

CAT
Critically Appraised Topic

De klinische relevantie van een verkorte aPTT

Author: Apr. Justine Maes
Supervisor: Dr. Jan Emmerechts
Date: 26/09/2023

CLINICAL BOTTOM LINE

Verkorte aPTT-waarden worden vrij frequent waargenomen in een klinisch laboratorium (ongeveer 10% van de routine aPTT's), ook in het laboratorium van het AZ Sint-Jan in Brugge. Verkorte aPTT waarden worden vaak toegeschreven aan bemoeilijkte bloedafname of andere pre-analytische oorzaken zoals onvoldoende opmengen van de citraat tube. Bij een aantal patiënten viel het echter op dat zij herhaaldelijk op opeenvolgende dagen een verkorte aPTT hadden gedurende een langere periode. De vraag stelt zich daarom of er andere oorzaken zijn voor een verkorte aPTT en of deze verkorting klinisch relevant is. In deze CAT werd er onderzocht of de aPTT waarden al dan niet vals verkort zijn door te hoog ingestelde referentiewaarden door het verifiëren van de referentiewaarden van de firma (25,1-36,5s) die op heden gebruikt worden. Vervolgens werd er bepaald wat de prevalentie is van een verkorte aPTT in het laboratorium van AZ Sint-Jan. Nadien werd er naar oorzaken gezocht voor de verkorte aPTT waarden door het uitvoeren van een literatuurstudie, het meten van verschillende stollingsfactoren op stalen van patiënten met een verkorte aPTT en het nagaan van de kliniek van patiënten met een verkorte aPTT. Tot slot werd er nagegaan of deze oorzaken klinisch relevant zijn. De referentiewaarden werden geverifieerd als zijnde correct. De prevalentie van verkorte aPTT in het labo die niet te wijten is aan een visueel waargenomen klonter in het staal bedraagt 11,2%, wat overeenkomt met gegevens in de literatuur. FVIII was in 83% van de gemeten stalen verhoogd (>150%) (range: 96,2-355,6%). Er werd een significante correlatie gevonden tussen de aPTT en FVIII (correlatiecoëfficiënt: -0,4650; $p < 0,05$). Dit is in overeenstemming met de literatuur waar regelmatig een omgekeerd verband werd gevonden tussen FVIII en de aPTT. Andere associaties die in de literatuur genoemd worden zijn veneuze trombo-embolie (VTE), kanker, zwangerschap, hyperthyroïdie, myocardinfarct en diabetes mellitus. In de literatuur werd er verder gezocht naar de klinische relevantie van een verhoogde FVIII en verkorte aPTT. Er is duidelijke evidentie terug te vinden die aantoont dat verhoogde FVIII-waarden geassocieerd zijn met een verhoogd risico op VTE. Daarnaast zijn er ook verschillende studies die een significante associatie tussen een verkorte aPTT en een verhoogd risico op VTE rapporteerden. Enkele studies vonden ook een verband tussen verkorte aPTT, verhoogde FVIII en recurrent zwangerschapsverlies en ernst van coronaire stenose. De meer eenvoudige aPTT test kan dus dienen als een weerspiegeling voor de activiteit van FVIII. Echter, de klinische voorspelbaarheid van een verkorte aPTT is beperkt omdat slechts een kleine fractie van trombosegevoelige patiënten aPTT waarden vertoont onder het referentie-interval, en naast verhoogde FVIII-waarden er nog talrijke andere risicofactoren zijn voor trombose. Bovendien was in 17% van de stalen met een verkorte aPTT FVIII niet verhoogd, wat maakt dat er nog andere oorzaken zijn van een verkorte aPTT (oa de pre-analytische oorzaken en gestegen andere stollingsfactoren). In onze studie was er bij de patiënten met een verkorte aPTT vaak een oorzaak terug te vinden voor de gemeten verhoogde waarden van FVIII. Oorzaken van een verhoogde FVIII zijn veelvuldig (maligniteit, chirurgie, diabetes mellitus, hogere leeftijd, beweging, chronische inflammatie, leverziekte, hyperthyroïdie, stress, adrenaline, glucocorticoïden, zwangerschap...), en zijn frequenter in een ziekenhuispopulatie dan in de gezonde populatie. Het kan een klinische meerwaarde zijn de oorzaak van een herhaaldelijk verkorte aPTT te achterhalen. Er zijn echter geen prospectieve studies die erop wijzen dat het beleid moet aangepast worden bij patiënten met een herhaaldelijk verkorte aPTT ten opzichte van patiënten met een normale aPTT.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

