

# Hyperfibrinolytisk dissemineret intravaskulær koagulation ved drukneulykker

Andreas Lund Hattesen<sup>1</sup>, Henrik Karsten Berg<sup>2</sup>, Lars Folkersen<sup>3</sup> & Anne-Mette Hvas<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital  
2) Anæstesiologisk Intensiv Afdeling, Odense Universitetshospital  
3) Operation og Intensiv Øst, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V11160848

Drukneulykker er en af de primære dødsårsager for drenge i aldersgruppen 5-14 år, og på verdensplan estimeres drukneulykker at forårsage 500.000 dødsfald om året [1]. I forbindelse med drukneulykker med efterfølgende genoplivning har man i nyere studier fundet, at der ved mange af disse drukneulykker udvikles hyperfibrinolytisk dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) [2]. DIC er et syndrom, der er kendetegnet ved vævsfaktorinduceret svær systemisk aktivering af koagulationssystemet med mikrotrombosering til følge. Ved massiv aktivering af fibrinolysen manifesterer syndromet sig som hyperfibrinolytisk DIC. Denne tilstand kan blandt andet ses ved maligne neoplasier [3], fulminant sepsis [4] samt svære traumer [5] og er forbundet med betydelig mortalitet [6].

I denne artikel opsummeres patofysiologi, den kliniske præsentation, initial diagnostik og behandlingsmuligheder ved hyperfibrinolytisk DIC i forbindelse med drukneulykker.

## PATOFYSIOLOGI

Når kroppen nedsænkes i vand i forbindelse med drukneulykker, induceres der respiratorisk insufficiens, der inden for få minutter manifesterer sig i form af hjertestop, hypoperfusion og følgende vævsiskæmi [7]. Den inducerede iskæmi medfører hurtigt generaliseret vævsskade med øget frigivelse af vævsfaktor til følge, hvilket medfører øget trombindannelse og fibrindeponering [8]. Denne vævsskade menes at være det centrale element i udviklingen af en koagulopati, der ulti-

mativt fører til hyperfibrinolytisk DIC [2]. Den inducerede vævsskade, som opstår i forbindelse med drukning, er i store træk forenelig med flere af de koagulationsbetingede patofysiologiske forandringer, som ses ved svære traumer.

Drukneinduceret hyperfibrinolytisk DIC er en kompleks sygdomsmanifestation, der drives af flere potente forandringer i kroppen. Ved drukning aspireres der store mængder vand afhængigt af nedsænkingsvarigheden. Dette medfører hæmodilution, som sammen med induceret acidose og hypotermi sænker den totale mængde fibrinogen i kroppen [9, 10]. Herved nedsættes fibrinogenniveauet, og muligheden for at danne et tæt og effektivt fibrinnetværk mindskes. Den inducerede acidose og nedsænkingsbetingede hypotermi påvirker ligeledes koagulationen i en antikoagulerende retning, da den lave pH-værdi medfører forlænget aktiveret partiel tromboplastintid (APTT), nedsat trombin-generation og nedsat antal cirkulerende trombocytter [10]. Herved opstår der en stor risiko for profus blødning [11].

Ud over væsentlige komponenter som acidose og hypotermi spiller hypoperfusion og deraf følgende hypoksi og generaliseret iskæmi en central rolle i udviklingen af koagulopati [12]. Ved massive traumer opstår der udbredt endotelskade, som ses i form af ødemdannelse, hævelse og nekrose [13]. Derudover stiger komponenter som syndecan-1 og trombomodulin i blodet, hvilket ligeledes afspejler endotelskade [13].

Ved svære traumer synes både sympatoadrenal aktivering, inflammation og hypoksi at øge ekspressionen af trombomodulin [13]. Dette igangsætter en profibrinolytisk kaskade, hvor øget mængde trombomodulin binder sig i et kompleks med cirkulerende trombin [14]. Dette trombomodulin-trombin-kompleks aktiverer protein C, som ud over at hæmme koagulationsfaktorerne Va og VIIIa også opregulerer plasmin [10, 15] (**Figur 1**). Derudover secernerer vævsplasminogenaktivator (tPA) fra endotelet som respons på frigivelse af mediatorer som histamin, bradykinin, acetylkolin, adrenalin og katekolaminer. tPA er en potent serinprotease, som kløver plasminogen til det fibrinbrydende plasmin. tPA er den mest potente komponent i aktiveringen af fibrinolysen, og ved både massive trau-

