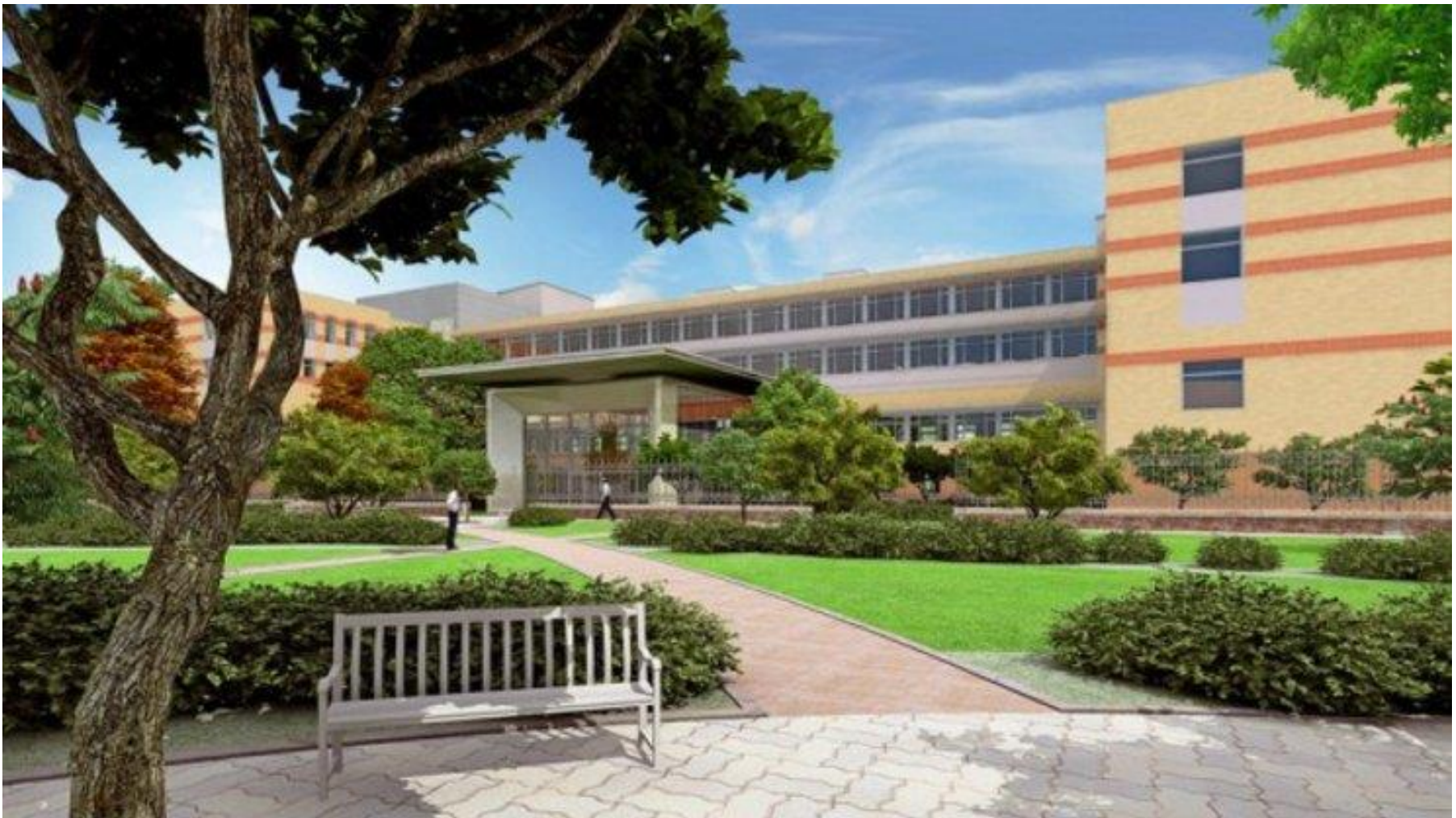




DIC Guidelien-ok, panelek. Ahogy a laboratóriumból látjuk

Vajda Zoltán dr.
Semmelweis Egyetem
Labormedicina Intézet



A score történeti áttekintése

A DIC nem új felfedezés. Már Celsus nál is szerepel a kígyómarást követő vérzéses zavarok leírása. Az első kísérlet „DIC” az 1830-as években Dupuy-tól, de a DIC mint entitás megjelenése az 1950-es évekre tehető.

Csak a 90-es évek végén jelenik meg a pontosítás . Motivációként a standardizálásra való (helyes törekvés mellett a gyógyszergyártók nyomása is szerepet játszott, hiszen a terápiás eredmények a standard diagnosztikus kritériumok híján értékelhetetlenek voltak.

Az ezredforduló mintául szolgáló úttörő munkái Japánból származtak

Table 1. Abnormalities of Laboratory Assays in DIC

- Prolongation of prothrombin time
- Prolongation of activated partial thromboplastin time
- Decrease in platelet count
- Peripheral smear examination: schistocytes
- Decrease in fibrinogen
- Decrease in factor V
- Decrease in factor VIII
- Increase in fibrin split products (FSP)
- Increase in D-dimer
- Increase in prothrombin fragment 1+2
- Increase in soluble fibrin monomer
- Increase in plasmin
- Increase in fibrinopeptide A
- Increase in fibrinopeptide B
- Increase in thrombin-antithrombin complex

A bőség zavara 1997.
Szinte nincs alvadási lelet
ami potenciálisan ne
lehetne kóros
Ezen változtatni kellett.

Nem csak anyagi okai
vannak, hogy
bármennyire súlyos
kórkép a DIC , ennyi
vizsgálatot sosem
csinálunk egyszerre.

Table 3. Clinical and Laboratory Variables in Patients With and Without Hyperfibrinolysis

	Patients with D-dimer <2SD above control mean (n = 22)	P value	Patients with D-dimer >2SD above control mean (n = 19)
Grade (%)		0.0008	
A	6 (27)		0 (0)
B	16 (73)		9 (47)
C	0 (0)		10 (53)
Prothrombin activity (%) (95% confidence limits)	69 ± 14 (63–75)	0.0001	51 ± 12 (45–57)
Clottable fibrinogen (mg/dL) (95% confidence limits)	217 ± 83 (180–254)	0.0029	149 ± 48 (126–172)
Fibrinogen (mg/dL) (95% confidence limits) ^a	306 ± 116 (185–428)	0.0245	194 ± 41 (159–228)
t-PA antigen (ng/mL) (95% confidence limits)	6.9 ± 3.0 (5.52–8.20)	0.0001	20.3 ± 3.8 (18.5–22.2)
t-PA activity (U/mL) (95% confidence limits)	1.7 ± 0.6 (1.4–2.0)	0.0001	9.9 ± 2.7 (8.6–11.2)
PAI antigen (ng/mL) (95% confidence limits)	18.8 ± 4.2 (16.9–20.7)	0.0001	11.26 ± 3.56 (9.54–12.97)
t-PA/PAI antigen ratio	0.34 (0.17–0.82)	0.0001	1.84 (1.1–6.7)
F1+2 (nmol/L) (95% confidence limits)	1.02 ± 0.46 (0.81–1.22)	0.0001	2.60 ± 0.89 (2.17–3.03)
F1+2 >1 nmol/L (%)	8 (36)	0.0001	19 (100)
α ₂ -Antiplasmin (%) (95% confidence limits)	69 ± 13 (62–75)	0.0007	46 ± 21 (34–58)
Endotoxemia (pg/mL)	6.8 (0–108.3)	0.0001	72 (16.7–188.9)

^aRadial immunodiffusion method.

Az ezredfordulóig bőkezűbben, nagyvonalúbban rendelkeztek az ajánlások.(1998) Olyan paraméterek is szerepeltek benne mint trombin aktivációs markerek (F 1 + 2) igaz relatíve olcsó metodikákkal (RID)

A protrombint még %-ban fejezik ki (lhogy ez miért rossz sd,.később)

TABLE I. ISTH Overt-DIC Score and Local Values

		Local values
Platelet count (1000/ μ l)	>100 = 0	
	<100 = 1	
	<50 = 2	
Fibrin-related marker	No increase: 0	FDP < 10 μ g/ml
	Moderate increase: 2	FDP $\geq$ 20 μ g/ml
	Strong increase: 3	FDP $\geq$ 40 μ g/ml
Prolonged prothrombin time	< 3 s = 0	
	> 3 s = 1	PT < 68%
	> 6 s = 2	PT < 51%
Fibrinogen	> 1.0 g/L = 0	
	< 1.0 g/L = 1	

Note: Does the patient have an underlying disorder able to be associated with overt DIC? If yes calculate the score.

If the sum is ≥ 5 , the patient status is compatible with overt DIC.