In het AZ Sint-Jan ziekenhuis te Brugge werd opgemerkt dat er regelmatig stalen werden gemeten met een verkorte aPTT (d.i. korter dan de gehanteerde referentiewaarden van 25,1-36,5s). Tot op heden wordt een verkorte aPTT niet als klinisch relevant beschouwd, maar hoofdzakelijk toegeschreven aan een bemoeilijkte bloedafname. Er werd echter opgemerkt dat sommige patiënten op opeenvolgende dagen herhaaldelijk een verkorte aPTT hebben, wat een bemoeilijkte bloedafname als oorzaak uitsluit. Er wordt daarom nu in vraag gesteld hoe het komt dat er zoveel patiënten zijn met een (herhaaldelijk) verkorte aPTT. Zijn de referentiewaarden wel correct? En zo ja, wat is dan de oorzaak van de verkorte aPTT en gaat dit gepaard met een verhoogde stollingsneiging? Om deze vragen te beantwoorden werd er een literatuurstudie uitgevoerd en in de praktijk gekeken of er bepaalde afwijkingen of aandoeningen hiermee geassocieerd zijn.

QUESTION(S)

- 1) *Zijn de huidig gehanteerde referentiewaarden voor de aPTT correct en wat is de prevalentie van een verkorte aPTT in het laboratorium van AZ Sint-Jan Brugge?*

- 2) *Wat zijn oorzaken van een verkorte aPTT en zijn deze klinisch relevant?*

SEARCH TERMS

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term:
“("Partial Thromboplastin Time"[Mesh] OR "aptt" [tiab]) AND ("shortened" [tiab])”*

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

- 1) Guidelines and Recommendations: reference 31
 - 2) Systematic Reviews and Meta-analyses: reference 14
 - 3) Reviews: references 1, 8
 - 4) Original Articles: references 2-3, 5-7, 9-13, 16-30
 - 5) Reference Works, Handbooks and Databases: /
 - 6) Posters, “grey literature”, presentations: reference 4
-
1. Lippi G, Salvagno GL, Ippolito L, Franchini M, Favaloro EJ. Shortened activated partial thromboplastin time: Causes and management. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* [Internet]. 2010 Jul [cited 2023 Jan 11];21(5):459–63. Available from: https://journals.lww.com/bloodcoagulation/Fulltext/2010/07000/Shortened_activated_partial_thromboplastin_time_.13.aspx
 2. ten Boekel E, Böck M, Vrielink GJ, Liem R, Hendriks H, Kieviet W de. Detection of shortened activated partial thromboplastin times: An evaluation of different commercial reagents. *Thromb Res*. 2007;121(3):361–7.
 3. Habe K, Wada H, Kento Mizutani , Matsushima Y, Kondo M, Yamanaka ·Keiichi. The clinical significance of a shortened activated partial thromboplastin time in patients with connective tissue disease. [cited 2023 Jan 11];1:3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05781-w>
 4. General Screening and Anticoagulant Testing | Werfen in Benelux [Internet]. [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://www.werfen.com/benelux/nl/taxonomy/term/31>
 5. Mitsuguro M, Okamoto A, Shironouchi Y, Sano M, Miyata S, Neki R, et al. Effects of factor VIII levels on the APTT and anti-Xa activity under a therapeutic dose of heparin. *Int J Hematol* [Internet]. 2015 Feb 7 [cited 2023 Aug 1];101(2):119–25. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-014-1702-z>
 6. Ten Boekel E, Bartels P. Abnormally short activated partial thromboplastin times are related to elevated plasma levels of TAT, F1+2, D-dimer and FVIII:C. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(3):137–42.
 7. Mina A, Favaloro EJ, Mohammed S, Koutts J. A laboratory evaluation into the short activated partial thromboplastin time. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2010 Mar;21(2):152–7.
 8. Devreese KMJ. COVID-19-related laboratory coagulation findings. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Aug 9];43 Suppl 1(Suppl 1):36–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34288440/>
 9. Kamphuisen PW, Eikenboom JCJ, Bertina RM. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis [Internet]. Vol. 21, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2001 [cited 2023 Aug 1]. p. 731–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.ATV.21.5.731>
 10. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High Plasma Levels of Factor VIII and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2000 Aug 17 [cited 2023 Aug 2];343(7):457–62. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200008173430702>
 11. Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR, Briët E, Blann AD. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *The Lancet*. 1995 Jan 21;345(8943):152–5.
 12. O'Donnell J, Laffan M. Elevated plasma Factor VIII levels - A novel risk factor for venous thromboembolism [Internet]. Vol. 47, *Clinical Laboratory*. 2001 [cited 2023 Aug 1]. p. 1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11214218/>

13. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2023 Aug 1];157(6):653–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22530883/>
14. Lowe G, Wu O, van Hylckama Vlieg A, Folsom A, Rosendaal F, Woodward M. Plasma levels of coagulation factors VIII and IX and risk of venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2023 Sep;229:31–9.
15. Hansen ES, Edvardsen MS, Aukrust P, Ueland T, Hansen JB, Brækkan SK, et al. Combined effect of high factor VIII levels and high mean platelet volume on the risk of future incident venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2023 Jun [cited 2023 Aug 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37393000/>
16. Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood* [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2023 Jan 11];104(12):3631–4. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/104/12/3631/89062/A-shortened-activated-partial-thromboplastin-time>
17. Legnani C, Mattarozzi S, Cini M, Cosmi B, Favaretto E, Palareti G. Abnormally short activated partial thromboplastin time values are associated with increased risk of recurrence of venous thromboembolism after oral anticoagulation withdrawal. *Br J Haematol* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2023 Jul 29];134(2):227–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2006.06130.x>
18. Guirguis NG, Eicher C, Hock L, Lynch J, Graham VD, Rajagopalan PR, et al. Thromboembolic Risk Factors in Patients Undergoing Kidney Transplant: Implication of Abnormally Short Activated Partial Thromboplastin Time. *Ann Clin Lab Sci* [Internet]. 2003 [cited 2023 Jul 29];33(4):396–400. Available from: <http://www.annclinlabsci.org/content/33/4/396.long>
19. Senthil M, Chaudhary P, Smith DD, Ventura PE, Frankel PH, Pullarkat V, et al. A shortened activated partial thromboplastin time predicts the risk of catheter-associated venous thrombosis in cancer patients. *Thromb Res* [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 12];134(1):165–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24830901/>
20. Ten Boekel E, De Kieviet W, Bartels PCM. Subjects with a shortened activated partial thromboplastin time show increased in-hospital mortality associated with elevated D-dimer, C-reactive protein and glucose levels. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2003 [cited 2023 Jul 29];63(6):441–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14594325/>
21. Ali A, Mohan P, Kareem H, Muhammed MK. Elevated Factor VIII Levels and Shortened APTT in Recurrent Abortions. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Jul 29];10(1):EC04. Available from: </pmc/articles/PMC4740597/>
22. Sapkota B, Shrestha SK, Poudel S. Association of activated partial thromboplastin time and fibrinogen level in patients with type II diabetes mellitus. 2013 [cited 2023 Aug 6]; Available from: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/6/485>
23. Zhao Y, Zhang J, Zhang J, Wu J. Diabetes Mellitus Is Associated with Shortened Activated Partial Thromboplastin Time and Increased Fibrinogen Values Conclusions: Shorter APTT and increased fibrinogen levels might be useful hemostatic markers in patients with diabetes and in patients at high risk for diabetes. *PLoS One* [Internet]. [cited 2023 Aug 6];6(1):16470. Available from: <http://www.zjtcn.gov.cn/public/>
24. Sauls DL, Banini AE, Boyd LC, Hoffman M. Elevated prothrombin level and shortened clotting times in subjects with type 2 diabetes [Internet]. Vol. 5, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. *J Thromb Haemost*; 2007 [cited 2023 Aug 6]. p. 638–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17166250/>
25. Abdullah WZ, Moufak SK, Yusof Z, Mohamad MS, Kamarul IM. Shortened activated partial thromboplastin time, a hemostatic marker for hypercoagulable state during acute coronary event. *Transl Res* [Internet]. 2010 [cited 2023 Aug 12];155(6):315–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20478546/>
26. Sotoudeh Anvari M, Tavakoli M, Lotfi-Tokaldany M, Broumand M, Reza Hosseini O, Hakki-Kazzazi E, et al. Coronary Artery Disease Presentation and Its Association with Shortened Activated Partial