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Drukneulykker er forbundet med høj mortalitet og er en af de primære dødsårsager hos drenge i aldersgruppen 5-14 år.
- ▶ Hyperfibrinolytisk dissemineret intravaskulær koagulation er en svær koagulopati, der ved drukneulykker udløses som følge af vævsiskæmi, acidose og hypotermi.
- ▶ Måltrettet initial diagnostik med brug af tromboelastometri (TEG eller ROTEM) og behandling med tranexamsyre og fibrinogensubstitution kan være nødvendig for at bryde den svære koagulopati med hyperfibrinolyse.

mer, drukneulykker og eksperimentelle iskæmiforsøg er niveauerne påvist at være ekstensivt forhøjede [2].

Antagonisten plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1) hæmmer tPA og dermed dens profibrinolytiske effekt, men ved svære traumer ses der ikke en tilsvarende stigning i PAI-1, og fibrinolysen bliver således heller ikke hæmmet [2, 5]. Sideløbende med stigning i specifikke fibrinolyseaktivatorer ses der ved massive traumer en stigning i den endogene autoheparinisering, ligeledes betinget af endotelskade [16], hvilket øger blødningstendensen yderligere.

### KLINISK OG BIOKEMISK DIAGNOSE

Diagnosen hyperfibrinolytisk DIC beror på følgende komponenter: klinisk manifesteret blødning og biokemisk verificeret DIC kompliceret med hyperfibrinolyse.

Klinisk ses den druknede patient med hyperfibrinolytisk DIC som en svært hæmodynamisk ustabil patient med sandsynlig eller påbegyndende kredsløbskollaps pga. diffus blødning. Dette ses ved blødning fra indstiksteder, blodige aspirater, intraabdominale blødninger samt eventuelt intramuskulære og intraperitoneale blødninger [17].

Biokemisk kan graden af DIC vurderes ud fra forskellige scoringssystemer. DIC-scoringssystemet, der er lavet af International Society on Thrombosis and Haemostasis er anerkendt til anvendelse i klinisk praksis. Dette scoringssystem er baseret på en diagnostisk algoritme, som graderes fra 0 til 8, hvor > 5 defineres som manifesteret DIC (**Table 1**).

Til vurdering af om patienten har svær hyperfibri-

**TABEL 1**

The International Society of Thrombosis and Haemostasis' dissemineret intravaskulær koagulation-score [18].

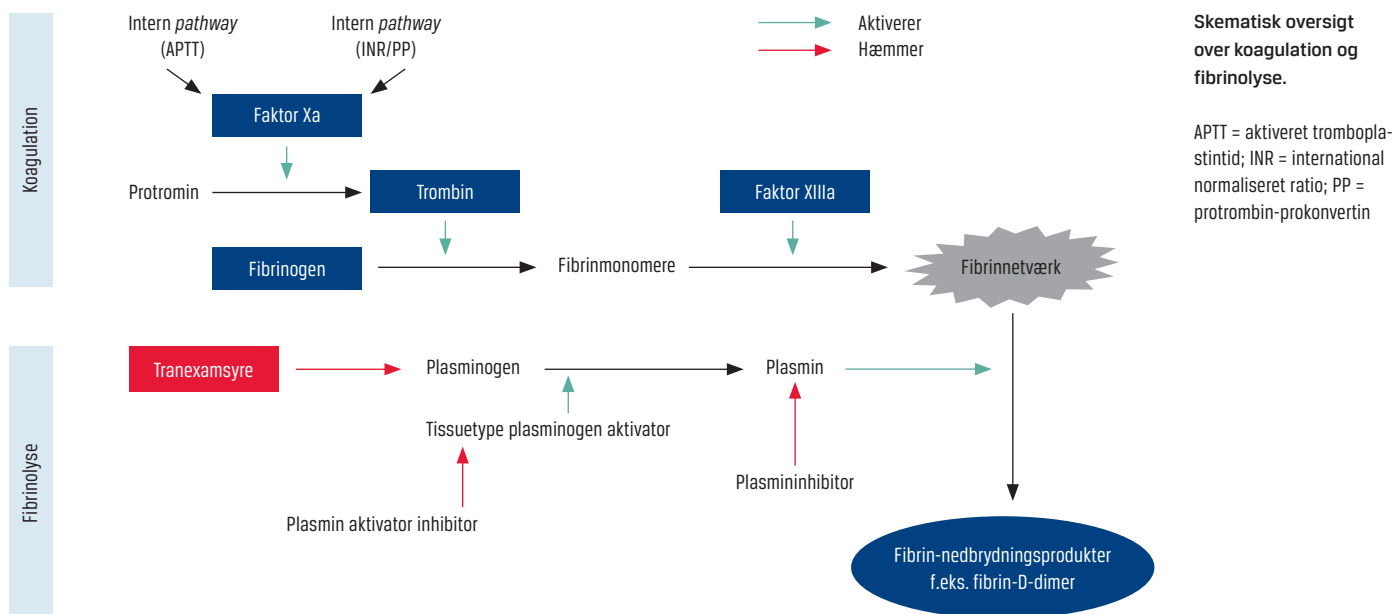
Laboratorieanalyse	Referenceværdi	Point <sup>a</sup>
Trombocytal, $\times 10^9/l$	150-350	
> 100		0
50-100		1
< 50		2
Fibrinogen, $\mu\text{mol/l}$	5,0-12,0 $\mu\text{mol/l}$	
$\geq 5,0$		0
< 5,0		1
Fibrin-D-dimer, $\text{mg/l}$	< 0,5	
< 0,50		0
0,50-4,40		2
> 4,40		3
INR	0,8-1,2	
< 1,3		0
1,3-1,5		1
> 1,5		2

