

DIAGNOSI E TERAPIA DELLA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (CID)

1.	Introduzione ed obiettivi	3
2	Sinossi delle raccomandazioni	5
3.	Diagnosi della CID	7
3.1	Score dell' International Society of Thrombosis and Haemostasis	7
3.2	Score della Japanese Ministry of Health and Welfare	8
3.3	Score della Japanese Association for Acute Medicine e della Società Coreana di Trombosi ed Emostasi	8
3.4	Score diagnostico in pazienti ostetriche	9
3.5	Wave-form analysis	9
3.6	Significato prognostico degli score e Wave-form analysis	9
3.7	Tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale attivata, fibrinogeno, conta piastrinica, D-dimero, prodotti di degradazione della fibrina, antitrombina, proteina C, fibrinopeptide A, fibrina solubile, complesso plasmina-antiplasmina, inibitore dell'attivatore del plasminogeno, complesso trombina-antitrombina, test al solfato di protamina, test di gelificazione all'etanolo, antitrombina modificata, test di generazione della trombina, il fattore VII attivato, il fattore von Willebrand	10
4.	Terapia della CID	11
4.1	Antitrombina	11
4.2	Dermatan solfato	12
4.3	Eparina non frazionata	13
4.4	Eparina a basso peso molecolare	13
4.5	Fattore VII attivato ricombinante	14
4.6	Gabesato	15

4.7	Proteina C attivata	15
4.8	Proteina C zimogeno	16
4.9	Sostituzione di plasma o sangue intero	17
4.10	Terapia di supporto (plasma, piastrine, crioprecipitato)	18
5.0	Considerazioni economiche	19
6.0	Raccomandazioni per la ricerca	20
7.0	Abbreviazioni	21
8.0	Appendici	22
	Appendice 8.1: Composizione del gruppo di lavoro multidisciplinare	22
	Appendice 8.2: Quesiti clinici	24
	Appendice 8.3: Strategie di ricerca	25
	Appendice 8.4: Risultati della ricerca bibliografica	30
	Appendice 8.5: Revisori esterni	31
	Appendice 8.6: Conflitti d'interesse	32
	Appendice 8.7: Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni	33
	Appendice 8.8: Tavole RAND	34
	Appendice 8.9: Score diagnostici	38
9.0	Bibliografia	39

Data revisione 26.03.2010

1 Introduzione ed obiettivi

La coagulazione intravascolare disseminata (CID) è una sindrome caratterizzata dall'attivazione sistemica della coagulazione con formazione intravascolare di fibrina. L'occlusione trombotica di vasi di piccolo e medio calibro può compromettere la perfusione degli organi con scompenso funzionale. La CID può associarsi a (severo) sanguinamento da piastrinopenia, da consumo dei fattori della coagulazione ed iperfibrinolisi.

Diagnosi della CID

Ad oggi nessun segno clinico o test di laboratorio possiede sufficiente accuratezza per confermare o escludere la diagnosi di CID. Sono stati proposti score diagnostici che combinano segni clinici e parametri di laboratorio. Idealmente ogni score dovrebbe essere facile da calcolare, avere significato prognostico e dare l'opportunità di modificare la terapia e quindi influenzare favorevolmente la storia clinica paziente.

Rimane ad oggi difficile stabilire la reale applicabilità e affidabilità degli score diagnostici dal momento che l'evidenza disponibile a riguardo è scarsa e gli studi pubblicati finora appaiono eterogenei e con importanti limiti metodologici. In primo luogo l'eterogeneità degli esami e delle metodiche, dei test e dei diversi cut-off impiegati riducono la riproducibilità e generalizzabilità dei dati disponibili. Non meno importante che come per altre condizioni patologiche secondarie quali la systemic inflammatory response syndrome e la acute respiratory distress syndrome, la diagnosi di CID risente della mancanza di un "gold standard" cioè di un test che con certezza renda possibile accertare od escludere la presenza della patologia target. Gli studi pubblicati finora non hanno utilizzato alcun gold standard o al più hanno impiegato un test surrogato, come ad esempio l'opinione di esperti. Tenendo a mente dunque i limiti degli studi finora pubblicati, la prima parte della linea guida (LG) discute l'evidenza circa i test o score diagnostici per CID.

Terapia della CID

La seconda parte della LG affronta il problema della terapia della CID discutendo le varie opzioni terapeutiche tra quelle correntemente disponibili nel Sistema Sanitario Nazionale Italiano.

Nell'approccio terapeutico alla CID è da tener presente che tale sindrome si verifica sempre come complicanza di patologie sottostanti quali ad esempio infezioni, trauma e neoplasie le quali rimangono il target primario della terapia. Nonostante alcuni studi abbiano suggerito un aumento della mortalità e del rischio di scompenso d'organo in presenza di CID, rimane poco chiaro l'impatto della CID nell'evoluzione del quadro clinico. In particolare, non è ben chiaro se la prognosi sfavorevole sia realmente legata all'alterazione del processo emostatico o se la CID sia un epifenomeno di patologie sottostanti di per sé più gravi e con prognosi peggiore. In mancanza di dati più chiari a riguardo, non è possibile stabilire la reale efficacia clinica della terapia specifica della CID. Le raccomandazioni che vengono pertanto fornite in questa LG tengono conto di questo importante presupposto e valutano l'efficacia della terapia in relazione alla capacità o meno della stessa di risolvere la CID. L'end-point primario per ciascun trattamento è pertanto la risoluzione della CID mentre gli end-point clinici come la mortalità o il sanguinamento vengano considerati per ciascun presidio terapeutico ove disponibili.

Note metodologiche

La maggior parte degli studi discussi in questa LG ha dimensioni campionarie molto ridotte e presentano importanti limiti metodologici che hanno comportato una riduzione del livello di evidenza assegnato ed una minor forza delle relative raccomandazioni. Da rilevare ad esempio come la definizione di CID utilizzata negli studi risulti eterogenea e come sia pertanto possibile che in alcuni casi il target terapeutico non corrisponda ad una CID in senso stretto. La maggior parte degli studi

non ha un gruppo di controllo il che rende difficile stimare in modo preciso l'efficacia e sicurezza dei vari approcci terapeutici. Per contro, negli studi comprendenti una popolazione di controllo, la CID in quanto tale spesso non è stato criterio di inclusione, e si devono pertanto interpretare risultati estrapolati da sottogruppi di pazienti. Le analisi post-hoc di tali studi potrebbero non aver mantenuto il bilanciamento di variabili prognostiche di rilievo inficiando i risultati. Infine, i dati disponibili non consentono una valutazione precisa circa l'efficacia e sicurezza della terapia della CID in presenza di manifestazioni trombotiche o emorragiche.

A fronte di queste premesse, le raccomandazioni fornite in questa LG risultano tutte di grado C o D richiedendo l'uso frequente del sistema RAND (Appendice) . La limitata evidenza di ciascuna raccomandazione è stata sottolineata nella formulazione delle raccomandazioni dal Gruppo di Lavoro Multidisciplinare (GLM) che ha preferito suggerire o meno (piuttosto che raccomandare o meno) l'uso di una terapia o di un test diagnostico. Note di buona pratica clinica sono state infine elaborate dal GLM con l'obiettivo di fornire una guida per quei casi dove la mancanza di dati non consente di dare indicazioni basate sull'evidenza.

2 Sinossi delle raccomandazioni

2.1 Diagnosi della CID

Forza	Raccomandazione
C	In pazienti con sospetto di CID si suggerisce l'uso dello score dell' International Society of Thrombosis and Haemostasis per effettuare diagnosi
C	In pazienti con leucemia acuta con sospetto di CID si suggerisce l'uso dello score della Japanese Ministry of Health and Welfare od in alternativa dello score dell' International Society of Thrombosis and Haemostasis per effettuare diagnosi
D	In pazienti con sospetto di CID non si suggerisce l'uso dello score della Japanese Association for Acute Medicine o dello score della Korean Society on Thrombosis and Hemostasis per fare diagnosi
D	In pazienti ostetriche con sospetto di CID non si suggerisce l'uso di uno score specifico per tali pazienti per fare diagnosi
D	In pazienti con sospetto di CID non si suggerisce l'uso della Wave-form analysis per effettuare diagnosi
D	In pazienti con sospetto di CID non si suggerisce l'uso isolato di uno dei seguenti test diagnostici: tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale attivata, fibrinogeno, conta piastrinica, d-dimero, prodotti di degradazione della fibrina, antitrombina, proteina C, fibrinopeptide A, fibrina solubile, complesso plasmina-antiplasmina, inibitore dell'attivatore del plasminogeno, complesso trombina-antitrombina, test al solfato di protamina, test di gelificazione all'etanolo, antitrombina modificata, test di generazione della trombina, fattore VII attivato, fattore von Willebrand

2.2 Terapia della CID

D	Nei pazienti con sepsi e CID non si suggerisce l'uso dell'antitrombina
D	Nelle pazienti ostetriche con CID non si suggerisce l'uso dell'antitrombina
D	In pazienti epatopatici con CID non si suggerisce l'uso dell'antitrombina
D	Nei pazienti con neoplasie ematologiche e CID non si suggerisce l'uso del dermatan solfato
D	Nei pazienti con sepsi, politraumatizzati, chirurgici, ostetriche, con neoplasie solide e CID non si suggerisce l'uso dell'eparina non frazionata ad esclusione della profilassi del tromboembolismo venoso nella CID senza sanguinamento
D	Nei pazienti con sepsi, politraumatizzati, chirurgici, ostetriche, con neoplasie solide e CID non si suggerisce l'uso dell'eparina a basso peso molecolare ad esclusione della profilassi del tromboembolismo venoso nella CID senza sanguinamento
D	Nei pazienti con anomalie vascolari o epatopatici con diagnosi di CID non si suggerisce l'uso dell'eparina non frazionata o dell'eparina a basso peso molecolare

- D** Nei pazienti con neoplasie solide, ostetriche, con ferita da arma da fuoco e CID non si suggerisce l'uso routinario del fattore VII attivato ricombinante in caso di emorragia
- D** Nei pazienti con sepsi, chirurgici, con neoplasie solide o ematologiche e CID non si suggerisce l'uso del gagesato
- D** Nei pazienti con sepsi severa/shock settico con alto rischio di mortalità e APACHE II > 25 (per EMEA almeno 2 organi compromessi) e CID si suggerisce l'uso della proteina C attivata ricombinante
- D** Nelle pazienti ostetriche e CID non si suggerisce l'uso della proteina C attivata
- D** Nei bambini con sepsi e CID non si suggerisce l'uso della proteina C zimogeno
- D** Nei pazienti con sepsi o con neoplasie ematologiche e CID non si suggerisce la sostituzione di plasma o sangue intero
- D** Nei pazienti con CID e sanguinamento in atto si suggerisce l'uso di terapia di supporto (trasfusione di piastrine, plasma, crioprecipitato)
- D** Nei pazienti con CID cronica o senza emorragia non si suggerisce l'uso di terapia di supporto (trasfusione di piastrine, plasma, crioprecipitato) indipendentemente dai risultati di test di laboratorio

3 Diagnosi della CID

3.1 Score dell' International Society of Thrombosis and Haemostasis

Lo score dell' International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) è stato proposto nel 2001 per la diagnosi della CID. Lo score viene valutato solamente in pazienti con una patologia notoriamente associata a CID come ad esempio sepsi, neoplasia solida o onco-ematologica ed utilizza dei test coagulativi quali il tempo di protrombina (TP), il dosaggio del fibrinogeno e dei prodotti della degradazione fibrinogeno-fibrina ed il conteggio delle piastrine (Appendice). Lo score attribuisce un punteggio a ciascuno di questi test e per punteggi uguali o superiori a 5 viene fatta diagnosi di CID scompensata (overt DIC). Per punteggi inferiori e' possibile, ma non certa, la presenza di CID compensata (non overt DIC).

L'accuratezza diagnostica dello score dell'ISTH è stata valutata in un unico studio prospettico in cui lo standard di riferimento era l'opinione di una commissione di esperti i quali utilizzavano vari test di laboratorio anche aggiuntivi a quelli dello score ISTH (complesso trombina-antitrombina, frammento 1+2 della protrombina, livelli plasmatici di proteina C e di antitrombina) nonché le informazioni cliniche. (1) Lo studio ha incluso 217 pazienti consecutivi ricoverati in terapia intensiva con un sospetto clinico-laboratoristico di CID (conta piastrinica inferiore a 150000/ \square L per 24 ore in pazienti con patologie notoriamente associate a CID). La maggior parte dei pazienti erano chirurgici e le più frequenti diagnosi erano sepsi grave, trauma, chirurgia maggiore o polmonite con insufficienza respiratoria. Criteri di esclusione erano l'uso di anticoagulanti e la presenza di difetti congeniti od acquisiti della coagulazione. Ai pazienti inclusi non veniva somministrata proteina C attivata o antitrombina. La presenza di CID è stata diagnosticata in 74 casi (34%). Sensibilità e specificità dello score ISTH erano rispettivamente 91% e 97%, il valore predittivo positivo e negativo 96% e 97%.

Per la determinazione dei livelli di d-dimero era utilizzato un metodo ELISA quantitativo rapido (Vidas DD; bioMérieux, Paris, France). Sono stati considerati normali livelli inferiori a 0.4 μ g/mL moderatamente aumentati tra 0.4 e 4.0 μ g/mL e marcatamente aumentati valori >4.0 μ g/mL. I parametri che più contribuivano allo score erano la conta piastrinica, il prolungamento del tempo di protrombina (TP) ed i valori del d-dimero.

Sebbene i livelli di proteina C e di antitrombina, i complessi trombina antitrombina e la fibrina solubile fossero significativamente diversi in presenza di CID, nessuno di questi parametri era in grado di migliorare l'accuratezza diagnostica dello score. Inoltre, la sensibilità e specificità dello score non variavano significativamente eliminando il fibrinogeno.