- Thromboplastin Time. *J Tehran Heart Cent* [Internet]. 2018 [cited 2023 Aug 12];13(1):1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29997663/>
27. Lin CH, Kuo YW, Kuo CY, Huang YC, Hsu CY, Hsu HL, et al. Shortened Activated Partial Thromboplastin Time Is Associated With Acute Ischemic Stroke, Stroke Severity, and Neurological Worsening. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Aug 12];24(10):2270–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26169548/>
 28. Neng Tsai T, Zhao Y, Hernaningsih Y, Ma H, Geng Q, Yin H, et al. High Perceived Stress May Shorten Activated Partial Thromboplastin Time and Lead to Worse Clinical Outcomes in Patients With Coronary Heart Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* | www.frontiersin.org [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 11];8:769857. Available from: www.frontiersin.org
 29. Lippi G, Franchini M, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC, et al. Hyperthyroidism is associated with shortened APTT and increased fibrinogen values in a general population of unselected outpatients. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2009 Sep 12 [cited 2023 Aug 13];28(3):362–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-008-0269-z>
 30. Shervinrad M, Tormey C, Siddon A. PT and aPTT Are Not Predictors of Thromboembolic Events. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2019 Sep 11 [cited 2023 Jul 29];152(Supplement_1):S36–S36. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ajcp/aqz112.068>
 31. Horowitz GL, Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline - Third Edition CLSI document C28-A3c. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. 61 p.
 32. Florin L, Oyaert M, Vandevenne M, Van den Bossche J, Vanden Driessche M, Claeys R, et al. Establishment of common reference intervals for hematology parameters in adults, measured in a multicenter study on the Sysmex XN-series analyzer. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jul 30];42(3):e110–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijlh.13151>