INR = international normaliseret ratio.

a) Diagnostisk algoritme med gradering 0-8, manifesteret intravaskulær koagulation ved  $\geq 5$  point.

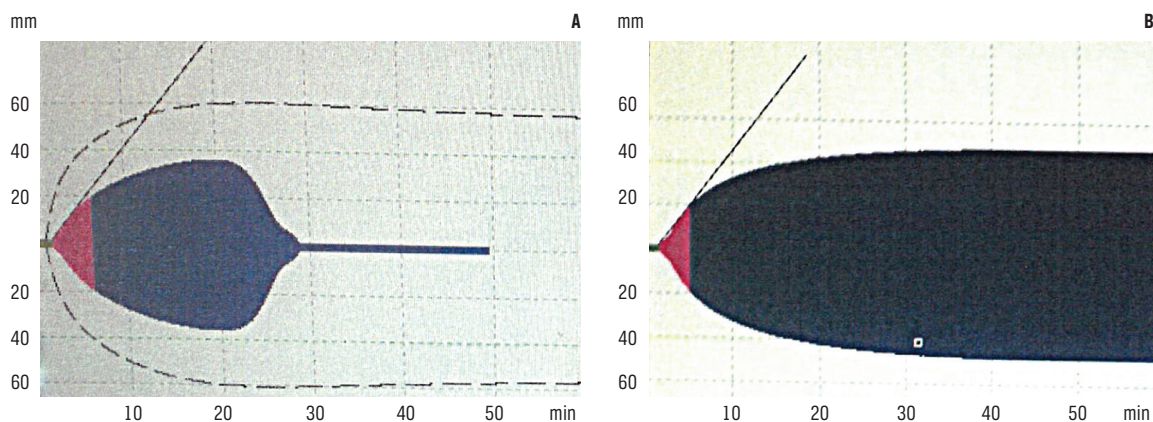
lyse, kan tromboelastografi/-metri (TEG/ROTEM) med fordel benyttes [5, 19]. TEG og ROTEM er to side-stillede udstyr, som er designet til at afspejle dynamiske forandringer i hæmostasen fra initiering, amplifikation, stabilitet og degradering af det hæmostatiske koagel [20].

**FIGUR 1**



 **FIGUR 2**

A. ROTEM-verificeret hyperfibrinolytisk dissemineret intravaskulær koagulation efter en drukneulykke hos en seksårig dreng. B. Normaliseret ROTEM efter behandling med tranexamsyre og fibrinogensubstitution hos samme patient.