Table 1. Scoring system for disseminated intravascular coagulation (DIC) by the Japanese Association for Acute Medicine

	Score
Systemic inflammatory response syndrome criteria	
≥ 3	1
0–2	0
Platelet count ($\times 10^9/L$)	
<80 or >50% decrease within 24 hrs	3
≥ 80 and <120 or >30% decrease within 24 hrs	1
≥ 120	0
Prothrombin time (value of patient/normal value)	
≥ 1.2	1
<1.2	0
Fibrinogen (g/L)	
<3.5	1
≥ 3.5	0
Fibrin/fibrinogen degradation products (mg/L)	
≥ 25	3
≥ 10 and <25	1
<10	0
Diagnosis	
Five points or more	DIC

A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria*

Satoshi Gando, MD, PhD, FCCM; Toshiaki Iba, MD, PhD; Yutaka Eguchi, MD, PhD; Yasuhiro Ohtomo, MD, PhD; Kohji Okamoto, MD, PhD; Kazuhide Koseki, MD, PhD; Toshihiko Mayumi, MD, PhD; Atsuo Murata, MD, PhD; Toshiaki Ikeda, MD, PhD; Hiroyasu Ishikura, MD, PhD; Masashi Ueyama, MD, PhD; Hiroshi Ogura, MD, PhD; Shigeki Kushimoto, MD, PhD; Daizoh Saitoh, MD, PhD; Shigeatsu Endo, MD, PhD; Shuji Shimazaki, MD, PhD; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group

2006-hoz képest megjelenik a
gyulladás fogalmával történő bővítés
Japán szerzők

Table 2. Revised scoring system for disseminated intravascular coagulation (DIC) by the Japanese Association for Acute Medicine

	Score
Systemic inflammatory response syndrome criteria	
≥ 3	1
0–2	0
Platelet count ($\times 10^9/L$)	
< 80 or $> 50\%$ decrease within 24 hrs	3
≥ 80 and < 120 or $> 30\%$ decrease within 24 hrs	1
≥ 120	0
Prothrombin time (value of patient/normal value)	
≥ 1.2	1
< 1.2	0
Fibrin/fibrinogen degradation products (mg/L)	
≥ 25	3
≥ 10 and < 25	1
< 10	0
Diagnosis	
Four points or more	DIC

Ugyanezen szerzők annyiban módosítottak egy kis idővel később, hogy a vágási érték 5-ről 4 re csökkent.

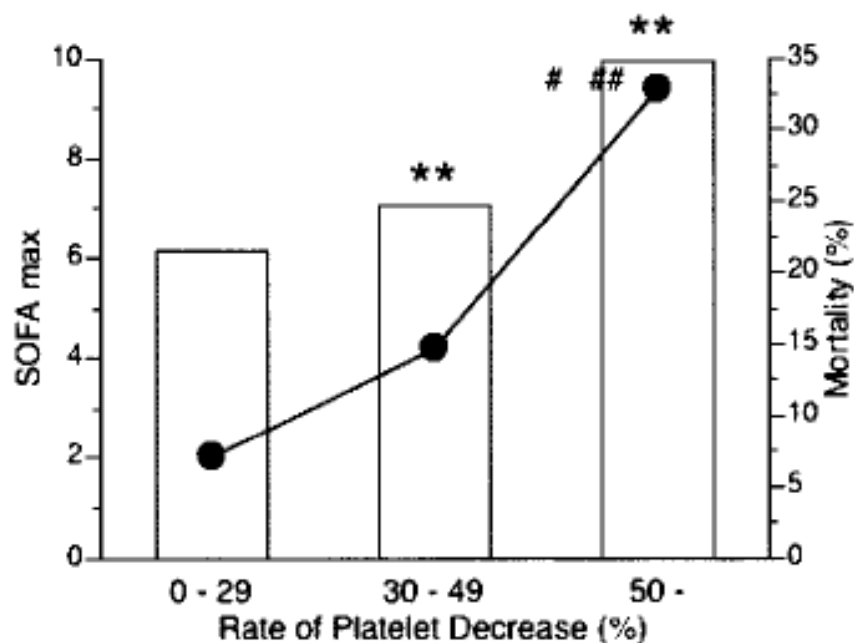


Figure 1. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score and mortality by rate of platelet decrease. Bar graph shows maximum SOFA scores during study period (** $p < .001$ vs. 0–29%, 30–49%). Line graph shows mortality (# $p < .05$ vs. 30–49%; ## $p < .001$ vs. 0–29%).

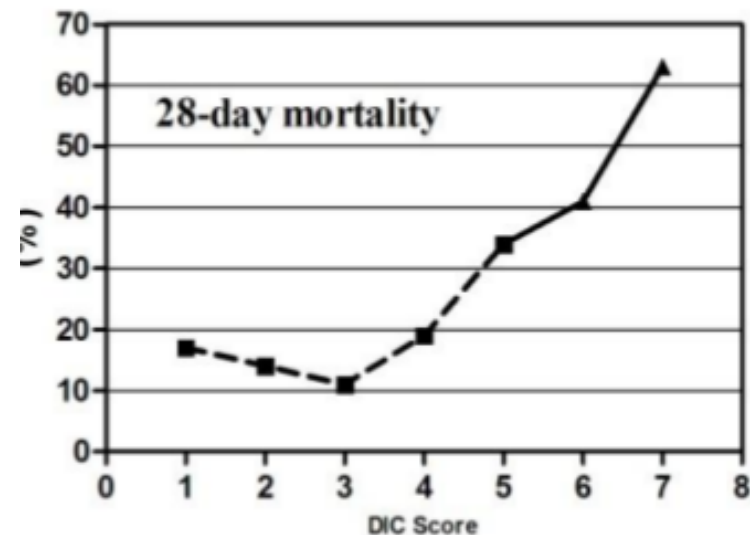


Figure2. Relationship between International Society of Thrombosis and Haemostasis disseminated intravascular coagulation (DIC) score and increased 28-day mortality in the patients included in the study. The uninterrupted line indicates patients with a diagnosis of DIC (according to the ISTH DIC criteria) and the dotted line those without overt DIC. The increase in mortality in patients with a higher DIC score is statistically significant ($p = .03$).

Ugyancsak japán szerzők helyezték reflektor fénybe a thrombocyták szerepét a többszörös Szerv nekrozisokban.

Szintén az ő érdemük, hogy először világítottak rá a pont érték és a mortalitás összefüggésére.

Table 5. Validation of cut-off points for platelet counts, PT ratio, and FDPs

	Mortality (%)	SOFA Max	JAAM Max
Platelet count (10 ⁹ /L)			
1. ≥ 120	3.6	4.6 $\pm$ 3.0	2.4 $\pm$ 1.9
2. $\geq 80 < 120$	6.1	5.6 $\pm$ 3.2	4.1 $\pm$ 1.8 ^a
3. < 80	25 ^b	9.4 $\pm$ 3.8 ^b	6.8 $\pm$ 1.5 ^b
<i>p</i> Value	<.001	<.001	<.001
PT ratio			
1. < 1.2	1.8	5.2 $\pm$ 3.2	2.8 $\pm$ 2.0
2. ≥ 1.2	18.4 ^b	7.8 $\pm$ 4.1 ^b	5.7 $\pm$ 2.2 ^b
FDPs (g/L)			
1. < 10	9.8	6.6 $\pm$ 4.1	3.2 $\pm$ 2.1
2. $\geq 10 < 25$	7.9	6.5 $\pm$ 3.8	4.6 $\pm$ 1.8 ^a
3. ≥ 25	25.5 ^b	8.5 $\pm$ 4.1 ^b	7.1 $\pm$ 1.6 ^b
<i>p</i> Value	<.001	<.001	<.001

PT, prothrombin time; FDPs, fibrin/fibrinogen degradation products; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment score; Max, maximum score during study period; JAAM, Japanese Association for Acute Medicine; *p* value, Kruskal-Wallis rank test among the three criteria sets.

^a*p* < .001 vs. 1; ^b*p* < .001 vs. 1 and 2.

Itt PT rátát használták.

Table 2. International Society on Thrombosis and Haemostasis Scoring System for Diagnosis of DIC

Laboratory Test	Result	Score
Platelet count (cells/ μ L)	>100,000	0
	50,000–100,000	1
	<50,000	2
Increase in fibrinogen and fibrin-related markers (eg, soluble fibrin monomers, fibrin degradation products)	None	0
	Moderately increased	2
	Strongly increased	3
Prolonged prothrombin time (seconds prolonged over upper limit of reference range)	<3	0
	3–5.9	1
	≥ 6	2
Fibrinogen	> 1 g/dL	0
	≤ 1 g/dL	1

ISTH . 2004.

Scoring system for overt DIC

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

If yes: proceed

If no: do not use this algorithm

Order global coagulation tests (PT, platelet count, fibrinogen, fibrin related marker)

Score the test results

- Platelet count ($>100 \times 10^9/l = 0$, $<100 \times 10^9/l = 1$, $<50 \times 10^9/l = 2$)
- Elevated fibrin marker (e.g. D-dimer, fibrin degradation products) (no increase = 0, moderate increase = 2, strong increase = 3)
- Prolonged PT ($<3 \text{ s} = 0$, $>3 \text{ but } <6 \text{ s} = 1$, $>6 \text{ s} = 2$)
- Fibrinogen level ($>1 \text{ g/l} = 0$, $<1 \text{ g/l} = 1$)

Calculate score:

≥ 5 compatible with overt DIC: repeat score daily

<5 suggestive for non-overt DIC: repeat next 1–2 d

2006. Az overt (inhibitorok által regulált/kompenzált) és a non overt (nem kompenzált) DIC fogalma.

TABLE II. Diagnostic Criteria of DIC*

Criteria	Range	DIC score (points)
1) INR	1.25–1.66	1
	>1.67	2
2) Fibrinogen (g/L)	1.00–1.50	1
	<1.00	2
3) FDP ($\mu\text{g/mL}$)	10–20	1
	20–40	2
	>40	3
4) Platelet count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	80–120	1
	81–80	2
	<50	3
5) Symptoms of bleeding	(+)	1
6) Organ failure due to thrombosis	(+)	1

*In leukemic patients, the sum of the score for 1), 2), 3), and 6) was 4 or higher. In non-leukemic patients, the sum of the score for 1), 2), 3), 4), 5), and 6) was 7 or higher. In this study, the plasma levels of TAT, PPIC, and D-dimer and change in the plasma fibrinogen level were not evaluated.

