

## Fibrinolytic therapy as ultima ratio in disseminated intravascular coagulation (DIC)

H.-J. Ott<sup>1</sup> · D. Assefa<sup>2</sup> · G. Michaelis<sup>1</sup>

## Lysetherapie als Ultima Ratio bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung

- 1 Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Spital Waldshut (Chefarzt: Dr. G. Michaelis)
- 2 Medizinische Klinik, Klinikum Landkreis Tuttlingen (Chefarzt: Dr. M. Kotzerke)

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) ist eine lebensbedrohliche Komplikation zahlreicher Krankheitsbilder. Pulmonale Thromboembolien bei DIC werden in der Literatur als häufiges Ereignis beschrieben. Klinische Fallberichte dazu sind rar und beschreiben meist letale Verläufe. Die fibrinolytische Therapie einer pulmonalarteriellen Embolie bei DIC ist wegen der gleichzeitig bestehenden Blutungen keine etablierte Therapieoption.

**Falldarstellung:** Eine 71-jährige Patientin erlitt eine fulminante Urosepsis mit einer DIC und ausgeprägten Hämorrhagie. Im Verlauf kam es zu einem akuten Lungenversagen mit lebensbedrohlicher Hypoxämie. Nach Ausschluss anderer naheliegender Ursachen der akuten Hypoxämie blieb aufgrund des klinischen Verlaufs und echokardiographischen Befundes die pulmonale Thromboembolie als sehr wahrscheinliche Ursache für das Geschehen übrig.

**Verlauf:** Aufgrund des sich weiter verschlechternden Zustands der Patientin wurde trotz anhaltender Hämorrhagie eine Fibrinolysetherapie durchgeführt. Innerhalb kurzer Zeit nach Lysetherapie war die lebensbedrohliche Oxygenierungsstörung behoben. Nach einem Multiorganfunktionsyndrom mit 36 Intensivbehandlungstagen und folgender Rehabilitationstherapie konnte die Patientin bei guter Gesundheit wieder nach Hause entlassen werden.

**Schlussfolgerung:** Der beschriebene Fall zeigt, dass auch bei einer DIC mit

ausgeprägter Hämorrhagie eine Thromboembolie der Lungengefäße ursächlich für ein lebensbedrohliches akutes Lungenversagen in Betracht kommen kann. Bei Ausschluss anderer therapierbarer Gründe für ein Lungenversagen kann die Lysetherapie in dieser Konstellation trotz ihrer Risiken eine lebensrettende Maßnahme sein.

### Summary

**Background:** DIC is a life-threatening complication of many diseases. Pulmonary embolism in DIC is described as a common occurrence. Clinical case reports are rare and usually describe lethal courses. Because of concurrent bleedings, fibrinolytic therapy of DIC-associated embolism is not an established treatment option.

**Case description:** A 71-year-old woman suffered a fulminant urosepsis with DIC and significant haemorrhages. In the course, an acute respiratory failure with life-threatening hypoxaemia emerged. After exclusion of other obvious causes, pulmonary thromboembolism remained as a very likely reason for this event, as was inferred from the course and echocardiographic findings.

**Course:** Due to the further worsening condition, fibrinolytic therapy was performed despite ongoing bleeding. Immediately after the thrombolytic therapy, the life-threatening breakdown of oxygenation was reversed. After a multi-organ failure with 36 days of intensive care treatment and subsequent rehabilitation therapy the patient returned home in good health.

### Schlüsselwörter

Disseminierte intravaskuläre Gerinnung – Lungenembolie – Lysetherapie – Akutes Lungenversagen – Urosepsis

### Keywords

Disseminated Intravascular Coagulation – Pulmonary Embolism – Fibrinolytic Therapy – Acute Lung Injury – Urosepsis

**Conclusion:** This case shows that even if DIC is associated with serious haemorrhage an embolisation of the pulmonary vessels can be considered as the cause of life-threatening respiratory failure. In this constellation, upon exclusion of other treatable reasons for acute respiratory failure, fibrinolytic therapy could be a life-saving measure despite its hazards.

### Anamnese

Dem folgenden Krankheitsgeschehen bei einer 71-jährigen Patientin war eine stationäre Behandlung wegen Nierenkoliken vorausgegangen. Dabei kam es zu Beschwerdefreiheit nach spontanem Abgang eines Konkrementes, woraufhin die Patientin bei unauffälligen Laborparametern nach Hause entlassen wurde.