I **Figur 2** ses et klassisk eksempel på et ROTEM-resultat ved hyperfibrinolytisk DIC efter en drukneulykke. ROTEM-resultatet stammer fra en seksårig dreng, som blev bragt ind efter at være fundet druknet i en sø. Han blev fundet livløs med central hypotermi (23 °C), uden perifer puls og havde ved ankomsten til sygehuset udtalt metabolisk acidose. Der blev observeret både klinisk blødning fra stikkanaler, blodige aspirater og paraklinisk koagulopati i form af svært abnorme koagulationsparametre. Patienten blev omgående behandlet med ekstrakorporal membranoxygenering og fik hurtigt korrigeret hypotermien og den metaboliske acidose, men blødningen forblev i hele forløbet ukontrollabel. I det efterfølgende døgn forværredes blødningstilstanden og trods ROTEM-verificeret hyperfibrinolytisk DIC og antifibrinolytisk behandling inkarcererede han og gik stille ad mortem.

## BEHANDLING

Behandlingen af druknepatienter er flerfacetteret og kræver intensivbehandling af både hypotermien, acidosen og koagulopati. I denne artikel fokuseres der udelukkende på behandling af den hyperfibrinolytiske DIC-tilstand, da der er risiko for, at denne komponent af behandlingstriaden overses og derfor forbliver ukorrigeret.

Ved drukneudløst hyperfibrinolytisk DIC skal den accelererede fibrinolyse bremses. Flere forskellige behandlingsmodaliteter kan være indiceret, men specielt tidlig administration af tranexamsyre kan være essentiel i den initiale behandlingsfase af drukneudløst hyperfibrinolytisk DIC. Tranexamsyre er kontraindiceret ved DIC, men ved blødningsdominant DIC med hyperfibrinolyse kan dets virkning som antifibrinolytikum være nødvendig, og det virker ved både at hindre binding af plasminogen til fibrin [21] og inhibere vævsfaktorinduceret fibrinogenolyse [22] (Figur 1). Tidlig ind-

gift af tranexamsyre er påvist at reducere mortaliteten signifikant ved traumer med svær blødning [23]. Ved administration af tranexamsyre og samtidig fibrinogensubstitution til patienter med drukneudløst hyperfibrinolytisk DIC vil koageldannelsen normaliseres vurderet ved ROTEM [2]. Derudover har administration af hhv. heparinase og aprotinin ligeledes vist signifikante forbedringer i koagulationsevnen hos patienter med drukneudløst hyperfibrinolytisk DIC målt ved ROTEM og nedsat APTT [2] og kan potentielt ligeledes være en del af den initiale behandling af drukneudløst hyperfibrinolytisk DIC.

Ved behandling af drukneudløst hyperfibrinolytisk DIC med livstruende blødning og forgæves forsøg på perfusionsopretholdelse kan det på baggrund af ovenstående overvejes at behandle med tidlig administration af tranexamsyre og fibrinogensubstitution. Det er dog vigtigt, at dette kun anvendes ved livstruende blødning, og at der udvises forsigtighed med overkorrektion og dermed risiko for trombose i mikrocirkulationen. Den optimale dosis af tranexamsyre og fibrinogen er fortsat uklar [24], men det afgørende i dosisestimeringen er initialt at lade sig vejlede af patientens vægt (børn initialt 20 mg tranexamsyre/kg legemsvægt/døgn [25] og voksne initialt 1 gram tranexamsyre givet intravenøst [23]) og derefter af den kliniske effekt og laboratorieanalyser herunder i særdeleshed TEG/ROTEM.

## KONKLUSION

Hyperfibrinolytisk DIC er en livstruende komplikation i forbindelse med drukneulykker, og viden om diagnostik og behandling af denne akutte og meget kritiske tilstand er vigtig i bestræbelserne på at øge chancen for overlevelse efter en drukneulykke. Drukneudløst hyperfibrinolytisk DIC manifesterer sig klinisk ved profus blødning. Tilstanden skal diagnosticeres ved hjælp af

DIC-score baseret på standardkoagulationsanalyser kombineret med TEG/ROTEM, som kan afsløre svær hyperfibrinolyse. Når hyperfibrinolytisk DIC er diagnosticeret, skal den udløsende årsag forsøges korrigeret hurtigst muligt, og om nødvendigt skal den livstruende blødning forsøges korrigeret ved administration af tranexamsyre og fibrinogensubstitution. Da udredning og behandling af denne tilstand er yderst kompleks, tilrådes det ligeledes tidligt i forløbet at tage kontakt til relevant blødnings- og koagulationseksperter.