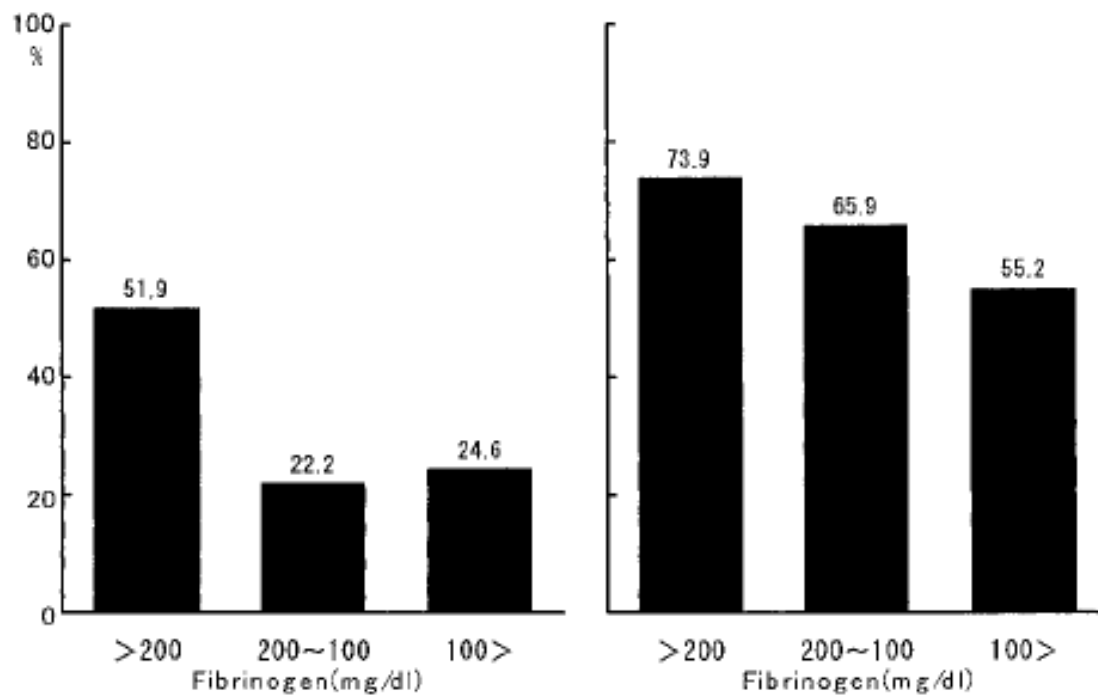


Fig. 3. Relationship between organ failure and plasma fibrinogen levels. Left, patients with leukemia/lymphoma; right, patients without leukemia/lymphoma. In patients with and without leukemia/lymphoma, the frequency of organ failure was significantly higher in patients with high plasma fibrinogen than in those with low fibrinogen ($P < 0.01$).

Példa a rosszul megtervezett study-ból következő téves konklúzióra. A krónikus leukózisok non novert DIC-jét hasonlította össze a szerző (Hideki Wada, japán 2006) az overt szeptikus DIC-el. A magasabb mortalitásnál a fibrinogén nem ok, hanem következmény (szepszis – akut fázis reakció)

Table II. Diagnostic algorithm for the diagnosis of overt DIC¹⁰⁵.

Risk assessment: Does the patient have a underlying disorder known to be associated with overt DIC? If yes: proceed; if no: do not use this algorithm

Order global coagulation tests (platelets count, PT, fibrinogen, soluble fibrin monomers or fibrin degradation products)

Score global coagulation test results

Platelet count ($> 100 = 0$; $< 100 = 1$; $< 50 = 2$)

- Elevated fibrin-related marker (e.g. soluble fibrin monomers/fibrin degradation products) (no increase = 0; moderate increase = 2; strong increase = 3)
- Prolonged PT ($< 3 \text{ sec} = 0$; $> 3 \text{ sec but } < 6 \text{ sec} = 1$; $> 6 \text{ sec} = 2$)
- Fibrinogen level ($> 1 \text{ g/L} = 0$; $< 1 \text{ g/L} = 1$)

Calculate score

If ≥ 5 : compatible with overt DIC; repeat scoring daily.

If < 5 suggestive (non affirmative) for non-overt DIC; repeat next 1-2 days

Idővel hangsúlyt kap, hogy csak a DIC gyanúja esetén érdemes DIC panelt vizsgálni Marcel Levi 2006

Table II. Comparison of commonly used markers of haemostasis in disseminated intravascular coagulation, hyperfibrinolysis and APML.

Marker	DIC	Hyperfibrinolysis	APML
PT	↔ (usually ↑)	↑ or ↔	↔ (usually ↑↑)
aPTT	↔ (usually ↑)	↑ or ↔	↔ (usually ↑↑)
Fibrinogen	↓↓	↓↓↓	↓ (↓↓ if hyperfibrinolysis)
FDP	↑	↑↑	↑↑
D-Dimers	↑	↑↑	↑↑
Protein C	↓	↔	↔
Protein S	↓	↔	↔
Antithrombin	↓	↔	↔
Platelets	↓↓	↓	↓

↑ elevated, ↑↑ markedly elevated, ↔ no change, ↓ decreased, ↓↓ markedly decreased.

DIC, disseminated intravascular coagulation; APML, acute promyelocytic leukaemia; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time.

Egy szélsőséges eset (Akut promielocitás leukémia) kapcsán megfogalmazott egy ajánlás értéke nem a pontrendszer, hanem utalás arra hogy az egyes paraméterek inkább stagnálók , indifferensek, míg vannak nyomatékkaal figyelendő, jelen esetben a trombocyta szám. (Csontvelő infiltráció)

Table 1 Scoring system for overt Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

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

If yes: Proceed.

If no: Do not use this algorithm.

2. Order global coagulation tests (platelet count, prothrombin time, fibrinogen, fibrin-related marker).

3. Score global coagulation test results.

- Platelet count
($> 100 = 0$; $< 100 = 1$; $< 50 = 2$)
- Elevated fibrin related marker (e.g. D-dimers; fibrin degradation products)
(no increase = 0; moderate increase = 2; strong increase = 3)
- Prolonged prothrombin time
($< 3 \text{ s} = 0$; $> 3 \text{ but } < 6 \text{ s} = 1$; $> 6 \text{ s} = 2$)
- Fibrinogen level
($> 1.0 \text{ g L}^{-1} = 0$; $< 1.0 \text{ g L}^{-1} = 1$)

☐☐☐☐

5. Calculate score

☐

If ≥ 5 : compatible with overt DIC: repeat score daily

If < 5 : suggestive (not affirmative) for non-overt DIC: repeat next 1–2 days.

Table 2 Scoring system for non-overt Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

1. Risk assessment: does the patient have an underlying disorder known to be associated with DIC? <i>yes = 2, no = 0</i>		☐
2. Major criteria		
Platelet Count	$>100 \times 10^9 \Gamma^{-1} = 0$ ☐	$<100 \times 10^9 \Gamma^{-1} = 1$ ☐
PT Prolongation	$<3 s = 0$ ☐	$>3 s = 1$ ☐
Fibrin related-markers	Normal = 0 ☐	Raised = 1 ☐
	Rising = -1 ☐	Falling = 1 ☐
	Falling = -1 ☐	Rising = 1 ☐
	Falling = -1 ☐	Rising = 1 ☐
3. Specific criteria		
Antithrombin	Normal = -1 ☐	Low = 1 ☐
Protein C	Normal = -1 ☐	Low = 1 ☐
-----	Normal = -1 ☐	Abnormal = 1 ☐
4. Calculate score:		☐

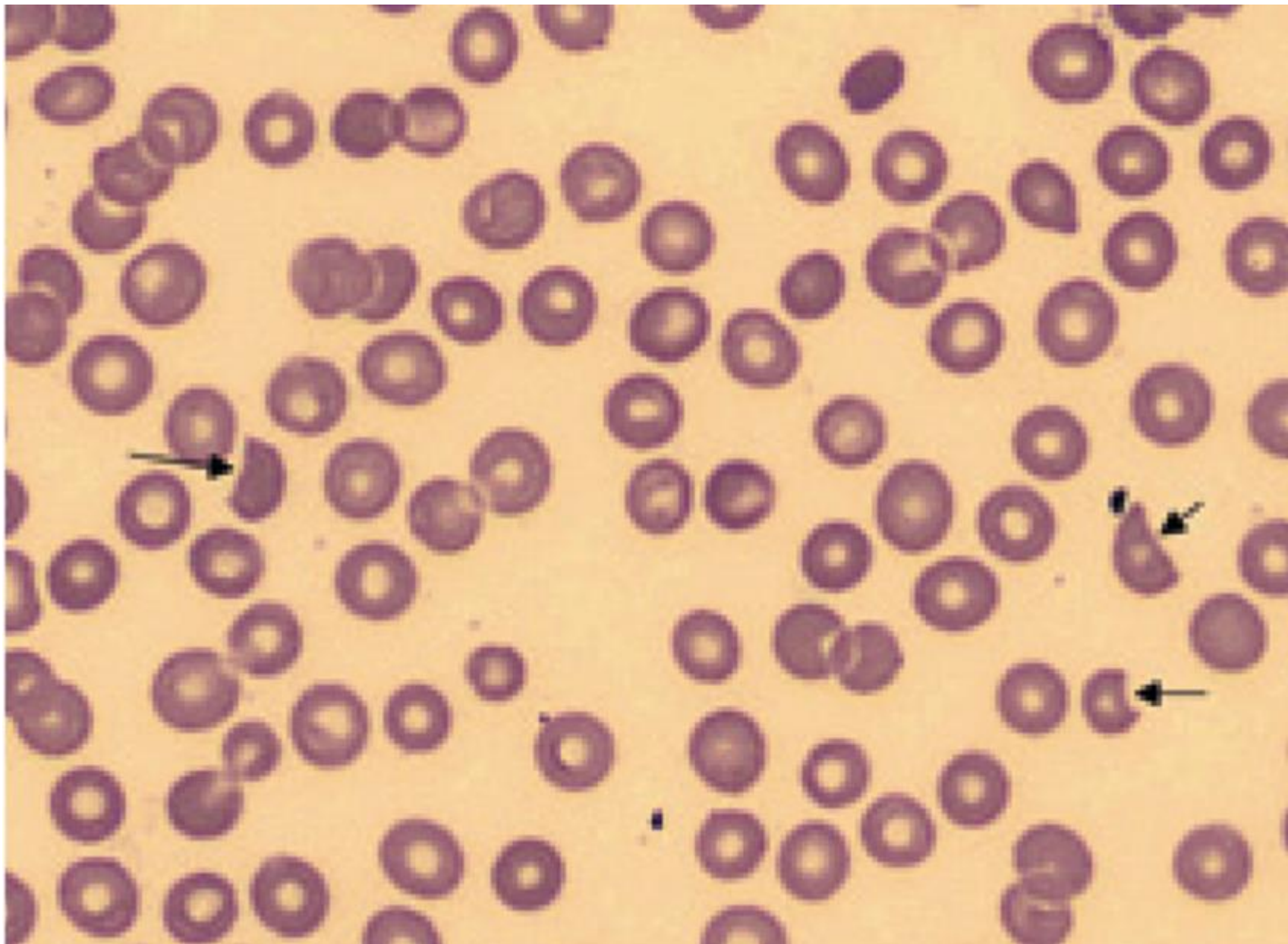
Vitatható hogy az overt és a non overt DIC között ugyanazon vizsgálatok alapján pusztán az alacsonyabb pontszám alapján lehetne véleményt mondani. Mivel az overt/non overt közötti különbség mai tudás szerint a citokin profil és az inhibitor (AT, PC, PS) konzumpció alapján lehetne különbséget definiálni. Ennek az értéke kérdéses . Gando és mtsai kutatásai szerint az overt (azaz nyílt/akut) DIC ben az összes inhibitor (TFPI?AT? PC) szintje kritikusan alacsony