APPRAISAL

INLEIDING **7**

BETEKENIS VAN EEN GEMETEN APTT 7

MEETPRINCIPE VAN APTT 7

PRE-ANALYTISCHE AANDACHTSPUNTEN BIJ DE BEPALING VAN EEN APTT 8

REVIEW VAN DE LITERATUUR BETREFFENDE EEN VERKORTE APTT **9**

ACHTERGROND 9

HET GEBRUIKTE APTT-REAGENS 9

OORZAKEN EN KLINISCHE RELEVANTIE VAN EEN VERKORTE APTT 9

DOEL VAN DE STUDIE **15**

MATERIALEN EN METHODEN **15**

1) STUDIE VAN DE REFERENTIEWAARDEN VAN DE APTT 15

2) STUDIE VAN DE PREVALENTIE VAN EEN VERKORTE APTT 15

3) STUDIE VAN DE OORZAKEN VAN EEN VERKORTE APTT 15

A) BEPALING VAN DE STOLLINGSFACTOREN 15

B) KLINIEK VAN PATIËNTEN MET EEN VERKORTE APTT 15

RESULTATEN **16**

1) STUDIE VAN DE REFERENTIEWAARDEN VAN DE APTT 16

2) STUDIE VAN DE PREVALENTIE VAN EEN VERKORTE APTT 16

3) STUDIE VAN DE OORZAKEN VAN EEN VERKORTE APTT 17

A) BEPALING VAN DE STOLLINGSFACTOREN 17

B) KLINIEK VAN PATIËNTEN MET EEN VERKORTE APTT 19

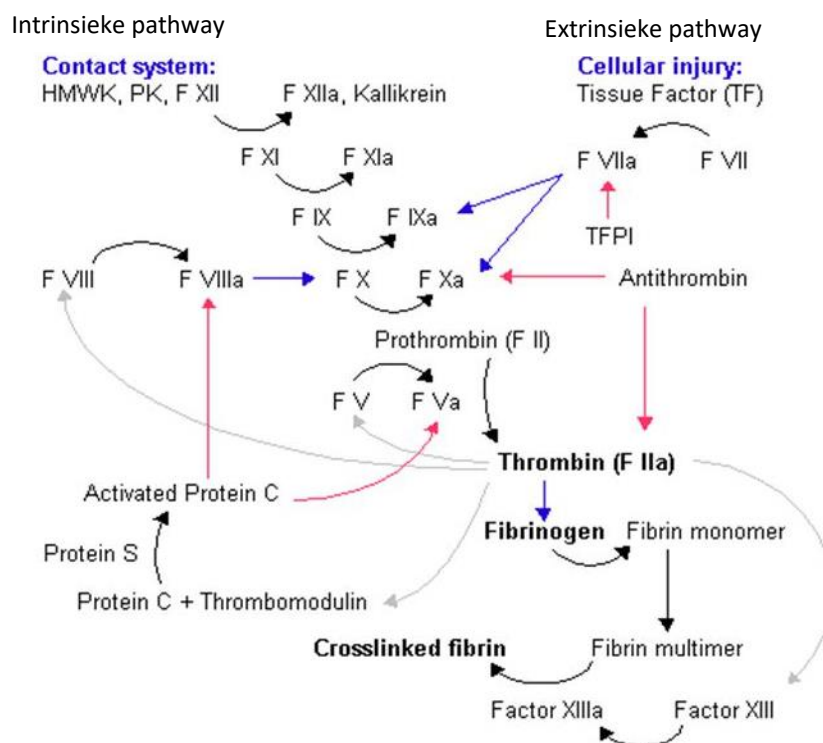
DISCUSSIE **23**

CONCLUSIE **25**

Inleiding

Betekenis van een gemeten aPTT

Screeningsonderzoek voor het functioneren van de stollingscascade gebeurt traditioneel door het uitvoeren van twee eerstelijns stollingstesten: de prothrombinetijd (PT) en de geactiveerde partiële thromboplastine tijd (aPTT). De PT weerspiegelt factordeficiënties van de extrinsieke pathway (d.i. tissue factor en factor VII). De aPTT weerspiegelt factordeficiënties van de intrinsieke pathway (d.i. factor VIII, IX, XI en XII), de aanwezigheid van inhibitoren zoals lupus anticoagulans en wordt gebruikt voor het monitoren van het effect van therapie met (ongefractioneerde) heparine (I). Daarnaast zijn ook de andere anticoagulerende medicatie (coumarines en DOAC), contaminatie door heparine bij afname, een verhoogde hematocriet (>0,55), leverlijden, diffuse intravasale stolling (DIC) en massieve transfusie van erythrocytenconcentraten oorzaken van een verlengde aPTT. Beide stollingstesten kunnen ook verstoord raken door afwijkingen in de gemeenschappelijke pathway (d.i. factor II, V en X). De stollingscascade wordt hieronder weergegeven in figuur 1.

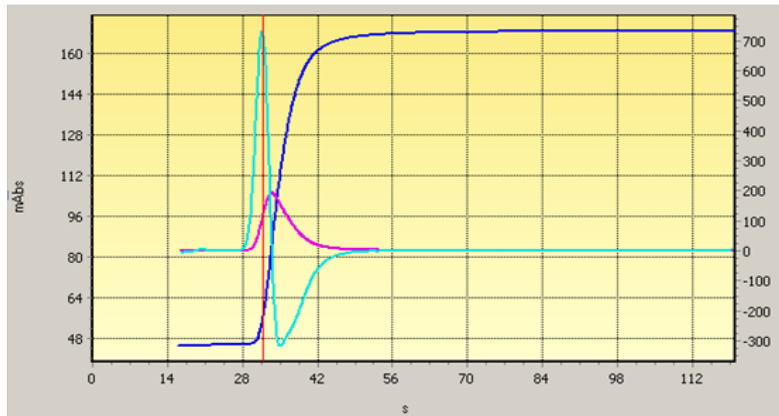


Figuur 1: De stollingscascade.

Meetprincipe van aPTT

In het klinisch laboratorium van AZ Sint-Jan (Brugge) wordt de aPTT bepaald aan de hand van het ACL TOP 750 en 970 toestel (Werfen). De ACL TOP maakt gebruik van een chronometrische optische methode voor de bepaling van de aPTT. Aan citraatplasma van de patiënt wordt contactactivator (d.i. een negatief geladen oppervlak, in dit geval silica) en fosfolipidensubstituut (d.i. cefaline) toegevoegd. Na een korte incubatieperiode op 37°C wordt calcium (ovv calciumchloride) toegevoegd waarna de intrinsieke stollingscascade wordt geactiveerd. De tijd tussen het toevoegen van het reagens en de vorming van de eerste fibrinedraden wordt gemeten. Het tijdstip waarop het stolsel zich begint te vormen wordt bepaald door het meten van de absorptie die toeneemt door toename van de troebelheid bij de vorming van fibrinedraden. Het toestel genereert hierbij een stollingscurve met in de x-as de tijd in seconden en in de y-as de absorptie. De aPTT wordt door de firma Werfen gedefinieerd als de piek van de tweede afgeleide van deze stollingscurve. Onderstaande figuur toont deze

stollingscurve waarbij de groene lijn de tweede afgeleide weergeeft die een aPTT van ongeveer 30 seconden aangeeft.



Figuur 2: Voorbeeld van een stollingscurve met in de x-as de tijd (seconden) en in de y-as de absorbantie. De aPTT wordt weergegeven als de piek van de tweede afgeleide (groene lijn).

