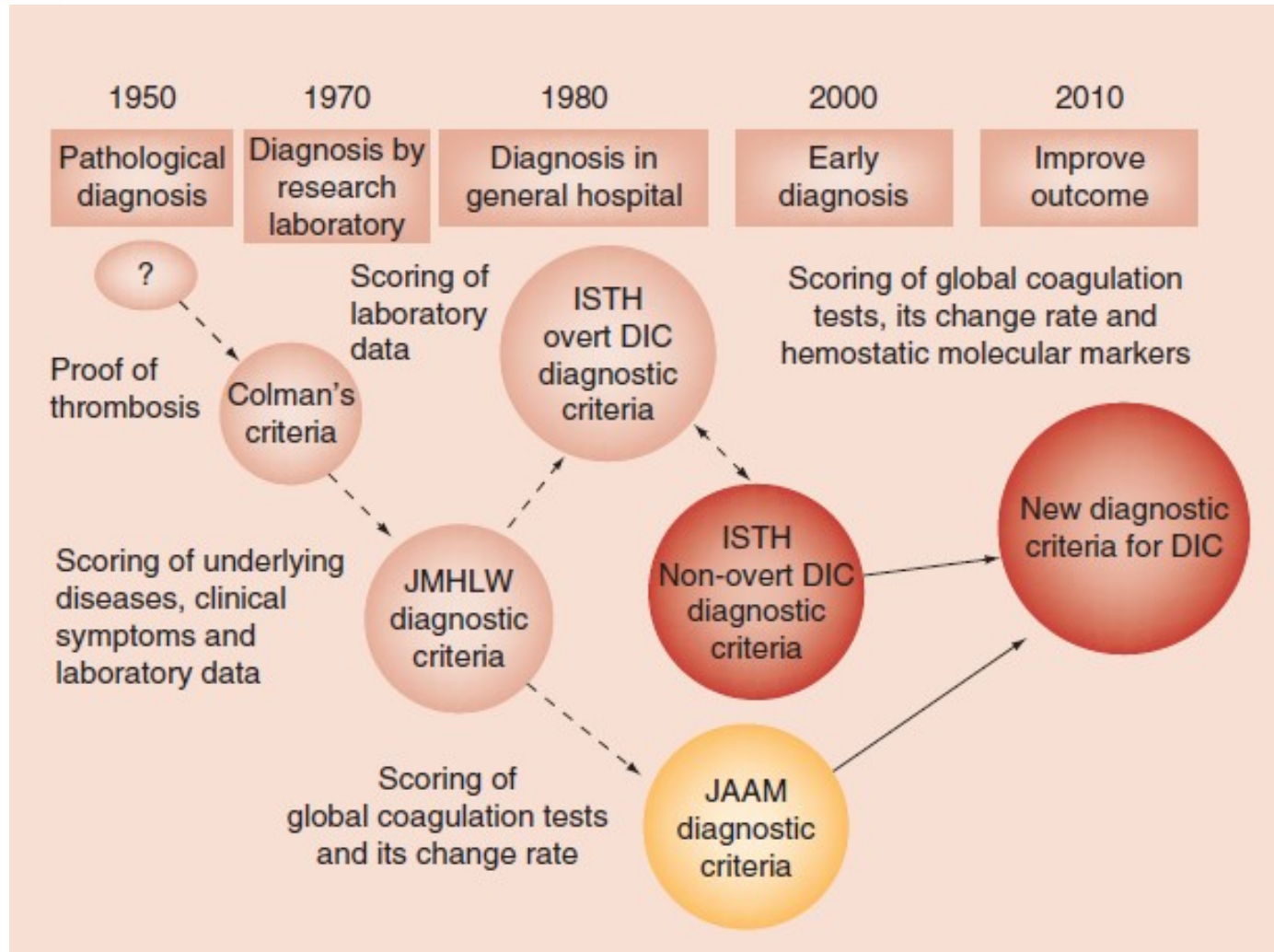
Abberáns immunothrombosis



Nature Reviews | Immunology



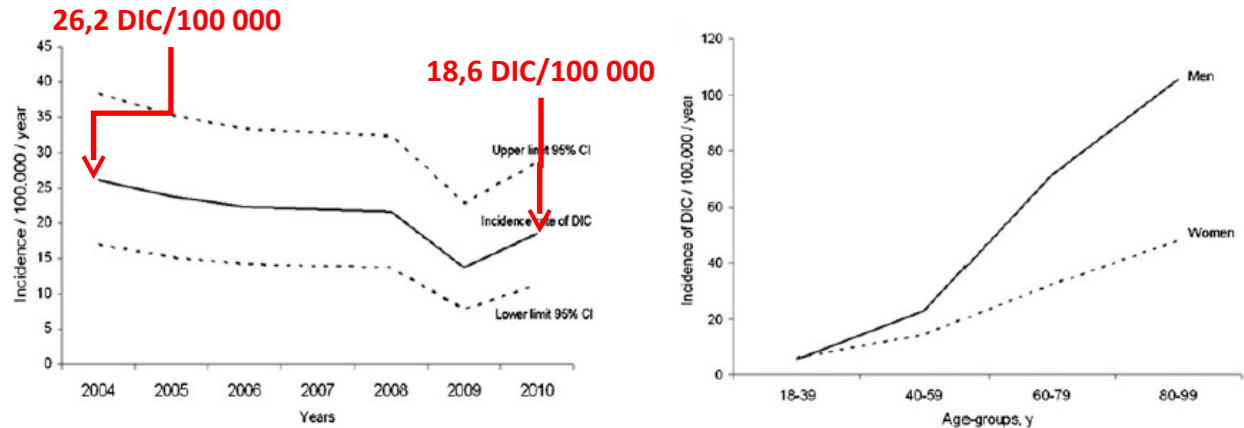
„DIC története”





Trends in the Incidence and Outcomes of Disseminated Intravascular Coagulation in Critically Ill Patients (2004-2010)

- Mayo Clinic, Minnesota
- 2004 -2010
- n=154
- ISTH overt DIC algorithm
- Excluded:
 - HIT, TTP, Child Pugh C, congenital or acquired coagulation disorders



Characteristics	2004 (n = 26)	2005 (n = 24)	2006 (n = 23)	2007 (n = 23)	2008 (n = 23)	2009 (n = 15)	2010 (n = 20)	P for Linear Trends
Demographics								
Age, y	64 (50-75)	63 (53-77)	57 (53-70)	70 (57-76)	60 (53-79)	61 (42-70)	65 (56-77)	.98
Female	6 (23)	12 (50)	6 (26)	7 (30)	13 (57)	8 (53)	9 (45)	.07
Severity of illness and comorbidities								
APACHE III score	93 (62-139)	89 (65-103)	85 (59-105)	111 (82-120)	103 (70-126)	110 (87-136)	88 (59-115)	.36