Disseminated Intravascular Coagulation in Term and Preterm Neonates

**Alex Veldman, M.D., F.R.A.C.P.,¹ [Doris Fischer, M.D.,²](#) [Marcel F. Nold, M.D.,¹](#)
and Flora Y. Wong, Ph.D.¹**

Semin Thromb Hemost 2010;36:419–428. Copyright © 2010 by
Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY

Egy meglepetés: Egy neonatológiai (!) közlemény, ahol a PT értékelése INR-ben történt. Ennek helytelenségéről később.



Fragmentocíták nem csak DIC-ben fordulhatnak elő (TTP= Moschowitz szindr. Is, de ott neurológiai tünetek is vannak.)

A kezdeti fibrinszálak előalakja a fibrin monomer (nyíl) Újabb vizsgálatok bizonyítani vélik előnyét a D dimerrel szemben.



Parameter	Threshold value / Characteristic	Points
Prolonged Prothrombin Time	≥ 3 sec	1
	≥ 6 sec	2
Platelet count	≤ 100 G/L	1
	≤ 50 G/L	2
Fibrin related marker	moderate increase	2
	strong increase	3
Fibrinogen	≤ 1 g/L	1

A D dimer hátrányait vélik kiküszöbölni francia szerzők a fibrin monomer teszt alkalmazásával.

Ami a guideline-okból krónikusan kimaradt

- 1, A májbetegségek problémája: Az előrehaladott májléziókban a hemosztázis leletek kísértetiesen hasonlítanak a DIC-re noha a folyamat (még) nem olyan súlyos. (Nem véletlenül, hiszen a májbetegség endotoxin szintje nagyon magas). Egy differenciál diagnosztikai elkülönítő lehetőség: A Faktor VIII mérése. Májbetegségben ez mindig magas, míg a DIC-ben már alacsony. (Az ok a háttérben valójában a FVIII-at „dajkáló” azaz a proteolitikus attaktól védő von Willebrand faktor csökkent eliminációja májbetegségben. Ezért a FVIII-nak helye lenne a panelekben.)
- 2, Szintén érthetetlen az Antitrombin eltűnése az ajánlásokból. Az Antitrombin az első olyan inhibitor aminek korán kezdődik az elfogyása. Több tanulmány bizonyította az AT pótlás kiemelkedő szerepét DIC-ben
- 3, A Protein C mérése szepszis DIC-ben lehet fontos, amennyiben alacsony szóba jön pótlása. Szepszis DIC-ben a rekombináns PC aktivált életmentő lehet.
- 4, Olcsó és egyszerű a trombin idő (megnyúlás) és fontos differenciál diagnosztikai eszköz. Ha a megnyúlt trombin idő normál poolozott plazma hozzákeverésével korigálódik, akkor fibrinogén hiányról volt szó, ha továbbra is megnyúlt marad, akkor hiperfibrinolízis termékeként létrejött FDP-k voltak az ok.

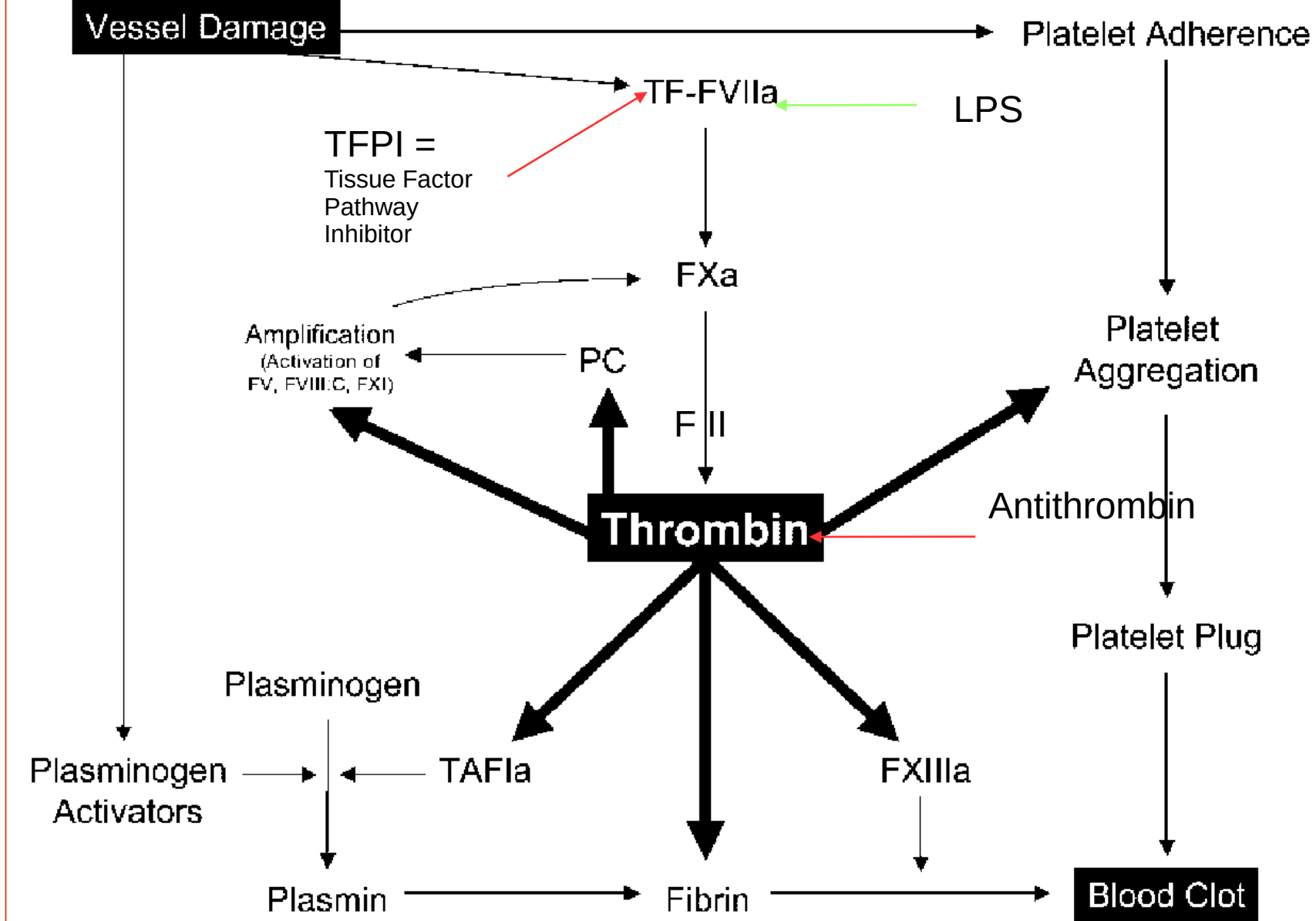
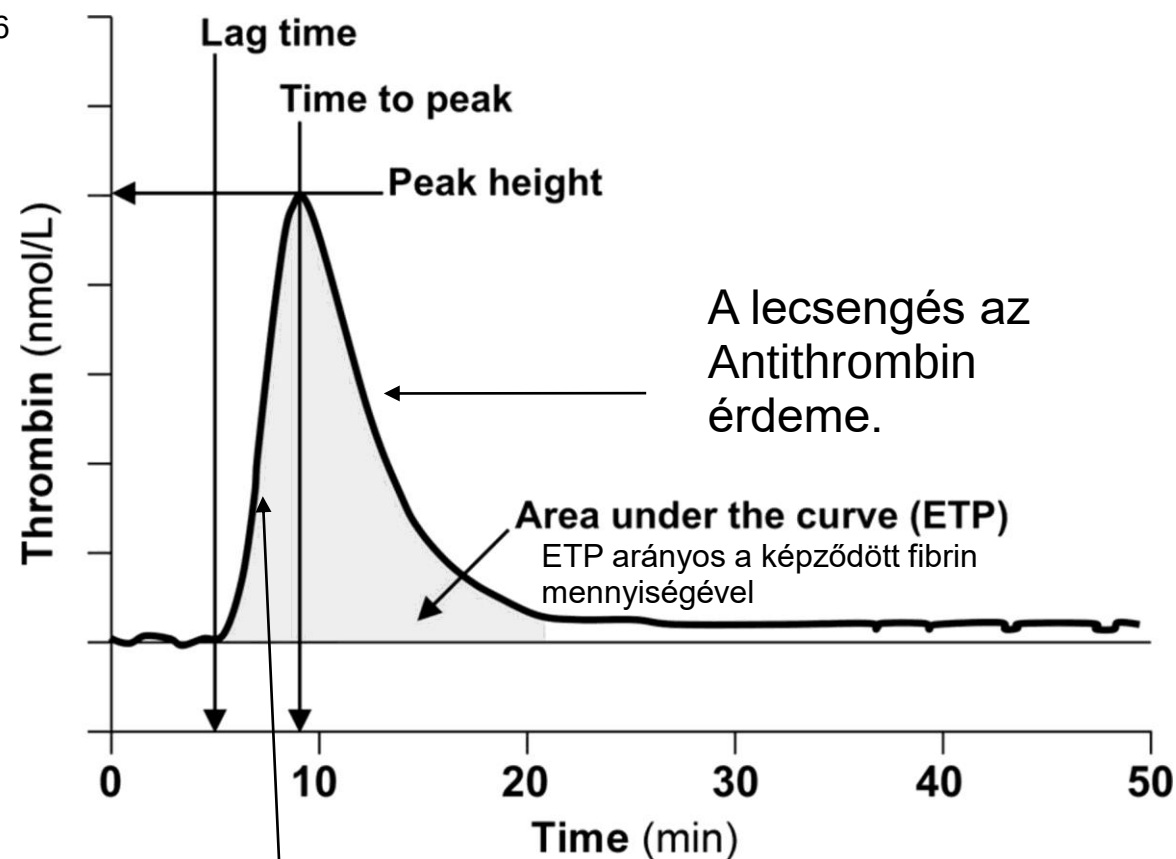