2+

C In pazienti con sospetto di CID si suggerisce l'uso dello score ISTH per effettuare diagnosi

- Nell'uso dello score ISTH per la diagnosi di CID si suggerisce di impiegare il d-dimero come marker fibrina-correlato considerando come moderato un aumento fino a dieci volte il limite superiore di normalità e come marcato un aumento oltre tale limite

Mentre nello score ISTH i cut-off relativi al TP vengono dati in secondi, nella routine clinica i valori del TP sono generalmente forniti come rapporto. Considerando pertanto valori di TP <1.25 (15/12 sec) come normali, si suggeriscono qui di seguito dei cut-off da utilizzare per lo score

- Per valori del TP <1.25 assegnare punti 0, per valori di TP compresi tra 1.25 e 1.50 assegnare punti 1, per valori superiori a 1.50 assegnare punti 2.

3.2 Score della Japanese Ministry of Health and Welfare

Il primo score diagnostico proposto per la diagnosi di CID è stato quello del Japanese Ministry of Health and Welfare (JMHW) che include la patologia di base, la disfunzione d'organo legata alla trombosi del microcircolo nonché parametri coagulativi analoghi a quelli dell'ISTH, sebbene con cut-off differenti (Appendice). Lo score assegna dei punti a ciascuna delle variabili coagulative e la diagnosi di CID viene posta con score superiore od uguale a 5 nei pazienti senza neoplasie oncoematologiche. In pazienti con malattie oncoematologiche è richiesto un punteggio superiore od uguale a 7. A partire dagli anni '80 lo score è stato utilizzato principalmente per valutare il suo significato prognostico. Un unico studio ne ha di fatto valutato l'accuratezza diagnostica rispetto ad uno standard di riferimento. (2) In una coorte prospettica di piccole dimensioni, lo score JMHW è stato confrontato con lo score ISTH in pazienti con diagnosi di leucemia acuta. Tutti i parametri di laboratorio venivano determinati prima dell'inizio della chemioterapia o della terapia anticoagulante. Lo standard di riferimento consisteva nell'opinione di due esperti che si avvalevano di risultati di laboratorio (conta dei leucociti, TP, fibrinogeno, o d-dimero) e di informazioni cliniche per effettuare una valutazione indipendente. In caso di disaccordo il giudizio finale veniva lasciato ad un terzo esperto. Dei 125 pazienti valutati, in 36 (29%) è stata posta diagnosi di CID. Lo score JMHW aveva una sensibilità del 78% (95% intervallo di confidenza [IC] 64%–92%), specificità 91% (95% IC: 85–97%), valore predittivo positivo 80% (95%IC: 67%–93%), valore predittivo negativo 90% (95% IC: 84%–96%). I valori rispettivi per lo score ISTH erano 50% (95%IC: 34%–66%), 99% (95%IC: 97%–100%), 95% (95%IC: 85%–100%) e 80% (95%IC: 72%–88%). L'accuratezza diagnostica dello score JMHW non è stata finora valutata in pazienti non leucemici.

2+

C In pazienti portatori di leucemia acuta con sospetto di CID si suggerisce l'uso dello score JMHW, od in alternativa lo score ISTH per effettuare diagnosi

Vari studi hanno comparato lo score JMHW e l'ISTH mostrando delle percentuali di accordo comprese tra 67% e 93% con un maggior grado di concordanza per alcuni sottogruppi di pazienti (3, 4-5). In nessuno di questi studi è stato tuttavia utilizzato uno standard di riferimento, condizione che limita generalizzabilità ed affidabilità di tali conclusioni.

3.3 Score della Japanese Association for Acute Medicine e score della Korean Society of Thrombosis and Hemostasis

Gli score della Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) e della Korean Society of Thrombosis and Hemostasis sono stati elaborati per la diagnosi della CID, sebbene la loro accuratezza non sia stata valutata rispetto ad uno standard di riferimento (Appendice). (6-7)

Come lo score ISTH, quello JAAM utilizza parametri coagulativi tenendo conto del consumo delle piastrine in aggiunta al loro valore assoluto. In uno studio prospettico multicentrico su 273 pazienti con piastrine inferiori a 150000/ μ L, lo score JAAM è stato comparato a quelli ISTH e JMHW. Gli autori hanno concluso che il JAAM era in grado di diagnosticare un numero significativamente più alto di pazienti con CID la maggior parte dei quali già al giorno 0. Lo score JAAM era in grado di diagnosticare il 97% dei casi identificati dagli score ISTH e JMHW. Un limite sostanziale di questo studio, identico a quello che ha valutato lo score della Korean Society of Thrombosis and Hemostasis è la mancanza di uno standard di riferimento.

Per questo motivo è stato ridotto il livello di evidenza relativa a questi due score e la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D In pazienti con sospetto di CID non si suggerisce l'uso dello score JAAM o quello della Korean Society on Thrombosis and Hemostasis per fare diagnosi

3

3.4 Score diagnostico in pazienti ostetriche

Uno score diagnostico che utilizza parametri clinici e laboratoristici è stato recentemente proposto per le pazienti ostetriche con sospetto di CID. (8) Un punteggio più alto viene assegnato alla presenza della problematica ostetrica sottostante come ad esempio abruptio placentae o embolismo da liquido amniotico e alla disfunzione d'organo mentre meno punti vengono attribuiti ai parametri di laboratorio. La diagnosi di CID viene formulata quando il punteggio totale è uguale o maggiore di 8. Questo score è stato valutato in un gruppo di pazienti relativamente ridotto in assenza di un reference standard di riferimento.

Per questo motivo è stato ridotto il livello di evidenza relativo a questo score e la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

3

D In pazienti ostetriche con sospetto di CID non si suggerisce l'uso di uno score specifico per tali pazienti per fare diagnosi

3.5 Wave-form Analysis

Nello studio riportato sopra è stata anche valutata l'accuratezza della Wave-form Analysis che consiste nel monitoraggio ottico della formazione del coagulo. (1) Dopo una prima fase necessaria alla formazione di un quantitativo di fibrina sufficiente a modificare il passaggio della luce, si osserva un rapido calo della trasmissione luminosa per la formazione di larghe fibrille di fibrina. Quando la rete di fibrina si è formata completamente, la curva ("wave-like") raggiunge una fase di plateau. Caratteristica della curva bifasica anormale è un rapido calo iniziale della trasmissione della luce. Nello studio citato sopra, una curva anormale bifasica era presente in 65 dei 74 pazienti con CID che nel 19% dei casi precedeva la diagnosi con score ISTH. La sensibilità e specificità della curva bifasica sono state rispettivamente 88% e 97%.

L'accuratezza della curva bifasica anormale è stata valutata in un altro studio con 508 pazienti ospedalizzati e con alti valori di prodotti di degradazione del fibrinogeno (>10 µg/mL). (3) La curva bifasica, particolarmente frequente nei pazienti con CID ed infezione, aveva una sensibilità moderata (59% con diagnosi basata sullo score ISTH; 48% con lo score JMWH), ma con un'alta specificità in entrambi i casi (95%).

Alla luce dei risultati di questi due studi la Wave-form analysis sembra avere rispetto allo score ISTH una minore sensibilità ed una specificità comparabile. La curva è influenzata dai livelli di proteina C reattiva e potrebbe avere un'accuratezza diversa in pazienti con o senza sepsi.

2-

D In pazienti con sospetto di CID non si suggerisce l'uso della Wave-form analysis per effettuare diagnosi

3.6 Significato prognostico degli score e Wave-form analysis

Nello studio citato precedentemente è stata osservata una forte correlazione tra incremento dello score ISTH e la mortalità a 28 giorni, per cui ogni incremento di 1 punto correlava con un aumento del rischio di mortalità di 1.25. (1) Similmente pazienti con una curva bifasica avevano una mortalità maggiore rispetto a quelli con una curva normale (45% vs 32%, p=0.02). A conferma di questi risultati, uno studio retrospettivo condotto su 797 pazienti ammessi in Unità Intensiva ha messo in evidenza come un aumento del punteggio dello score ISTH sia associato ad un aumento della mortalità in pazienti con infezioni severe indipendentemente dagli score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) o Logistic Organ Dysfunction (LOD). (9) In questi pazienti lo score ISTH aggiungeva valore prognostico allo score APACHE considerato da solo.

Al pari dello score ISTH, anche quello JMHW e JAAM hanno mostrato valore predittivo in termini di mortalità (6, 10-12)

Score Dinamici

Uno svantaggio degli score finora presentati è quello di essere statici, di non tener conto cioè dei cambiamenti dinamici nei rispettivi parametri in un certo intervallo temporale.

Sebbene uno score calcolato al momento dell'ospedalizzazione fornisca informazioni utili, è razionale assumere che il pattern della sua variazione temporale possa essere un miglior indicatore dell'outcome finale. Uno score cosiddetto "dinamico", che utilizza i valori basali di piastrine, il TP e le loro variazioni nel tempo è stato recentemente elaborato nei pazienti con CID associata a sepsi grave (13). L'aumentare dello score era associato ad un peggioramento della disfunzione d'organo e ad un aumento della mortalità che aumentava dal 10% per uno score pari a 0 fino al 73% per uno score pari a 4 ($p < 0.01$). Da questo ed altri studi (11-12, 14) appare che gli score dinamici possiedono un valore predittivo maggiore, sebbene l'accuratezza debba esserne valutata in studi prospettici con uno standard di riferimento.

Sempre nell'ambito di una considerazione dinamica dell'evolvere delle anomalie di laboratorio nel calcolo dello score, è stato fatto un tentativo di valutare il significato prognostico di uno score ISTH modificato per la diagnosi di CID non conclamata (non-overt DIC), con l'aggiunta del movimento temporale di conta piastrinica, TP e d-dimero. In un gruppo di 450 pazienti consecutivi ospedalizzati in unità di terapia intensiva per un periodo di un anno, la mortalità è risultata del 29% per score sotto il punteggio di 5 e del 78% per score superiori, una mortalità non distinguibile da quella dei pazienti con score ISTH compatibile con la diagnosi di CID conclamata (overt DIC). (15) Lo score ISTH per la CID non conclamata non sembra predire lo sviluppo della forma conclamata al contrario di quanto osservato recentemente per lo score JAAM. (11) Questi dati suggeriscono pertanto che lo score JAAM sia in grado di identificare in fase precoce quei pazienti che svilupperanno CID conclamata diagnosticata con lo score ISTH. (11)

3.7 **Tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale attivata, fibrinogeno, conta piastrinica, d-dimero, prodotti di degradazione della fibrina, antitrombina, proteina C, fibrinopeptide A, fibrina solubile, complesso plasmina-antiplasmina, inibitore dell'attivatore del plasminogeno, complesso trombina-antitrombina, Protamina solfato, Ethanol gelation test, antitrombina modificata, test di generazione della trombina, il fattore VII, il fattore von Willebrand**

L'uso isolato, al di fuori di score diagnostici, di test quali il tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale attivata, fibrinogeno, conta piastrinica, d-dimero, antitrombina, proteina C, fibrinopeptide A, fibrina solubile, complesso plasmina-antiplasmina, inibitore dell'attivatore del plasminogeno, complesso trombina-antitrombina, solfato di protamina, gelificazione all'etanolo, antitrombina modificata, generazione della trombina, fattore VII attivato, e fattore von Willebrand non è stato ad oggi valutato nella diagnosi di CID in studi con un reference standard; per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

In uno studio retrospettivo l'accuratezza diagnostica del d-dimero, del complesso trombina-antitrombina e plasmina-inibitore della plasmina è risultata relativamente bassa. (10)

D In pazienti con sospetto di CID non si suggerisce l'uso isolato di uno dei seguenti test diagnostici: tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale attivata, fibrinogeno, conta piastrinica, d-dimero, prodotti di degradazione della fibrina, antitrombina, proteina C, fibrinopeptide A, fibrina solubile, complesso plasmina-antiplasmina, inibitore dell'attivatore del plasminogeno, complesso trombina-antitrombina, test al solfato di protamina, test di gelificazione all'etanolo, antitrombina modificata, test di generazione della trombina, il fattore VII attivato, il fattore von Willebrand

4

4 Terapia della CID

La sessione che segue riporta l'evidenza relativa alle terapie valutate per la CID fatta eccezione per quelle come trombomodulina ricombinante e selenio che, in quanto non commercializzate in Italia, sono state escluse dalle raccomandazioni. Come sottolineato in precedenza, l'end-point primario per ciascun trattamento è la risoluzione della CID mentre gli end-point clinici come la mortalità o il sanguinamento vengano considerati per ciascun presidio terapeutico ove disponibili.

4.1 Antitrombina

L'antitrombina è uno dei più importanti inibitori naturali della coagulazione i cui livelli plasmatici sono spesso marcatamente ridotti in pazienti con CID.

L'uso dell'antitrombina è stato oggetto di una revisione sistematica di trial randomizzati e controllati (RCT) in pazienti con CID e sepsi severa o shock settico randomizzati ad antitrombina o placebo (16). La revisione ha incluso tre studi (364 pazienti). Il rischio di mortalità a breve termine da ogni causa era significativamente ridotto nei pazienti trattati con antitrombina rispetto a quelli trattati con placebo (odds ratio [OR] 0.649; 95% IC: 0.422-0.998). In due degli studi l'incidenza di sanguinamento è stata del 7% con antitrombina vs 5.2% con placebo ($p=0.60$). Un altro studio ha riportato un solo sanguinamento nel gruppo placebo e nessuno con l'antitrombina. Complessivamente l'incidenza di sanguinamento maggiore non è stata significativamente diversa tra i due gruppi (OR 1.16, 95% IC: 0.42-3.19). Questo lavoro presenta varie limitazioni legate sia all'eterogeneità nella definizione di CID, sia al dosaggio ed alla durata del trattamento. Inoltre, in due dei tre studi si trattava di analisi post-hoc di RCT nei quali la randomizzazione non era stata fatta in base alla presenza di CID. Sebbene nella meta-analisi non vengano riportati dati sulla risoluzione della CID, uno degli studi considerati nella revisione ha mostrato una risoluzione della coagulopatia a 10 giorni dalla randomizzazione nel 71% dei pazienti trattati con antitrombina vs il 33% nei pazienti ricevuti placebo ($p<0.05$). (17) Questa differenza non era più evidente a 28 giorni quando in tutti i pazienti di entrambi i gruppi si è osservata una risoluzione della CID.

