

Dissemineret Intravaskulær Koagulation

National behandlingsvejledning

Udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM) 2026,
2. version

1. version 2022



Indholdsfortegnelse

Arbejdsgruppen	3
Høring	3
Interessekonflikter	3
Bidragydere til 1. version, som er udtrådt af arbejdsgruppen	3
Formål	3
Metode for udarbejdelse af NBV'en	4
Definition	4
Patofysiologi	5
Koagulation er en del af immunforsvaret	6
Excessiv dannelse af fibrin og defekter i antikoagulante mekanismer	6
Forstyrrelser af fibrinolysen	7
Monitorering – klinik og biokemi	8
Kliniske observationer	9
Trombocytter	9
INR og protrombintid (PT)	10
Fibrinogen	10
Antitrombin	10
D-dimer	10
Tromboelastografi/metri (TEG/ROTEM)	10
Differentialdiagnoser til DIC	10
Leverpåvirkning	11
HELLP	11
Heparin induceret trombocytopeni (HIT)	11
Patienter med malign hæmatologisk sygdom	11
Trombotiske mikroangiopatier (TMA)	12
Catastrophic acute phospholipid syndrome	13
Erhvervet Hæmofili (Acquired Haemophilia; AHA)	13
Håndtering af DIC	14
Udløsende årsag behandles effektivt	15
Understøttende terapi ved DIC med trombose eller blødning	15
Ingen symptomer, evt. minimal blødning (WHO 0-2)	15
Tromboseprofylakse	17
Trombo-emboli	17

Verificeret venøs trombose og anbefalinger for terapeutisk antikoagulerende behandling	17
Transfusionskrævende blødning (WHO grad 3-4):	18
Referencer	20
Appendix.....	25

Arbejdsgruppen

Repræsentanter fra DASAİM:

Tovholder: Christine Lodberg Hvas, overlæge, ph.d., klinisk lektor, Intensiv, Aarhus Universitetshospital, chhvas@rm.dk

Jo Bønding Andreasen, overlæge, ph.d., klinisk lektor, thoraxintensiv Aalborg Universitetshospital, jo.a@rn.dk

Lene Russell, overlæge, ph.d., klinisk forskningslektor, Intensiv, Herlev-Gentofte

Nicolai Helligsøe Bæk, afdelingslæge, Ekstern Lektor, Bedøvelse og Intensiv, Kolding Sygehus

Thomas Hildebrandt, overlæge, Intensiv, SUH-Roskilde, thi@regionsjaelland.dk

Repræsentanter fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH)

Cecilie Utke Rank, læge, ph.d., Afdeling for Blodsygdomme, Center for kræft og organsygdomme, Rigshospitalet, cecilie.utke.rank@regionh.dk

Emil List Larsen, hoveduddannelseslæge, ph.d., Afdeling for Klinisk Biokemi, Herlev-Gentofte Hospital & Rigshospitalet, emil.list.larsen@regionh.dk

Repræsentanter fra Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB)

Jesper Revsholm, overlæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Odense Universitetshospital, jesper.farup.revsholm@rsyd.dk

Johanne Andersen Højbjerg, overlæge, ph.d., klinisk lektor, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, joanand@rm.dk

Høring

Denne Nationale Behandlingsvejledning har været i høring i DASAİM via hjemmesiden for Hindsgavlsymposiet. Link dertil har været udsendt til alle medlemmer af DSKB og DSTH med oplysning om kontaktperson og høringsfrist.

Interessekonflikter

Ingen i arbejdsgruppen har interessekonflikter ift. denne behandlingsvejledning.

Bidragydere til 1. version, som er udtrådt af arbejdsgruppen

Kasper Adelborg, læge, ph.d., lektor, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Peter Kampmann, overlæge, hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet, medlem af bestyrelsen for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase.

Formål

Formålet med denne vejledning er at hjælpe intensivlæger i Danmark i beslutningstagningen omkring patienter, der kan være ramt af dissemineret intravaskulær koagulation (DIC). Vejledningen gennemgår

patofysiologien bag DIC og redegør for hvilke patientgrupper, der hyppigst rammes af DIC, samt hvordan tilstanden kan monitoreres og behandles. Differentialdiagnoser gennemgås, samt hvordan disse adskiller sig klinisk og paraklinisk fra DIC, men behandlingen af disse tilstande gennemgås ikke i nærværende vejledning.

De væsentlige udfordringer ved DIC er, dels at erkende tilstanden og adskille den fra relevante differentialdiagnoser, at afgøre hvornår man skal overgå fra monitorering af tilstanden til aktiv behandling, samt hvilken aktiv behandling man skal gribe til, da evidensgrundlaget for dette er varierende og ofte sparsomt. Dog er der nogen konsensus mellem internationale selskabers anbefalinger, hvilket denne vejledning ønsker at sammenfatte. Vejledningen ønsker, gennem litteraturgennemgang, at anskueliggøre, hvilke hæmostatika, antikoagulantia og transfusioner, der er grundlag for at anvende på de forskellige stadier i denne uforudsigelige tilstand. Derved håber arbejdsgruppen på at kunne støtte den enkelte læge i diagnosen, monitoreringen og behandlingen af patienter med DIC.

Metode for udarbejdelse af NBV'en

Gruppen er sammensat af læger fra specialerne: anæstesiologi og intensiv medicin, klinisk biokemi og hæmatologi og repræsenterer selskaberne DASAIM, DSKB og DSTH. Der er foretaget supplerende litteratursøgning ifm. opdatering af denne NBV. Inden for det specifikke område DIC er der taget udgangspunkt i systematiske og narrative reviews samt guidelines fra internationale selskaber, særligt International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH). Ved gennemgang af tilstødende områder, f.eks. differentialdiagnoser, er primært søgt i guidelines samt udnyttet gruppens tværfaglighed.

Da evidensen for behandling af patienter med DIC er lav, angiver guidelines og reviews ofte behandlinger i overordnede termer. Forfattergruppen har forsøgt lave NBV'en så konkret og anvendelig i en klinisk hverdag som muligt, men det er ikke muligt at komme med anbefalinger, som kan gælde alle patienter, og den samlede vurdering og behandling af den enkelte patient vil altid hvile på et skøn. I alle regioner kan søges rådgivning ved koagulationsvagter.

Definition

DIC er en systemisk tilstand karakteriseret af samtidig dissemineret pro- og antikoagulation.¹

ISTH definerer DIC som *“an acquired syndrome characterised by the intravascular activation of coagulation with loss of localisation arising from different causes”*.²

DIC er en heterogen tilstand, der kan initieres af flere forskellige mekanismer, og derfor varierer såvel det kliniske billede som laboratorieværdierne betydeligt.³ Overordnet involverer tilstanden hele det hæmostatiske system inklusive endotelcellerne⁴ og resulterer i øget koagulationsaktivering og dermed et øget forbrug af trombocytter og koagulationsproteiner,⁵⁻⁷ men også en depletering af de fysiologiske antikoagulerende proteiner.⁸

Til trods for at DIC-syndromet medfører koagulationsaktivering, med risiko for dannelse af mikrotromber, så er det mest almindelige symptom blødning sekundært til trombocytopeni og mangel på koagulationsfaktorer. Typisk ses blødning fra flere lokalisationer, herunder slimhinder, indstikssteder og sår.⁹ Dette paradoks er tidligere beskrevet, som at DIC-patientens blod er *“hypercoagulable in the circulation and difficult to clot outside the vessels”*.¹⁰

Patofysiologi

Intakt hæmostase sikrer koageldannelse ved karskade samt efterfølgende nedbrydning af koaglet (fibrinolyse), så vævshelingen kan begynde og flow på ny kan genoprettes.

Koagulationsaktivering initieres normalt af eksponering af tissue factor (TF), som findes i det subendoteliale bindevæv, og som blottes ved karskade. TF er et prokoagulant glykoprotein, som især findes i adventitia og i organkapsler. Det hæmostatiske system er fysiologisk adaptivt, så aktivering af det prokoagulante system sekundært også vil aktivere systemets egne inhibitorer, hvorved responset begrænses og holdes lokalt.

Ved DIC sker der en systemisk aktivering af koagulationssystemet medførende forbrug af koagulationsfaktorer, antikoagulerende proteiner og trombocytter, hvilket i svære tilfælde kan resultere i livstruende blødninger og tromboser. DIC opstår altid som komplikation til underliggende sygdom og derfor varierer det kliniske billede såvel som laboratorieværdierne betydeligt. Den systemiske aktivering af koagulationssystemet initieres af et generelt øget udtryk af TF, bl.a. på makrofager og monocytter, ofte sekundært til et udtalt inflammatorisk svar.