Figure 1 The physiologic roles of thrombin in hemostasis. Thrombin plays a central role in hemostasis through its multiple

Piros nyíl : Negatív visszacsatolás



PC aktiváció már a felszálló szárban !!

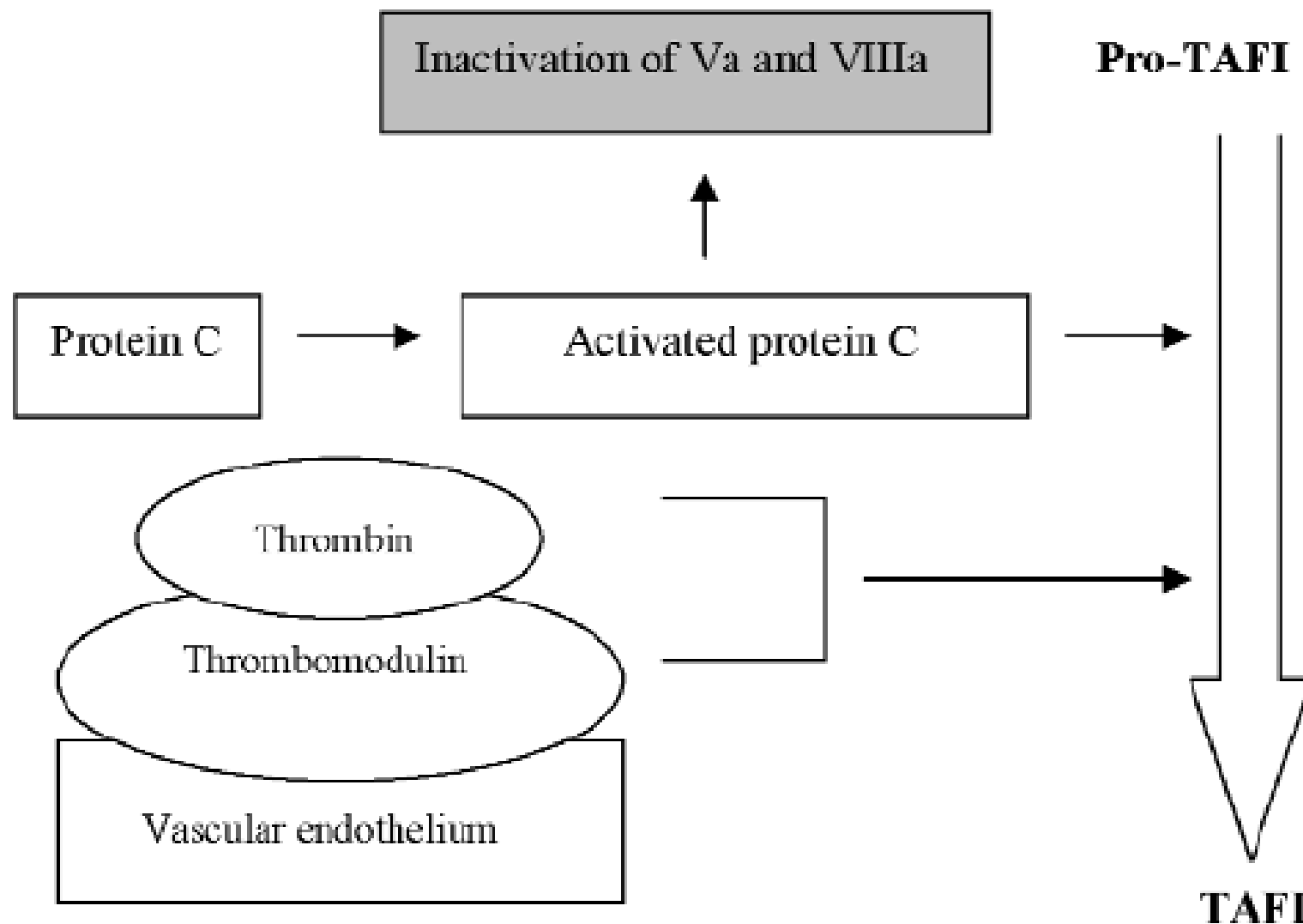
A véralvadás zavarainak jelenlegi kulcshipotézise a trombin generáció. A trombin képes önmaga aktiválódását pozitív visszacsatolással erősíteni, és egyben negatív feed back-el csökkenteni (Protein C aktiváció)

Jelenleg egyetlen olyan véralvadási vizsgálat/ teszt nincs amely a Thrombin Janus arcú funkcionalitását Vissza tudná adni.

A DIC keletkezésében központi szerepet játszik a thrombin képződésének negatív visszacsatolásainak szabályozási zavara: Antithrombin és Protein C „konzumpció”.

A PT Teszt csak idáig „lát” a thrombin generációból. AZ APTT egy kicsivel többet

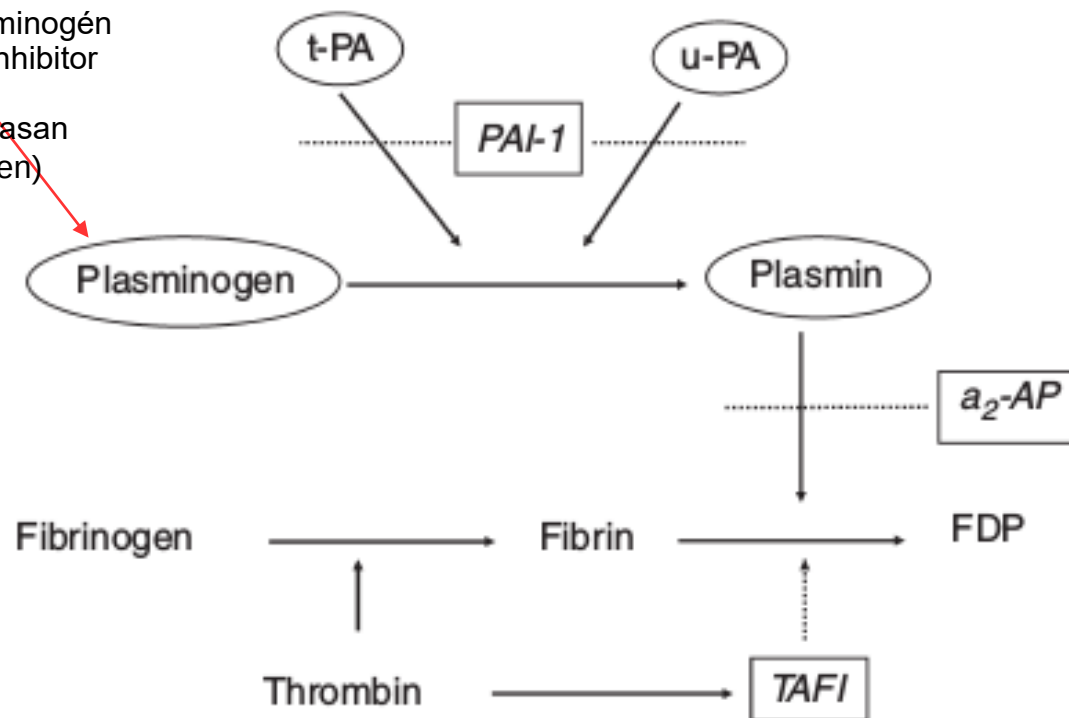
A thrombin generáció fogalma: A thrombin képződésének és eliminációjának kinetikája in vivo és in vitro.