Pre-analytische aandachtspunten bij de bepaling van een aPTT

Er moet een citraattube worden afgenomen die voldoende (>90%) gevuld is (tot aan de aangegeven streep op de tube), zodat de verhouding citraat en bloed van 1:9 gerespecteerd wordt. De tube moet direct na afname goed opgemengd worden. Het staal wordt op kamertemperatuur naar het labo getransporteerd waarbij het staal bij voorkeur binnen vier uur na afname wordt gecentrifugeerd. Lipemische, icterische en hemolytische stalen kunnen onbetrouwbare resultaten geven bij het optisch aflezen van de stollingstijd waardoor er in zo een gevallen vaak geen aPTT wordt gerapporteerd. De ACL TOP kan zelf aangeven dat een staal lipemisch, icterisch of hemolytisch is en zal hiervoor vlaggen. Een ander belangrijk aspect is de afname zelf. Een moeilijke bloedafname kan er namelijk voor zorgen dat de stollingscascade reeds deels geactiveerd geraakt met de vorming van een klein klontertje in het staal en bijgevolg een verkorte aPTT. In AZ Sint-Jan Brugge worden stalen met een aPTT korter dan 23 seconden gecontroleerd op een klontertje door de medisch laboratorium technoloog (MLT). Wanneer er effectief een klontertje in het staal zit, wordt er geen aPTT gerapporteerd maar wordt in de plaats daarvan een opmerking geschreven "Geen resultaat. Niet uitgevoerd, geklonterd staal". Dit is nodig aangezien er op deze manier af en toe een klontertje gedetecteerd wordt, wat ook invloed heeft op de andere stollingsparameters zoals de PT en INR.

Review van de literatuur betreffende een verkorte aPTT

Achtergrond

Veneuze trombo-embolie (VTE) omvat diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE) en wordt gezien als een urgentie die een fatale afloop kan hebben. Deze trombotische aandoeningen zijn één van de meest voorkomende oorzaken van morbiditeit en mortaliteit in de westerse wereld (incidentie van 1 op 1000 individuen). De pathofysiologie van verhoogde stollingsneiging of hypercoagulabiliteit is multifactorieel en complex. Verschillende verworven (cfr. triade van Virchow d.i. stase, beschadiging van de vaatwand en andere bloedsamenstelling) en aangeboren aandoeningen (oa. Factor V Leiden, antitrombine of proteïne C deficiëntie) kunnen betrokken zijn in de pathogenese van veneuze trombose (2). D-dimeren is de meest gebruikte screeningstest voor de diagnose van VTE. Deze test is echter weinig specifiek en kan ook verhoogd zijn in vele andere gevallen zoals inflammatie, infectie, zwangerschap... Het nut van deze test bij patiënten met chronische inflammatoire aandoeningen is dus beperkt (3).

Bij de interpretatie van de aPTT stollingstest wordt er hoofdzakelijk gefocust op abnormale verlengingen en de mogelijke associatie met de eerder vermelde afwijkingen van de intrinsieke pathway. Daartegenover, verkorte aPTT's worden tot op heden niet als klinisch relevant beschouwd en voornamelijk toegeschreven aan pre-analytische problemen zoals een bemoeilijkte bloedafname. Verkorte aPTT's komen op basis van literatuurgegevens in een relatief hoge frequentie voor in het klinisch diagnostisch laboratorium: 6-9% van de routine aPTT's tot zelfs 15% afhankelijk van de gevoeligheid van het reagens (1). Er zijn verschillende studies gepubliceerd die beweren dat een verkorte aPTT toch klinisch relevant zou zijn en kan wijzen op verschillende onderliggende aandoeningen. Deze studies worden hieronder meer in detail besproken.

Het gebruikte aPTT-reagens

Het reagens dat gebruikt wordt voor de bepaling van de aPTT op het ACL TOP toestel is het HemosIL SynthASil reagens van de firma Werfen. Het reagens bevat colloïdaal silica als contactactivator. Er kunnen verschillen zijn tussen commerciële reagentia in de gevoeligheid voor het detecteren van een verkorte aPTT. Ten Boekel et al. vergeleek vier aPTT reagentia (Actin-FS van Siemens, APTT-SP van Werfen, Automated-APTT van BioMérieux en Platelin-LS van BioMérieux). Actin-FS reagens bleek meer gevoelig te zijn in het detecteren van verkorte aPTT's dan de andere drie reagentia die een vergelijkbare gevoeligheid vertoonden (2). Gegevens over de gevoeligheid van het HemosIL SynthASil reagens zijn niet beschikbaar.