Charlson score	3 (0-5)	4 (0.5-8)	4 (2-5)	5 (2-6)	4 (1-6)	3 (1-5)	3 (1-5)	.76
SOFA score on day 1	10 (7-13)	9 (3-12)	11 (8-12)	10 (5-11)	12 (7-14)	11 (8-15)	10 (4-13)	.91
Time from admission to the development of DIC, h	75 (16-217)	109 (13-196)	57 (20-149)	58 (18-226)	72 (13-131)	40 (15-190)	60 (25-187)	.12
Outcomes								
ICU mortality	10 (38)	8 (33)	5 (22)	9 (39)	3 (13)	5 (33)	1 (5)	.02
Hospital mortality	15 (58)	13 (54)	10 (44)	14 (61)	9 (39)	8 (53)	9 (45)	.38
Hospital mortality, men	11 (55)	7 (58)	8 (47)	10 (63)	2 (20)	3 (43)	3 (28)	.07
Hospital mortality, women	4 (67)	6 (50)	2 (33)	4 (57)	7 (54)	5 (63)	6 (67)	.55
ICU length of stay, d	4 (1-9)	2 (1-6)	4 (2-11)	3 (1-6)	3 (1-8)	2 (1-5)	2 (1-4)	.05
Hospital length of stay, d	14 (7-26)	9 (6-17)	21 (9-35)	11 (5-24)	9 (7-28)	11 (5-23)	17 (9-23)	.20