Die erneute stationäre Aufnahme erfolgte einen Tag später mit Verwirrtheit, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Makrohämaturie und hypotonen Kreislaufverhältnissen (Tab. 1).

Vom Urologen wurde bei der Arbeitsdiagnose Urosepsis die Indikation zur

Abbildung 1



Ausgeprägte Hämorrhagie aus den ableitenden Harnwegen bei einer 71-jährigen Patientin mit Urosepsis.

umgehenden operativen Intervention (Urethrozystorenoskopie) gestellt.

In Allgemeinanästhesie wurde endoskopisch eine Schienung des linken Ureters vorgenommen, über welchen sich viel eitrig-blutiges Sekret entleerte.

Die Patientin wurde postoperativ extubiert und auf die Intensivstation verlegt. Ihr Kreislauf war mit fortgeführter Volumentherapie und mit 8 µg/min Noradrenalin normoton und mit 100/min Herzfrequenz leicht tachykard. Der Harnblasenkatheter förderte Blut (Abb. 1). Weiterhin zeigten alle Kathetereinstichstellen deutlich blutige Sekretionen. Im Verlauf entwickelten sich auch Patechien.

Die postoperative Labordiagnostik wies auf eine Blutungsanämie (Hb 10,3 g/dl), eine Leukopenie (1.000/µl) sowie eine Gerinnungsstörung (Quick 41%, Thrombozyten 21.000/µl, PTT 47,3 s) hin. Die präoperativ entnommene Blutkultur zeigte bereits nach 1 h ein mikrobielles Wachstum an (später Nachweis von E. coli).

Bei anhaltender Blutung und Störung der plasmatischen Gerinnung wurde

mit der Transfusion von gefrorenem Frischplasma begonnen (zunächst 4 Einheiten).

Postoperativ verschlechterte sich der Gasaustausch zunehmend (geschätzter Horowitz-Index 92 mmHg). Das angefertigte Röntgenthoraxbild zeigte bei Liegendaufnahme keine wesentlichen Auffälligkeiten, insbesondere keine Infiltrationen.

Nach kurzzeitig erfolgreicher nicht-invasiver Beatmung verschlechterten sich die Oxygenierungsparameter wieder rasch (Horowitz-Index-Abfall von 182 auf 127 mmHg), sodass angesichts des fortbestehenden septischen Geschehens die Indikation zur Intubation gestellt wurde.

Nach der Intubation kam es zu einer anhaltenden, dramatischen Oxygenierungsstörung mit einem Horowitz-Index von 31 mmHg.

### Klinischer Befund

Klinisch bot die Patientin nach der Intubation eine generalisierte Zyanose und eine ausgeprägte obere Einflusstauung. Die Ventilation war auskultatorisch (seitengleiches Atemgeräusch ohne Nebengeräusche) und hinsichtlich der maschinellen Beatmungsparameter unauffällig (insbesondere keine auffällig erhöhten Beatmungsdrücke). Die korrekte Tubuslage wurde laryngoskopisch kontrolliert und eindeutig verifiziert. Ein Rekrutierungsmanöver (CPAP-Manöver mit 40 mbar für 20 s) blieb auf die Oxygenierungs- und Beatmungsparameter ohne positiven Effekt. Es wurde umgehend eine erneute bildgebende Diagnostik veranlasst.

### Diagnostik

**Röntgen-Thorax:** Die Aufnahme zeigte die korrekte endotracheale Lage des Tubus mit der Spitze oberhalb der Carina, insbesondere keinen Pneumothorax, keine Atelektasen, kein Lungenödem und keine Infiltrationen.

**Transtorakale Echokardiographie:** Es zeigten sich eine gute linksventrikuläre, aber eine deutlich eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion mit Akinesie

Tabelle 1

Wesentliche Vital- und Laborparameter bei stationärer Aufnahme.