Werfen vermeldt in de bijsluiter van het aPTT reagens een referentie-interval van 25,1-36,5s. Dit is echter op één specifiek lotreagens bepaald en is dus lottspecifiek. Ze vermelden in hun bijsluiter dat door de verschillende variabelen stollingstijden kunnen variëren en dat ieder laboratorium voor zich een referentie-interval zou moeten bepalen (4).

Oorzaken en klinische relevantie van een verkorte aPTT

De vraag is nu welke in-vitro en vooral in-vivo effecten een verkorte aPTT kunnen veroorzaken en of deze eventuele in-vivo veranderingen klinisch relevante gevolgen kunnen hebben.

Lippi et al. bespreekt de oorzaken en aanpak van een verkorte aPTT (1). Een pre-analytisch probleem (bv. moeilijke bloedafname, verlengde veneuze stase, incorrecte bloed op anticoagulans ratio, in-vitro hemolyse, te veel tijd tussen afname en centrifugeren...) is een reeds lang gekende belangrijke oorzaak van een verkorte aPTT. Een moeilijke bloedafname kan resulteren in cellulaire schade en het vrijkomen van weefselproducten die in-vitro activering van de stolling veroorzaken. Daarnaast beschreef deze review een reeks andere condities die gepaard kunnen gaan met een verkorte aPTT, na uitsluiten van de pre-analytische problemen door de verkorte aPTT te bevestigen op opeenvolgende stalen. VTE en verhoogd risico hierop, myocardinfarct, hyperthyroidie, diabetes mellitus, kanker en zwangerschap werden zo geïdentificeerd. Als aanpak raden zij het gebruik van een relevante beknopte rapportcommentaar aan bij patiënten met een herhaaldelijk verkorte aPTT, met als doel dat er hierdoor naar een mogelijke onderliggende oorzaak wordt gezocht.

Andere studies geven aan dat een verhoogde FVIII-waarde vaak de oorzaak is van een verkorting van de aPTT. Een studie in 2014 toonde aan dat een verhoogde FVIII-concentratie de aPTT verkort onder therapeutische

doseringen van ongefractioneerde heparine (UFH), en dat de aPTT dus het antistollingseffect van UFH onderschat bij zwangere vrouwen, voornamelijk als gevolg van de verhoogde FVIII-concentratie tijdens de zwangerschap (5). In een studie van Ten Boekel et al. werden CRP-waarden bepaald bij patiënten met korte en normale aPTT's. Er werd geen verband gevonden tussen de CRP en aPTT waarden. FVIII-waarden waren wel significant hoger bij stalen met een verkorte aPTT in vergelijking met een normale aPTT (6). Nog een andere studie heeft 113 stalen met een verkorte aPTT vergeleken met een gelijkaardig aantal controlestalen met een normale aPTT. Ze vonden een significant verschil in verschillende stollingsparameters waaronder de PT, FV, FVIII, FXI, FXII, von Willebrand factor (vWF) antigenen en activiteit. vWF en FVIII waren sterk gecorreleerd. Zij besloten dat het percentage van de door het laboratorium gedefinieerde verkorte aPTT's die te wijten zijn aan een in-vivo fenomeen 20% (of meer) is (7).

Tijdens de COVID-pandemie verworven ernstig zieke COVID-patiënten vaak een hypercoagulabiliteit status wat ertoe leidde dat de VTE-incidentie in COVID-19 heel hoog lag. In deze context hebben studies gerapporteerd dat de aPTT soms verkort was, mogelijk als gevolg van een verhoogde FVIII en fibrinogeen in de acute fase (8). Verworven oorzaken van een verhoogd FVIII zijn onder andere hogere glucose spiegels (diabetes mellitus), insuline, hogere leeftijd, beweging, stress, adrenaline, chirurgie, chronische inflammatie, maligniteit, leverziekte, hyperthyroïdie, intravasculaire hemolyse, glucocorticoïden, nierziekte en zwangerschap (2,9). vWF en bloedgroep zijn ook belangrijke determinanten van de FVIII-spiegel in plasma. Bloedgroep niet-O is geassocieerd met hogere vWF- en FVIII-spiegels dan bloedgroep O.

Tabel 1: Overzicht van de artikels met beschrijvingen van mogelijke oorzaken van een verkorte aPTT.