1-

In un ulteriore studio randomizzato, 51 pazienti con shock e CID sono stati assegnati a: 1) eparina non frazionata (UFH 3000 U in bolo seguite da 250 U/h in infusione continua), 2) antitrombina (somministrata in modo da mantenere le concentrazioni plasmatiche intorno al 100%), e 3) la combinazione di antitrombina con il medesimo schema più UFH (1000 UI in bolo seguite da infusione continua di 100 U/h). (18) Le cause dello shock comprendevano sepsi, trauma e scompenso epatico. Dove necessario è stata effettuata terapia di supporto con fattori della coagulazione. La quantità di sangue trasfuso era significativamente più elevata nel gruppo con terapia combinata. La durata dei sintomi era sensibilmente più corta nei gruppi ricevuti antitrombina rispetto al gruppo trattato con sola eparina. Sebbene nello studio non venga considerata la risoluzione della CID, gli autori riportano un più rapido miglioramento della attività dell'antitrombina plasmatica, un aumento del fibrinogeno e/o delle piastrine nei pazienti ricevuti antitrombina rispetto a quelli trattati con sola UFH ($p=0.001$).

1-

L'effetto dell'antitrombina sui parametri coagulativi è stato valutato in uno studio randomizzato su 40 pazienti con sepsi e piastrine $<100000/\mu\text{L}$ o con riduzione della conta piastrinica superiore al 20% durante le 24 h precedenti la randomizzazione. (19) I pazienti sono stati randomizzati a ricevere antitrombina per 14 giorni con un target di livelli plasmatici del 120% vs terapia standard senza antitrombina. Tutti i pazienti hanno ricevuto dosi profilattiche di UFH. L'antitrombina ha corretto la CID in tutti i casi mentre nel gruppo di controllo i parametri coagulativi rimanevano stabili senza miglioramenti significativi. Nell'intera popolazione in studio l'uso di antitrombina si associava ad un miglioramento della funzione d'organo e preveniva la disfunzione di polmone, rene e fegato.

1-

D Nei pazienti con sepsi e CID non si suggerisce l'uso dell'antitrombina

L'antitrombina è stata valutata in un RCT in cui 39 pazienti con CID secondaria a complicanze ostetriche (abruptio placentiae e sanguinamento post-partum) sono state randomizzate ad antitrombina (3000 U/die) vs gabesato mesilato (20-39 mg/kg/die). (20) La diagnosi di CID è stata fatta utilizzando uno score che considerava la patologia ostetrica sottostante, i sintomi/segni clinici e i dati di laboratorio e confermata con score superiore a 8. La dose media somministrata di antitrombina era di 54 U/kg/d e di gabesato 29.9 mg/kg/d. E' stato consentito l'impiego di terapia trasfusionale di supporto. L'antitrombina era associata ad un maggiore miglioramento dell'insufficienza renale acuta e dei sintomi emorragici e ad un più rapido miglioramento della conta piastrinica e del TP. L'efficacia clinica complessiva era del 92% per antitrombina vs 60% per gabesato ($p < 0.05$). Un miglioramento dei parametri della coagulazione è stato riportato rispettivamente nel 92% vs 53% dei pazienti ($p < 0.01$). Nessun evento avverso era stato osservato nei due gruppi di trattamento.

1-

D Nelle pazienti ostetriche con CID non si suggerisce l'uso dell'antitrombina

L'antitrombina è stata valutata in 25 pazienti in coma (grado III o IV secondo Tray-Davidson) da scompenso epatico acuto selezionati sulla base dell'evidenza di sepsi, CID ed alto rischio di disfunzione multi-organo. (21) La CID era definita dalla presenza di sanguinamento spontaneo e piastrine $< 50000/\mu\text{L}$. I pazienti sono stati randomizzati ad antitrombina (3000 U in bolo seguiti da 1000 U ogni 6 ore fino a raggiungimento e mantenimento di valori di antitrombina nella norma $> 0.80 \text{ U/mL}$) vs no-antitrombina. La somministrazione di antitrombina non aveva alcun impatto né sulla sopravvivenza né sul miglioramento dei parametri coagulativi.

1-

D Nei pazienti epatopatici con CID non si suggerisce l'uso dell'antitrombina

In mancanza di dati in letteratura relativamente a pazienti con CID e patologie sottostanti al di fuori di quelle su menzionate, non si può al momento formulare alcuna raccomandazione precisa. In attesa di evidenze chiare non si suggerisce l'uso routinario dell'antitrombina in tali casi

4.2 Dermatan Solfato

Il dermatan solfato è un glicosaminoglicano naturale in grado di aumentare l'inibizione di trombina da parte del cofattore eparinico II, prolunga il TP meno dell'eparina e non influenza la funzionalità piastrinica e la permeabilità vascolare in maniera marcata.

L'uso del dermatan solfato è stato valutato in un RCT in 10 pazienti con leucemia acuta e CID. (22) La CID veniva diagnosticata se i livelli dei prodotti di degradazione della fibrina erano $> 500 \text{ ng/mL}$ e vi era almeno uno dei seguenti: 1) TP $< 70\%$, 2) fibrinogeno $< 150 \text{ mg/dL}$. I pazienti sono stati randomizzati a dermatan solfato (0.3 mg/kg/h, $n=5$) vs UFH (8.5 U/kg/h, $n=5$) somministrati tramite catetere venoso centrale in maniera continua per una media di 15 giorni (range 9-18). Consentita la terapia trasfusionale di supporto. In 2 pazienti per gruppo era presente sanguinamento non maggiore. In tutti i pazienti ad eccezione di 1 nel gruppo UFH è stato osservato un miglioramento della diatesi emorragica con il trattamento in studio. Nei pazienti senza sanguinamento all'esordio, 2 nel gruppo UFH ed uno con dermatan solfato hanno sviluppato diatesi emorragica cutanea di grado moderato. Nessun evento tromboembolico era stato riportato nei due gruppi di trattamento. Sebbene gli autori non riportino dati riguardo agli effetti del trattamento sulla CID, i cambiamenti dei parametri coagulativi sono stati simili nei due gruppi di trattamento.

1-

D Nei pazienti con neoplasie ematologiche e CID non si suggerisce l'uso del dermatan solfato

In mancanza di dati in letteratura relativamente a pazienti con CID senza neoplasie ematologiche, non si può al momento formulare alcuna raccomandazione precisa. In attesa di evidenze chiare non si suggerisce l'uso del dermatan solfato per la terapia della CID

4.3 Eparina non frazionata

Lo studio randomizzato che ha confrontato l'UFH con l'antitrombina è stato precedentemente discusso nel capitolo dell'antitrombina a cui si rimanda. (18) In un secondo RCT con disegno in doppio cieco double dummy, l'UFH è stata comparata con eparine a basso peso molecolare (dalteparina). (23) Pazienti (n=126) con diagnosi di CID effettuata secondo lo score JMW con patologie sottostanti varie sono stati randomizzati a dalteparina (75 antiXa UI/kg/die in infusione continua) vs UFH (240U/kg/die in infusione continua) per un totale di 5 giorni. La sopravvivenza è stata 90.2% nel gruppo con dalteparina, 76.6% nel gruppo UFH. La mortalità per CID era 0% con dalteparina e 7.8% con UFH. Rispetto all'UFH, la dalteparina è associata ad un miglioramento dell'emorragie sebbene non statisticamente significativo, con l'eccezione del giorno 1 (15.6% con dalteparina vs 6.8% con UFH). I sintomi legati all'insufficienza d'organo sono significativamente diminuiti con dalteparina sia al giorno 1 (12.3% vs 3% con UFH, p<0.05) che giorno 2 (29% vs 15%, p<0.05). Il giudizio di efficacia complessiva indicava un miglioramento moderato-marcato nel 39% dei pazienti con dalteparina e 38% con UFH, quello sulla sicurezza complessiva 93.4% vs 79.7%. Dopo il secondo giorno di trattamento si osservava un maggiore miglioramento dello score JMW nel gruppo trattato con UFH. In un sottogruppo di pazienti con livelli di antitrombina pre-trattamento <21 mg/dl (<70%) la dalteparina si è dimostrata significativamente superiore alla UFH.

1-

In un altro studio clinico prospettico controllato, pazienti con CID da cause varia sono stati trattati con A) nessun anticoagulante (n=11), B) gabesato (0.9-2.0 mg/kg/h, n=10) per 4-16 giorni, C) UFH (5-15 U/kg/h, n=10) per 6-25 giorni. (24) La terapia di supporto era consentita. Per la diagnosi di CID è stata utilizzata una versione modificata dello score JMW. Per l'analisi finale, i pazienti epatopatici sono stati esclusi lasciando una popolazione di 31 casi. La mortalità era del 91% nel gruppo di controllo con 5 decessi per CID, del 50% con gabesato senza decessi per CID e del 60% con UFH con 2 morti per CID. La terapia con gabesato era considerata efficace nel 70% dei casi, quella con UFH nel 50%. Sebbene l'efficacia del gabesato non fosse differente da quella dell'eparina, nel gruppo con diatesi emorragica all'ingresso nello studio, l'efficacia era dell'80% con gabesato e 50% con UFH. Non vengono riportati dati sulla risoluzione della CID, sebbene gli autori riferiscano un miglioramento dei parametri coagulativi e delle piastrine nei pazienti che hanno ricevuto gabesato o UFH rispetto ai controlli.

1-

In linea generale, le dimensioni campionarie e/o la mancanza di un controllo senza trattamento o ricevente placebo rendono difficile trarre delle conclusioni sull'efficacia e sicurezza dell'UFH (e dell'eparina a basso peso molecolare discussa di seguito). Un altro limite di questi studi è rappresentato dall'eterogeneità della popolazione inclusa che, seppur accomunata dalla presenza di CID, presentava diverse patologie sottostanti. L'evidenza a disposizione non consente di raccomandare l'uso dell'eparina se non in pazienti con tromboembolismo in atto o a scopo profilattico per quelli ritenuti ad alto rischio di complicanze tromboemboliche.

D Nei pazienti con sepsi, politraumatizzati, chirurgici, ostetriche, con neoplasie solide o ematologiche e CID non si suggerisce l'uso dell'eparina non frazionata ad esclusione della profilassi del tromboembolismo venoso nella CID senza sanguinamento

D Nei pazienti con anomalie vascolari o epatopatici con diagnosi di CID non si suggerisce l'uso dell'eparina non frazionata

4.4 Eparina a basso peso molecolare

L'uso dell'eparina a basso peso molecolare nella terapia della CID è stato valutato in due RCT il primo dei quali precedentemente discusso nel paragrafo dell'UFH. (23) Nel secondo RCT, 56 pazienti con CID associata a diverse condizioni cliniche sono stati randomizzati a due dosaggi di dalteparina in infusione continua per 5 giorni: Fragmin 75 U/kg/die (gruppo I) e 150 U/kg/day (gruppo II). (25) Era consentito il trattamento con

1-

antitrombina ed eventuale supporto trasfusionale. La CID era diagnosticata tramite lo score JMHW. Nel gruppo I si è osservata una mortalità del 11% con nessun caso di decesso per CID, nel gruppo II la mortalità è stata del 10% e non riferibile a CID ma alla patologia sottostante. Complicanze emorragiche si sono verificate nel 3.7% nel gruppo I vs 10.3% nel gruppo II. Nei pazienti con sanguinamento in atto al momento dell'inclusione una diminuzione delle emorragie è stata osservata rispettivamente nel 45% e 48% dei casi, del danno d'organo nel 31.6% e 14.3%, e dello score JMHW del 63% e 59%. L'incidenza di peggioramento dello score JMHW è stata rispettivamente del 7% e 3%.

D Nei pazienti con sepsi, politraumatizzati, i chirurgici, ostetriche, con neoplasie solide o ematologiche e CID non si suggerisce l'uso dell'eparina a basso peso molecolare ad esclusione della profilassi del tromboembolismo venoso nella CID senza sanguinamento

D Nei pazienti con anomalie vascolari o epatopatici con diagnosi di CID non si suggerisce l'uso dell'eparina a basso peso molecolare

4.5 Fattore VII attivato ricombinante

La CID spesso complica il decorso di una neoplasia in fase avanzata o metastatica con emorragie talora difficili da controllare. Il fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) è un nuovo agente emostatico che, formando un complesso con il fattore tissutale e generando sufficienti quantità di trombina nel sito del danno vascolare, può favorire l'arresto del sanguinamento.

L'uso del rFVIIa è stato valutato in pazienti (n=18) con CID, neoplasia e sanguinamento attivo non controllato con le procedure standard. (26) La diagnosi di CID era basata sulla presenza di sanguinamento in combinazione con almeno tre parametri di laboratorio A) fibrinogeno <200mg/dL, B) d-dimero>0.5 µg/mL, C) piastrine <150000/µL, D) prolungamento del TP e/o del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), ed antitrombina <80%. Sono stati trasfusi concentrati piastrinici (se piastrine<50000/µL), crioprecipitati (se fibrinogeno<100 mg/dL) antitrombina (se <80%), globuli rossi concentrati (se Hb<8 g/dL), plasma fresco congelato (se TP/aPTT allungati). Nel caso in cui il sanguinamento non si fosse interrotto con queste misure, veniva somministrato l'rFVIIa (90 µg/kg) e ripetuto a discrezione del medico curante. Il numero medio di dosi di rFVIIa era di 5 (range 3-10). In 15/18 pazienti si è ottenuto il controllo del sanguinamento e risoluzione della CID. Tre pazienti non responsivi a rFVIIa sono deceduti per shock ipovolemico, insufficienza renale acuta e sindrome da insufficienza respiratoria acuta. Non sono state segnalate complicanze tromboemboliche.