DIC definíciója

The International Society of Thrombosis and Haemostasis

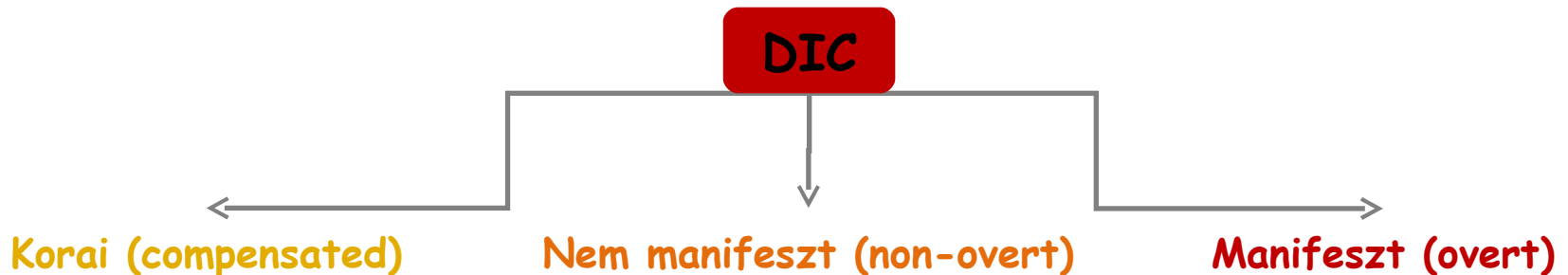
Szerzett , azaz **másodlagos**

A véralvadási rendszernek szisztémás intravaszkuláris aktivációja

Különböző tartalékok egyensúlyzavara extrém terhelés alatt

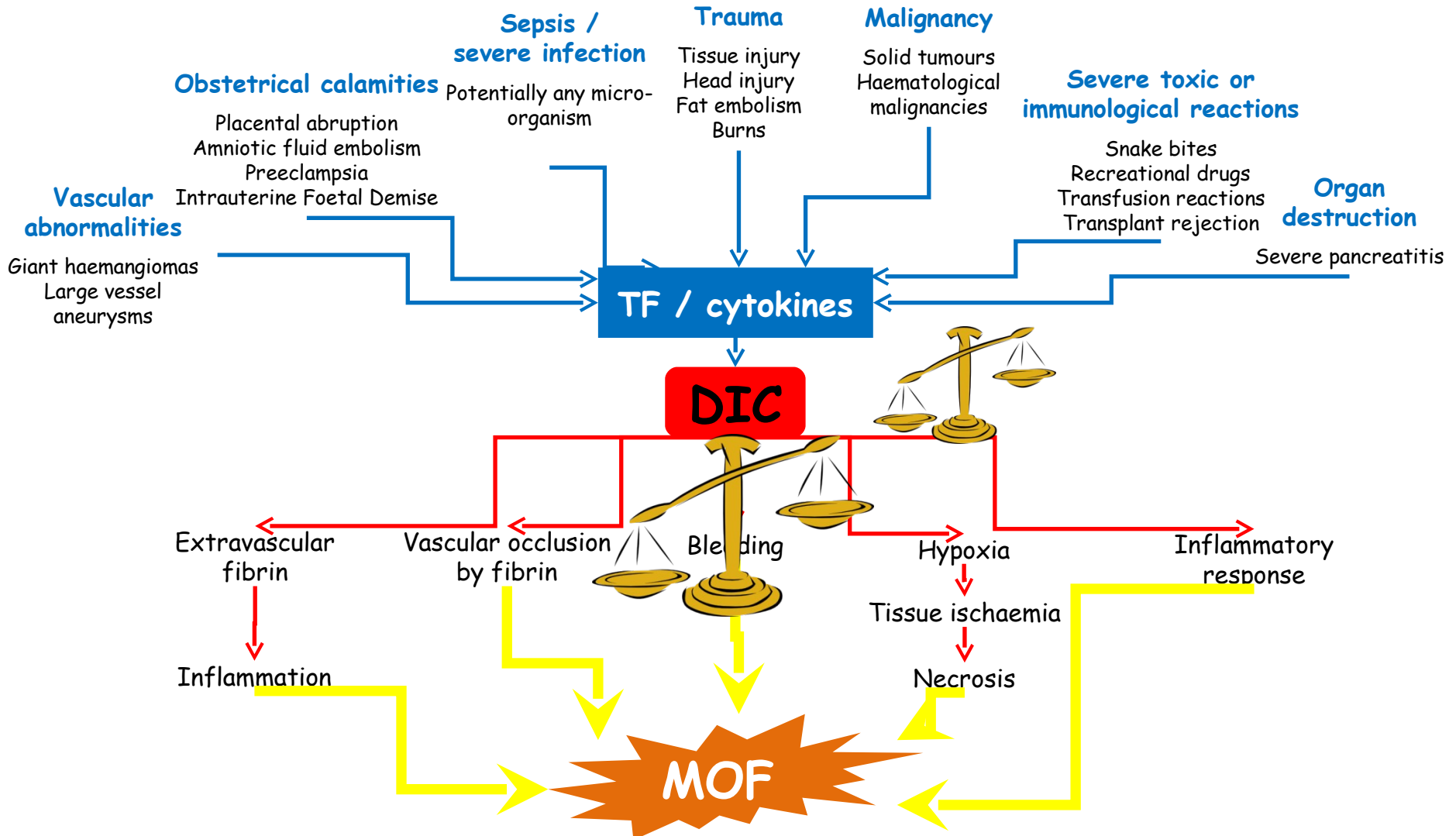
A kapilláris keringés zavarának következménye és oka is egyben le