Ved DIC ses altid en øget koagulation, men graden af fibrinolytisk aktivitet varierer meget afhængig af udløsende årsag, hvorfor DIC groft kan inddeles i fibrinolytisk og antifibrinolytisk DIC.^{10,11} Fibrinolytisk DIC er karakteriseret ved blødning; denne tilstand ses i sin "rene form", om end sjældent, ved akut promyelocyt leukæmi^{12,13} og i den tidlige fase efter stort traume.¹⁴ Ved antifibrinolytisk DIC er det fibrinolytiske system kun aktiveret i mindre grad og øget koagulation dominerer. Denne variant af DIC ses ofte ved sepsis, hvor forbrug af trombocytter og koagulationsfaktorer i kombination med hæmmet fibrinolyse giver mikrovaskulær deponering af fibrin.¹¹

Sepsis er den hyppigste årsag til DIC hos kritisk syge patienter,¹¹ men DIC ses også ved maligne sygdomme,¹⁵ obstetriske komplikationer¹ og traumer, særligt hovedtraumer (Tabel 1).¹⁶ Bakterielle endotoxiner, såsom lipopolysaccharider (LPS), kan direkte aktivere koagulationen gennem en øget aktivering af TF.¹⁷ Aktiveret koagulation og forekomst af mikrotrombose har tidligere været tilskrevet som årsag til multiorgansvigt ved svær sepsis,¹⁸⁻²⁰ men senere forskning tyder på, at det ikke er mikrotromber men immunmedierede forandringer i det mikrovaskulære system, der er den mest almindelige årsag til nedsat organperfusion. Disse forandringer kan være reversible og graden af reversibilitet er associeret med outcome.²¹⁻²³

Tabel 1: Hyppigste udløsende årsager til dissemineret intravaskulær koagulation		
Udløsende årsag	Eksempel	Typisk klinisk billede
Svær infektion	G-positive eller –negative organismer, malaria, hæmorrhagisk feber	Trombose bidrager muligvis til organsvigt (f.eks. akut nyresvigt)
Malignitet	Solid cancer, akutte leukæmier (særligt akut promyelocyt leukæmi)	Afhængig af cancerform. Der kan ses trombose/VTE eller svær/livstruende blødning som følge af svær trombocytopeni, koagulationsfaktor depletering eller massiv hyperfibrinolyse

Traume	Multitraume inkl. neurotraume Forbrænding Drukning	Primært akut blødning, efterfulgt af trombose
Obstetriske komplikationer	Abruptio placentae Amnion emboli	Profus blødning i kombination med trombotiske komplikationer
Vaskulære malformationer	Kasabach-Merrit syndrom Gigant hæmangiomer Aorta aneurismer	Blødning primært med svær trombocytopeni og hypofibrinogenæmi
VTE: venøs tromboemboli Modificeret og oversat fra: Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. Blood. 2018;131(8):845-54. ²⁴		

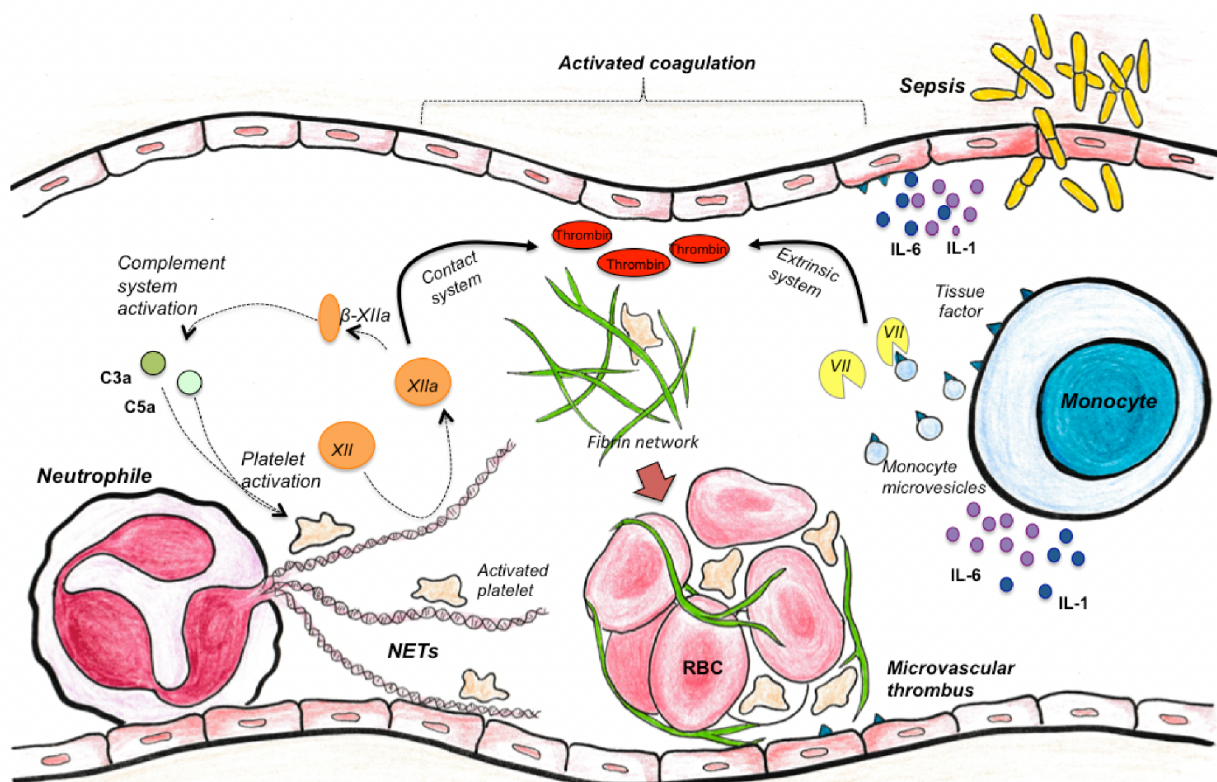
Koagulation er en del af immunforsvaret

Immunmedieret aktivering af koagulationssystemet er et fysiologisk og nødvendigt respons på infektion og fundamentalt for overlevelse. Ved sepsis initieres et komplekst inflammatorisk respons, som omfatter immunsystemet, koagulationssystemet og komplementkaskaden.²⁵ (Figur 1) Dette sker simultant på flere niveauer. Kontaktaktiverede koagulationsfaktorer aktiveres af negativt ladede molekyler, såsom bakteriel LPS eller nukleinsyrer, der frigives fra beskadigede celler.²⁶ Mononukleære celler stimuleres af cytokiner til at udtrykke TF.²⁷ TF initierer de såkaldte "extrinsic" koagulationsfaktorer, primært koagulationsfaktor (f)VII, hvilket resulterer i dannelse af TF-fVIIa komplekset, fXa og trombin, som direkte aktiverer endotelceller, trombocytter og leukocytter og derved yderligere stimulerer det inflammatoriske respons.²⁸ Trombin stimulerer trombocyt-neutrofil interaktionerne og dannelse af fibrin.²⁹ Fibrin-net begrænser direkte spredning af infektionen, mens andre koagulationsproteiner giver feedback om opregulering af det medfødte/innate immunforsvar.³⁰ Dermed begrænses infektionsspredningen og immuncellerne kan eliminere patogenerne. Betydningen af trombin i immunforsvaret er blandt andet eksemplificeret i dyreforsøg, hvor hæmning af trombin resulterede i øget bakterievækst og øget mortalitet.²⁹ Aktiverede trombocytter har også en vigtig rolle i immunforsvaret, inklusive direkte aktivering af 'neutrophile extracellular traps' (NETs), der er afgørende for et fungerende immunforvar. NETs kan binde både patogener og blodceller og derigennem fremme destruktion af skadelige agens. NETs har også en koagulationsaktiverende effekt, der sandsynligvis spiller en stor rolle ved DIC.³¹

Aktivering af koagulationssystemet er således en nødvendig del af immunforsvaret. I nogle tilfælde er koagulationsaktiveringen dog meget voldsom og resultatet skadeligt.³²

Excessiv dannelse af fibrin og defekter i antikoagulante mekanismer

Ved fulminant DIC er den TF-initierede koagulationsaktivering betydende, og de store mængder trombin, der dannes, aktiverer cirkulerende trombocytter, stimulerer omdannelsen af fibrinogen til fibrin og hæmmer fibrinolysen. Desuden forstærker trombin det prokoagulante respons gennem positive feedbackmekanismer således, at fibrin deponeres og danner koagler sammen med aktiverede trombocytter og leukocytter. Proinflammatoriske mediatorer, der frigives fra aktiverede neutrofile granulocytter, inducerer endotelskade, hvorved endotelet mister sin antikoagulante evne.³³ Desuden medfører den øgede aktivering af koagulationen forbrug og senere mangel på antikoagulante faktorer som protein C, protein S og antitrombin.



Figur 1: Basale principper for immunmedieret koagulation.

Denne forenklede figur illustrerer hvordan immunsystemet, koagulationssystemet og komplementsystemet simultant initieres ved sepsis. Pga. de molekylære mønstre på invaderende mikroorganismer, aktiveres monocytter gennem "pattern recognition molecules" (PARs). Monocytten udtrykker tissue factor på overfladen og frigiver mikrovesikler, der indeholder tissue factor. Derved initieres koagulationen gennem cirkulerende koagulationsfaktor (f) VII. Aktiverede neutrofile frigiver "neutrophil extracellular traps" (NETs), bestående af en matrix af DNA og histoner. Indholdet i NETs kan indfange patogener og fremmer koagulationen gennem rekruttering og aktivering af trombocytter og fXII. fXII aktiverer den klassiske pathway i komplementsystemet, hvilket yderligere fremmer aktivering af trombocytter og derved dannelsen af trombin. Den hurtige produktion af trombin fremmer spaltningen af fibrinogen til fibrin. Fibrinnetværk kan bremse spredningen af infektionen. Trombin stimulerer endotelceller til produktion af cytokiner, såsom IL-1 og IL-6, der i positiv feed-back øger ekspressionen af tissue factor, hvorved koagulationen yderligere stimuleres.

RBC: red blood cell, NETs: neutrofil ekstracellulær traps, IL: interleukin, XII: koagulationsfaktor XII, β -XII: β -fragment af fXII, VII: koagulationsfaktor VII, C3a: aktiveret komplement faktor 3, C5a: aktiveret komplement faktor 5.

Illustration: Lene Russell

Forstyrrelser af fibrinolysen

De kliniske manifestationer ved DIC afhænger i høj grad af det fibrinolytiske respons, som kan være øget eller reduceret. Endotelskaden giver anledning til frigivelse af 'tissue plasminogen activator' (tPA) hvorved plasminogens omdannelse til plasmin stimuleres med nedbrydning af fibrin til følge (hyperfibrinolyse).¹⁰

Hæmmet fibrinolyse ses hyppigst ved infektiøst betinget DIC og skyldes i høj grad frigivelse af 'plasminogen activator inhibitor-1' (PAI-1) som frigives både fra beskadiget endotel og fra aktiverede trombocytter.