L'uso del fattore VII attivato ricombinante è stato oggetto di una revisione della letteratura in pazienti con emorragia post-partum. (27) Sono stati identificati 11 articoli per un totale di 39 pazienti, 18 (50%) con CID. Le cause del sanguinamento erano atonia (n=8), Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelet count (HELLP) syndrome (n=7), anomalie placentari (n=8), lacerazioni (n=7), rotture utero (n=5), altro (n=4). Ventiquattro pazienti erano state sottoposte a isterectomia prima della somministrazione del rFVIIa. Mediana ed intervallo delle dosi e del numero di somministrazioni rispettivamente 90 µg/kg (16-120) e 1 (1-3). Il sanguinamento è stato controllato in 29/39, ridotto in 9/39 con fallimento in un caso.

Questa revisione della letteratura presenta alcune limitazioni metodologiche come la mancanza di una ricerca sistematica e la mancata descrizione delle procedure seguite per la selezione degli articoli o estrazione dei dati, un numero limitato di studi non controllati che includevano pochi pazienti, la mancata definizione di CID. Per via di questi limiti metodologici ne è stato ridotto il livello di evidenza.

L'uso del rFVIIa è stato valutato in soli tre casi di ferita da arma da fuoco al capo con severa coagulopatia da consumo. (28) I criteri utilizzati per la diagnosi di CID non sono stati specificati. L'rFVIIa è stato somministrato alla dose di 90-120 µg/kg. Tutti e tre i pazienti sono deceduti sebbene non per la coagulopatia che invece è stata controllata

al punto tale da permettere la donazione d'organo in 2/3 casi.

D Nei pazienti con neoplasie solide, ostetriche, o con ferita da arma da fuoco e CID non si suggerisce l'uso routinario del fattore VII attivato ricombinante in caso di emorragia

In mancanza di dati in letteratura relativamente a pazienti con CID e patologie sottostanti al di fuori di quelle su menzionate, non si può al momento formulare alcuna raccomandazione precisa. In attesa di evidenze chiare non si suggerisce l'uso routinario del fattore VII attivato ricombinante per controllare il sanguinamento nella CID

In generale, nei casi di CID associata a sanguinamento non controllato con le misure standard si suggerisce l'uso del fattore VII attivato ricombinante alla dose di 90 µg/kg

4.6 Gabesato

Il gabesato, un inibitore sintetico delle proteasi è in grado di inibire la callicreina, la C1-esterasi, il fattore Xa, la trombina indipendentemente dall'eparina o dall'antitrombina. In teoria quindi il gabesato dovrebbe essere efficace in pazienti con ridotti livelli di antitrombina come spesso accade nei pazienti con CID. L'uso del gabesato è stato valutato in due studi controllati dei quali quello che ha confrontato il gabesato con l'UFH è stato discusso in precedenza. (24) In un secondo RCT, 40 pazienti ricoverati in Terapia Intensiva con score JMHW compreso tra 6-8 ("pre o mild CID") erano stati randomizzati a gabesato mesilato (2 mg/kg/h) vs placebo (fisiologica a 2 mg/kg/h) per 7 giorni di trattamento con follow-up ad 1 mese. (29) Sono stati esclusi pazienti con leucemia acuta, cirrosi, epatite fulminante, patologie ostetriche. Permessa la somministrazione di piastrine ($se < 5000 \times 10^9/L$) e di antitrombina ($se < 70\%$). Due pazienti nel gruppo gabesato e 4 nel gruppo controllo sono stati esclusi dall'analisi in quanto deceduti durante lo studio. L'analisi finale è stata condotta pertanto su 34 casi. Sia il d-dimero che lo score CID si sono ridotti più rapidamente nel gruppo controllo rispetto al gruppo trattato con gabesato ($p=NS$). La mortalità a 1 mese era del 40% nel gruppo trattato vs 35% nei controlli ($p=NS$)

D Nei pazienti con sepsi, chirurgici, con neoplasie solide o ematologiche e CID non si suggerisce l'uso del gabesato

In mancanza di dati in letteratura relativamente a pazienti con CID e patologie di base al di fuori di quelle su menzionate, non si può al momento formulare alcuna raccomandazione precisa. In attesa di evidenze chiare non si suggerisce l'uso del gabesato per la terapia in tali casi

4.7 Proteina C attivata

L'uso della proteina C attivata ricombinante è stato valutato nel sottogruppo di pazienti con CID dell'RCT in doppio cieco "for the Recombinant human Activated Protein C Worldwide Evaluation In Severe Sepsis" (PROWESS). (30-31) Pazienti con sepsi severa, inclusi entro 24 ore dall'esordio, e nei quali il trattamento era iniziato entro 24 ore dalla randomizzazione sono stati assegnati a proteina C ricombinante attivata (DrotAA, 24 µg/kg/h per 96 ore) vs placebo. Il 29% dei pazienti (454/1568) aveva una diagnosi di CID (score ISTH > 5). La mortalità a 28 giorni è stata rispettivamente del 43% nei pazienti con CID e 27.1% in quelli senza CID. Nel gruppo trattato con DrotAA le percentuali corrispondenti erano 30.5% e 22.1%. Con DrotAA si aveva pertanto una riduzione del rischio assoluto di mortalità a 28 giorni del 12.5% e 5% in pazienti con o senza CID. La riduzione relativa del rischio di mortalità associata a DrotAA è stata maggiore in pazienti con CID rispetto a pazienti senza CID (29% vs 18%, $p=0.26$). In pazienti con CID, l'incidenza di eventi trombotici seri è stata 0.4% con DrotAA vs 2.3% nel placebo, rischio relativo (RR) 0.19 (95% CI: 0.02–1.61). Rispetto a prima dell'inizio della terapia, una percentuale inferiore di pazienti trattati con DrotAA aveva una diagnosi di CID rispetto ai soggetti trattati con placebo. Queste differenze erano

statisticamente significative a 6 e 14 giorni ($p=0.037$ e 0.047).

Pur trattandosi in origine di un RCT, l'evidenza assegnata a questo studio è stata ridotta in quanto i dati nel sottogruppo con CID derivano da un'analisi post-hoc.

D Nei pazienti con sepsi severa/shock settico con alto rischio di mortalità e APACHE II > 25 (per EMEA almeno 2 organi compromessi) e CID si suggerisce l'uso della proteina C ricombinante attivata

Alcuni studi suggeriscono un aumento dei sanguinamenti maggiori con la somministrazione di proteina C umana attivata ricombinante che andrebbe pertanto evitata in pazienti ad alto rischio di sanguinamento e sconsigliata in pazienti con bassi valori di conta piastrinica. In caso di una procedura invasiva, la somministrazione dovrebbe essere interrotta poco prima dell'intervento e riiniziata alcune ore dopo in relazione al quadro clinico.

Una proteina C estrattiva attivata (Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute, Japan) e' stata valutata in una coorte prospettica di 16 pazienti con CID da abruptio placentiae moderata (grado II) o severa (grado III). (32) Le pazienti sono state trattate con proteina C attivata (5000-10000 U) endovena per due giorni. I criteri utilizzati per la diagnosi di CID non erano riportati. Si è osservata una modificazione significativa di tutti i parametri di laboratorio già 24 ore dopo l'inizio dell'infusione. E' stata osservata una risoluzione della CID entro il giorno successivo all'inizio della terapia sebbene non vi fossero differenze nella conta piastrinica. Non sono stati riportati eventi avversi con la somministrazione di proteina C attivata e tutti i pazienti avevano avuto una prognosi ottima.

3

D Nelle pazienti ostetriche con CID non si suggerisce l'uso della proteina C attivata

In mancanza di dati in letteratura relativamente a pazienti con CID e patologie sottostanti al di fuori di quelle su menzionate, non si può al momento formulare alcuna raccomandazione precisa. In attesa di evidenze chiare non si suggerisce l'uso routinario della proteina C attivata ricombinante in tali casi

4.8 Proteina C zimogeno

La deficienza acquisita di proteina C e di altri anticoagulanti naturali è stata osservata in corso di CID e questo ha portato a ritenere che la somministrazione di concentrati di proteina C durante le prime fasi della CID possa controllare l'alterazione del processo emostatico.

In uno studio preliminare, 4 bambini ricoverati in Unità Intensiva con porpora fulminans da meningococco sono stati trattati con concentrato di proteina C endovena (100 U/kg ogni sei ore). (33) Consentita la terapia di supporto. Il livello di proteina C è stato normale nel 100% dei casi con aumento del fibrinogeno e decremento del d-dimero. Non sono stati segnalati eventi avversi con completa risoluzione della insufficienza d'organo nel 100% dei casi. Amputazione dell'arto è stata necessaria in 2 pazienti.

3

In una secondo studio, 8 pazienti pediatriche o adolescenti con diagnosi di CID e deficienza acquisita di proteina C da shock settico e purpura fulminans sono stati trattati con concentrati di proteina C (bolo iniziale di 80-120 UI/kg, seguito da 50 UI/kg fino a 6 volte al giorno) con miglioramento o normalizzazione degli indici emostatici, dei livelli di proteina C e dei segni clinici. (34) Sei pazienti sono sopravvissuti, mentre due sono morti per scompenso multiorgano. Un paziente ha subito un'amputazione. Non è stato osservato alcun effetto avverso dalla somministrazione di proteina C.

3

In una terza serie, 12 pazienti con purpura fulminans, CID e pericolo di necrosi periferica in associazione a sepsi sono stati trattati con concentrati di proteina C (100 UI/kg ogni 6 ore fino a normalizzazione) associata ad antitrombina (50-54/kg ogni 6 ore con target livello normale), terapia di supporto e dalteparina come profilassi per eventi tromboembolici. (35) Si è osservato un progressivo miglioramento dell'ischemia periferica e del quadro emocoagulativo. Non sono stati segnalati eventi avversi legati alla proteina C. L'amputazione è stata necessaria in due pazienti.

3

In uno studio randomizzato in doppio cieco, 40 bambini con purpura fulminans e shock settico meningococcico sono stati randomizzati a placebo o concentrato di proteina C a vari dosaggi (200 UI/kg, 400 UI/kg, o 600 UI/kg) per un massimo di 7 giorni. (36) Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia standard per lo shock settico inclusi gli antibiotici, farmaci isotropi/vasoattivi ed emoderivati. Rispetto al basale, i livelli di proteina C attivata erano significativamente aumentati e gli indici di coagulazione migliorati più velocemente rispetto al placebo, in misura proporzionale alla dose di proteina C utilizzata. I pazienti con CID erano 23/40 con una diagnosi sulla base di almeno 3 criteri tra conta piastrinica $\leq 150 \times 10^9/L$ fibrinogenemia $\leq 2g/L$, fattore V $\leq 60\%$ ed aumento dei prodotti di degradazione della fibrina. In tutti i pazienti è stata osservata conversione della proteina C zimogeno in proteina C attivata con aumento delle concentrazioni significativamente correlato alla dose somministrata e sufficiente a migliorare le alterazioni basali della coagulazione; ad esempio, vi era una significativa correlazione inversa tra i livelli di d-dimero e dei complessi trombina-antitrombina e la dose di proteina C durante le prime 12 ore di trattamento.

2-

D Nei bambini con sepsi e CID non si suggerisce l'uso della proteina C zimogeno

- In mancanza di dati in letteratura relativamente a pazienti con CID e patologie sottostanti al di fuori di quelle su menzionate e nei pazienti adulti con sepsi, non si può al momento formulare alcuna raccomandazione precisa. In attesa di evidenze chiare non si suggerisce l'uso routinario della proteina C zimogeno in tali casi

4.9 Sostituzione di plasma o sangue intero

Nel paziente con sepsi la gestione della CID può essere problematica in quanto può richiedere l'infusione di grosse quantità di emoderivati con conseguente sovraccarico di circolo, aumento della perdita di fluidi trans capillare (capillary leak , edema), peggioramento della compliance e degli scambi gassosi polmonari. L'uso di plasma fresco congelato è stato valutato in una coorte prospettica di otto bambini di età compresa tra 3 mesi e 16 anni con meningococcemia e CID definita come livelli di fibrinogeno <150 mg/dL e aPTT >50 sec. (37) Sei bambini sono stati trattati con sostituzione massiva di plasma, due con sostituzione di sangue intero in aggiunta alla terapia medica standard per ottenere un aumento del fibrinogeno medio da 62 a 192 mg/dL, un decremento del TP da 32 a 15 sec, dell'APTT da 89 a 40 sec ed un moderato miglioramento dell'antitrombina e proteina C. L'88% dei pazienti è sopravvissuto e non sono stati osservati sanguinamenti o complicazioni cardiovascolari durante il trattamento.