Trombózissal és vérzéssel jár



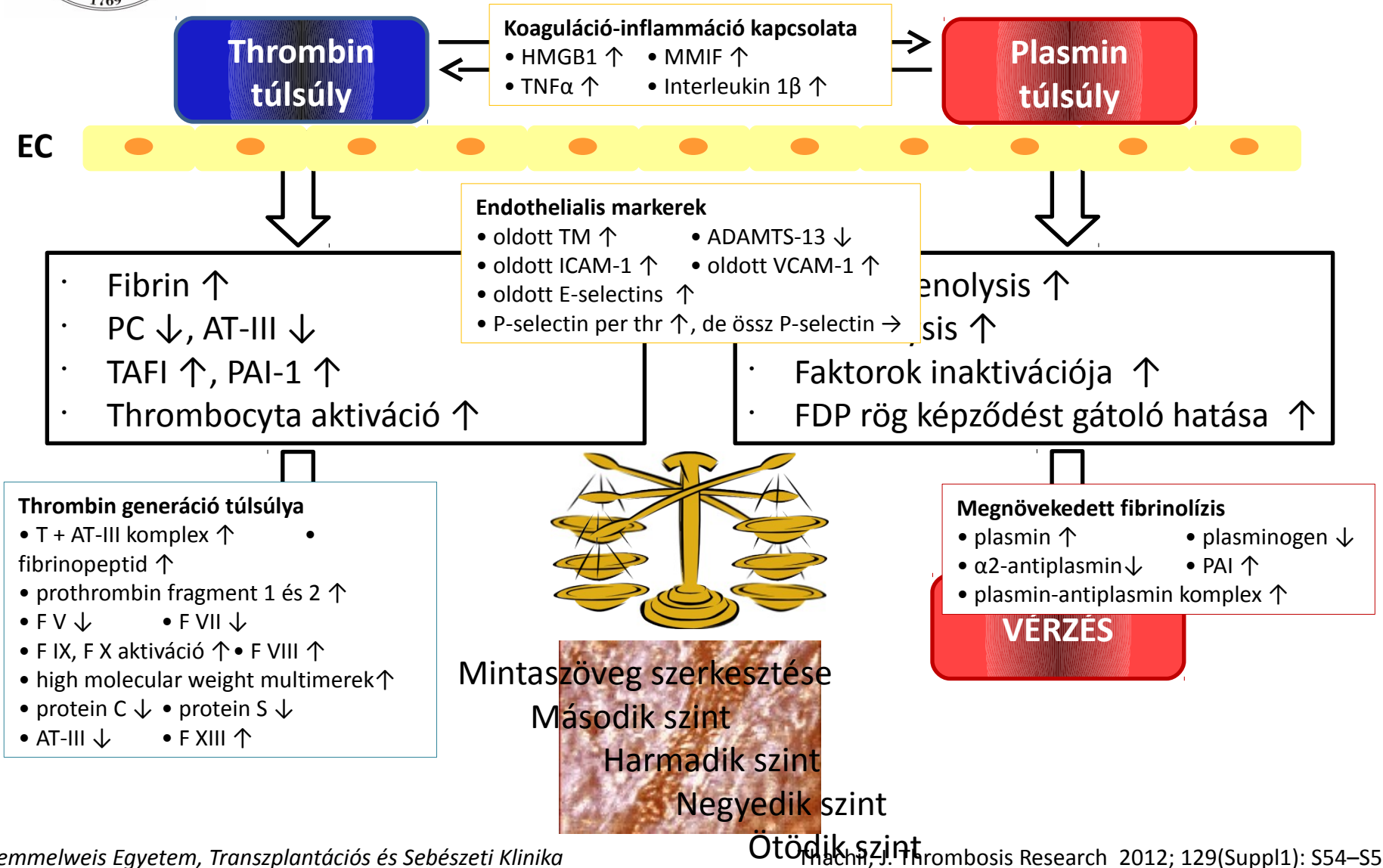


DIC kiváltó oka





DIC - egyensúly





DIC dinamikája

**Korai DIC
(compensated)**

**Nem manifeszt DIC
(non-overt)**

**Manifeszt DIC
(overt)**

Mikrotrombózisok

Hemostasis

Fibrinolízis

Prokoaguláció

Antikoaguláció

Tartalékok

**Súlyos
MOF**

Vérzés

Egyensúly

FDP jelenléte

***Tartalékok mérsékelt csökkenése
FDP jelenléte mellett***

Tartalékok kimerülése





DIC diagnóztisa

Intern
Thrombos

ISTH, Overt D

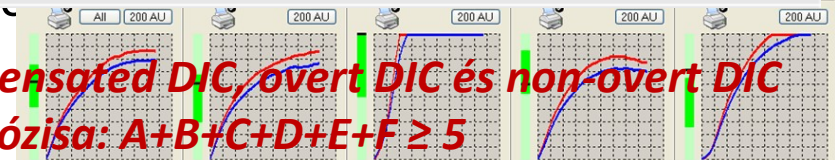
**Japanese Society of
Thrombosis Hemostasis/
DIC Subcommittee
NINCS DIC!**

Laboratory test	Present data	Points	Change in data	Point	Score
Platelet counts ($\times 10^9/l$)	>100	0	+ >50% reduction	1	=
	50–100	1	+ >50% reduction	1	= A
	<50	2	+ >50% reduction	0	=
FDP (mg/l)	<10	0	+ Fivefold increase	1	=
	10–25	1	+ Fivefold increase	1	= B
	>25	2	+ Fivefold increase	0	=
Fibrinogen (g/l)	>1.0	0	+ >50% reduction	1	=
	0.5–1.0	1	+ >50% reduction	1	= C
	<0.5	2	+ >50% reduction	0	=
PT (s)	<14.0	0	+ Prolongation: >2.0	1	=
	14.0–17.0	1	+ Prolongation: >2.0	1	= D
	>17.0	2	+ Prolongation: >2.0	0	=
AT <70% 1 point				=	E
FMC >10 mg/l or TAT >10 μ g/l				=	F



R min 2–8 K min 1–3 Angle deg 70,9 55–78 MA mm 71,5 51–69 PMA 0,0 G d/sc 12,6K 4,6K–10,9K EPL % 42,6 0–15 A mm 13,4 CI -3–3 LY30 % 0–8

**Compensated DIC, overt DIC és non-overt DIC
diagnóztisa: A+B+C+D+E+F $\geq$ 5**



Wada, H. Expert Rev. Hematol. 2012; 5(6): 643–652.

Thachil, J. Thrombosis Research 2012; 129(Suppl1): S54–S59.