Desuden medfører forbrug af plasminogen ved DIC med tiden hypofibrinolyse og en deraf følgende øget prokoagulant tilstand.³⁴

Monitorering – klinik og biokemi

DIC er primært en klinisk diagnose og monitoreres bedst ved grundig undersøgelse af patienten for tegn på trombose og/eller blødning. Blodprøver understøtter klinikken, men skal ikke i sig selv afstedkomme behandling med transfusioner, hæmostatika eller antikoagulation.³⁵

Der er udviklet flere scoringssystemer for DIC, bl.a. ved ISTH^{2,36} samt Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) (se appendiks).³⁷ ISTHs scoringssystem til diagnosticering af DIC, er baseret på en kombination af biokemiske laboratorieparametre og tilstedeværelsen af en underliggende tilstand, hvor der foreligger en kendt association med DIC (Tabel 2). 'DIC-scoren' skal bruges vejledende og ikke som et diagnostisk redskab. Brug af DIC-score hos en ren intensivpopulation er ikke valideret, og hos flere kritisk syge patientgrupper, såsom traumepatienter³⁸ og hæmatologiske intensivpatienter,³⁹ korrelerer DIC-scoren ikke nødvendigvis med forekomst af klinisk DIC eller med patient-outcome. Sammenhængen synes være stærkere hos kritisk syge patienter med infektion og/eller sepsis.⁴⁰

DIC score kan foretages hos den ustabile patient med en tilstand associeret med DIC (tabel 1) og med faldende trombocytal og/eller stigende INR, evt. med tegn til trombose eller blødning. ISTH anbefaler daglig DIC-scoring ved score ≥ 5 , og kontrol af DIC-score efter 1-2 dage ved score < 5 og fortsat progredierende tilstand.² Pga. det inflammatoriske respons med primær øgning i trombocytal og fibrinogen, kan konsekutive ændringer i DIC-scoren eller de enkelte parametre i den samlede vurdering af patientens kliniske tilstand. Den enkelte parameter kan ændre sig inden for normalområdet og denne ændring kan være en indikator for forværring i tilstanden.⁴¹ En forenklet version til brug hos sepsispatienter, den såkaldte 'Sepsis-induced coagulation (SIC) score' (se appendiks) er udviklet med det formål at muliggøre tidlig diagnose af sepsis-associeret DIC ved hjælp af let tilgængelige biomarkører og SOFA-score.⁴²

Tabel 2: Scoringssystem til beregning af DIC score.³⁶ Anvendes kun ved tilstande associeret med DIC.				
≥ 5 foreneligt med DIC – score gentages dagligt, såfremt der er klinisk indikation				
< 5 DIC mindre sandsynlig – score gentages inden for 1-2 dage, såfremt der er forværring				
	0	1	2	3
B–Trombocytter ($\times 10^9/L$)	> 100	50-100	< 50	
P–D-dimer* (mg/L) FEU	$\leq x \cdot 3$		$> x \cdot 3-7$	$> x \cdot 7$
P–INR	$< 1,3$	1,3-1,5	$> 1,5$	
P–Fibrinogen ($\mu\text{mol/L}$)	$\geq 2,9$	$< 2,9$		
Modificeret til danske forhold ud fra Iba et al. ³⁶ hvor DIC score ≥ 5 = "overt DIC" og < 5 = "non-overt DIC"				
*Angiver $\times$ øvre normalområde. D-dimer målinger afhænger af det anvendte assay og det anbefales at anvende aldersopdelte referenceintervaller for forhøjet D-dimer ⁴³				

Kliniske observationer

Makrovaskulær tromboemboli (f.eks. dyb venetrombose, lungeemboli) diagnosticeres efter vanlige retningslinjer og undersøgelse herfor bør foretages på lav indikation, da DIC-patienten vil have mange risikofaktorer for tromboemboli.⁴⁴

Mikrotromber og andre forstyrrelser i mikrocirkulationen kan ikke sikkert adskilles og står ikke i direkte sammenhæng med observationer af den systemiske hæmodynamik, f.eks. måling af blodtryk eller pulstrykvariation. Følgende markører kan guide ift. hvor påvirket mikrocirkulationen er:⁴⁵

- 1) Kapillærrespons og marmorering: detekterer insufficient perfusion af perifert væv, men påvirkes ved anvendelse af vasokonstriktorer og af omgivende temperatur.
- 2) Laktat: ændringer i laktat er omvendt proportional med mikrovaskulær perfusion.⁴⁵ Ved sepsis ses dog også påvirkning af laktatnedbrydning i leveren, hvilket kan forstyrre denne sammenhæng.
- 3) Veno-arteriel forskel i pCO_2 : forskellen mellem venøs og arteriel CO_2 korrelerer til mikrocirkulationen, således at en $Pv-aCO_2 > 6$ mmHg (0,8 kPa) er korreleret til nedsat perfusion af mikrovaskulatur og øget heterogenitet af flow.⁴⁶

Forekomst af blødning observeres og gradueres (tabel 3). Nærværende NBV anvender WHO's graduerings af blødning. Ved minor blødning (WHO 0-2) observeres patienten klinisk og biokemisk. Behandling af WHO grad 3-4 blødning gennemgås i afsnittet "Håndtering af DIC".

Tabel 3: Graduerings af blødning ud fra WHO grader. Oversat af forfattergruppen. ⁴⁷	
WHO grad	Mulige blødningsevents
0	Fravær af blødning
1	Få pettekiale blødninger, oropharygeal blødning eller epistaxis <30 min
2 Ingen transfusion	Hæmodynamisk stabil patient med melæna, hæmatemese, hæmoptyse, muskuloskeletal eller bindevævsblødning, som IKKE kræver transfusion inden for 24 timer (ud fra relevant transfusionsgrænse) Epistaxis eller oropharyngeal blødning >30 min. Makroskopisk hæmaturi Abnorm blødning fra indstiks- eller proceduresteder
3 Transfusion nødvendig	Hæmodynamisk stabil patient med melæna, hæmatemese, hæmoptyse, hæmaturi, blødning fra indstik og cikatricer, muskuloskeletal eller bindevævsblødning, som kræver transfusion inden for 24 timer Intracerebral blødning på CT uden neurologiske udfald
4 Ustabil, fare for liv eller førlighed	Intracerebral blødning med neurologiske udfald Enhver livs- eller førlighedstruende blødning Enhver blødning der kræver intubation og mekanisk ventilation eller en kirurgisk intervention inklusive coiling

Trombocytter

Faldende trombocytetal og trombocytopeni er et hyppigt fund hos intensivpatienter. Immundefekt, leverpåvirkning og sepsis er hyppigste årsager.⁴⁸ Ved fald i trombocytter og samtidig infektion eller

mistanke om DIC anbefales, at der tages supplerende "DIC-tal" (=INR, APTT, fibrinogen, D-dimer og antitrombin samt nyt trombocytaltal), og at der foretages beregning af DIC-score.

En fejlkilde ved måling af trombocytaltal er agglutination i prøveglasset (pseudotrombocytopeni). Laboratoriet vil ofte gøre opmærksom på dette, men ved mistanke bestilles blodprøven i citratglas frem for det vanlige EDTA glas.

INR og protrombintid (PT)

ISTH guidelines anvender PT som standard ved DIC score. Denne analyse anvendes ikke på danske hospitaler. I stedet anvendes INR, som beregnes ud fra patientens PT, men er bedre standardiseret, og derfor kan anvendes på tværs af hospitaler.⁴⁹

Fibrinogen

Fibrinogen er substrat for trombin, der spalter fibrinogen til fibrin. Fibrin danner fibrinnetværk samt danner bindeled mellem trombocytter, således at der dannes et koagel, som yderligere forstærkes ved hjælp af FXIII. Fibrinogen er dertil en akutfasereaktant, og stiger markant ved inflammation. Derfor er fibrinogen taget ud af JAAMs DIC score, når DIC er udløst af sepsis.³⁷ Fibrinogen kan forblive indenfor eller over referenceintervallet indtil sent i DIC forløbet, og sensitiviteten for DIC er lav, især under pågående inflammation.⁵⁰

Antitrombin

Antitrombin er kroppens kraftigste endogene hæmmer af koagulationen, og forbruges under DIC. Antitrombin er vist at korrelere til graden af sepsis, således at antitrombin aktivitet på 0,80 (sv.t 80%) kan ses ved sepsis, 0,60 (sv.t 60%) ved svær sepsis og 0,40 (sv.t 40%) eller lavere ved fulminant DIC.⁵¹ Antitrombin anbefales at indgå i den daglige vurdering af DIC patientens tilstand mhp. differentialdiagnostik og eventuel substitution (se Håndtering af DIC).

D-dimer

D-dimer dannes ved nedbrydning af krydsbundet fibrin gennem fibrinolyse. Dannelsen kræver, at der har været koageldannelse, hvorefter der sker spaltning ved plasminogenkaskaden. Stigningen i D-dimer forudsætter således både trombindannelse og fibrinolyse og kan ikke isoleret ses som en fibrinolysemarkør.

D-dimer dannes ved alle tilstande, hvor der dannes trombose, og er ikke en prædikator for DIC i sig selv. Serielle målinger af D-dimer hos en DIC patient kan anvendes til at vurdere, om den underliggende tilstand er i bedring.⁵²

Tromboelastografi/metri (TEG/ROTEM)

Både TEG og ROTEM har været undersøgt i forbindelse med sepsis og DIC.⁵³⁻⁵⁶ TEG/ROTEM kan ikke anvendes til diagnosticering/monitorering af DIC. Ved transfusionskrævende blødning WHO grad 3-4 anvendes TEG/ROTEM til at guide den hæmostatiske behandling (se Håndtering af DIC).

Differentialdiagnoser til DIC

Flere tilstande kan ligne DIC uden at være dette og håndteringen vil ofte være anderledes og nogle gange tidskritisk. Opmærksomhed på differentialdiagnoser er derfor vigtig.