Blutdruck	60/40 mmHg
Herzfrequenz	120/min
Temperatur	35,5 °C
SpO <sub>2</sub> (Raumluft)	86%
paO <sub>2</sub> (4 l/min O <sub>2</sub> )	77,4 mmHg
paCO <sub>2</sub>	27,0 mmHg
pH arteriell	7,36
BE arteriell	-10,2 mmol/l
Hämoglobin	14,1 g/dl
Leukozyten	16.600/µl
Thrombozyten	37.000/µl
D-Dimere	23,3 µg/ml
Quick-Wert	49%
PTT	43,3 s
CRP	38,2 mg/dl
PCT	>100 ng/ml
Kreatinin	3,6 mg/dl
Harnstoff	129 mg/dl

der freien rechtsventrikulären Wand sowie Dilatation der rechten Herzhöhlen, keine relevanten Vitien, kein Shunt auf Vorhofebene, kein Ventrikelseptumdefekt und kein Perikarderguss. Die Vena cava inferior kollabierte inspiratorisch nicht. Die Lebervenen waren gestaut.

### Therapie und Verlauf

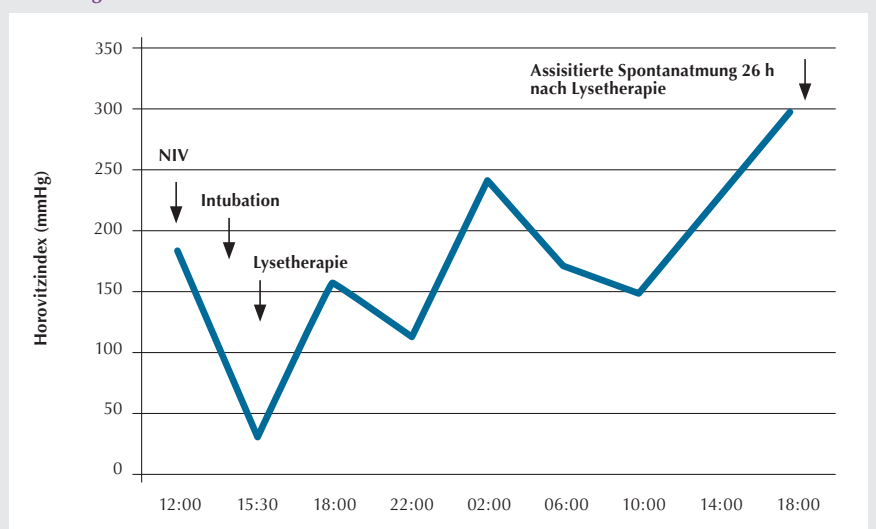
Die Echokardiographie ergab Hinweise auf eine akute Rechtsherzbelastung bei noch erhaltener systemischer Zirkulation. Die Arbeitsdiagnose in dieser prekären Situation lautete disseminierte Lungenembolisation im Rahmen einer DIC (DIC-Score 6 nach [1]). Da die Patientin klinisch weiter zentralisierte (kalte, zyanotische Akren), eine zunehmende Kreislaufinstabilität mit intermittierenden Bradykardien aufwies und die Hypoxämie anhielt, entschlossen sich die behandelnden Ärzte (trotz anhaltender Blutungen und einer Thrombozytenzahl von mittlerweile 14.000/μl) als Ultima Ratio zu einer systemischen Thrombolyse mit 8.000 IE Tenecteplase.

Innerhalb einer Stunde nach Lysetherapie kam es sukzessive zu einer eindeutigen Oxygenierungsverbesserung (Horovitz-Index zum Zeitpunkt der Lyse 46 mmHg, nach ca. 1 h 157 mmHg bei unveränderten Parametern der druckkontrollier-

ten Beatmung (PCV) mit 26/8 mbar, AF 12/min) (Abb. 2).

In der Kontrollechokardiographie zeigte sich simultan dazu eine deutliche Besserung der rechtsventrikulären Funktion.

Abbildung 2



Horovitz-Index-Verlauf über 30 h bei einer 71-jährigen Patientin mit DIC bei Urosepsis.

Die Lysetherapie führte zu einer verstärkten Blutung nun auch aus Mund-, Rachen- und Nasenschleimhäuten, so dass im Verlauf auch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten notwendig wurde.

Der weitere intensivmedizinische Verlauf war problematisiert durch die Folgen des Schockgeschehens mit akutem Nierenversagen, Darmparalyse, beatmungs-assoziiierter Pneumonie, klinischen Zeichen einer Intensivpolyneuropathie mit verzögertem Weaning sowie einer Leberschädigung mit maximalen Bilirubinwerten von 4,9 mg/dl. Diese Multiorgandysfunktion war nach insgesamt 36 Intensivbehandlungstagen reversibel.