A véralvadás egyik legfontosabb beépített „fékje” a Protein C aktiváció. A Protein C-t a trombin aktiválja és az aktivált Protein C a Faktor V és Faktor VIII elhasításával jelentősen lassítja/korlátozza a véralvadást. A thrombin csak akkor aktiváló képes ha a Thrombomodulinnal komplexet képez. A Thrombomodulinnak két formája van: egy a sejtfelszínen kifejezett és egy szolubilis. A DIC gyulladás/akut fázis reakció során liberálódik IL6 a sejtfelszíni Thrombomodulin szintézist a szükséges szint alá szabályozza, a PMN leukocytákból származó elasztáz a szolubilis Thrombomodulint hasítja. Így áll elő egy virtuális PC hiány (konzumpció) és egy fontos negatív visszacsatolás kiesik

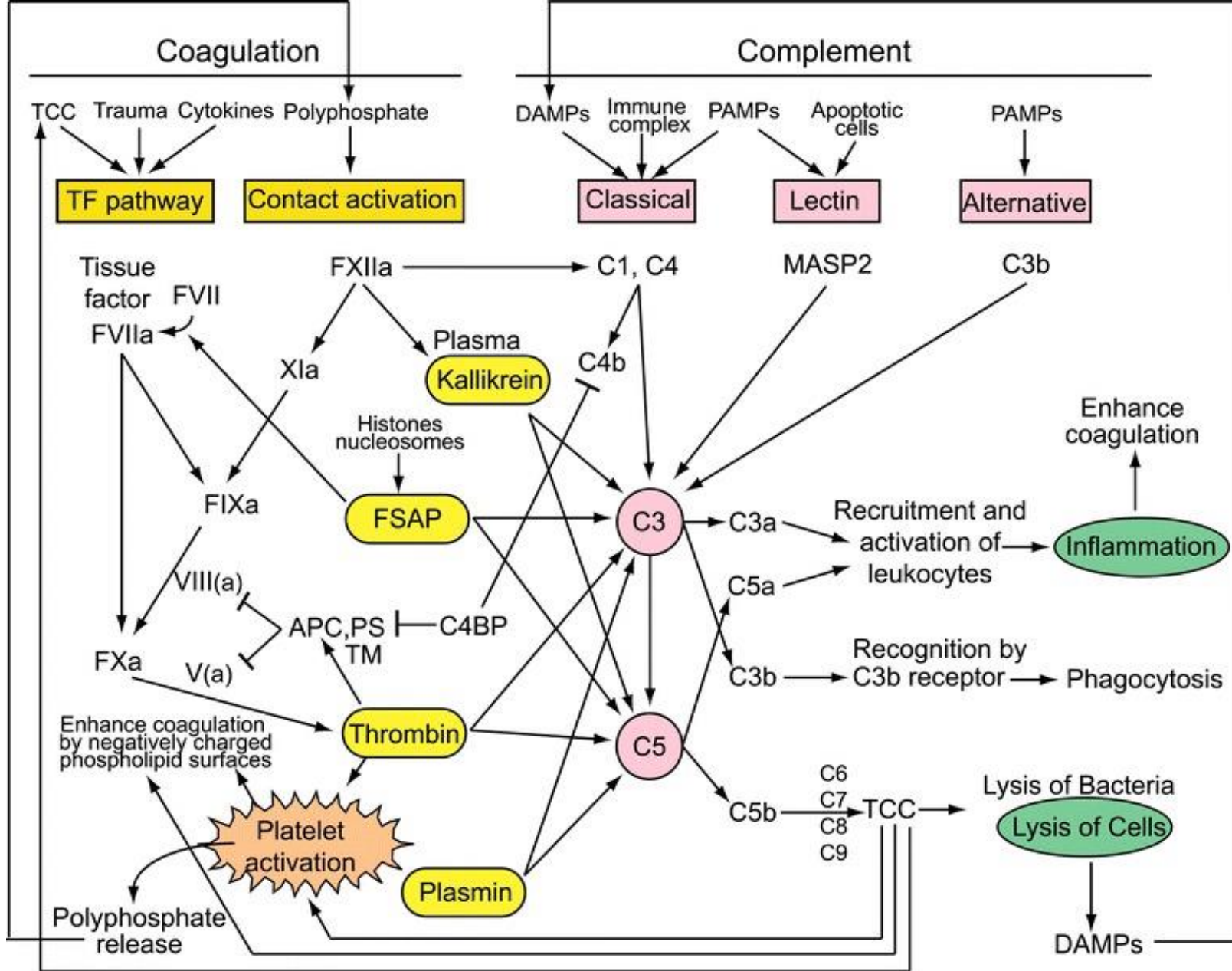
PAI= Plazminogén
Aktivátor Inhibitor

(végig magasan
aktív DIC-ben)



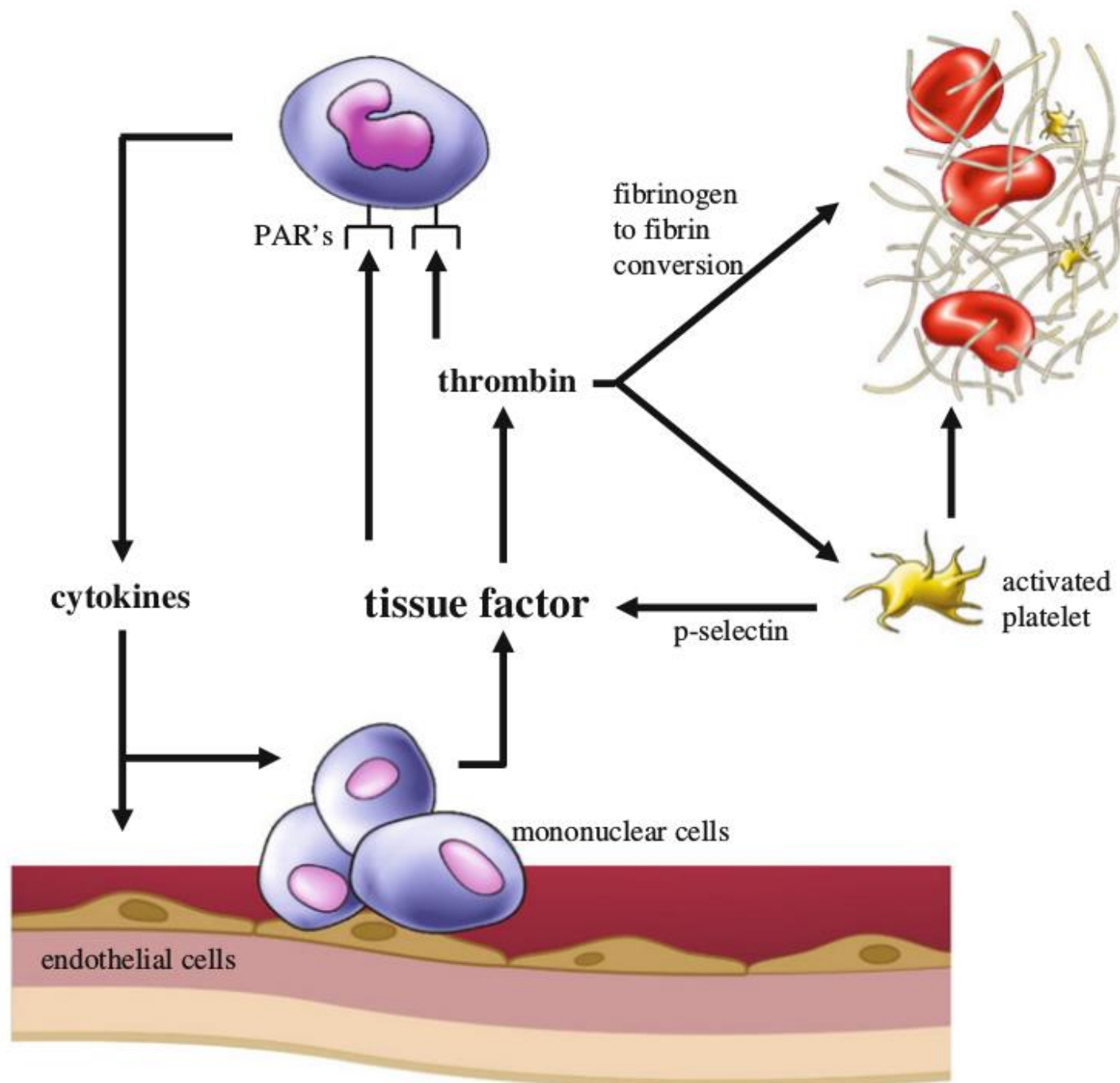
Az FDP egy gyűjtő fogalom (Fibrin-fibrinogen degradation products) és ide tartozik a D dimer.

Fig. 1. Fibrin degradation by the fibrinolytic system. Plasminogen is activated by tissue-type plasminogen activator (t-PA) or urokinase-type plasminogen activator (u-PA). These enzymes are regulated by plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). Plasmin degrades fibrin into soluble fibrin degradation products (FDP) and is regulated by α_2 -antiplasmin (α_2 -AP). Thrombin not only converts fibrinogen into fibrin, but also activates thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), which inhibits fibrinolysis by modifying the fibrin substrate.



Ma már az alvadás zavarainak egy részét is az akut fázis felől magyarázzuk. Ebből magyarázható a traumás sejtnekrózis után a keringésbe kerülő nukleinsav-hisztin komplexek alvadás aktiváló hatása, A thrombocytaiból kiszabaduló polifoszfátok szerepe stb.

Fig. 2 Schematic representation of the link between infection/inflammation and coagulation. Activated mononuclear cells and endothelial cells induce expression of tissue factor that activates platelets and the coagulation system. Activated coagulation proteases bind to protease-activated receptors (PARs), that may induce additional pro-inflammatory stimuli by releasing cytokines that target endothelial cells and mononuclear cells



Prothrombin (PT) : Miért a secundum megnyúlás és miért nem az INR ?