Leverpåvirkning

Patienter med leverpåvirkning og/eller cirrose vil ofte have påvirket biokemi grundet nedsat syntese af prokoagulante faktorer (fII, fV, fVII, fIX, fX, fXI) og deraf forlænget APTT/forhøjet INR, lavt trombocytaltal grundet nedsat syntese af trombopoetin samt forbrug i lever og milt. Ofte vil den påvirkede biokemi ikke afspejle en øget blødningstendens, da syntesen af antikoagulerende faktorer (antitrombin, protein C og protein S) også er nedsat, og fVIII og von Willebrands faktor (vWf) er inflammatorisk opreguleret i endotelet.⁵⁷⁻⁶⁰

Patienter med levercirrose er oftest balanceret i stabil fase, men sepsis eller traume vil kunne skubbe til ligevægten og udløse trombose eller blødning. Tilstanden kan biokemisk være svær at skelne fra DIC.

HELLP

HELLP er en alvorlig tilstand, som kan opstå hos gravide og fødende, karakteriseret af Hæmolyse, Eleverede Leverenzymmer og trombocytopeni (Low Platelets), som primært tilskrives endotelskade i leveren med tilhørende trombocytaktivering, aggregation og forbrug.⁶¹

Op mod 21% af alle gravide med svær HELLP udvikler DIC.⁶² Differentialdiagnostisk er HELLP, som kompliceres af DIC, udfordrende, da gravide har forhøjet D-dimer og fibrinogen som et normalt fysiologisk respons, særligt op mod forløsning. Forhøjet INR er derfor en vigtig markør for at få mistanken om HELLP, der progredierer til DIC, da INR ikke ændres som følge af graviditet eller HELLP alene.⁶³ Timingen af forhøjet INR er også vigtig, da DIC ved HELLP primært opstår omkring forløsning og ikke senere.

Heparin induceret trombocytopeni (HIT)

HIT kategoriseres i Type I og Type II.

- Type I: benign, non-immun medieret fald i trombocytter, sjældent under $100 \times 10^9/L$.
- Type II: karakteriseret ved et platelet factor 4 (PF4)-heparin antistof medieret respons med trombedannelser og forbrug af trombocytter efter eksponering for primært ufraktioneret heparin (UFH) (1-5%), sjældnere lavmolekylært heparin (LMH) (<1%). Timingen i trombocyt-faldet er essentiel sammen med en grundig anamnese.^{64,65} Den kliniske risikoscore, '4T scoren', bruges vejledende til at vurdere sandsynligheden for HIT (appendiks).⁶⁶

HIT kan diagnostisk adskilles fra DIC, idet der ved HIT sjældent ses forbrugskoagulopati og dermed oftest - afhængig af andre samtidige konkurrerende lidelser - normale koagulationsparametre og ofte også normal antitrombin. Dog ses, som ved DIC, forskellige grader af trombocytopeni med trombostendens.⁶⁴ De fleste større laboratorier i Danmark har en strategi til at få målt PF4-heparin antistoffer hurtigt – og dermed i mange tilfælde afkræfte mistanke om HIT, type II. Den regionale hæmostase vagt kan kontaktes ved mistanke.

Patienter med malign hæmatologisk sygdom

Hæmatologiske intensivpatienter har meget ofte koagulationspåvirkning, og hvis man scorer hæmatologiske intensivpatienter med ISTH's DIC score, vil resultatet stort set altid blive en forhøjet score. Der er dog ikke hos hæmatologiske patienter på intensiv påvist nogen association mellem forhøjet DIC-score og blødning eller tromboser.

Intensiv terapi af kritisk syge patienter med hæmatologisk malignitet er kompleks og kræver tæt samarbejde med specialister i hæmatologi. Hæmatologiske cancersygdomme og/eller behandlingen deraf er ofte associeret med udtalt trombocytopeni (sygdoms-/behandlingsinduceret),⁷

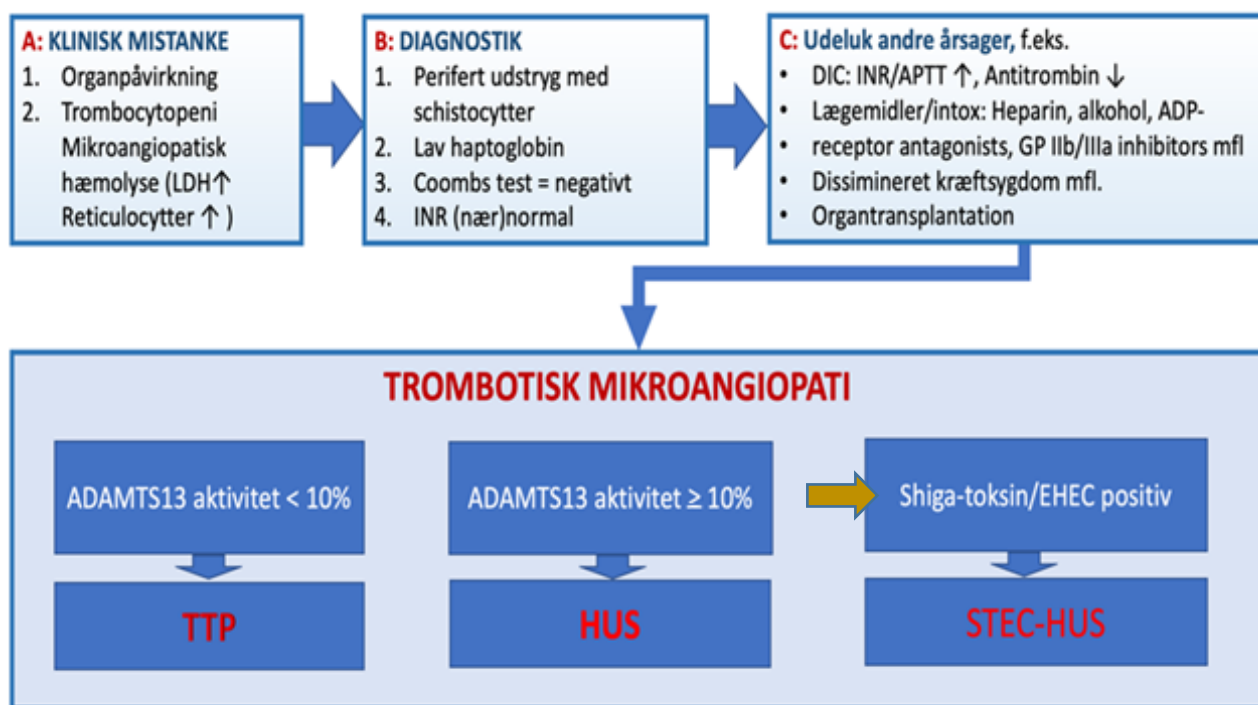
hyperleukocytose/ændret blodviskositet (ofte ved sygdomsdebut/progression/relaps),^{67 68} og aktiveret koagulation.⁶⁹ Disse patienter kan også have signifikant øget risiko for blødning.⁷⁰ Fraset trombocytallet har standard biokemiske koagulationsmarkører lav prædiktiv værdi for blødninger.^{39,70} ROTEM/TEG er stort set altid påvirkede hos kritisk syge patienter med hæmatologisk cancer, men der foreligger ikke nogen association mellem analyseresultat og blødning.⁷¹

Trombotiske mikroangiopatier (TMA)

TMA er en sygdomsgruppe karakteriseret af trombocytopeni, mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi og svær organ dysfunktion. De klassiske og nogle af de vigtigste tilstande er trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS). De kan være svære at skelne fra DIC, men da patogenese og behandlingsmuligheder adskiller sig betydeligt fra DIC, er korrekt diagnose ekstremt vigtig (Figur 2). HELLP er også en TMA men omtalt i andet afsnit.

Hos patienter med organpåvirkning, trombocytopeni og tegn til hæmolyse, bør der laves perifert blodudstryk for at detektere schistocytose hurtigst muligt. Ved forekomst af >1% schistocytter, og efter udelukkelse af andre årsager, skal TMA mistænkes.⁷² Der er udviklet et scoringssystem for TTP, der kan bruges som støtte ved mistanke (appendiks). Mistanken bør medføre akut kontakt til hæmatolog, da behandlingen er tidskritisk og kan kræve overflytning til specialiseret center.⁷²

Differentiering imellem TMA og DIC er vigtig, idet behandlingen adskiller sig på væsentlige punkter – ved TMA er trombocyttransfusion kontraindiceret, og ved DIC er det i visse tilfælde indiceret. Der er ikke indikation for plasmaferese ved DIC, men ved TTP er dette en del af den akutte behandling.



Figur 2: Flowchart for diagnostik af trombotiske mikroangiopatier

Algoritme for diagnose af TMA. Trombocytopeni, hæmolyse og tegn til organsvigt (mest hyppigt symptomer fra CNS, abdomen og nyrer) i kombination med normale niveauer af øvrige koagulationstal (såsom INR og APTT) skal give mistanke om TMA, hvorefter et perifert udstryk bør udføres. Forekomst af schistocytter samt lav haptoglobin indikerer forekomst af TMA. Øvrige differentialdiagnostiske tilstande skal udelukkes, hvorfor Coombs (antiglobulin) test skal være negativ (denne test påviser antistof bundet direkte til patientens røde blodceller, såsom ved autoimmun hæmolytisk anæmi) og blodprøve for ADAMTS-13 bør tages. Ved mistanke om TTP kan der med fordel bruges et scoringssystem, såsom PLASMIC score, for at øge sandsynligheden for korrekt diagnose, særlig hvis ADAMTS-13 svar ikke foreligger indenfor få timer.