3

La sostituzione di plasma o sangue intero è stata valutata solamente in case reports in pazienti con leucemia promielocitica e CID. Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

3

D Nei pazienti con sepsi o con neoplasie ematologiche e CID non si suggerisce l'uso della sostituzione di plasma o sangue intero

- In mancanza di dati in letteratura relativamente a pazienti con CID e patologie sottostanti al di fuori di quelle su menzionate, non si può al momento formulare alcuna raccomandazione precisa. In attesa di evidenze chiare non si suggerisce l'uso della sostituzione di plasma o sangue intero in tali casi

4.10 Terapia di supporto (plasma, piastrine, crioprecipitato)

Bassi livelli di piastrine e di fattori della coagulazione possono causare sanguinamenti maggiori o aumentare il rischio di sanguinamento in pazienti che richiedono procedure invasive. La terapia sostitutiva può avere in questi pazienti un ruolo importante. Non ancora chiaro è il loro uso profilattico. L'argomento è stato oggetto di una revisione sistematica della letteratura di studi controllati e randomizzati. (38) Sono stati identificati 3 studi condotti in pazienti con CID. Il primo aveva randomizzato neonati (n=33) a sostituzione di sangue intero, plasma fresco congelato e piastrine o nessuna somministrazione di plasma. Non vi erano differenze in termini di test coagulativi o nella sopravvivenza. Un secondo studio ha valutato in un gruppo eterogeneo di pazienti con CID (diagnosi era fatta sulla base di criteri non chiari), la somministrazione di plasma fresco congelato vs una formulazione di plasma fresco congelato con inattivazione di patogeni. Non vi era alcuna differenza nei parametri coagulativi valutati. Un terzo studio aveva valutato plasma fresco congelato vs trasfusione di piastrine senza rilevare differenze significative in termini di eventi emorragici. L'eterogeneità, le relative piccole dimensioni delle popolazioni studiate insieme ai limiti metodologici di questi studi hanno spinto il GLM a ridurre il livello di evidenza di questa revisione della letteratura.

1-

D Nei pazienti con CID e sanguinamento in atto si suggerisce l'uso di terapia di supporto (trasfusione di piastrine, plasma, crioprecipitato)

- Si suggerisce la somministrazione di plasma fresco congelato alla dose di 10-15 mL/kg. Si suggerisce inoltre di monitorizzare attentamente l'evoluzione clinica per valutare l'efficacia dell'intervento ed eventuali aggiustamenti di dosaggio
- Si suggerisce la somministrazione di crioprecipitato o concentrato di fibrinogeno se i livelli circolanti di fibrinogeno sono inferiori a 1 g/L
- Si suggerisce la somministrazione di piastrine con l'intento di mantenerne i livelli al di sopra di $50 \times 10^9/L$

D Nei pazienti con CID cronica o senza emorragia non si suggerisce l'uso di terapia di supporto (trasfusione di sangue intero, piastrine, plasma, crioprecipitato) indipendentemente dai risultati di test di laboratorio

- In mancanza di dati in letteratura, l'uso della terapia di supporto in situazioni nelle quali il rischio emorragico è ritenuto troppo alto in attesa che la terapia della patologia di base faccia effetto viene lasciato a discrezione del medico curante

5.0 Considerazioni economiche

In letteratura non esiste alcun lavoro che abbia considerato le implicazioni economiche per il trattamento della CID.

Il GLM raccomanda per la ricerca futura la pianificazione di studi di ordine farmaco-economico specificamente disegnati.

6.0 Raccomandazioni per la ricerca

In generale, sebbene il trattamento ottimale della CID rappresenti un importante problema clinico con significativi risvolti sia gestionali che farmaco-economici, l'evidenza presente in letteratura a riguardo è molto scarsa. Tra le numerose questioni irrisolte che meritano di essere approfondite, il GLM ha ritenuto di sottolineare i punti seguenti:

Studi di Intervento

Il GLM sottolinea l'opportunità di considerare la pianificazione di studi mirati per:

- 1) validare prospetticamente test e relativi cut-off impiegati negli score diagnostici a fronte di uno standard di riferimento
- 2) valutare sicurezza ed efficacia delle terapie per la CID in studi randomizzati con adeguato controllo in cui il criterio di inclusione sia la CID definita tramite lo score ISTH

Studi di gestione

Il GLM sottolinea l'opportunità di considerare la pianificazione di studi mirati a valutare:

- 1) gli aspetti farmaco-economici della terapia della CID
- 2) le diverse modalità di gestione della diagnosi e terapia della CID a seconda che questa venga svolta da oncologi, chirurghi, intensivisti, ginecologi, internisti

7.0 Abbreviazioni

APTT:	Tempo di Tromboplastina Parziale Attivata
CID:	Coagulazione Intravascolare Disseminata
ELISA:	Enzime-Linked Immunosorbent Assay
GLM:	Gruppo di Lavoro Multidisciplinare
IC:	Intervallo di Confidenza
ISTH:	International Society of Thrombosis and Hemostasis
JAAM:	Japanese Association for Acute Medicine
JMHW:	Japanese Ministry of Health and Welfare
LG:	Linea Guida
NS:	Non Significativo
RCT:	Randomized Clinical Trial
rFVIIa:	Fattore VII attivato ricombinante
TP:	Tempo di Protrombina
UFH:	Unfractionated Heparin (eparina non frazionata)

II

8 Appendici

8.1 Appendice 1: Composizione del gruppo di lavoro multidisciplinare

Marcello Di Nisio (responsabile)

Specializzando presso il Reparto di Patologia Medica
Ospedale "ss.ma Annunziata, Chieti
mdinisio@unich.it

Francesco Baudo

Specialista in Ematologia
SC di Ematologia
Ospedale Niguarda 20162 Milano
francesco.baudo@ospedaleniguarda.it

Benilde Cosmi

Specialista in Medicina Interna
U.O. di Angiologia e malattie della Coagulazione "Marino Golinelli"
Azienda Ospedaliera di Bologna , Policlinico S.Orsola-Malpighi
Bologna
benilde.cosmi@unibo.it

Armando D'Angelo

Specialista in Medicina Interna
Responsabile Servizio di Coagulazione ed Unita' Ricerca Trombosi
IRCCS Ospedale San Raffaele
Milano
armando.dangelo@hsr.it

Andrea De Gasperi

Specialista in Anestesia e Rianimazione
Anestesia e Rianimazione II
Direttore Anestesia e Rianimazione II
Ospedale Niguarda 20162 Milano
andrea.degasperi@mpcnet.it

Alessandra Malato

Specialista in Ematologia
U.O. Interdipartimentale di Emostasi, reparto di Ematologia,
Policlinico Universitario P.Giaccone,
Palermo
alessandramalato@hotmail.com

Mario Schiavoni

Specialista in Ematologia
Responsabile dell'U.O. di Medicina Interna-Centro di Emostasi & Trombosi
Scorrano-Lecce
marioschiavoni@gmail.com

Alessandro Squizzato

Specialista in Medicina Interna
Medicina Interna 1
Ospedale di Circolo
21100 Varese
alessandro.squizzato@uninsubria.it

Luca Valsecchi

Specialista in Ginecologia ed Ostetricia

IRCCS Ospedale San Raffaele

Milano

luca.valsecchi@hsr.it

8.2 Appendice 2: Quesiti clinici

DIAGNOSI DELLA CID

Nei pazienti con sospetto clinico-laboratoristico di CID qual è l'accuratezza diagnostica di ognuno dei seguenti:

- Tempo di protrombina
- Tempo di tromboplastina parziale attivata
- Fibrinogeno
- Conta piastrinica
- D-dimero
- Prodotti di degradazione della fibrina
- Antitrombina
- Proteina C
- International Normalized Ratio
- Frammenti della fibrina
- Fibrinopeptide A
- Fibrina solubile
- Complesso plasmina-antiplasmina
- Inibitore dell'attivatore del plasminogeno
- Complesso trombina-antitrombina
- Test al solfato di portamina
- Test di gelificazione all'etanolo
- Antitrombina modificata
- Test di generazione della trombina
- Fattore VII attivato
- Fattore von Willebrand
- Wave-form analysis
- Score diagnostico

TERAPIA DELLA CID

Nei pazienti con sepsi, pazienti traumatizzati, pazienti chirurgici, pazienti ostetriche, pazienti con neoplasie solide od oncoematologiche, pazienti epatopatici, pazienti ustionati, pazienti con anomalie vascolari ed una diagnosi di CID qual è l'efficacia di:

- Antitrombina
- Dermatan solfato
- Eparina non frazionata
- Eparine a basso peso molecolare
- Fattore VII attivato ricombinante
- Gabesato
- Trasfusione di plasma o sangue intero
- Proteina C attivata
- Proteina C zimogeno
- Terapia di supporto (plasma, piastrine, crioprecipitato)
- Tissue factor pathway inhibitor

nel migliorare o risolvere la CID

8.3 Appendice 3: Strategie di ricerca

Sulla base di una valutazione preliminare della letteratura, nei criteri PICO non sono stati utilizzati i “reference standard” (per i quesiti diagnostici di foreground) né gli “outcome” (per i quesiti terapeutici di foreground). Con questa semplificazione, i quesiti finali risultano essere 2: 1 quesito diagnostico di foreground ed 1 quesito terapeutico di foreground

La ricerca è stata condotta parallelamente sulle tre banche dati PubMed, Embase e Cochrane archivio Central.

Questi i limiti che sono stati applicati alla ricerca:

- o PUBMED: English, Humans
- o EMBASE: English, Embase only, Humans
- o COCHRANE archivio Central: nessuno

I risultati ottenuti sono stati tutti riversati in Reference Manager, allo scopo di eliminare i record presenti più volte. I file relativi ai record di Pubmed corrispondono agli scarichi completi senza eliminazione dei doppi. Dal file relativo ai record di Emabase sono stati eliminati i record già presenti in Pubmed. Dal file di Cochrane archivio Central sono stati tolti i doppi di Pubmed ed Embase.

EMBASE

CID

'disseminated intravascular clotting' OR 'disseminated intravascular coagulation' OR 'disseminated intravascular coagulations' OR 'consumption coagulopathy' OR 'consumption coagulopathies' OR 'intravascular disseminated coagulations' OR 'intravascular disseminated coagulation' OR 'shwartzman phenomenon' OR 'sanarelli shwartzman phenomenon'

INDEX TEST

'Prothrombin Time' OR 'Prothrombin Times' OR 'Russell s Viper Venom Time' OR 'Russell Viper Venom Time' OR 'Russells Viper Venom Time' OR Thrombotest OR 'Partial Thromboplastin Time' OR 'Activated Partial Thromboplastin Time' OR 'Kaolin-Cephalin Coagulation Time' OR 'Kaolin Cephalin Coagulation Time' OR 'Cephalin-Kaolin Coagulation Time' OR 'Cephalin Kaolin Coagulation Time' OR Aptt OR 'activated partial thrombin time' OR Fibrinogen OR 'Coagulation Factor I' OR 'Blood Coagulation Factor I' OR 'Factor I' OR 'gamma-Fibrinogen' OR 'gamma Fibrinogen' OR 'Fibrinogen Turbidimetric Assay' OR FIATA OR 'thrombocyte count' OR 'Platelet Counts' OR 'Blood Platelet Count' OR 'Blood Platelet Counts' OR 'Blood Platelet Number' OR 'Blood Platelet Numbers' OR 'Platelet Number' OR 'Platelet Numbers' OR 'D dimer' OR 'fibrin fragment D' OR 'D-dimer' OR 'fibrin fragment D1 dimer' OR 'D-dimer fragments' OR 'fibrin fragment D-dimer' OR 'D-dimer fibrin' OR 'fibrin fragment DD' OR 'Fibrin degradation product' OR 'Fibrin Degradation Products' OR 'Fibrin Fibrinogen Split Products' OR 'fibrin split products' OR 'Antithrombin VI' OR 'soluble fibrin' OR 'antithrombin' OR 'antithrombin iii' OR 'antithrombin iii concentrate' OR 'hirudin' OR 'heparin cofactor ii' OR 'hirudin derivative' OR 'Pescara antithrombin' OR 'Antithrombin morioka' OR 'Antithrombin iialpha' OR 'Antithrombin Pescara' OR 'Antithrombin Chicago' OR 'Antithrombin Glasgow' OR 'Antithrombin iii roma' OR 'Antithrombin London' OR 'Antithrombin Stockholm' OR 'morioka Antithrombin' OR 'Antithrombin Pescara' OR 'Chicago Antithrombin' OR 'Glasgow Antithrombin' OR 'London Antithrombin' OR 'Stockholm Antithrombin' OR 'protein C' OR 'International Normalized Ratios' OR 'International Normalized Ratio' OR 'prothrombin fragment 1 + 2' OR 'F1+2' OR 'prothrombin fragment 1 + 2 (F 1 + 2)' OR 'fibrinopeptide A' OR (antiplasmin AND plasmin) OR (antiplasmine AND plasmin) OR 'plasmin inhibition' OR 'plasmin-plasmin inhibitor complex' OR 'PAP complex' OR 'PPIC protein complex' OR 'alpha 2-plasmin inhibitor-plasmin complex' OR 'alpha PIP complex' OR 'alpha2-plasmin inhibitor-plasmin' OR 'plasmin-alpha(2)-antiplasmin complex' OR 'plasmin-alpha2-plasmin inhibitor complex' OR 'plasmin-antiplasmin complex' OR 'plasmin-antiplasmin' OR 'plasmin inhibition complex' OR 'plasminogen activator inhibitor 1' OR 'PAI-1' OR 'Type 1 Plasminogen Activator Inhibitor' OR 'thrombin antithrombin complex' OR 'antithrombin thrombin complex' OR 'antithrombin III-protease complex' OR 'thrombin-antithrombin III complex' OR 'thrombin-antithrombin complex' OR 'AT III-protease complex' OR 'Protamine Sulfate' OR 'Ethanol gelation test' OR 'Modified antithrombin' OR 'Wave form Analysis' OR 'thrombin time' OR 'von Willebrand Factor' OR 'DIC score' OR 'DIC scoring' OR 'ISTH scoring system' OR 'Disseminated Intravascular Coagulation scoring system' OR 'Disseminated Intravascular Coagulation score' OR 'Japanese DIC criteria' OR 'JMWH score' OR 'JAAM criteria'