Nach einer Rehabilitationstherapie konnte die Patientin ohne neurologisches Defizit wieder nach Hause entlassen werden und anschließend wieder Haus- und Stallarbeiten in der familieneigenen Landwirtschaft verrichten.

## Diskussion

Differentialdiagnostisch kamen als Ursachen für diese anhaltende, lebensbedrohliche Hypoxämie eine Tubusfehl-lage, ein Pneumothorax, Atelektasen, ein Lungenödem (Linksherzversagen oder ARDS), eine transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI), ein kardialer Rechts-Links-Shunt oder eine Lungenembolie in Betracht.

Eine Tubusfehl-lage, ein relevanter Pneumothorax, Lungenödem, größere Infiltrationen oder Belüftungsstörungen konnten mittels konventionellem Thoraxröntgen und Laryngoskopie unmittelbar ausgeschlossen werden. Bei gänzlich ausbleibendem Ansprechen auf ein Rekrutierungsmanöver und dem drastischen Ausmaß der Oxygenierungsstörung waren im Thoraxröntgen nicht sichtbare dorsale Atelektasen als solitäre Ursache höchst unwahrscheinlich.

Ein TRALI ist gekennzeichnet durch eine innerhalb von 6 h nach Transfusion entstehende respiratorische Insuffizienz mit Nachweis von bilateralen Infiltrationen im Thorax-Röntgenbild [2,3]. Diese bi-

lateralen Verschattungen waren im vorliegenden Geschehen nicht zu sehen, womit das Fehlen dieses obligaten Diagnosekriteriums zusätzlich auch ein ARDS ausschloss [4].

Aufgrund der echokardiographisch nachgewiesenen rechtskardialen Dysfunktion und des klinischen Verlaufs lag als Ursache für das lebensbedrohliche Geschehen eine disseminierte Lungenembolisation bei DIC nahe.

Pathophysiologisch ist die voll ausgeprägte DIC durch eine unkontrollierte, systemische Aktivierung der Gerinnung mit Entstehung von disseminierten Fibrinthromben, einem defizitären Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und dadurch bedingte Blutungen gekennzeichnet [5-7]. Kompensatorisch kommt es im pathophysiologischen Ablauf auch zur Aktivierung der Fibrinolyse bis hin zur Hyperfibrinolyse, welche Fibrininformationen wieder aufzulösen vermag [6,7]. Dabei führen eine Erschöpfung der fibrinolytischen Kapazität bzw. eine im Verlauf supprimierte fibrinolytische Aktivität zu einem Ungleichgewicht zwischen Fibrinbildung und Fibrinolyse bis hin zu Thromboembolie und Organversagen [5-7].

Im vorliegenden Fall konnte im Hinblick auf die akute Gefahr für die Patientin, neben schockverursachten zusätzlich hypoxämiebedingte Organschäden zu erleiden, eine „physiologische“ Auflösung der Thromben nach Einschätzung der behandelnden Ärzte nicht abgewartet werden.

In der verhängnisvollen Konstellation einer akuten Hämorrhagie und eines ausgeprägten Versagens des Gerinnungssystems erwies sich schließlich die risikobehaftete Thrombolysen ex juvantibus als entscheidend für die erfolgreiche Therapie dieser akut lebensbedrohlichen Gasaustauschstörung.

Das Vorkommen von pulmonalen Thromboembolien bei einer DIC ist nach Autopsiestudien mit über 50% sehr häufig [8,9]. Klinische Fallberichte darüber sind rar und mit letalem Ausgang verbunden [10-12].

Aufgrund der hohen Blutungsneigung bei DIC und damit verbundener Risiken ist demgegenüber die fibrinolytische Therapie bei DIC keine etablierte Therapieoption.

Die Lysetherapie mit Urokinase oder Tissue-Plasminogen-Aktivator (t-PA) ist im Tierversuch bei endotoxininduzierter DIC mit reduzierter Fibrindeposition bis hin zu verbesserten Überlebensraten vergesellschaftet [13-15]. Beim Menschen wurde die Anwendung von t-PA bei sepsisinduzierter DIC nur retrospektiv untersucht. Bei Kindern mit Meningokokken-Sepsis und DIC wurde t-PA bei Extremitätenischämie bzw. refraktärem Schock verabreicht. In dieser unkontrollierten Beobachtungsstudie fiel eine hohe Rate an intrazerebralen Blutungen auf, welche die Sicherheit dieser Maßnahme in Zweifel stellte [16].

