

## **Diffuse intravasale stolling**

**Auteur: CH van Ommen**

**2019**

### **Inleiding**

De definitie van diffuus intravasale stolling (DIS) is “systemische stollingsactivatie met als gevolg trombose van middelgrote en kleine vaten, leidend tot orgaan falen en verhoogde bloedingsneiging ten gevolge van een verbruikcoagulopathie met trombocytopenie en lage concentraties stollingsfactoren”.

### **Pathofysiologie**

DIS kan veroorzaakt worden door de onderstaande ziektebeelden:

- 1 Sepsis
- 2 Viraemie
- 3 Shock, hypoxie, asfyxie, hypothermie, polycythemie
- 4 Groot trauma, brandwonden
- 5 Ernstig leverfalen
- 6 IRDS
- 7 Tufted angiomen en kaposiform hemangio-endotheliomen
- 8 Vet / luchtembolie
- 9 Neoplasma
- 10 Reacties op toxinen: slangenbeet, recreatieve drugs, ernstige intravacuulaire hemolyse, resectie transplantaat

### **Kliniek**

Kinderen met DIS presenteren zich met een ernstig ziektebeeld en een wisselende kliniek, afhankelijk van het onderliggend lijden: multi-orgaan falen door trombotische obstructie van bloedvaten of een verhoogde bloedingsneiging (zie ook DIS score verderop).

### **Diagnostiek**

De diagnose DIS kan alleen gesteld worden bij een onderliggende aandoening die geassocieerd is met DIS in combinatie met stollingsafwijkingen, zoals verlengde APTT en PT, trombocytopenie of dalende trombocyten, verhoogde fibrineafbraakproducten of D-dimeren en een laag fibrinogeen.

Dit wordt uitgedrukt in de DIS score van de International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Deze score heeft bij volwassenen een sensitiviteit van 91% en een specificiteit van 97%.<sup>[1]</sup> Er bestaat een duidelijke correlatie tussen een oplopende DIS score en mortaliteit, zowel bij volwassenen als ook bij kinderen. Eén punt toename in DIS score verhoogt het risico op mortaliteit 1.3x bij kinderen.<sup>[2]</sup> Deze score kan gebruikt worden om het beloop van het ziektebeeld te vervolgen. Voor de DIS score, zie acute kaart DIS.

### **Behandeling**

De hoeksteen van de behandeling van DIS is de behandeling van de onderliggende aandoening.

Bij sommige patiënten is additionele therapie noodzakelijk, die tot doel heeft de stolling te verbeteren. Men vaart daarbij vooral op de kliniek en niet op de laboratoriumuitslagen. Overleg met de kinderhematoloog is geïndiceerd bij ernstige of progressief afwijkende stollingsuitslagen.

Hieronder volgen aanbevelingen voor therapeutische interventie:

#### **I. Trombocyten**

Een trombocyten transfusie is alleen geïndiceerd bij patiënten met een DIS score  $\geq 5$ , trombocyten  $< 50 \times 10^9/L$  en manifeste bloeding, postoperatief of voor een invasieve ingreep.

#### **II. Plasma**

Er is een kleine gecontroleerde studie uit 1982 naar het effect van plasma bij 33 neonaten met DIS bij

een necrotiserende enterocolitis (NEC), bacteriële sepsis of asfyxie. Er was geen effect op de mortaliteit.

Aanbeveling: Plasma is alleen geïndiceerd bij patiënten met DIS in het geval van een bloeding en bij een verhoogd risico op een bloeding zoals in het postoperatief beloop of voor een invasieve ingreep. De benodigde hoeveelheid plasma is afhankelijk van de ernst van de DIS en kan oplopen tot 10 ml/kg drie tot viermaal daags. Indien nodig kan om volume overbelasting te vermijden bij een ernstige bloedingsneiging, worden overwogen om factorconcentraat te geven, zoals protrombine complex concentraat (dosis 25-50<sup>E</sup>/kg). Echter hierbij worden alleen de vitamine K afhankelijke factoren toegediend (Factor II, VI, IX en X). Dit kan mogelijk de balans met de antitrombotische stollingsfactoren verstoren. Bij een laag fibrinogeen (< 1 g/L) en een manifeste verhoogde bloedingsneiging dat persisteert ondanks plasma giften, kan men overwegen fibrinogeen concentraat te geven (Fibrinogeenconcentraat: Haemoclomplettan P<sup>®</sup>: 20-30 mg/kg of 0.5 g/10 kg geeft 1g/l fibrinogeen verhoging)