Forkortelser: ADP: adenosin difosfat; APTT: aktiveret partiel tromboplastin tid; EHEC: enterohemorragic escherichia coli; GP: glycoprotein; INR: international normalised ratio; TTP: trombotisk trombocytopenisk purpura; LDH: laktat dehydrogenase; GP: glycoprotein; HUS: hæmolytisk uræmisk syndrom, STEC-HUS: Shiga toxin- associated hæmolytisk uræmisk syndrom)

Catastrophic acute phospholipid syndrome

Catastrophic acute phospholipid syndrome, CAPS, er et sjældent, men ofte fatalt syndrom, som viser sig ved tromboser i flere organer og tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer, der ubehandlet resulterer i tromboser i alle organer, multiorgansvigt og død.⁷³ CAPS kan i den tidlige fase ofte være meget svært at diagnosticere. En anamnese med fokus på tidligere tromboser, graviditetsproblemer og andre autoimmune sygdomme kan understøtte diagnosen.

Laboratoriemæssigt ser man ved CAPS tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer (lupus antikoagulans, cardiolipin-antistoffer eller beta-2-glykoprotein 1-antistoffer) samt typisk trombocytopeni, hæmolyse og stigning i D-dimer.⁷⁴

Erhvervet Hæmofili (Acquired Haemophilia; AHA)

Dette er en autoimmun tilstand, hvor et auto-antistof enten fjerner eller inhiberer en enkelt koagulationsfaktor fra plasma.⁷⁶ Tilstanden diagnosticeres ca. 10 gange årligt i Danmark. Langt oftest er antistoffet rettet imod fVIII, og sjældnere imod fII, fV, fIX eller fX. Patienterne har karakteristisk store subkutane hæmatomer flere steder på kroppen samt ofte dybere smertefulde muskel- og ledblødning.

Sivbløder uafledt fra indstiksteder og ved kirurgi. Tidvist også hæmaturi og GI-blødning. Biokemisk er de karakteriseret ved en meget lang APTT på ofte 60-120 sekunder, uendeligt lang R-tid/intem-CT ved TEG/ROTEM, men normal INR, hvis der er tale om FVIII eller FIX antistoffer. Ved FII- eller FX-antistof er også INR markant forhøjet.

Differentialdiagnostisk bør noteres at fibrinogen og trombocytter er normale, og til tider reaktivt forhøjede i relation til en underliggende inflammatorisk tilstand.

Diagnostik sker i tæt samarbejde med hæmatolog

Tabel 4: Differentialdiagnoser, udvikling i trombocytal og koagulationstal samt andre fund, der kan hjælpe til at adskille fra DIC. (↑↓): muligt ændret, op eller ned, ↑↓: let ændret, op eller ned, ↑↑↓↓: meget ændret, op eller ned. Frit efter ⁴¹			
	TRC	INR/APTT	Andre fund
Hepatisk Cirrose / Leverpåvirkning	Stabile / lettere fald	↑	Påvirkede lever- og galdetal, afhængig af udløsende årsag
TMA (HUS, TTP)	↓↓	Normale evt. (↑)	Schistocytter > 1% Hæmolyse TTP: ADAMTS13 aktivitet < 10% HUS: ADAMTS13 aktivitet ≥10%
HIT	↓	Normale evt. (↑)	Brug af heparin (Anvend 4T score) PF4-heparin antistoffer Trombose af større kar
Graviditetsrelateret trombocytopeni			
- Benign	↓	Normale	
- HELLP	↓↓	Muligt ↑, såfremt der er leverpåvirkning tilstede	
CAPS	↓	Muligt ↑, ikke altid	Trombose i flere lokationer ⁷⁵ Fund af antifosfolipid antistoffer (aPL) og hæmolyse
Erhvervet hæmofili A/B	Normal	↑-↑↑APTT, normal INR	Isoleret nedsatte niveauer af FVIII eller FIX; FVIII eller FIX antistoffer

Håndtering af DIC

Håndteringen af DIC inddeles i tre dele (figur 3):

- 1) Behandling af udløsende årsag – hyppig evaluering og optimering
- 2) Tromboseprofylakse
- 3) Understøttende terapi ved DIC med trombose eller blødning
 - a. Trombose og anbefalinger for terapeutisk antikoagulerende behandling
 - b. Transfusionskrævende blødning (WHO grad 3-4)

Udløsende årsag behandles effektivt

Vigtigst er at begrænse eller eliminere den tilgrundliggende sygdom. Dette vil ofte føre til spontan bedring i DIC-parametrene, hvor øvrig hæmostaseregulerende behandling med antikoagulantia og/eller hæmostatika – ud over tromboseprofylakse - ikke er nødvendig. Der screenes for symptomer på trombose og blødning. Såfremt patienten udvikler transfusionskrævende blødning og/eller trombose, kan behandlingsmulighederne under punkt 3 samt Figur 3 anvendes som guide. Dog må det understreges, at der kun er få kliniske studier at basere behandlingen på, og anbefalingerne hviler i høj grad på "expert opinion", observationelle data samt ekstrapolering fra andre patientgrupper.^{1,24,77,78}

Understøttende terapi ved DIC med trombose eller blødning

Ætiologien til DIC-tilstanden har betydning for, om patienten har trombose eller blødning som primære symptom.⁷⁹

Sepsis og solid cancer vil ofte være pro-trombotisk, mens hæmatologiske cancers og obstetriske katastrofer primært vil have blødningstendens. Idet både pro- og antikoagulante faktorer forbruges, anbefales substitution primært i tilfælde af symptomer (trombose eller grad 3-4 blødning).^{41,80}

Hæmatologiske patienter udgør en særlig gruppe, da de ofte vil have paraklinik forenelig med DIC og blødning som symptom. Behandling afhænger af type af hæmatologisk cancer og bør foretages i tæt samarbejde med hæmatologisk afdeling (se Differentialdiagnoser).

Ingen symptomer, evt. minimal blødning (WHO 0-2)

Blødningsrisikoen er generelt øget hos kritisk syge patienter, hvorfor blødning ses hos en stor del af intensivpatienterne. Data fra store randomiserede intensivstudier har vist en frekvens af blødning mellem 13 og 30% af patienterne.¹² Blødning generelt er associeret med et dårligt outcome på intensiv.

Da den inflammatoriske reaktion er tæt forbundet med koagulationssystemet, er det sandsynligt, at den resulterende blødning i sig selv kan være en markør for sygdommens sværhedsgrad.³ Selvom blødningen i sig selv er lille, kan den resultere i interventioner som transfusion af blodprodukter, interventioner med potentielle bivirkninger,⁴⁻⁶ herunder direkte virkninger på immunsystemet.⁶ **Derfor anbefales generelt en restriktiv holdning til transfusioner.**⁸⁰

For ikke-blødende patienter anbefales en transfusionsgrænse for trombocytter på $10-20 \times 10^9/L$. Såfremt patienten vurderes i høj risiko for blødning, hæves denne grænse til $30-50 \times 10^9/L$. Der er dog ikke enighed i guidelines, og anbefalingerne hviler på spinkel evidens.^{80,81}

Fraset trombocyttransfusion ved trombocytter på $10-20 \times 10^9/L$ **frarådes generelt substitution alene på baggrund af biokemiske fund.**

Behandling af den underliggende tilstand

- **Aggressiv antibiotika behandling**
- Løbende justering af antibiotika på basis af mikrobiologiske svar
- Drænage af infektionsfoci
- Kirurgisk revision af avitalt væv
- Kemoterapi eller cancer kirurgi
- Ved graviditet - fremskyndet forløsning



**Ingen symptomer, evt.
minimal blødning (WHO 0-
2)**



Trombo-emboli



**Transfusionskrævende
blødning (WHO 3-4)**

LMH profylakse

(OBS undlades ved TRC-
tal $<30 \times 10^9/L$)

Trombocyt-koncentrat
overvejes ved
trombocyt $<10-20$
 $\times 10^9/L$

Mikrotromber

LMH profylakse

(OBS undlades ved TRC-
tal $<30 \times 10^9/L$)

Verificeret VTE

Overvej terapeutisk LMH
eller UFH

(OBS TRC-tal- se tekst)

Optional:

Antitrombin

TRC-koncentrat indtil
TRC-tal $>50 \times 10^9/L$

FFP eller PCC/cryo ud fra
TEG/ROTEM indtil ophør
af blødning

*Alternativt APTT/INR
 $<1,5 \times$ øvre reference

*Fibrinogen-koncentrat
indtil $>4,5 \mu\text{mol/L}$

($>6 \mu\text{mol/L}$ ved
postpartum blødning)

TXA: Kun ved verificeret
hyperfibrinolyse
(TEG/ROTEM) eller
traume med hypovolæmi,
kontraindiceret ved
sepsis

Figur 3: Flow-chart for håndtering af DIC. Modificeret fra Adelborg K, Larsen JB, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. Br J Haematol. 2021 Mar;192(5):803-818.⁴¹

*Disse biokemiske mål anbefales ved ISTH og i review fra BJH, men afviger fra dansk praksis, hvor blødning primært behandles målstyret efter TEG/ROTEM.

Tromboseprofylakse

DIC patienter uden transfusionskrævende blødning (WHO grad 0-2), med trombocytaltal $>30 \times 10^9/L$ (grænsen sættes efter individuel vurdering), anbefales profylakse mod venøs tromboemboli med LMH.⁸² Der er ikke lavet randomiserede studier, der undersøger profylaktisk LMH udelukkende til DIC patienter, men ud fra "expert opinion" anbefales LMH profylakse til alle DIC patienter, der ikke har transfusionskrævende blødning eller svær trombocytopeni.⁷⁷

Tromboseprofylakse defineres som:

Dalteparin i doser op til 5000 IE/døgn, Tinzaparin i doser op til 4500 IE/døgn, Enoxaparin i doser op til 40 mg/døgn.