- Ha az INR képletére ránézünk, szembeötlik valami furcsaság
- $INR = (\text{Minta mért secunduma} / \text{referens átlagidő})^{ISI}$
- Mi ez a hatvány , és mi célt szolgál?

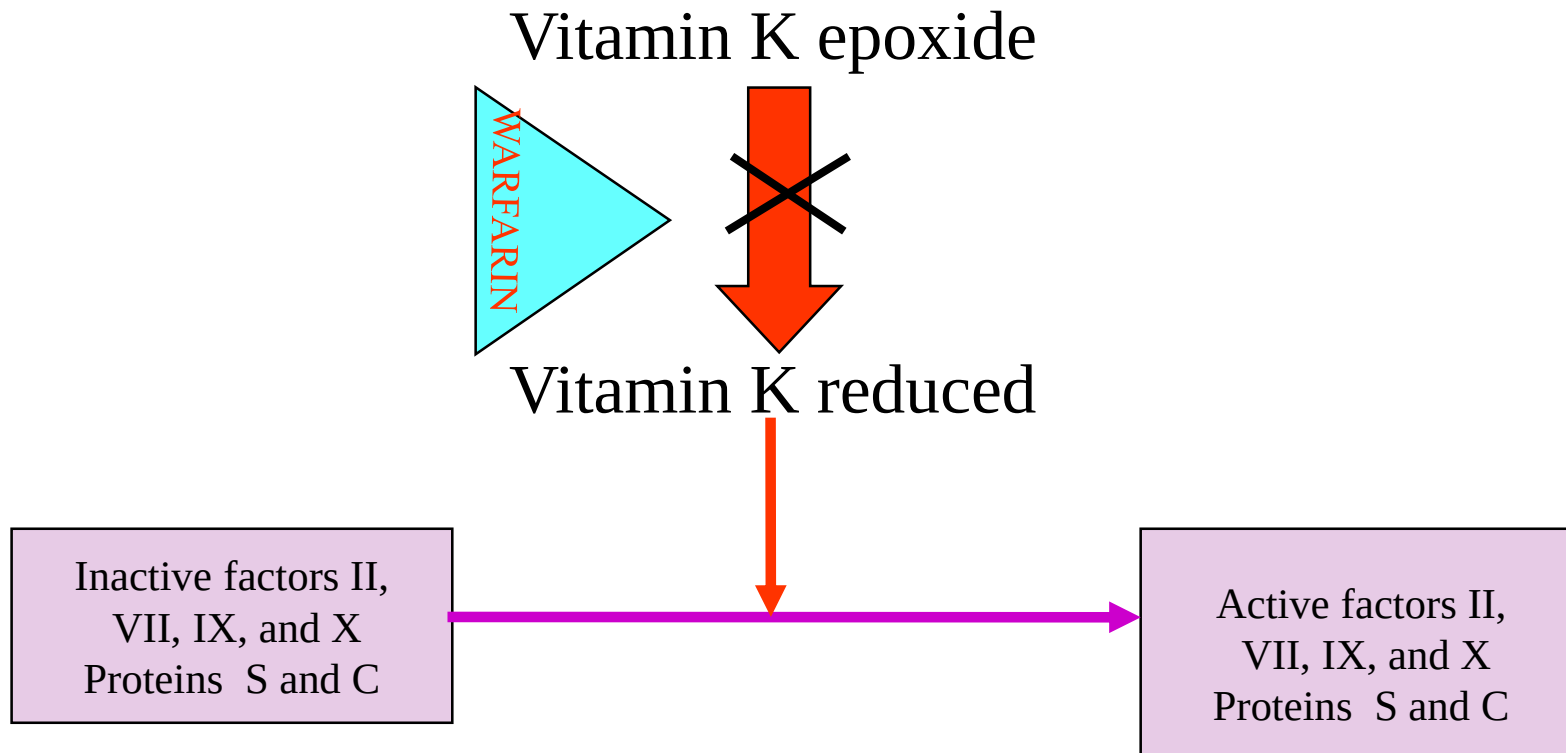
Ez a hatvány azt mutatja meg hogy egy adott prothrombin (gyári készítmény!) reagens mennyire érzékeny az orális antikoagulánsok farmakodinámiás hatására. Minél kisebb ez az érték, annál érzékenyebb a reagens a terápiás hatásra. Célja hogya különböző gyáei készítmények egymással összehasonlítható módon monitorizálják a terápiát.

- Az orális antikoaguláns = K vitamin (epoxy-reduktáz enzim) antagonist. A K vitamin epoxy-reduktáz fiziológias feladata az alvadási faktorok terminálisan karboxyl (COOH) csoportokkal való „felszerelése” . Karboxyl csoportok nélkül nincs alvadás . Az orális antikoaguláns dózisával arányosan egyre kevesebb karboxyl csoport van a faktorokon és emiatt a Prothrombin reakció alvadási ideje megnyúlik. A hatvány mint egy súlyszám ezt fejezi ki.

Miért nem megfelelő a % ?

A %-os prothrombin aktivitás legnagyobb gyengéje hogy a 100% -os prothrombin aktivitást (kié, hány egészségesből kell kikeverni, hogy validáljuk) és az hány másodperc, a mai napig nem megoldott kérdés!

WARFARIN: MECHANISM OF ACTION



- › Prevents the reduction of vitamin K, which is essential for activation of certain factors
- › Has no effect on previously formed thrombus (pont ezért az akut folyamat kezelésére nem alkalmas)

Egyszerűsített ábra a kumarin típusú farmakonok hatásmechanizmusáról. Itt az INR kifejezés használata értellmezése kötelező!

Miért inadekvát az INR a DICben ?

A DIC patomechanizmusában szó sincsen arról hogy a faktorok inaktiválódnának! Ellenkezőleg !

A faktorok egyrészt aktiválódnak (pld. endotoxin hatás, kígyóméreg, amnion folyadék mely Tissue factort tartalmaz) Sajnos ezt a PT nem képes visszatükrözni (az APTT néha igen, az alvadási idő DIC kezdetén rövidülhet!) Amikor a PT idő megnyúlik , nem valamiféle inaktiváció eredménye, hanem a konzumpcióval a szintézis nem tud lépést tartani, és a faktorok mennyisége / szintje csökken !

Traumás DIC -ben több közlemény beszámol a PT idő rövid voltáról az első napon amit a szövetekből kiszabadult Tissue Factor nagy mennyiségének tulajdonítanak.

Miért nem specifikus vizsgálat a fibrinogén?

- 1, A leletközléssel (és a közvélekedéssel) szemben a fibrinogén mérésekor nem kémiai koncentrációt kapunk. A fibrinogén molekula a genetikai polimorfizmus függvényében (és persze trombin jelenlétében a mérés során) mutat egy hajlamot a polimerizációra. Ez a polimerizációs potneciál még akkor is igen nagy mértékben kompenzál amikor kémiai értelemben már kevés fibrinogén molekula áll rendelkezésre (konzumpció). Sajnos a szokásos rutin mérési metódus nem tudja igazán elkülöníteni a molekula inherens koagulációs hajlamát a molekula koncentrációjától.
- 2, Látszólag alacsony fibrinogén nem mindig valós. Az ok az, hogy amennyiben már fibrinolízis is zajlik, a hasított fibrin darabok (fibrin split products =FDP) rákötődhetnek a reakcióelegyben alkalmazott trombin reagensre, jelentősen késleltetvén az alvadási időt és így (látszólagosan) alacsony fibrinogén koncentrációt eredményezve.
- Tudjuk hogy ez emelkedett fibrinogén sem mond ellen a DIC-nek. Az emelkedett fibrinogén (pld. dohányzás) önmagában trombotikus kockázati tényező. Értékelését azonban rendkívül megnehezíti, hogy

Mi a probléma a D dimerrel?

- A D dimer kémiai szempontból nem jól definiált molekula , határozott móltömeggel, hanem egy (neo) antigén a fibrin hálón (FXIII keresztkötés) Szerkezete nagy részben függ az őt létrehívó fibrinolitikus folyamat természetétől (vajon a plazmint a szöveti vagy az urokináz típusú plazminogén aktivátor aktiválta, vagy gyulladás vagy szövet destrukció során az elasztáz generálta e erre az utal hogy DIC-ben általában magas D dimer szinteket mérünk, ugyanakkor a PAI1 is magas, ami valószínűsíti a D dimer plazmától független generálását.).
- A kereskedelmi reagensek nagyon eltérő specificitású , egy vagy több monoklonális antitestet tartalmaznak. A nemzetközi standardizáció évek óta egy helyben toporog.
- A D dimer (hasonlóan a fibrinogénhez és attól nem függetlenül!) referens tartománya korfüggő. Az „univerzálisan” elfogadott vágási érték csalóka , mert idős korban ez a cut off akár a duplája is lehet a konvencionálisan érvényesnek hittnek.
- A D dimer szoliter eredménynek alig van diagnosztikus értéke. Csak

Ha van Orphan drug, miért ne lenne Orphan teszt?