### **III. (Laag-moleculair-gewicht) heparine**

Bij kinderen is een gecontroleerde studie gedaan bij 36 neonaten met DIS bij shock. Er was geen verschil in mortaliteit tussen de interventiegroep die heparine kreeg (in een dosis van 20<sup>E</sup>/kg/uur) en de groep die een placebo kreeg toegediend. Wel werden de neonaten in de heparine groep korter beademd.

Kleine, ongecontroleerde studies bij volwassenen suggereren dat heparine effect heeft op de systemische activatie van de stolling. Deze studies zijn echter niet gerandomiseerd en meten geen relevante klinische uitkomsten, zoals mortaliteit. Volwassenen met DIS krijgen volgens richtlijnen wel profylactische antistolling ter preventie van veneuze trombose.

Aanbeveling: Overweeg ernstige zieke kinderen > 12 jaar met een DIS en zonder verhoogde bloedingsneiging, profylactische antistolling (LMWH) toe te dienen ter preventie van veneuze tromboembolie.

### **IV. Antitrombine concentraat, proteïne C concentraat en Tissue Factor Pathway Inhibitor**

Bij volwassenen is een grote gerandomiseerde trial verricht, die aantoont dat antitrombine concentraat geen effect heeft op de mortaliteit bij patiënten met DIS. Bij kinderen zijn geen studies gedaan.

Bij volwassenen reduceert geactiveerd proteïne C in patiënten met DIS, de mortaliteit van 30.8% naar 24.7%. Proteïne C blijkt vooral effectief in de ziekste groep patiënten. Na toediening neemt wel het bloedingsrisico toe, zodat het alleen gegeven kan worden aan patiënten met trombocyten > 30x10<sup>9</sup>/L. Bij kinderen met een ernstige sepsis en DIS is een RCT gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van recombinant geactiveerd proteïne C. Er werd geen verschil in mortaliteit aangetoond. Net als bij volwassenen werd een verhoogd risico op bloedingen gezien, vooral centraal zenuwstelsel bloedingen, met name bij kinderen jonger dan 60 dagen.

Er is een studie gedaan bij volwassenen die geen lagere mortaliteit liet zien van recombinant Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) ten opzichte van placebo. Bij kinderen zijn geen studies gedaan.

Aanbeveling: Op basis van de huidige literatuur zijn antitrombine concentraat, geactiveerd proteïne C concentraat en TFPI niet geïndiceerd in de behandeling van DIS bij kinderen.

### **Valkuilen**

- De kliniek is belangrijker dan de laboratoriumuitslagen bij het overwegen van therapeutische interventies bij DIS.
- Starten met orale vitamine K antagonisten is gecontra-indiceerd in verband met verlaagd proteïne C en proteïne S bij patiënten met DIS.

### **Referenties**

- 1 Bakhtiari K, Meijers JC, de JE, Levi M (2004) Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. Crit

Care Med 32:2416-2421

- 2 Khemani RG, Bart RD, Alonzo TA, Hatzakis G, Hallam D, Newth CJ (2009) Disseminated intravascular coagulation score is associated with mortality for children with shock. *Intensive Care Med* 35:327-333
- 3 Bruijn M, Fijnvandraat K, Peters M, Bos AP (2007) De effectiviteit van de behandeling van diffuse intravasale stolling bij kinderen; een systemische review. *Tijdschr Kindergeneeskd* 75:204-210
- 4 Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG (2009) Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol* 145:24-33
- 5 Rajagopal R, Thachil J, Monagle P. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics. *Arch Dis Child* 2017;102:187-193.