Unabhängig von der Gerinnungsstörung und Hämorrhagie waren in dem hier gezeigten Fall die formalen Kriterien für die Diagnose einer akuten Lungenembolie mit hohem Risiko (akute rechtsventrikuläre Dysfunktion) und die Indikation zur Thrombolysen (hämodynamische Instabilität) leitliniengerecht erfüllt [17]. Dies unterstreicht auch die Bedeutung der Echokardiographie bei akuten kardiovaskulären und kardiorespiratorischen Notfällen in der Intensivmedizin.

Das geschilderte Krankheitsgeschehen und die pathophysiologischen Kenntnisse zeigen, dass auch bei einer DIC mit schwerer Hämorrhagie eine Embolisation der Lungenarterien ursächlich für ein Lungenversagen in Betracht kommen kann. Bei Ausschluss anderer therapierbarer Gründe für ein Lungenversagen kann die Lysetherapie trotz ihrer Risiken in solch einer ausweglos scheinenden Situation eine lebensrettende Maßnahme sein.

## Literatur

1. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M: Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30

## Case Reports

## Communications

2. Triulzi DJ: Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinicians. *Anesth Analg* 2009;108:770-6
3. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage. Deutscher Ärzteverlag; 2008
4. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome – The Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33
5. Franchini M, Lippi G, Manzato F: Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb J* 2006;4:4
6. Kaneko T, Wada H: Diagnostic Criteria and Laboratory Tests for Disseminated Intravascular Coagulation. *J Clin Exp Hematopathol* 2011;51(2):67-76
7. Hook KM, Abrams CS: The Loss of Homeostasis in Hemostasis: New Approaches in Treating and Understanding Disseminated Intravascular Coagulation in Critically Ill Patients. *Clin Trans Sci* 2012;5:85-92
8. Kim HS, Suzuki M, Lie JT, Titus JL: Clinically unsuspected disseminated intravascular coagulation (DIC): an autopsy survey. *Am J Clin Pathol* 1976;66:31-39
9. Katsumura J, Ohtsubo K: Incidence of pulmonary thromboembolism, infarction and haemorrhage in disseminated intravascular coagulation: a necroscopic analysis. *Thorax* 1995;50:160-64
10. Wong CK, Lau CP, Cheng CH, Wing-Fung NG: Occult fatal pulmonary embolism with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1990;98:1288-90
11. Cramer SF, Tomkiewicz ZM: Septic pulmonary thrombosis in streptococcal toxic shock syndrome. *Hum Pathol* 1995;26:1157-60
12. Aihara M, Nakazawa T, Dobashi K, Joshita T, Kojima M, Onai M, et al: A selective pulmonary thrombosis associated with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Intern Med* 1997;36:97-101
13. Munoz MC, Montes R, Hermida J, Orbe J, Paramo JA, Rocha E: Effect of the administration of recombinant hirudin and/or tissue-plasminogen activator (t-PA) on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation model in rabbits. *Br J Haematology* 1999;105:117-22
14. Asakura H, Asamura R, Ontachi J, Hayashi T, Omote M, Arahata M, et al: Beneficial effects of urokinase on lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats: focus on organ function and endothelin levels. *Thromb Haemost* 2005;93:724-8
15. Davis-Jackson R, Correa H, Horswell R, Sadowska-Krowicka H, McDonough K, Debata C, et al: Antithrombin III (AT) and recombinant tissue plasminogen activator (R-TPA) used singly and in combination versus supportive care for treatment of endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation (DIC) in the neonatal pig. *Thromb J* 2006;4:7
16. Zenz W, Zoehrer B, Levin M, Fanconi S, Hatzis TD, Knight G, et al: Use of recombinant tissue plasminogen activator in children with meningococcal purpura fulminans. *Crit Care Med* 2004;32:1777-80
17. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. *Vasa* 2010;39(Suppl 78):1-39.

### Korrespondenz- adresse



**Dr. med.  
Hans-Jürgen Ott**

Abteilung für Anästhesie und  
Intensivmedizin  
Spital Waldshut  
Kaiserstraße 95  
79761 Waldshut-Tiengen, Deutschland  
E-Mail: February1964@gmx.de