DIC etiológiája meghatározza a hemostasis eltérést és befolyásolja a kezelést

IF: Infection

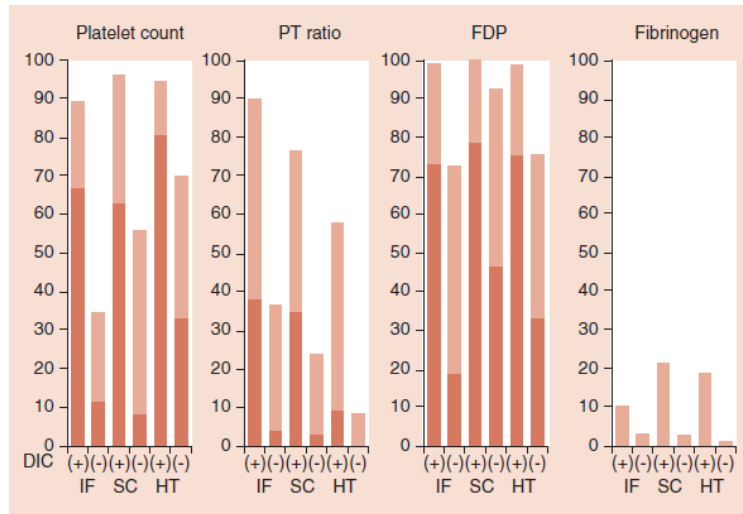
SC: Solid cancer

HT: Hematopoietic tumor

Multicentrikus prospektív vizsgálat; n=692

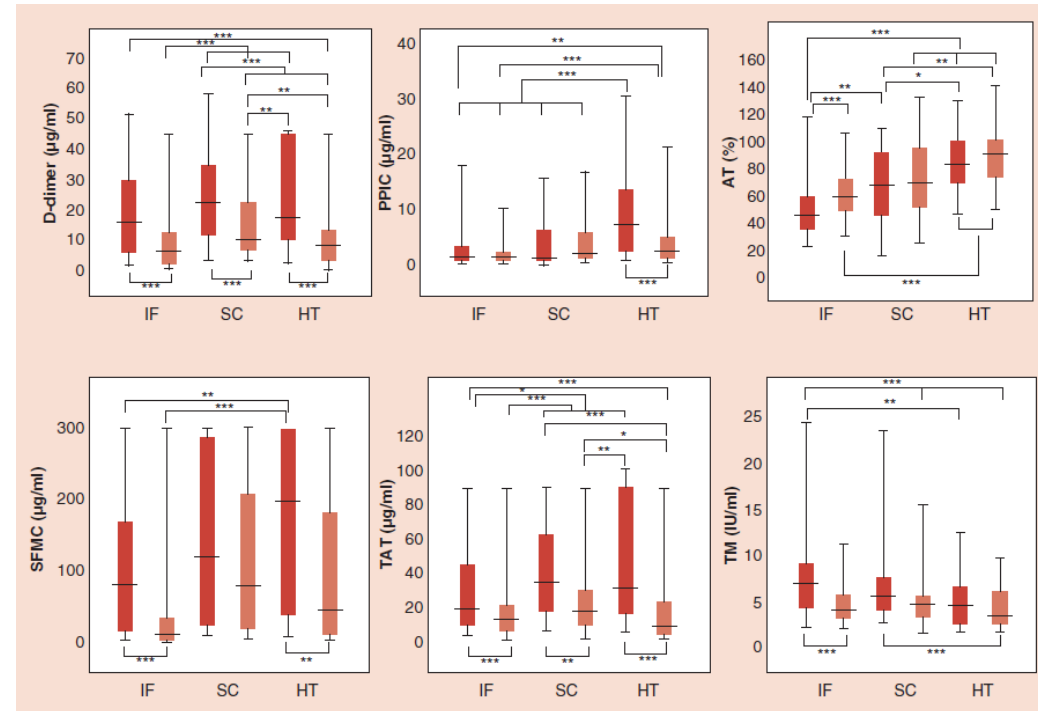
2005.01.01 – 2008.05.31

ISTH, JMWH



■ 2 pont a DIC score alapján

■ 1-2 pont a DIC score alapján



■ DIC fennáll

■ DIC nem áll fenn

Kawasugi, K. Thrombosis Research 2011; 128: 186–190.

Wada, H. Expert Rev. Hematol. 2012; 5(6): 643–652.



DIC kezelése

Alapelv:

a kiváltó megszűnéséig a tartalékok egyensúlyának visszaállítása





DIC kezelése – a recept

A recept alapja a „nem vérzik és nem alvad” elv alkalmazása

Ami biztosan kell - a három alappillér

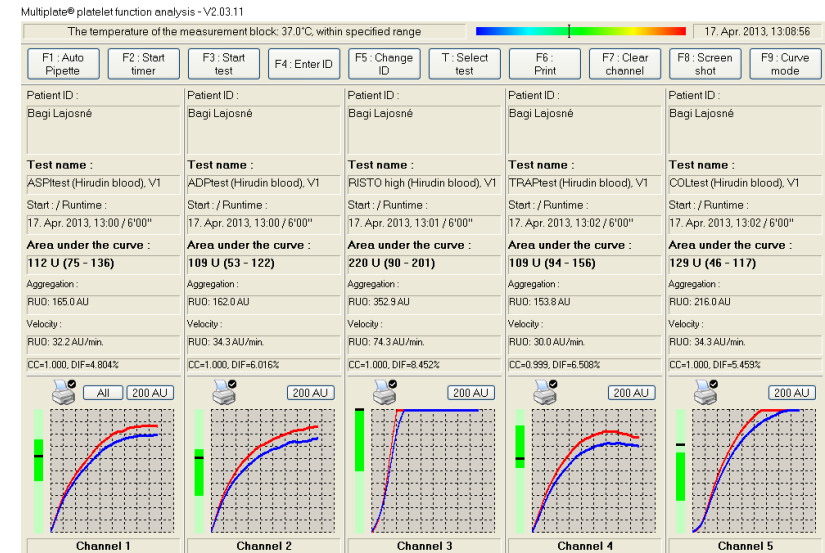
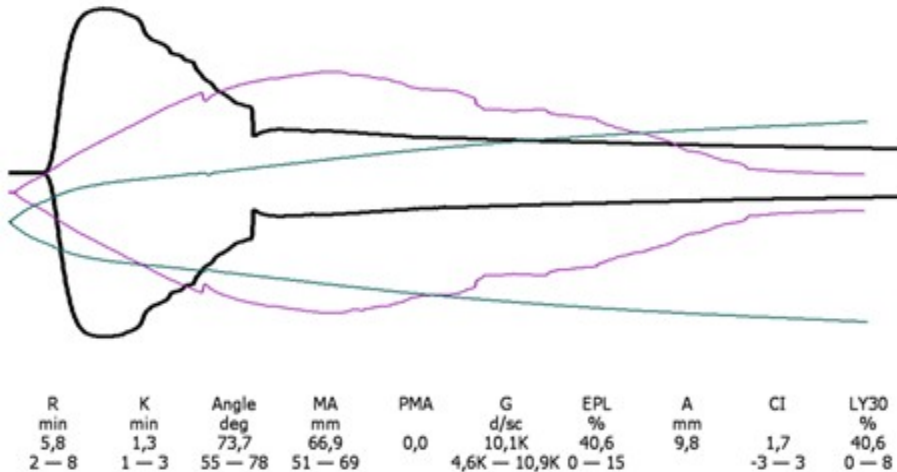
1. Antikoaguláció
 2. Pótlás
 3. *Aggregáció gátlás*
- Ami kérdéses
Fibrinolízis gátlása





Antikoaguláció – Pótlás – Aggregáció gátlás

Non-overt DIC



Terápia:

Antikoaguláció

Thrombocyta aggregáció gátlása



Antikoaguláció – Pótlás – Aggregáció gátlás

Heparin – a szabályozás szupportív kezelése