Man har ved anvendelse af profylaktiske doser af dalteparin (fragmin), ved kritisk syge patienter med nyreinsufficiens, ikke set tegn på akkumulation ved anvendelse af 5000 IE x1 dagligt i op til 30 dage – i modsætning til enoxaparin,⁸³ hvor dosis bør reduceres ved nyreinsufficiens.^{84,85} Studierne inkluderede dog ikke patienter med udtalt trombocytopeni, og forsigtighed udvises ved trombocytaltal $<30 \times 10^9/L$.⁷⁷

Trombo-emboli

Overgangen fra påvirket mikrocirkulation til mikrotrombose og manifest iskæmi er dårligt defineret. Således må overgangen fra tromboseprofylakse til terapeutisk antikoagulerende behandling bero på et skøn af sværhedsgraden af den protrombotiske tilstand.

Verificeret venøs trombose og anbefalinger for terapeutisk antikoagulerende behandling

Terapeutisk heparin – LMH vs ufraktioneret heparin

Terapeutisk antikoagulerende behandling doseres efter vægt og kan administreres som LMH eller UFH. Verificeret VTE behandles med LMH eller UFH under hensyntagen til nyrefunktion, trombocytaltal og blødningssymptomer. Ved nedsat nyrefunktion eller kliniske tegn til heparin-akkumulation anbefales måling af anti-Xa aktivitet som en dalværdi. Der kan være forskel på anti-Xa aktivitet metoder mellem laboratorier, hvorfor det anbefales at konferere resultatet med lokalt laboratorie eller koagulationsvagt.

Ved mikrotrombotiske manifestationer anbefales, med lav evidens, LMH frem for UFH. I udgangspunktet anbefales LMH i profylaksedosis, men afhængig af sværhedsgraden kan dosis øges til terapeutisk dosering (f.eks. ved akral iskæmi, purpura fulminans).^{41,78,86} UFH kan overvejes som alternativ til LMH pga. kortere halveringstid og bedre mulighed for reversering. Dog kan monitorering besværliggøres af, at de biokemiske analyser APTT, ACT og anti-Xa aktivitet ved DIC er påvirket af andre faktorer end blot heparin, herunder forbrug af koagulationsfaktorer.⁸⁷

Ved akut livstruende trombose, hvor der vanligvis anbefales terapeutisk antikoagulerende behandling, må foretages en afvejning af trombosens betydning og blødningsrisiko, hvor trombocytopeni ofte vil være en betydende faktor. Ved andre patientgrupper (cancer) anbefales transfusion med trombocytter indtil $>50 \times 10^9/L$ i en kortere periode. Alternativt at halvere dosis af den antikoagulerende behandling og holde trombocytter mellem $25-50 \times 10^9/L$.^{88,89} Endelig kan vælges en konservativ tilgang, hvor en spontan stigning i trombocytter afventes, og der evt. administreres profylaktisk dosis LMH.

Antitrombin

Reduceret antitrombin aktivitet ved sepsisinduceret DIC er vist at være associeret med højere mortalitet,^{90,91} men de første randomiserede studier af substitution med antitrombin var små og kunne ikke sikkert dokumentere en gunstig effekt på mortalitet.^{92,93} I KyberSept blev 2314 patienter med sepsis randomiseret til supratherapeutiske doser antitrombin eller placebo, uden at man kunne vise effekt på overlevelsen.⁹⁴ Posthoc analyser af patienter med DIC kunne dog vise reduceret 28 dages mortalitet (25.4% vs 40.0%, p=0.024) ved 3 dages substitution med antitrombin.⁹⁵ I studierne så man større forekomst af blødningskomplikationer, særligt hos de som modtog både supratherapeutiske doser antitrombin og terapeutiske doser heparin.⁹⁶ I den seneste metaanalyse, hvor der tages højde for at antitrombin udelukkende gives til DIC patienter, ses en svagt positiv effekt af antitrombin substitution. Dog er studierne behæftet med en høj grad af bias, hvilket potentielt kan medføre at effekten overvurderes og skaden undervurderes. Evidensen for antitrombin substitution er således fortsat svag.⁹⁷

Substitution med antitrombin kan overvejes ved dokumenteret tromboembolisk tilstand (akral iskæmi, purpura fulminans, lungeemboli eller DVT) og antitrombin <0,6 kIU/L (svt. 60% aktivitet).^{97,98} Der substitueres da indtil et niveau omkring 0,6 kIU/L. Beregning:

antitrombindosis i IE = (ønsket plasma aktivitet i % (f. eks. 60) - målt plasma aktivitet i %) x legemsvægt

Dosis afrundes til nærmeste pakningsstørrelse (500 IE pr. pakning) og gives i refrakte doser under observation for blødning. Dog skal udvises forsigtighed ved samtidig terapeutisk dosering med LMH eller UFH pga. øget blødningsrisiko, og dosering kan ved behov konfereres med koagulationsvagt eller andre med erfaring i dosering af antitrombinsubstitution.

Transfusionskrævende blødning (WHO grad 3-4):

Transfusionskrævende blødning ved DIC skal i udgangspunktet håndteres efter generelle retningslinjer for større blødninger. Dog er det vigtigt, at behandlingssigtet er at standse blødningen og ikke normalisering af koagulationstal.³⁵ Se "National vejledning om transfusionsmedicinsk behandling og monitorering af blødende patienter" <https://dski.dk/vejledning-og-retningslinjer/>

TEG/ROTEM ved DIC anvendes til at understøtte behandlingen ved **transfusionskrævende** blødning (WHO grad 3-4) iht. danske retningslinjer mhp. at opnå en balanceret transfusionsstrategi. TEG/ROTEM kan ikke anvendes til at prædiktere blødning.⁹⁹

Nedenfor er listet mulighederne for substitution ved transfusionskrævende blødning:

Trombocytpools

Ved WHO grad 3-4 blødning, er der i guidelines konsensus om at transfundere ved trombocytaltal <50 x10⁹/L.^{1,77,80,81}

Frisk frosset plasma

Transfusion med FFP anvendes kun ved aktiv blødning OG samtidig forlænget R/CT på TEG/ROTEM eller forhøjelse af INR eller forlængelse af APTT x 1,5 over referenceintervallet. Der foreligger ikke randomiserede studier, der understøtter denne anbefaling, hvorfor den baserer sig på "expert opinion".^{24,77} Kliniske studier har vist manglende effekt af FFP på hæmostasen hos kritisk syge patienter, særligt når f.eks. INR kun er let forhøjet (<2).¹⁰⁰

Protrombin complex concentrate (PCC)

PCC er primært udviklet og undersøgt til reversering af vitamin K-antagonister.^{101,102} PCC er ikke undersøgt ved DIC - men kan overvejes som alternativ til FFP ved transfusionskrævende blødning (WHO grad 3-4) samt forhøjet INR eller forlænget R-tid/CT-extern på TEG/ROTEM, hvis patienten er i stort væskeoverskud.¹ Dog med det forbehold at PCC indeholder et begrænset antal koagulationsfaktorer og antikoagulanter (Octaplex: fII, fVII, fIX, fX, protein S og C), hvor DIC inducerer en reduktion i samtlige koagulationsfaktorer.

Kryopræcipitat

Kryopræcipitat er ikke tilgængeligt på alle danske sygehuse. Som ved PCC, er der ikke lavet studier på kryopræcipitat ift. DIC-patienter, men det kan anvendes ved multitransfusion, fortsat blødning og deraf følgende transfusionskoagulopati eller stort væskeoverload som erstatning for FFP. Koncentrationen af fibrinogen, fVIII og von Willebrands faktor er relativt højere i kryopræcipitat end i FFP mens indhold af fIKI, V, VII, IX, X, XI, XIII og antitrombin er lavere.

Fibrinogen koncentrat

Substitution med fibrinogen koncentrat anbefales ved transfusionskrævende blødning (WHO grad 3-4) OG plasma-fibrinogen <4,5 µmol/L (<1,5 g/L), eller FIBTEM/FF-MA under referenceværdi.^{1,78} Ved DIC relateret til svær post-partum blødning anbefales substitution ved fibrinogen <6,0 µmol/L (<2 g/L).

Ved meget lave plasma-fibrinogen målinger UDEN blødning foreligger der ikke anbefaling om substitution.

Vitamin K

Indgår i dannelsen af fII (protrombin), fVII, fIX og fX samt de naturlige antikoagulanter protein C og S. Substitueres ved kendt eller mistænkt vitamin-K mangel, fx malnutrition. Dosering: 10 mg i.v. x 1 dagligt i minimum 3 dage. Maksimal effekt efter 36 timer. Disse anbefalinger baserer sig ikke på DIC-patienter, men er primært ekstrapoleret fra patienter med kronisk leversygdom.²⁴ K-vitamin substitution er ikke undersøgt på DIC patienter, men antages ikke at øge tromboserisikoen, da det blot understøtter leverens naturlige produktion af K-vitamin afhængige koagulationsfaktorer og antikoagulanter.²⁴

Tranexamsyre:

Tranexamsyre frarådes generelt ved DIC udløst af sepsis og solid cancer, idet fibrinolysen oftest er hæmmet. Dog kan tranexamsyre gives ved WHO grad 3-4 blødning og hyperfibrinolyse påvist på ROTEM/TEG.⁴¹

Hyperfibrinolyse kan ses ved traumer, amnionemboli, prostatacancer¹⁰³ og akut promyelocyt leukæmi.²⁴ Ved amnionemboli, kan tranexamsyre overvejes ved WHO grad 3-4 blødning.¹⁰⁴ Ved traumer har traumatisk induceret koagulopati og DIC stort overlap og er korreleret til dårligt outcome.^{105,106} Efter CRASH-2 indgår tranexamsyre i den præhospitale håndtering af traumepatienter og anbefales givet så hurtigt som muligt og indenfor 3 timer efter traumet.¹⁰⁷ Administration af tranexamsyre til traumepatienter bør ikke afvente ROTEM/TEG i den akutte fase.¹⁰⁸