INTERVENTION

'thrombocyte transfusion' OR 'Platelet Transfusions' OR 'thrombocyte transfusions' OR 'transfusion of platelets' OR 'fresh frozen plasma' OR plasma OR 'antifibrinolytic agent' OR '6-Aminocaproic Acid' OR '6 Aminocaproic Acid' OR 'fibrin fragment D' OR 'Vitamin K' OR 'Vitamin K 1' OR 'Vitamin K 2' OR 'Vitamin K 3' OR 'activated protein C' OR 'antithrombin' OR 'antithrombin iii' OR 'antithrombin iii concentrate' OR 'hirudin' OR 'heparin cofactor ii' OR 'hirudin derivative' OR 'Tissue factor pathway inhibitor' OR 'lipoprotein-associated coagulation inhibitor' OR 'matrix-associated serine protease inhibitor' OR 'MSPI protein' OR 'placenta-specific protein 5' OR 'placental protein 5' OR PP5 OR 'TFPI-2' OR 'tissue factory pathway inhibitor-2' OR Anticonvertin OR 'extrinsic pathway inhibitor I' OR 'EPI I' OR 'LACI inhibitor' OR 'TFI HepG2' OR 'TFPI-beta' OR TFPIbeta OR 'Xa-dependent factor VIIa-TF inhibitor' OR 'tissue-factor-pathway inhibitor 2' OR 'recombinant blood clotting factor 7^o' OR rFVIIa OR 'protein C zymogen' OR 'cryoprecipitated plasma' OR 'cryoprecipitated serum' OR (('low molecular weight heparin'/de OR 'low molecular weight heparin') OR ('dalteparin'/de OR 'dalteparin') OR ('enoxaparin'/de OR 'enoxaparin') OR ('nadroparin'/de OR 'nadroparin') AND [embase]/lim) OR (bemiparin:ab,ti,de OR parnaparin:ab,ti,de OR reviparin:ab,ti,de OR tinzaparin:ab,ti,de)) OR (('heparin'/de OR 'heparin') AND [embase]/lim) OR (heparinoid* AND [embase]/lim)) OR ('calcium heparin':ab,ti,de OR calciparin*:ab,ti,de) OR (heparin*:ab,ti,de AND (unfractionated:ab,ti,de OR calcium*:ab,ti,de OR calcic:ab,ti,de OR sodium:ab,ti,de OR sodic:ab,ti,de))

PUBMED

CID

Disseminated Intravascular Coagulation OR Consumption Coagulopathy OR Consumption Coagulopathies OR Disseminated Intravascular Coagulations OR Intravascular Disseminated Coagulations OR Intravascular Disseminated Coagulation OR disseminated intravascular clotting OR diffuse intravascular clotting OR diffuse intravascular coagulation OR disseminated fibrin thromboembolism OR disseminated intravascular thromboembolism OR disseminated intravascular blood clotting OR disseminated intravascular coagulopathy OR intravascular agglutination OR intravascular blood clotting OR intravascular clotting OR intravascular blood clotting OR intravascular clotting OR intravascular coagulation OR intravascular coagulopathy OR intravenous coagulation OR sanarelli shwartzman syndrome OR spontaneous defibrination OR shwartzman phenomenon

INDEX TEST

"howell test" OR "prothrombin clotting time" OR prothrombin test OR OR prothrombine time OR protrombin time OR ptt test OR smith test OR prothrombin test OR Prothrombin Time OR Prothrombin Times OR Quick Test OR Russell's Viper Venom Time OR Russell Viper Venom Time OR Russells Viper Venom Time OR Thrombotest OR Partial Thromboplastin Time OR Activated Partial Thromboplastin Time OR Kaolin-Cephalin Coagulation Time OR Kaolin Cephalin Coagulation Time OR Cephalin-Kaolin Coagulation Time OR Cephalin Kaolin Coagulation Time OR Aptt OR activated partial thrombin time OR Fibrinogen OR Coagulation Factor I OR Blood Coagulation Factor I OR gamma-Fibrinogen OR gamma Fibrinogen OR clottagen OR Fibrinogen Turbidimetric Assay OR FIATA OR Platelet Count OR Platelet Counts OR Blood Platelet Count OR Blood Platelet Counts OR Blood Platelet Number OR Blood Platelet Numbers OR Platelet Number OR Platelet Numbers OR platelet counting OR thrombocyte counting OR thrombocyte number OR thrombocyte count OR fibrin fragment D OR D-dimer OR fibrin fragment D1 dimer OR D-dimer fragments OR fibrin fragment D-dimer OR D-dimer fibrin OR "fibrin fragment DD" OR D DIMER OR crosslinked fibrin degradation product OR fibrin degradation product d dimer OR crosslinked fibrin degradation product OR "cross linked fibrin degradation product" OR "fibrin degradation product d dimer" OR Fibrin Fibrinogen Degradation Products OR Antithrombin VI OR Fibrin Degradation Products OR Fibrin degradation product OR Fibrin Fibrinogen Split Products OR fibrin fragment OR fibrin split product OR fibrin split products OR fibrinolytic split product OR "soluble fibrin" OR Antithrombins OR Antithrombin II OR Factor Xa Inhibitor OR Heparin Co-Factor I OR Heparin Co Factor I OR Heparin Cofactor I OR Thrombate III OR Antithrombin III-Alpha OR Antithrombin III Alpha OR Antithrombin IIIAlpha OR AT III OR Atenativ OR Heparin Co-Factor II OR Heparin Co Factor II OR Hirudin OR "a2 antithrombin" OR anti thrombin OR "antithrombin a2" OR antithrombin factor OR anthrobin OR "antithrombin 3" OR "antitrombin iii" OR atnativ OR neuart OR serum antithrombin iii OR heparin cofactor 2 OR exhirud OR "hirudin [1-65]" OR hirudine OR hirudin derivative OR kybernin OR Pescara antithrombin OR Antithrombin morioka OR Antithrombin iiiialpha OR Antithrombin pescara OR Antithrombin Chicago OR Antithrombin Glasgow OR Antithrombin iii roma OR Antithrombin London OR Antithrombin Stockholm OR "morioka Antithrombin" OR Antithrombin pescara OR

"Chicago Antithrombin" OR "Glasgow Antithrombin" OR "London Antithrombin" OR "Stockholm Antithrombin" OR Protein C OR "C protein" OR "autoprothrombin 3a" [TEXT WORD] OR "autoprothrombin iiiia"[TEXT WORD] OR ceprotin OR "glycoprotein c" OR International Normalized Ratio OR INR OR international normalised ratio OR International Normalized Ratios OR prothrombin fragment 1.2 [Substance Name] OR prothrombin fragment 1.2.3 [Substance Name] OR prothrombin fragment 1 [Substance Name] OR prothrombin fragment 2 [Substance Name] OR "prothrombin fragment 1 + 2" OR "F1+2" OR "prothrombin fragment 1 + 2" OR "fibrinopeptides a" OR "fibrinopeptide a" OR plasmin-plasmin inhibitor complex OR PAP complex OR "PPIC protein complex" OR "alpha 2-plasmin inhibitor-plasmin complex" OR "alpha PIP complex" OR "alpha2-plasmin inhibitor-plasmin" OR "plasmin-alpha(2)-antiplasmin complex" OR "plasmin-alpha2-plasmin inhibitor complex" OR (plasmin AND antiplasmin) OR plasmin-antiplasmin complex OR plasmin-antiplasmin OR plasmin inhibition complex NOT ("inhibition (psychology)"[MeSH Terms] OR Plasminogen Activator Inhibitor 1 OR PAI-1 OR Type 1 Plasminogen Activator Inhibitor OR "endothelial type plasminogen activator inhibitor" OR mesosecrin OR plasminogen activator inhibitor type 1 OR antithrombin III-protease complex [Substance Name] OR thrombin-antithrombin III complex OR thrombin-antithrombin complex OR AT III-protease complex OR "antithrombin thrombin complex" OR "thrombin antithrombin complex" OR "Protamine Sulfate" OR "protamin sulphate" OR "protamine sulphate" OR "prothamine sulphate" [Text Word] OR "serial dilution protamine sulfate test" OR "Ethanol gelation test" OR "Modified antithrombin" OR "Wave form Analysis" OR "Thrombin generation Test" OR thrombin time OR "serial thrombin time" OR "thrombin clotting method" OR "thrombin generation time" OR "thrombin time test" OR thrombin time OR von Willebrand Factor OR Ristocetin Cofactor OR von Willebrand Protein OR Ristocetin-Willebrand Factor OR Ristocetin Willebrand Factor OR "F VIII-vWf" OR "F VIII vWf" OR "Factor VIII-Related Antigen" OR "Factor VIII Related Antigen" OR "Factor VIIIIR-RCo" OR "Factor VIIIIR RCo" OR "Plasma Factor VIII Complex" OR "von Willebrand Factor Type IIB" OR "Factor VIIIIR-Ag" OR "Factor VIIIIR Ag" OR "vWF Ag" OR von willebrand[TIAB] OR Willebrand factor OR "blood clotting factor 8 related antigen" OR "blood clotting factor VIII related antigen" OR "factor 8 related antigen" OR "factor 8 related protein" OR "factor VIII related antigen" OR "van willebrand factor" OR DIC score OR "DIC scoring" OR "ISTH scoring system" OR "Disseminated Intravascular Coagulation scoring system" OR "Disseminated Intravascular Coagulation scoring" OR "Disseminated Intravascular Coagulation score" OR "Japanese DIC criteria" OR "JMWH score" OR "JAAM criteria"

INTERVENTION

Platelet Transfusion OR Platelet Transfusions OR Blood Platelet Transfusion OR Blood Platelet Transfusions OR thrombocyte transfusion OR thrombocyte transfusions OR thrombocytic transfusion OR "transfusion of platelets" OR Plasma OR Plasmas OR Blood Plasma OR Blood Plasmas OR Fresh Frozen Plasma OR Fresh Frozen Plasmas OR Platelet Rich Plasma OR human plasma OR plasm OR thrombocyte rich plasma OR Antifibrinolytic Agents OR Antiplasmins OR Antifibrinolytics OR Antifibrinolysins OR "Alpha(1) Antiplasmin" OR Plasmin Inhibitor OR antifibrinolysin OR antifibrinolytic OR fibrinolysis inhibitor OR "4 aminomethylbenzoic acid" OR "4-aminomethylbenzoic acid" OR aminocaproic acid OR aprotinin OR thrombin activatable fibrinolysis inhibitor OR tranexamic acid OR "6-Aminocaproic Acid" OR "6 Aminocaproic Acid" OR "fibrin fragment D" OR "Vitamin K" OR "Vitamin K 1" OR "Vitamin K 2" OR "Vitamin K 3" OR activated protein C Protein C OR "C protein" OR "autoprothrombin 3a" [TEXT WORD] OR "autoprothrombin iiiia"[TEXT WORD] OR ceprotin OR "glycoprotein c" OR Antithrombins OR Antithrombin II OR Factor Xa Inhibitor OR Heparin Co-Factor I OR Heparin Co Factor I OR Heparin Cofactor I OR Thrombate III OR Antithrombin III-Alpha OR Antithrombin III Alpha OR Antithrombin IIIAlpha OR AT III OR Atenativ OR Heparin Co-Factor II OR Heparin Co Factor II OR Hirudin OR "a2 antithrombin" OR anti thrombin OR "antithrombin a2" OR antithrombin factor OR anthrobin OR "antithrombin 3" OR "antitrombin iii" OR atnativ OR neuart OR serum antithrombin iii OR heparin cofactor 2 OR exhirud OR "hirudin [1-65]" OR hirudine OR hirudin derivative OR kybernin OR tissue factor pathway inhibitor OR "tissue-factor-pathway inhibitor 2" OR lipoprotein-associated coagulation inhibitor OR matrix-associated serine protease inhibitor OR MSP1 protein OR placenta-specific protein 5 OR LACI OR TFPI OR antithromboplastin OR extrinsic coagulation pathway inhibitor OR extrinsic pathway inhibitor OR lipoprotein associated coagulation inhibitor OR "placental protein 5" OR PP5 OR "TFPI-2" OR "tissue factory pathway inhibitor-2" OR Anticonvertin OR "extrinsic pathway inhibitor I" OR "EPI I" OR LACI inhibitor OR "TFI HepG2" OR "TFPI-beta" OR TFPIbeta OR "Xa-dependent factor VIIa-TF inhibitor" OR recombinant factor VIIa OR eptacog alfa activated OR niastase OR novo seven OR novoseven OR "Recombinant factor viia" OR "recombinant blood clotting factor 7" OR rFVIIa OR "protein C zymogen" OR Cryoprecipitate OR cryoprecipitate coagulum OR Nour-Eldin fraction OR cryoprecipitated plasma OR cryoprecipitated serum OR Low Molecular Weight Heparin OR LMWH OR dalteparin OR enoxaparin OR nadroparin OR antixarin OR ardeparin OR bemiparin OR certoparin OR cy 222 OR danaproid OR danaparoid OR heparin-dihyergot OR embolex OR idraparinux OR certoparin OR parnaparin OR "rd 11885"[All Fields] OR reviparin OR tinzaparin OR tedelparin OR ("Heparin"[Mesh:noexp]) OR

(UFH OR "unfractionated heparins"[All Fields] OR "unfractionated heparin"[All Fields]) OR ("Heparinic Acid "[All Fields]) OR (Liquemin[All Fields])

THE COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS (CLINICAL TRIALS)

CID

Disseminated Intravascular Coagul* OR Consumption Coagulopathy OR Consumption Coagulopathies OR Intravascular Disseminated Coagul* OR disseminated intravascular clotting OR diffuse intravascular clotting OR diffuse intravascular coagulation OR disseminated fibrin thromboembolism OR disseminated intravascular thromboembolism OR disseminated intravascular blood clotting OR disseminated intravascular coagulopathy OR intravascular agglutination OR intravascular blood clotting OR intravascular clotting OR intravascular blood clotting OR intravascular clotting OR intravascular coagulation OR intravascular coagulopathy OR intravenous coagulation OR sanarelli shwartzman syndrome OR spontaneous defibrination OR shwartzman phenomenon