purpura fulminanshoz társuló DIC-ben a mortalitás 90%-ról 18%-ra csökkentette (Hjort; 1964)

Magas vérzési rizikójú beteg - rövidebb hatástartam, reverzibilitás

- **LMWH – a szabályozás szupportív kezelése**

Heparinról LMWH-ra tolódó tendencia

intrauterin magzatelhalás, óriás aneurysma, aorta aneurysma

(Feinstein; 1988)

JMHLW: dalteparin – szervelégtelenséget csökkentette, kevesebb szövődmény

(Sakuragawa; 1993)

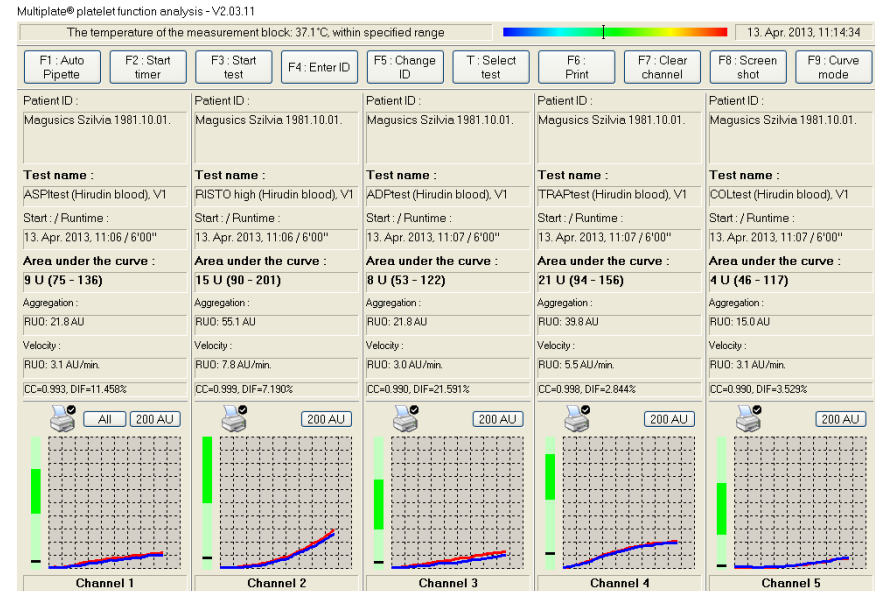
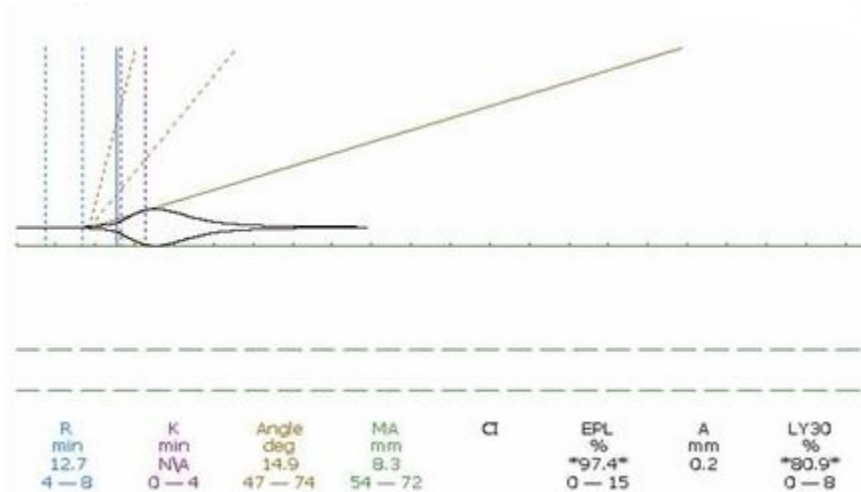
- **Thrombocyta aggregáció gátlása**