Referencer

1. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2009;145(1):24-33.
2. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86(5):1327-1330.
3. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thrombosis research*. 2012;129(3):290-295.
4. Madoiwa S. Recent advances in disseminated intravascular coagulation: endothelial cells and fibrinolysis in sepsis-induced DIC. *J Intensive Care*. 2015;3:8.
5. Muller-Berghaus G, ten Cate H, Levi M. Disseminated intravascular coagulation: clinical spectrum and established as well as new diagnostic approaches. *Thromb Haemost*. 1999;82(2):706-712.
6. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010;2(3):e2010024.
7. Drews RE. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. *Clin Chest Med*. 2003;24(4):607-622.
8. Collins PW, Macchiavello LI, Lewis SJ, et al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. *British journal of haematology*. 2006;135(2):220-227.
9. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *The New England journal of medicine*. 2014;370(22):2153.
10. Gando S, Wada H, Thachil J, Scientific, Standardization Committee on DICotISOt, Haemostasis. Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *J Thromb Haemost*. 2013;11(5):826-835.
11. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care*. 2014;2(1):20.
12. Kolev K, Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2016;175(1):12-23.
13. Coombs CC, Tavakkoli M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. *Blood Cancer J*. 2015;5:e304.
14. Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, et al. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. *Thrombosis research*. 2009;124(5):608-613.
15. Yamashita Y, Wada H, Nomura H, et al. Elevated fibrin-related markers in patients with malignant diseases frequently associated with disseminated intravascular coagulation and venous thromboembolism. *Intern Med*. 2014;53(5):413-419.
16. Sun Y, Wang J, Wu X, et al. Validating the incidence of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation in patients with traumatic brain injury--analysis of 242 cases. *Br J Neurosurg*. 2011;25(3):363-368.
17. Yang X, Cheng X, Tang Y, et al. Bacterial Endotoxin Activates the Coagulation Cascade through Gasdermin D-Dependent Phosphatidylserine Exposure. *Immunity*. 2019;51(6):983-996 e986.
18. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med*. 2005;33(2):341-348.
19. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2003;16(1-2):43-47.
20. Levi M, van der Poll T. Coagulation in sepsis: all bugs bite equally. *Crit Care*. 2004;8(2):99-100.

21. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1825-1831.
22. De Backer D, Donadello K, Favory R. Link between coagulation abnormalities and microcirculatory dysfunction in critically ill patients. *Current opinion in anaesthesiology*. 2009;22(2):150-154.
23. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013;41(3):791-799.
24. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018;131(8):845-854.
25. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):117.
26. Konigstein M, Havakuk O, Arbel Y, et al. Impact of Hemoglobin Drop, Bleeding Events, and Red Blood Cell Transfusions on Long-term Mortality in Patients Undergoing Transaortic Valve Implantation. *Can J Cardiol*. 2016;32(10):1239 e1239-1239 e1214.
27. Mirlashari MR, Hoiby EA, Holst J, Lyberg T. Outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis*: effects on cytokine production in human whole blood. *Cytokine*. 2001;13(2):91-97.
28. Opal SM, Esmon CT. Bench-to-bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care*. 2003;7(1):23-38.
29. Claushuis TA, de Stoppelaar SF, Stroo I, et al. Thrombin contributes to protective immunity in pneumonia-derived sepsis via fibrin polymerization and platelet-neutrophil interactions. *J Thromb Haemost*. 2017;15(4):744-757.
30. Opal SM. Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response. *Crit Care Med*. 2000;28(9 Suppl):S77-80.
31. Ostafin M, Ciepiela O, Pruchniak M, et al. Dynamic Changes in the Ability to Release Neutrophil ExtraCellular Traps in the Course of Childhood Acute Leukemias. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2).
32. Dutt T, Toh CH. The Yin-Yang of thrombin and activated protein C. *Br J Haematol*. 2008;140(5):505-515.
33. Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, Nagakari K, Shirahama A, Ida Y. Activated protein C improves the visceral microcirculation by attenuating the leukocyte-endothelial interaction in a rat lipopolysaccharide model. *Crit Care Med*. 2005;33(2):368-372.
34. Panigada M, Sampietro F, L'Acqua C, et al. Impaired dynamics of clot formation and hypofibrinolysis in severe sepsis are coexisting and strictly related. *Intensive Care Med*. 2016;42(4):622-623.
35. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Plasma and plasma components in the management of disseminated intravascular coagulation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19(1):127-142.
36. Iba T, Levy JH, Maier CL, et al. Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation in 2025: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. *J Thromb Haemost*. 2025;23(7):2356-2362.
37. Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J*. 2016;14:42.
38. Rizoli S, Nascimento B, Jr., Key N, et al. Disseminated intravascular coagulopathy in the first 24 hours after trauma: the association between ISTH score and anatomopathologic evidence. *J Trauma*. 2011;71(5 Suppl 1):S441-447.
39. Russell L, Madsen MB, Dahl M, Kampmann P, Perner A. Prediction of bleeding and thrombosis by standard biochemical coagulation variables in haematological intensive care patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2018;62(2):196-206.
40. Squizzato A, Gallo A, Levi M, et al. Underlying disorders of disseminated intravascular coagulation: Communication from the ISTH SSC Subcommittees on Disseminated Intravascular Coagulation and Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2400-2407.

41. Adelborg K, Larsen JB, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br J Haematol*. 2021;192(5):803-818.
42. Iba T, Levy JH, Yamakawa K, et al. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(8):1265-1268.
43. Nybo M, Hvas AM. [A national Danish guideline for age-adjusted fibrin D-dimer cut-off values in the diagnosis of venous thrombosis]. *Ugeskrift for læger*. 2018;180(15).
44. Minet C, Potton L, Bonadona A, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care*. 2015;19:287.
45. De Backer D, Ricottilli F, Ospina-Tascon GA. Septic shock: a microcirculation disease. *Current opinion in anaesthesiology*. 2021;34(2):85-91.
46. Ospina-Tascon GA, Umana M, Bermudez WF, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med*. 2016;42(2):211-221.
47. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *The New England journal of medicine*. 2013;368(19):1771-1780.
48. Anthon CT, Pène F, Perner A, et al. Thrombocytopenia and platelet transfusions in ICU patients: an international inception cohort study (PLOT-ICU). *Intensive Care Med*. 2023;49(11):1327-1338.
49. Kim HK, Hong KH, Toh CH, Scientific, Standardization Committee on DICoTISoT, Haemostasis. Application of the international normalized ratio in the scoring system for disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):1116-1118.
50. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2004;32(12):2416-2421.
51. Iba T, Kidokoro A, Yagi Y. The role of the endothelium in changes in procoagulant activity in sepsis. *J Am Coll Surg*. 1998;187(3):321-329.
52. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol*. 2019;94(7):833-839.
53. Brenner T, Schmidt K, Delang M, et al. Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock - cross-links between inflammation and haemostasis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2012;56(10):1277-1290.
54. Andersen MG, Hvas CL, Tonnesen E, Hvas AM. Thromboelastometry as a supplementary tool for evaluation of hemostasis in severe sepsis and septic shock. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2014;58(5):525-533.
55. Iba T, Ito T, Maruyama I, et al. Potential diagnostic markers for disseminated intravascular coagulation of sepsis. *Blood Rev*. 2016;30(2):149-155.
56. Muller MC, Meijers JC, Vroom MB, Juffermans NP. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2014;18(1):R30.
57. Marks PW. Hematologic manifestations of liver disease. *Semin Hematol*. 2013;50(3):216-221.
58. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs AK. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2006;12(48):7725-7736.
59. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2008;48(6):1000-1007.
60. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(6):689-695.
61. DASAIMs obstetriske udvalg Os. PRÆEKLAMPSI / EKLAMPSI
EN KLINISK GUIDELINE. 2017.
62. Haram K, Mortensen JH, Mastrolia SA, Erez O. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(7):779-788.

63. Walker J, Bonavia A. To Clot or Not: HELLP Syndrome and Disseminated Intravascular Coagulation in an Eclamptic Patient with Intrauterine Fetal Demise. *Case Rep Anesthesiol*. 2020;2020:9642438.
64. East JM, Cserti-Gazdewich CM, Granton JT. Heparin-Induced Thrombocytopenia in the Critically Ill Patient. *Chest*. 2018;154(3):678-690.
65. Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *Br J Haematol*. 2017;177(1):27-38.
66. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2(22):3360-3392.
67. Yanada M, Matsushita T, Asou N, et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol*. 2007;78(3):213-219.
68. Sharma K, Puniyani RR, Bhat SV, Advani SH, Hegde U, Rao S. Blood viscosity parameter correlation with types of leukemia. *Physiol Chem Phys Med NMR*. 1992;24(2):159-164.
69. Chang H, Kuo MC, Shih LY, et al. Clinical bleeding events and laboratory coagulation profiles in acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2012;88(4):321-328.
70. Russell L, Holst LB, Kjeldsen L, Stensballe J, Perner A. Risks of bleeding and thrombosis in intensive care unit patients with haematological malignancies. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):119.
71. Russell L, Haase N, Perner A. Prediction of bleeding by thromboelastography in ICU patients with haematological malignancy and severe sepsis. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2018;29(8):683-688.
72. Azoulay E, Veyradier A, Cataland S, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: early diagnosis and effective treatment in 2025. *Intensive Care Med*. 2025;51(7):1225-1239.
73. Jacobs L, Wauters N, Lablad Y, Morelle J, Taghavi M. Diagnosis and Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome and the Potential Impact of the 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Antibodies (Basel)*. 2024;13(1).
74. Legault K, Schunemann H, Hillis C, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018.
75. Salter BM, Crowther MA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a CAPS-tivating hematologic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024;2024(1):214-221.
76. Ellsworth P, Chen SL, Jones LA, Ma AD, Key NS. Acquired hemophilia A: a narrative review and management approach in the emicizumab era. *J Thromb Haemost*. 2025;23(3):824-835.
77. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):896-904.
78. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2013.
79. Helms J, Iba T, Connors JM, et al. How to manage coagulopathies in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2023;49(3):273-290.
80. Coz Yataco A, Soghier I, Hebert PC, et al. Transfusion of Fresh Frozen Plasma and Platelets in Critically Ill Adults: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2025;168(3):661-676.
81. Metcalf RA, Nahirniak S, Guyatt G, et al. Platelet Transfusion: 2025 AABB and ICTMG International Clinical Practice Guidelines. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2025;334(7):606-617.
82. Beitland S, Sandven I, Kjaervik LK, Sandset PM, Sunde K, Eken T. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1209-1219.

83. Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW, van Gelder T, Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(8):921-929.
84. Cook D, Douketis J, Meade M, et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care*. 2008;12(2):R32.
85. Rabbat CG, Cook DJ, Crowther MA, et al. Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency. *J Crit Care*. 2005;20(4):357-363.
86. Sakuragawa N, Hasegawa H, Maki M, Nakagawa M, Nakashima M. Clinical evaluation of low-molecular-weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC)--a multicenter co-operative double-blind trial in comparison with heparin. *Thrombosis research*. 1993;72(6):475-500.
87. Tietz. *Textbook of laboratory medicine 7th edition*. 2022.
88. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 2023;34(5):452-467.
89. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, et al. EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer. *Hemasphere*. 2022;6(8):e750.
90. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest*. 1992;101(3):816-823.
91. Levi M, van der Poll T. The role of natural anticoagulants in the pathogenesis and management of systemic activation of coagulation and inflammation in critically ill patients. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2008;34(5):459-468.
92. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest*. 1993;104(3):882-888.
93. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med*. 1998;24(4):336-342.
94. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;286(15):1869-1878.
95. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4(1):90-97.
96. Hoffmann JN, Wiedermann CJ, Juers M, et al. Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Thromb Haemost*. 2006;95(5):850-856.
97. Wiedermann CJ. Antithrombin concentrate use in disseminated intravascular coagulation of sepsis: meta-analyses revisited. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):455-457.
98. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(9_suppl):8S-28S.
99. Larsen JB, Hvas AM. Predictive Value of Whole Blood and Plasma Coagulation Tests for Intra- and Postoperative Bleeding Risk: A Systematic Review. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2017;43(7):772-805.
100. Vibede E, Hvas CL, Tonnesen E, Hvas AM. The effect of fresh frozen plasma in critically ill patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2017;61(5):492-501.
101. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, Jr., et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive

- interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2077-2087.
102. Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128(11):1234-1243.
 103. Winther-Larsen A, Sandfeld-Paulsen B, Hvas AM. Hyperfibrinolysis in Patients with Solid Malignant Neoplasms: A Systematic Review. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2021;47(5):581-588.
 104. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):452-463.
 105. Gando S, Otomo Y. Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. *Crit Care*. 2015;19:72.
 106. Gando S, Shiraishi A, Wada T, et al. A multicenter prospective validation study on disseminated intravascular coagulation in trauma-induced coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2232-2244.
 107. Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32.
 108. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019;23(1):98.

Appendix

1. Scoring systems for sepsis-induced coagulopathy and DIC

- a) Sepsis-induced coagulopathy (SIC) score
- b) Simplified Japanese Society on Thrombosis & Haemostasis (JSTH) DIC algorithm

2. Scoring systems for the diagnosis of rare conditions

- a) Heparin-induced thrombocytopenia – the 4T score
- b) Thrombotic thrombocytopenic purpura – the PLASMIC score
- c) Haemophagocytic Lymphohistiocytosis score
- d) Catastrophic phospholipid syndrome score

1. Scoring systems for sepsis-induced coagulopathy and DIC

A. SEPSIS-INDUCED COAGULOPATHY (SIC) SCORE		
		Points
Platelet count (x 10 ⁹ /L)	≥ 150	0
	100-150	1
	< 100	2
INR	≤ 1.2	0
	1.3-1.4	1
	> 1.4	2
Total SOFA score	0	0
	1	1
	≥ 2	2
Result:	< 4 points: DIC unlikely ≥ 4 points: DIC likely If SIC ≥ 4: Disseminated intravascular coagulation is likely; proceed with ISTH DIC score	

Abbreviations: DIC: Disseminated intravascular coagulation, INR: international normalised ratio

(Ref: Iba et al. J Thromb Haem. 2019; 17: 1265-1268)

B. Simplified Japanese Society on Thrombosis & Haemostasis (JSTH) DIC algorithm ¹		
Variable	Value	Points
Platelet count (x 10 ⁹ /L)	≥ 120	0
	80-119	1
	51-80	2
	< 50	3
FDP (ug/mL)	< 20	0
	≥ 20	1
PT ratio (value of patient/normal value)	≤ 1.25	0
	1.25 – 1.66	1
	≥ 1.67	2
AT activity (%)	> 70	0
	≤ 70	1
Result	<4: DIC unlikely ≥ 4: DIC likely	

1) The simplified JSTH-DIC diagnostic algorithm was created for the investigation of patients with a septic coagulopathy.

Abbreviations: AT: antithrombin; DIC: disseminated intravascular coagulation; FDP: fibrin degradation products; PT: Prothrombin time. (Ref: Iba et al. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2018, Vol. 24(3) 439-445)

2. Scoring systems to guide diagnosis of rare conditions

A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) – the 4T score			
4 TS	2 points	1 point	0 points
Acute thrombocytopenia	Platelet count decrease of >50% and platelet nadir $\geq 20 \times 10^9/L$	Platelet count decrease of 30-50% or platelet nadir $10-19 \times 10^9/L$	Fald i B-trombocytter < 30% eller platelet nadir $\leq 10 \times 10^9/L$
Timing for onset*	Day 5-10, or day 1 if recent heparin exposure	Progressive or recurrent thrombosis	$\leq$ Day 4 with no recent heparin exposure
Thrombosis	New thrombosis or anaphlactoid reaction after heparin bolus	Progressive or recurrent thrombosis	None
Other causes of thrombocytopenia	None	Possible	Definite
Total score	6-8: Indicating high risk	4-5: Indicating intermediate risk	0-3: Indicating low risk

*The day that heparin was started is considered as day 0. The onset of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is defined as the day that the platelet count begins to decrease. (Ref.: Lo GK et al. J Thromb Haemost 2006, 4:759-765)

B. Thrombotic thrombocytopenic purpura – the PLASMIC score	
	Points
Platelet count < $30 \times 10^9/L$	1
Haemolysis variable*	1
No active cancer	1
No history of solid-organ or stem-cell transplant	1
MCV < 90	1
INR < 1.5	1
Creatinine < 2.0 mg/dL	1
Result: ≤ 4: Low risk, 5: Intermediate risk, ≥ 6: High risk	
*Reticulocyte count >2.5%, or haptoglobin undetectable, or indirect bilirubin >2.0 mg/dL.	
Guidance: PLASMIC Scores ≤ 4: Low risk: consider alternative diagnoses. PLASMIC Score 5: Intermediate risk. Send ADAMTS-13 testing, keep close observation, obtain expert consultation, consider plasma exchange if no other cause identified. PLASMIC Scores ≥ 6: High risk. Send for ADAMTS-13 testing, obtain expert consultation, immediate plasma exchange.	

Abbreviations: INR: international normalised ratio. MCV: mean corpuscular volume.

(Ref.: Bendapudi et al. Lancet Haematology. 2017;4: e157-e164)

C. Diagnostic criteria for Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	
1. A molecular diagnosis consistent with HLH	
or	
2. Diagnostic criteria for HLH fulfilled (5 of the 8 criteria below):	
Fever	
Splenomegaly	
Cytopenia (affecting ≥ 2 of 3 lineages in peripheral blood):	
▪ Hemoglobin < 90 g/L ▪ Platelets $< 100 \times 10^9$/L ▪ Neutrophils $< 1.0 \times 10^9$/L	
Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia	
▪ Fasting triglycerides ≥ 3.0 mmol/L (265 mg/dL) ▪ Fibrinogen ≤ 1.5 g/L	
Haemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes. No evidence of malignancy.	
Low or no NK cell activity (according to local laboratory reference)	
Ferritin ≥ 500 ug/L	
sCD25 (ie, soluble IL-2 receptor) ≥ 2400 U/ml	
(Ref.: La Rosée et al. Blood 2019; 133: 2465-2478)	

D. Criteria for classification of the catastrophic antiphospholipid syndrome	
1. Evidence of involvement of three or more organs, systems and/or tissues*	
2. Development of manifestations simultaneously or in less than a week	
3. Confirmation by histopathology of small vessel occlusion in at least one organ or tissue†	
4. Laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibodies)‡	
Guidance:	
Definite catastrophic APS = All four criteria	
Probable catastrophic APS:	
- All four criteria, except for only two organs, systems and/or tissues involved	
- All four criteria, except for the absence of laboratory confirmation at least 6 weeks apart because of the early death of a patient never tested for aPL before the catastrophic APS	
- Criteria 1, 2 and 4	
- Criteria 1, 3 and 4 and the development of a third event in more than a week but less than a month, despite anticoagulation	

*Usually, clinical evidence of vessel occlusions, confirmed by imaging techniques when appropriate. Renal involvement is defined by a 50% rise in serum creatinine, severe systemic hypertension ($> 180/100$ mmHg) and/or proteinuria (> 500 mg per 24 h).

†For histopathological confirmation, significant evidence of thrombosis must be present, although vasculitis may coexist occasionally.

‡If the patient had not been previously diagnosed as having APS, the laboratory confirmation requires that presence of antiphospholipid antibodies must be detected on two or more occasions at least 6 weeks apart.

(Ref.: McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. Legault et al. J Thromb Haem. 16: 1656–1664)