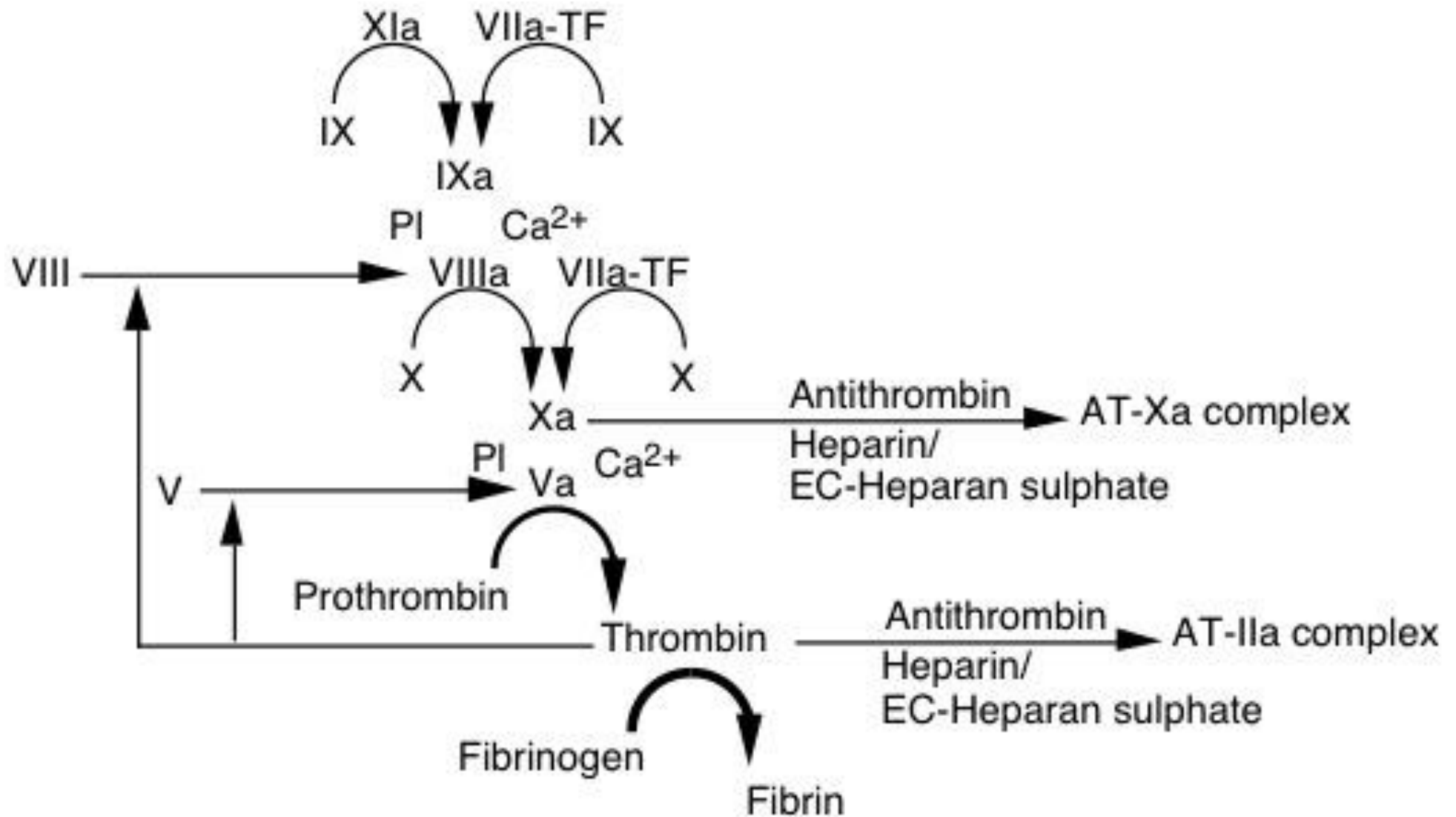
Azon tesztek, amelyeknek az egyes DIC-ben van indokoltsága, de nem kerültek be a nemzetközi guideline-okba , vagy korábban benn voltak, most kimaradtak:

Anthrhtrombin

Protein C

Fibrin monomer

Az AT és a PC(aktivált) mint szubsztitúciós terápia is szóba jön , tehát hiányuk kimutatása már csak ebből a szempontból is fontos.



Az Antithrombin tesztek mérési elve nem egységes. Ezért a kapott eredmények nehezen összehasonlíthatók.

Tesztek, melyekről azt hittük néhány évtizede hogy forradalmasítani fogják a DIC diagnózist

- 1, Thrombin generáció: Standardizálása a mai napig nem megoldott
- 2, Prothrombin fragment 1.2. Rendkívül drága és rövid a felezési ideje
- 3, Thrombin-Antithrombin komplex. A vizeletből (gyűjtött) lenne érdemes mérni, és drága.
- 4, Plazmin-antiplazmin komplex. Mivel az akut fázis reakcióban történő enzim aktiválódás majdhogynem fontosabb mint a szekunder fibrinolízis, diagnosztikus informatív értéke alárendelt.

Table 3. Utility of commonly used tests in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation

Tests	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Efficiency (%)
PT (n = 82)	91	27	57
PTT (n = 82)	91	42	57
TT (n = 43)	83	60	70
Fibrinogen (n = 71)	22	100	65
Platelet count (n = 82)	97	48	67
Schistocytes (n = 80)	23	73	51
FDP (n = 71)	100	67	87
D-dimer (n = 44)	91	68	80
AT (n = 21)	91	40	70
PT + PTT + TT (n = 43)	83	11	51
PT + PTT + fibrinogen (n = 71)	22	100	65
PT + PTT + FDP (n = 71)	91	71	86
FDP + D-dimer (n = 39)	91	94	95

PT, prothombin time; PTT, partial thromboplastin time; TT, thrombin time; FDP, fibrinogen/fibrin degradation products; AT, antithrombin.

Egy nem hivatalos guideline. Talán a legjobb (de nem a legolcsóbb). Marcel Levi Amsterdam 2016., Berlin 2017. Viszont van benne egy vaskos tévedés: A fibrinogén sem nem szenzitív(OK) de sem nem specifikus marker ! Az ok az akut fázis fehérje voltában van !! Amellett egy költséges panel.

Összefoglalás

A DIC diagnózisa nem laboratóriumi. Egyetlen egy teszt sem nem elég szenzitív sem nem elég specifikus a diagnózis felállításához. (Ne feledjük, hogy pld. szolid tumorokban, leukémiákban sokszor látunk kóros alvadási eredményekt, látszólag klinikai manifesztáció nélkül!)

Ezen a score rendszer alkalmazása sem javít vagy változtat.

Nem egyszerű feladat egy ennyire diverz etiológiájú kórképet egy egységes diagnosztikus algoritmus Prokrusztész ágyába préselni.

Nyilván másképp tekint a DIC-re egy sebész, akinek erről drámai vérzés jut eszébe, ugyanakkor az intenzíves a szimultán funkcionális szervkárosodásokra koncentrálnak. Fényévre van az a DIC (pld. egyes kígyók harapása) ahol a mikroangiopátia a vezető tünet de nincs fibrin depozíció, a prosztata karcinómától ahol a primer fibrinolízis végig uralja a képet vagy a méhlepény maradék okozta disszeminált trombózisig (amely az „igazi” a „klasszikus” DIC).

A score rendszernek van két előnye:

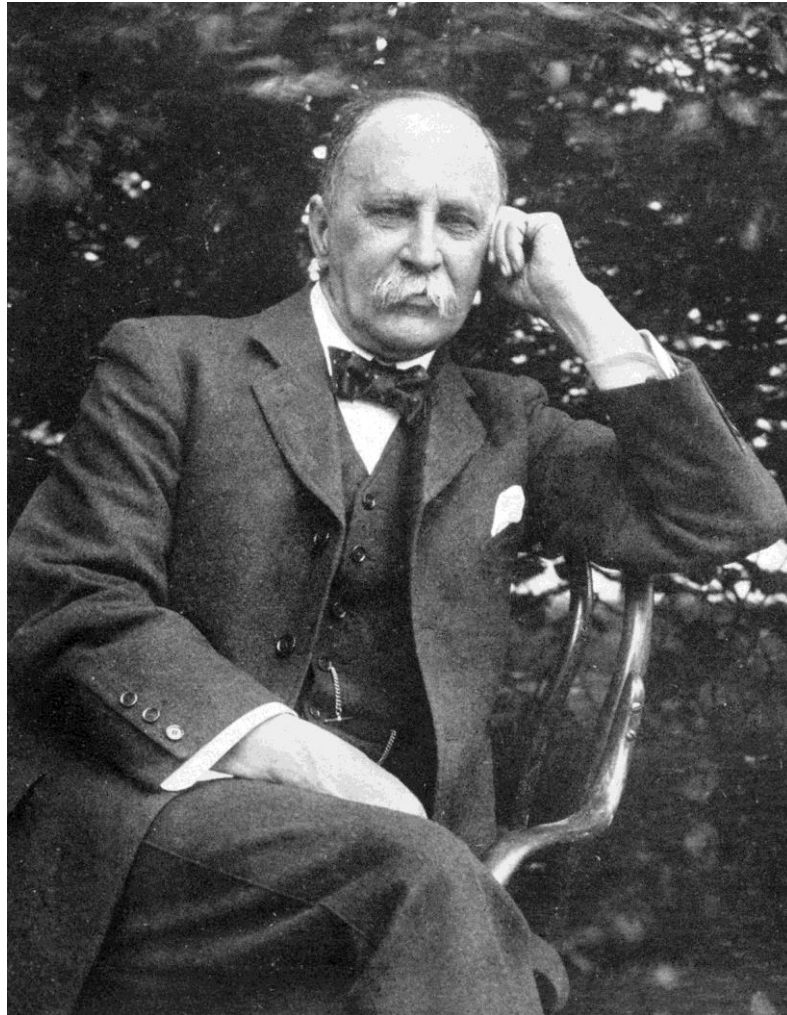
A score és a mortalitási kockázat között szoros a statisztikai korreláció.

Nemzetközi folyóiratokban közlés ma már score alkalmazása nélkül nem lehetséges.

A klinikus és a laboros között mégis egy közös kommunikációs platformot teremt.

Az egyszeres vizsgálat értéke csekély. A klinikai állapot függvényében a folyamat monitorizálására kell törekedni, és a változás dinamikája értékes információ.

Köszönöm a figyelmet !



Medication: „ Science of probabilities, art of uncertainties”
(Sir William Osler . 1849 – 1919)