ASA...



Antikoaguláció – Pótlás – Aggregáció gátlás

Overt DIC



Terápia:

Vérzés miatt faktor, fibrinogén, thrombocyta pótlás

Szabályozás miatt antikoaguláció



Antikoaguláció – Pótlás – Aggregáció gátlás

Csak vérzés esetén adhatóak

Thrombocytopenia vagy súlyos thrombocytopathia

Ha $\text{thr} < 50 \times 10^9/\text{l}$?? → thr funkciót is figyelembe kell venni!

FFP – 15–20 ml/kg

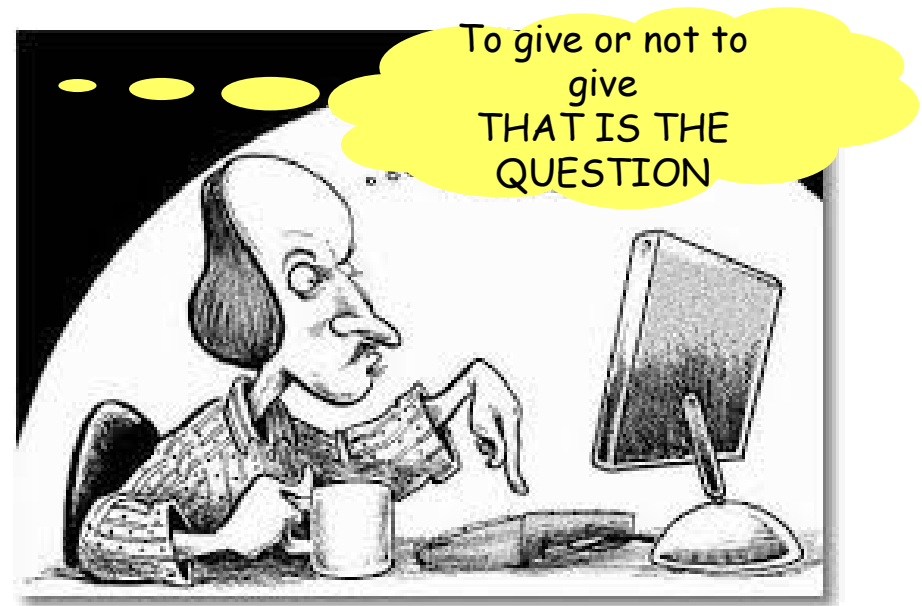
ha PT ↑, APTT ↑

TACO, TRALI, TRIM veszélye

PPC – csak AT-III-mal együtt

Fibrinogén – 3gr

fibrinogén $< 1,5\text{g/l}$





Ami kérdés

AT-III

Korai szint csökkenés

Mortalitás egyik független prediktora 28 nap

– de az igazi DIC-es 28 napot túlél?

AT-III adása szepszishoz kapcsolódó DIC-ben javítja a túlélést

(short-term all-cause mortality - OR:0,649; Wiedermann CJ. Blood Coagul Fibrinolysis 2006;17:521–6.)

Mi a jövő

Rekombináns thrombomodulin ??

APC ???



WE CANNOT SOLVE OUR PROBLEMS
WITH THE SAME THINKING
WE USED WHEN WE
CREATED THEM

-Albert Einstein