INDEX TESTS

howell test OR prothrombin clotting time OR prothrombin test OR protrombin* time* OR ptt test OR smith test OR prothrombin test OR Prothrombin Time OR Prothrombin Times OR Quick Test OR Russell's Viper Venom Time OR Russell Viper Venom Time OR Russells Viper Venom Time OR Thrombotest OR Partial Thromboplastin Time OR Activated Partial Thromboplastin Time OR Kaolin-Cephalin Coagulation Time OR Cephalin-Kaolin Coagulation Time OR Aptt OR activated partial thrombin time OR Fibrinogen OR "Coagulation Factor I" OR "Blood Coagulation Factor I" OR gamma-Fibrinogen OR clottagen OR Fibrinogen Turbidimetric Assay OR FIATA OR Platelet Count* OR Blood Platelet Count* OR Blood Platelet Number* OR Platelet Number* OR platelet counting OR thrombocyte counting OR thrombocyte number OR thrombocyte count OR fibrin fragment D OR D-dimer OR fibrin fragment D1 dimer OR D-dimer fragments OR fibrin fragment D-dimer OR D-dimer fibrin OR fibrin fragment DD OR crosslinked fibrin degradation product OR fibrin degradation product d dimer OR crosslinked fibrin degradation product OR "cross linked fibrin degradation product OR Fibrin Fibrinogen Degradation Products OR Antithrombin VI OR Fibrin Degradation Product* OR Fibrin Fibrinogen Split Products OR fibrin fragment OR fibrin split product* OR fibrinolytic split product OR soluble fibrin OR Antithrombin* OR "Antithrombin III" OR Factor Xa Inhibitor OR Heparin Co-Factor I OR "Thrombate III" OR Antithrombin III-Alpha OR Antithrombin IIIAlpha OR "AT III" OR Atenativ OR Heparin Co-Factor II OR Hirudin OR "a2 antithrombin" OR anti thrombin OR "antithrombin a2" OR antithrombin factor OR anthrobin OR "antithrombin 3" OR "antitrombin iii" OR atnativ OR neuart OR serum antithrombin iii OR heparin cofactor 2 OR exhirud OR hirudine OR hirudin derivative OR kybernin OR Antithrombin iiialpha OR heparin cofactor OR Protein C OR "C protein" OR "autoprothrombin 3a" OR "autoprothrombin iiiia" OR ceprotin OR "glycoprotein c" OR International Normalized Ratio OR INR OR international normalised ratio OR International Normalized Ratios OR prothrombin fragment OR "prothrombin fragment 1 + 2" OR "F1+2" OR "prothrombin fragment 1 + 2 (F 1 + 2)" OR "fibrinopeptides a" OR "fibrinopeptide a" OR plasmin-plasmin inhibitor complex OR PAP complex OR "PPIC protein complex" OR "alpha 2-plasmin inhibitor-plasmin complex" OR "alpha PIP complex" OR "alpha2-plasmin inhibitor-plasmin" OR "plasmin-alpha2-plasmin inhibitor complex" OR (plasmin AND antiplasmin) OR (antiplasmin AND plasmin) OR plasmin-antiplasmin complex OR plasmin-antiplasmin OR plasmin inhibition complex OR plasmin inhibition OR "Plasminogen Activator Inhibitor I" OR PAI-1 OR Type 1 Plasminogen Activator Inhibitor OR "endothelial type plasminogen activator inhibitor" OR mesosecrin OR "plasminogen activator inhibitor type 1" OR antithrombin III-protease complex OR thrombin-antithrombin III complex OR thrombin-antithrombin complex OR AT III-protease complex OR "antithrombin thrombin complex" OR "thrombin antithrombin complex" OR Protamine Sulfate OR protamin sulphate OR protamine sulphate OR prothamine sulphate OR serial dilution protamine sulfate test OR Ethanol gelation test OR Modified antithrombin OR Wave form Analysis OR Thrombin generation Test OR thrombin* time OR serial thrombin time OR thrombin clotting method OR thrombin generation time OR thrombin time test OR von Willebrand Factor OR Ristocetin Cofactor OR von Willebrand Protein OR Ristocetin-Willebrand Factor OR "F VIII-vWF" OR "Factor VIII-Related Antigen" OR "Factor VIIIIR-RCo" OR "Factor VIIIIR RCo" OR "Plasma Factor VIII Complex" OR "von Willebrand Factor Type IIB" OR "Factor VIIIIR-Ag" OR "Factor VIIIIR Ag" OR Willebrand factor OR "blood clotting factor 8 related antigen" OR "blood clotting factor VIII related antigen" OR "factor 8 related antigen" OR "factor 8 related protein" OR factor VIII related antigen OR van willebrand factor OR DIC score OR DIC scoring OR ISTH scoring system OR Disseminated Intravascular Coagulation scoring system OR Disseminated Intravascular Coagulation scoring OR Disseminated Intravascular Coagulation score OR Japanese DIC criteria OR JMW score OR JAAM criteria

INTERVENTION

(Platelet AND Transfusion*) OR (Blood AND Platelet AND Transfusion*) OR (thrombocyte* AND transfusion*) OR (thrombocytic AND transfusion*) OR transfusion of platelet OR plasma* OR (Blood AND Plasma*) OR Fresh Frozen OR Platelet Rich Plasma OR human plasma OR plasma* OR thrombocyte rich plasma OR (Antifibrinolytic AND Agent*) OR Antiplasmin* OR Antifibrinolytics OR Antifibrinolytics OR Plasmin Inhibitor OR antifibrinolytic OR antifibrinolytic OR fibrinolysis inhibitor OR "4 aminomethylbenzoic acid" OR "4-aminomethylbenzoic acid" OR aminocaproic acid OR aprotinin OR thrombin activatable fibrinolysis inhibitor OR tranexamic acid OR "6-Aminocaproic Acid" OR "6 Aminocaproic Acid" OR "fibrin fragment D" OR "Vitamin K" OR "Vitamin K 1" OR "Vitamin K 2" OR "Vitamin K 3" OR activated protein C OR Protein C OR "C protein" OR "autoprothrombin 3a" OR "autoprothrombin iiiia" OR ceprotin OR "glycoprotein c" OR Antithrombin* OR "Antithrombin III" OR Factor Xa Inhibitor OR Heparin Co-Factor I OR "Thrombate III" OR Antithrombin III-Alpha OR Antithrombin IIIAlpha OR "AT III" OR Atenativ OR Heparin Co-Factor II OR Hirudin OR "a2 antithrombin" OR anti thrombin OR "antithrombin a2" OR antithrombin factor OR anthrobin OR "antithrombin 3" OR "antitrombin iii" OR atnativ OR neuart OR serum antithrombin iii OR heparin cofactor 2 OR exhirud OR hirudine OR hirudin derivative OR kybernin OR Antithrombin iiiialpha OR heparin cofactor OR tissue factor pathway inhibitor OR "tissue-factor-pathway inhibitor 2" OR lipoprotein-associated coagulation inhibitor OR matrix-associated serine protease inhibitor OR MSPI protein OR placenta-specific protein 5 OR LACI OR TFPI OR antithromboplastin OR extrinsic coagulation pathway inhibitor OR extrinsic pathway inhibitor OR lipoprotein associated coagulation inhibitor OR "placental protein 5" OR PP5 OR "TFPI-2" OR "tissue factory pathway inhibitor-2" OR Anticonvertin OR "extrinsic pathway inhibitor I" OR "EPI I" OR LACI inhibitor OR "TFI HepG2" OR "TFPI-beta" OR TFPIbeta OR "Xa-dependent factor VIIa-TF inhibitor" OR "recombinant factor VIIa" OR eptacog alfa activated OR niastase OR novo seven OR novoseven OR "Recombinant factor viia" OR "recombinant blood clotting factor 7" OR rFVIIa OR protein C zymogen OR Cryoprecipitate OR cryoprecipitate coagulum OR Nour-Eldin fraction OR cryoprecipitated plasma OR cryoprecipitated serum OR Low Molecular Weight Heparin OR LMWH OR dalteparin OR enoxaparin OR nadroparin OR antixarin OR ardeparin OR bemiparin OR certoparin OR cy 222 OR danaproid OR danaparoid OR heparin-dihydergot OR embolex OR idraparinux OR certoparin OR parnaparin OR reviparin OR tinzaparin OR tedelparin OR Heparin OR UFH OR (unfractionated AND heparin*) OR Heparinic Acid OR Liquemin

8.4 Appendice 4: Risultati della ricerca bibliografica

	Pubmed	EMBASE	Cochrane	Totale studi identificati
Diagnosi CID	4012	1602	416	6030
Terapia CID	4222	1322	343	5887

Studi inclusi nella revisione

	Studi selezionati	Studi inclusi
Diagnosi della CID	36	6
Terapia della CID	48	22
Antitrombina	11	5
Dermatan solfato	1	1
Eparina non frazionata/Eparina a basso peso molecolare	5	4
Gabesato	2	2
Fattore attivante il plasminogeno tissutale	1	0
Fattore attivante le piastrine	1	0
Fattore VII attivato ricombinante	5	2
Proteina C attivata/zimogeno	14	6
Sostituzione di plasma/sangue intero	1	1
Selenio	1	0
Terapia di supporto	5	1
Trombomodulina	1	0

8.5 Appendice 5: Revisori esterni

Prof. Giorgio Della Rocca

Direttore Clinica di Anestesi e Rianimazione
Azienda Ospedaliera-Universitaria di Udine
Direttore Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
Università degli Studi di Udine
Piazzale S. Maria della Misericordia, 15
Udine
giorgio.dellarocca@uniud.it

Dr.ssa Patrizia Ricci

Ricercatore Confermato
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Radiologiche e Odontostomatologiche, Sezione di chirurgia Generale e d'Urgenza
Ospedale S. Maria della Misericordia
Sant'Andrea delle Fratte, Perugia
pattygoricci@hotmail.com

8.6 Appendice 6: Conflitti d'interesse

Cognome	Nome	Testo
Baudo	Francesco	Nessuno
Cosmi	Benilde	nessuno
D'Angelo	Armando	Ha ricevuto onorari per letture da Kedrion e Baxter
De Gasperi	Andrea	Ha ricevuto grants per letture e consulenze da Baxter, Grifols; Novo Nordisk
Di Nisio	Marcello	Nessuno
Malato	Alessandra	Nessuno
Schiavoni	Mario	Nessuno
Squizzato	Alessandro	Nessuno
Valsecchi	Luca	Nessuno

8.7 Appendice 7: Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Il gruppo di lavoro ha assegnato il livello di evidenza e la forza delle raccomandazioni facendo riferimento agli schemi del NICE/SIGN di seguito riportati, tenendo conto ed esplicitando nel testo i fattori che - in relazione al livello di evidenza - possono “attenuare” o “potenziare” la forza una raccomandazione. Le raccomandazioni di grado A impiegano la dizione “Si raccomanda” mentre quelle di grado inferiore la dizione “Si suggerisce”. Il formato utilizzato per indicare i livelli di evidenza, la forza delle raccomandazioni e le note di buona pratica clinica è esemplificato a fondo pagina.

Per ulteriori dettagli sul metodo utilizzato per la redazione delle Linee-Guida consultare il documento metodologico <http://www.siset.org/lineeguida/metodologia.pdf>.

Livello di evidenza	Grading delle evidenze per i quesiti terapeutici (da SIGN) Tipologia di studio selezionato
1++	<ul style="list-style-type: none"> Revisioni sistematiche di RCT di elevata qualità metodologica Singolo RCT con probabilità di bias molto bassa
1+	<ul style="list-style-type: none"> Revisioni sistematiche di RCT di buona qualità metodologica Singolo RCT con probabilità di bias bassa
1–	<ul style="list-style-type: none"> Revisioni sistematiche o singolo RCT con elevata probabilità di bias*
2++	<ul style="list-style-type: none"> Revisioni sistematiche di studi osservazionali di elevata qualità metodologica Singolo studio osservazionale con probabilità di bias molto bassa
2+	<ul style="list-style-type: none"> Singolo studio osservazionale con probabilità di bias bassa
2–	<ul style="list-style-type: none"> Singolo studio osservazionale con elevata probabilità di bias
3	<ul style="list-style-type: none"> Studi descrittivi (case reports, case series)
4	<ul style="list-style-type: none"> Consenso formale di opinione di esperti

Forza della raccomandazione	Grading delle raccomandazioni per i quesiti terapeutici (da SIGN) Livelli di evidenza di riferimento
A	<ul style="list-style-type: none"> Almeno una revisione sistematica di RCT o un singolo RCT con grading 1++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> Studi con grading 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati consistenti
B	<ul style="list-style-type: none"> Studi con grading 2++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> Evidenze estrapolate da studi con grading 1++ o 1+
C	<ul style="list-style-type: none"> Studi con grading 2+ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> Evidenze estrapolate da studi con grading 2++
D	<ul style="list-style-type: none"> Studi con grading 3 o 4 direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> Evidenze estrapolate da studi con grading 2+

Il **livello di evidenza** è indicato sulla destra del paragrafo ove lo studio è descritto, in un rettangolo grigio chiaro

Livello di evidenza

Forza della raccomandazione

la forza della raccomandazione è indicata sulla sinistra in un rettangolo grigio scuro



le “note di buona pratica clinica” sono riportate dopo le raccomandazioni e vengono contrassegnate sulla sinistra da un rettangolo grigio chiaro

8.8 Appendice 8: Tavole RAND

Tavola 1

Consenso sull'appropriatezza della Wave-form Analysis nella diagnosi della CID

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	1	5	3
Commento: esiste un consenso quasi unanime sull'incertezza nell'uso del test diagnostico			

Tavola 2

Consenso sull'appropriatezza dello score JAAM nella diagnosi della CID

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	0	5	4
Commento: non esiste un consenso unanime sull'appropriatezza del test diagnostico			