## SUMMARY

Andreas Lund Hattesen, Henrik Karsten Berg,  
Lars Folkersen & Anne-Mette Hvas:

Drowning-induced hyperfibrinolytic disseminated intravascular coagulation

Ugeskr Læger 2017;179:V11160848

This article summarizes the current knowledge of drowning-induced hyperfibrinolytic disseminated intravascular coagulation. Drowning induces respiratory failure with ensuing cardiac arrest, hypoxaemia and ischaemia. A coagulopathy is induced by ischaemia, acidosis and hypothermia, and clinically the patient develops uncontrolled bleeding due to hyperfibrinolysis. A rapid diagnostic approach is required to recognize this hyperfibrinolytic state, since initiation of treatment with antifibrinolytics and fibrinogen concentrate may bring this life-threatening condition to cessation.

**KORRESPONDANCE:** Anne-Mette Hvas. E-mail: am.hvas@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 7. juni 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 28. august 2017

**RETTELSE:** 31. august 2017 er angivelsen af dosering af tranexamsyre til voksne rettet fra »initialt 1 gram tranexamsyre/kg legemsvægt/døgn givet intravenøst« til »voksne initialt 1 gram tranexamsyre givet intravenøst«.

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Peden MM, McGee K. The epidemiology of drowning worldwide. *Inj Control Saf Promot* 2003;10:195-9.
- Schwameis M, Schober A, Schörgenhofer C et al. Asphyxia by drowning induces massive bleeding due to hyperfibrinolytic disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2015;43:2394-402.
- Meijer K, Smid WM, Geerards S et al. Hyperfibrinogenolysis in disseminated adenocarcinoma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:279-83.
- Carpenter CT, Kaiser AB. Purpura fulminans in pneumococcal sepsis: case report and review. *Scand J Infect Dis* 1997;29:479-83.
- Cardenas JC, Matijevic N, Baer LA et al. Elevated tissue plasminogen activator and reduced plasminogen activator inhibitor promote hyperfibrinolysis in trauma patients. *Shock* 2014;41:514-21.
- Cotton BA, Harvin JA, Kostousov V et al. Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:365-70.
- Szpilman D, Bierens JJ, Handley AJ et al. Drowning. *N Engl J Med* 2012;366:2102-10.
- Levi M, Toh CH, Thachil J et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2009;145:24-33.
- Darlington DN, Delgado AV, Kheirabadi BS et al. Effect of hemodilution on coagulation and recombinant factor VIIa efficacy in human blood in vitro. *J Trauma* 2011;71:1152-63.
- Martini WZ, Pusateri AE, Uscilowicz JM et al. Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. *J Trauma* 2005;58:1002-9.
- Levi M, de Jonge E, van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Ann Med* 2004;36:41-9.
- Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008;64:1211-7.
- Johansson PI, Ostrowski SR. Acute coagulopathy of trauma: balancing progressive catecholamine induced endothelial activation and damage by fluid phase anticoagulation. *Med Hypotheses* 2010;75:564-7.
- Fuentes-Prior P, Iwanaga Y, Huber R et al. Structural basis for the anticoagulant activity of the thrombin-thrombomodulin complex. *Nature* 2000;404:518-25.
- Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007;245:812-8.
- Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:60-6.
- Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care* 2014;2:20.
- Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E et al. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2004;32:2416-21.
- Kutcher ME, Cripps MW, McCreery RC et al. Criteria for empiric treatment of hyperfibrinolysis after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:87-93.
- Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005;27:81-90.
- Roberts I. Tranexamic acid in trauma: how should we use it? *J Thromb Haemost* 2015;13(suppl 1):S195-S199.
- Takada A, Makino Y, Takada Y. Effects of tranexamic acid on fibrinolysis, fibrinogenolysis and amidolysis. *Thromb Res* 1986;42:39-47.
- 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;376:23-32.
- Napolitano LM, Cohen MJ, Cotton BA et al. Tranexamic acid in trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:1575-86.
- <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/3661> (17. apr 2017).