Tavola 3

Consenso sull'appropriatezza dello score della società coreana nella diagnosi della CID

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	0	5	4
Commento: non esiste un consenso unanime sull'appropriatezza del test diagnostico			

Tavola 4

Consenso sull'appropriatezza dello score specifico per la paziente ostetrica

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	2	7	0
Commento: esiste un consenso quasi unanime sull'incertezza nell'uso del test diagnostico			

Tavola 5

Consenso sull'appropriatezza dell'antitrombina nella terapia della CID in pazienti con sepsi

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	0	6	3
Commento: esiste un consenso quasi unanime sull'incertezza nell'uso della terapia in questi pazienti			

Tavola 6

Consenso sull'appropriatezza dell'antitrombina nella terapia della CID in pazienti ostetriche

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato

Componenti del GLM	0	5	4
Commento: non esiste un consenso unanime sull'appropriatezza della terapia in questi pazienti			

Tavola 7**Consenso sull'appropriatezza dell'antitrombina nella terapia della CID in pazienti epatopatici**

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	5	4	0
Commento: non esiste un consenso unanime sull'inappropriatezza della terapia in questi pazienti			

Tavola 8**Consenso sull'appropriatezza del dermatan solfato nella terapia della CID in pazienti con neoplasie ematologiche**

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	4	5	0
Commento: non esiste un consenso unanime sull' inappropriatezza della terapia in questi pazienti			

Tavola 9**Consenso sull'appropriatezza dell'eparina non frazionata nella terapia della CID in pazienti con sepsi, politraumatizzati, chirurgici, ostetriche, con neoplasie solide o ematologiche**

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	2	7	0
Commento: esiste un consenso quasi unanime sull'incertezza nell'uso della terapia in questi pazienti			

Tavola 10**Consenso sull'appropriatezza dell'eparina non frazionata nella terapia della CID in pazienti con anomalie vascolari o epatopatici**

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	2	7	0
Commento: esiste un consenso quasi unanime sull'incertezza nell'uso della terapia in questi pazienti			

Tavola 11**Consenso sull'appropriatezza dell'eparina a basso peso molecolare nella terapia della CID in pazienti con sepsi, politraumatizzati, chirurgici, ostetriche, con neoplasie solide o ematologiche**

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	1	8	0
Commento: esiste un consenso quasi unanime sull'incertezza nell'uso della terapia in questi pazienti			

Tavola 12**Consenso sull'appropriatezza dell'eparina a basso peso molecolare nella terapia della CID in pazienti con anomalie vascolari o epatopatici**

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	1	8	0
Commento: esiste un consenso quasi unanime sull'incertezza nell'uso della terapia in questi pazienti			

Tavola 13**Consenso sull'appropriatezza del fattore VII attivato ricombinante nella terapia della CID in pazienti con neoplasie solide, ostetriche, o con ferita da arma da fuoco**

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	1	8	0
Commento: esiste un consenso quasi unanime sull'incertezza nell'uso della terapia in questi pazienti			

Tavola 14**Consenso sull'appropriatezza del gabesato nella terapia della CID in pazienti con sepsi, chirurgici, con neoplasie solide o ematologiche**

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	7	2	0
Commento: esiste un consenso quasi unanime sull'inappropriatezza dell'intervento in questi pazienti			

Tavola 15**Consenso sull'appropriatezza della proteina C attivata ricombinante nella terapia della CID in pazienti con sepsi severa/shock settico con alto rischio di mortalità**

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	0	4	5
Commento: non esiste un consenso unanime sull'appropriatezza dell'intervento in questi pazienti			

Tavola 16**Consenso sull'appropriatezza della proteina C attivata nella terapia della CID in pazienti ostetriche**

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	0	6	3
Commento: esiste un consenso quasi unanime sull'incertezza nell'uso della terapia in questi pazienti			

Tavola 17**Consenso sull'appropriatezza della proteina C zimogeno nella terapia della CID in bambini con sepsi**

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	0	5	4
Commento: non esiste un consenso unanime sull'appropriatezza della terapia in questi pazienti			

Tavola 18**Consenso sull'appropriatezza della sostituzione di plasma o sangue intero nella terapia della CID in pazienti con sepsi o con neoplasie ematologiche**

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	1	8	0
Commento: esiste un consenso quasi unanime sull'incertezza nell'uso della terapia in questi pazienti			

Tavola 19**Consenso sull'appropriatezza della terapia di supporto nella gestione del paziente con CID sanguinamento in atto**

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	0	0	9
Commento: esiste un consenso unanime sull'appropriatezza della terapia in questi pazienti			

Tavola 20**Consenso sull'appropriatezza della terapia di supporto nella gestione del paziente con CID senza sanguinamento in atto**

Metodo RAND: risultati del consenso e commento			
	Inappropriato	Incerto	Appropriato
Componenti del GLM	0	7	2
Commento: esiste un consenso unanime sull'incertezza nell'uso della terapia in questi pazienti			

8.9 Appendice 9: Score diagnostici

	ISTH	JMHW
Patologia notoriamente associata a CID	Indispensabile	1 punto
Sanguinamento	0 punti	Malattia oncoematologica (-): 1 punto Malattia oncoematologica (+). 0 punti
Scompenso d'organo	0 punti	1 punto
TP	Prolungamento del TP ≥3 sec: 1 punto ≥6 sec: 2 punti	Rapporto TP (valore del paziente/valore normale) ≥1.25: 1 punto ≥1.67: 2 punti
Fibrinogeno	≤1 g/L: 1 punto	≤1.5 g/L: 1 punto ≤1 g/L: 2 punti
Prodotti di degradazione della fibrina (esempio: d-dimero, monomeri solubili della fibrina)	Moderatamente aumentati: 2 punti Marcatamente aumentati: 3 punti	≥10µg/mL: 1 punto ≥20µg/mL: 2 punti ≥40µg/mL: 3 punti
Conta piastrinica (x10 ⁹ /µL)	≤100: 1 punto ≤50: 2 punti	Malattia oncoematologica (+). 0 punti Malattia oncoematologica (-). ≤120: 1 punto ≤80: 2 punti ≤50: 3 punti
Totale	CID≥5 punti	Malattia oncoematologica (+)≥4 punti Malattia oncoematologica (-)≥7 punti

JAAM	
Criteri SIRS	≥3: 1 punto 0-2: 0 punti
Conta piastrinica (x10 ⁹ /µL)	<80 o decremento >50% in 24 ore: 3 punti ≥80 e <120 o decremento >30% in 24 ore: 1 punto ≥120: 0 punti
TP (valore del paziente/valore normale)	≥1.2: 1 punto <1.2: 0 punti
Prodotti di degradazione della fibrina (esempio: d-dimero, monomeri solubili della fibrina)	≥25 µg/mL: 3 punti ≥10 e <25 µg/mL: 1 punto <10 µg/mL: 0 punti
Totale	CID≥4 punti

Score della Korean Society of Thrombosis and Hemostasis	
Conta piastrinica (x10 ⁹ /µL)	<100: 1 punto
Prolungamento del TP o APTT	Prolungamento del TP >3 sec o del APTT>5 sec: 1 punto
Fibrinogeno	<150 mg/dL: 1 punto
D-dimero	Aumento (non specificato): 1 punto
Totale	CID≥3 punti

9.0 Bibliografia

DIAGNOSI

- 1) Bakhtiari K, Meijers JCM, 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; 32:2416–2421
- 2) Yanada M, Matsushita T, Suzuki M, Kiyoi H, Yamamoto K, Kinoshita T, Kojima T, Saito H, Naoe T. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. *Eur J Haematol* 2006; 77: 282–287
- 3) Matsumoto T, Wada H, Nishioka Y, Nishio M, Abe Y, Nishioka J, Kamikura Y, Sase T, Kaneko T, Houdijk WPM, Nobori T, Shiku H. Frequency of Abnormal Biphasic aPTT Clot Waveforms in Patients with Underlying Disorders Associated with Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2006;12:185–192
- 4) Hayakawa M, Gando S, Hoshino H. A prospective comparative study of three sets of criteria for disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb/Haemost* 2007;13:65-72.
- 5) Wada H, Gabazza EC, Asakura H, Koike K, Okamoto K, Maruyama I, Shiku H, Nobori T. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC. *Am J Hematol* 2003;74:17-22
- 6) Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Endo S, Shimazaki S, Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006;34:625–631
- 7) Lee JH, Song JW, Song KS. Diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation: a comparative study using criteria from the International Society versus the Korean Society on Thrombosis and Hemostasis. *Yonsei Medical Journal* 2007;48:595-600
- 8) Terao T, Maki M, Ikenoue T. A prospective study in 38 patients with abruptio placentae of 70 cases complicated by DIC. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1987;13:1–13
- 9) Angstwurm MWA, Dempfle C-E, Spannagl M. New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores *Crit Care Med* 2006;34:314–320
- 10) Asakura H, Wada H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Eguchi Y, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S. Evaluation of haemostatic molecular markers for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections. *Thromb Haemost* 2006;95:282–7
- 11) Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T, Ishikura H, Iba T, Ueyama M, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Kushimoto S, Endo S, Shimazaki S,; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: Results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med* 2008; 36:145-150
- 12) Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T, Ishikura H, Iba T, Ueyama M, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Kushimoto S, Endo S, Shimazaki S,; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. Disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnosed based on the Japanese Association for Acute Medicine criteria is a dependent continuum to overt DIC in patients with sepsis. *Thrombosis Research* 123 (2009) 715–718

- 13) Kinasewitz GT, Zein JG, Lee GL, Nazir SA, Taylor FB. Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation score in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2005;33:2214–2221
- 14) Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, Nelson DR. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: Relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med* 2005;33:341–348
- 15) Toh CH, Downey C. Performance and prognostic importance of a new clinical and laboratory scoring system for identifying non-overt disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:69-74

TERAPIA

- 16) Wiedermann CJ, Kaneider NC. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagul Fibrinol* 2006;17:521-526
- 17) 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;104:882-888
- 18) Blauhut B, Kramar H, Vinazzer H, Bergmann H. Substitution of antithrombin III in shock and DIC: a randomized study. *Thromb Res* 1985;39:81-89
- 19) Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Mulbayer D, Jochum M. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock* 1997;8:328-334
- 20) Maki M, Terao T, Ikenoue T, Takemura T, Sekiba K, Shirakawa K, Soma H. Clinical evaluation of antithrombin III concentrate (BI 6.013) for disseminated intravascular coagulation in obstetrics. *Gynecol Obstet Invest* 1987;23:230-240
- 21) Langley PG, Hughes RD, Forbes A, Keays R, Williams R. Controlled trial of antithrombin III supplementation in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1993;17:326-331
- 22) Cofrancesco E, Boschetti C, Leonardi P, Gianese F, Cortellaro M. Dermatan sulphate for the treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) in acute leucemia: a randomised, heparin-controlled pilot study. *Th Res* 1994;74:65-75
- 23) 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. *Thromb Res* 1993;72:475-500
- 24) Umeki S, Adachi M, Watanabe M, Yaji S, Soejima R. Gabexate as a therapy for disseminated intravascular coagulation. *Arch Intern Med* 1988;148: 1409-1412
- 25) Oguma Y, Sakuragawa N, Maki M, Nakagawa M, Hasegawa H. Clinical effect of low-molecular-weight heparin (Fragmin) on DIC: a multicenter cooperative study in Japan. *Thromb Res* 1990;59:37-49
- 26) Sallah S, Husain A, Nguyen NP. Recombinant activated factor VII in patients with cancer and hemorrhagic disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinol* 2004;15:577-582
- 27) Baudo F, Caimi TM, Mostarda G, De Cataldo F, Morra E. Critical bleeding in pregnancy: a novel therapeutic approach to bleeding. *Minerva Anestesiologica* 2006;72:389-393
- 28) Aiyagari V, Jose A, Menendez JA MD, Michael N, Dinger Treatment of severe coagulopathy after gunshot injury to the head using recombinant activated factor VII. *Journal of Critical Care* 2005;20:176–180
- 29) Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Is protease inhibitor a choice for the treatment of pre- or mild disseminated intravascular coagulation? *Crit Care Med* 2000;28:1419-1422

- 30) Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, LaRosa SP, Dhainaut J-F, Rodriguez AL, Steingrub JS, Garber GE, Helderbrand JD, Ely EW, Fisher CJ, for the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.)
- 31) Dhainaut J-F, Yan SB, Joyce DE, Pettila V, Basson B, Brandt JT, Sundin DP, Levi M. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2004; 2; 1924–33.
- 32) Kobayashi T, Terao T, Maki M, Ikenoue T. Activated Protein C Is Effective for Disseminated Intravascular Associated with Placental Abruption. *Thromb Haemost* 1999;82:1363
- 33) Rivard GE, David M, Farrell C, Schwarz HP. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J Pediatr* 1995;126:646-52
- 34) Ettinghausen CE, Veldmann A, Beeg T, Schneider W, Jager G, Kreuz W. Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with Meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Seminars Thrombosis and Haemostasis* 1999;25:537-541
- 35) Rintala E, Kauppila M, Seppala O-P, Voipio-Pulkki L-M, Pettila V, Rasi V, Kotilainen P. Protein C substitution in sepsis-associated purpura fulminans. *Crit Care Med* 2000;28:2373–2378
- 36) de Kleijn ED, de Groot R, Hack CE, Mulder PGH, Engl W, Moritz B, Joosten KFM, Hazelzet JA. Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study. *Crit Care Med* 2003; 31:1839-1847
- 37) Churchwell KB, McManus ML, Kent P, Gorlin J, Galacki D, Humphreys D, Kevy SV. Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apher* 1995;10:171-177
- 38) Stanworth SJ, Brunskill S, Hyde CJ, McClelland DBL, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials *Br J Haematol* 2004;126:139–152