Referentie	Studie design	Prosp./retrop.	n (#)	Doel & methode	Mogelijke oorzaken en/of associaties van verkorte aPTT
Lippi et al. (2010)	Review	/	/	Review van de literatuur	<ul style="list-style-type: none"> - Pre-analytische oorzaak: <ul style="list-style-type: none"> Incorrecte afname (bemoelijkte bloedafname, verlengde veneuze stase, incorrecte bloed:anticoagulant ratio, in-vitro hemolyse), incorrecte behandeling (incorrect of overdreven opmenging) of incorrecte bewaring (te veel tijd tussen afname en centrifugatie) - VTE en verhoogd risico hierop - Kanker - Myocardinfarct - Diabetes mellitus - Zwangerschap - Hyperthyroïdie <p>Verscheidene studies hebben toenames van stollingsfactoren, oa. FVIII, FIX en FXI, aangetoond. Verkorting van de aPTT in zwangeren kan ook deels verklaard worden door toename van FVIII. Anderzijds, kan het trombotisch risico geassocieerd met verkorte aPTT niet volledig verklaard worden door een verhoging van deze stollingsfactoren. Anderen, zoals vWF of procoagulerende fosfolipiden (cfr. Mina et al.) kunnen bijkomend bijdragen aan het trombotische risico dat op zijn beurt kan worden gezien als een samenstelling van meerdere individuele additionele potentiële risico's.</p>
Mitsuguro et al. (2015)	Onderzoeksartikel	/	/	Evaluëren van de in-vitro effecten van toegenomen concentraties fibrinogeen, FVII, FVIII en FIX op de resultaten van de aPTT en anti-Xa activiteit in plasma stalen met variabele therapeutische concentraties van ongefractioneerde heparine (UFH).	In aanwezigheid van UFH werd de aPTT verkort door verhoogde concentraties fibrinogeen, FVII of FVIII en dit effect was (veel) sterker wanneer de FVIII concentratie toenam. Anti-Xa activiteit werd niet beïnvloed door verhoogde concentraties van stollingsfactoren. De aPTT onderschat het anticoagulerende effect van UFH in zwangere vrouwen (en patiënten met toegenomen concentraties stollingsfactoren), voornamelijk door de verhoging van FVIII .
Ten Boekel et al. (2002)	Onderzoeksartikel	/	/ (geen toegang tot volledige versie van artikel)	Bepaling CRP, FVIII en thrombine-antithrombine complex (TAT) bij patiënten met verkorte en normale aPTT's.	Geen verband gevonden tussen aPTT en CRP waarden (wat er op kan wijzen dat een acute fase reactie geen belangrijke determinant is van een verkorte aPTT). FVIII, D-dimeren, TAT waren significant hoger bij verkorte vs normale aPTT. De prevalentie van FV Leiden en protrombine-genmutatie was niet significant verschillend tussen de groep met verkorte aPTT's en de controle groep. FVIII activiteit speelt mogelijk een pathogenetische rol in het toegenomen trombose risico dat geassocieerd is met een abnormal verkorte aPTT.
Mina et al. (2010)	Onderzoeksartikel	Prospectief	113 stalen met (soms herhaaldelijk) verkorte aPTT's (<24s) (op opeenvolgende dagen) vergeleken met evenveel leeftijd- en geslacht-gematchte normale aPTT stalen	Stollingsfactoren van de aPTT pathway, vWF activiteit en level en procoagulerende fosfolipiden werden bepaald in stalen met verkorte aPTT en vergeleken met stalen met normale aPTT. Dit is de eerste studie die het effect van vWF level, vWF activiteit en de procoagulerende fosfolipiden nagaat.	<p>Prothrombine tijd (PT) was significant korter en FV, FVIII, FXI, FXII, vWF level en activiteit en procoagulerende fosfolipiden waren significant hoger bij de verkorte aPTT stalen. Er was een significant negatieve associatie met fibrinogeen, en ondanks verhoogd, was er geen significante associatie voor FXI. Er was een sterke correlatie tussen FVIII en vWF. Een vergelijking van de 'herhaaldelijk verkorte aPTT groep' en de overige 'verkorte aPTT groep' toonde geen significante verschillen behalve voor FIX, vWF level en activiteit.</p> <p>Een verkorte aPTT weerspiegelt een meer complex hypercoagulerend milieu dan tot nu gedacht dat mogelijk bijdraagt aan een trombotisch risico. Deze bevindingen zouden kunnen verklaren waarom een verkorte aPTT nog steeds een trombotisch risico weergeeft onafhankelijk van gekende variabelen zoals FVIII.</p> <p>20% of meer van de routine verkorte aPTT's lijken een in-vivo fenomeen te zijn.</p>
Devreese KMJ. (2021)	Review	/	/	Review van de literatuur; Laboratorium bevindingen van de stollingsparameters gerelateerd aan COVID-19 onderzoeken met als doel de frequent beschreven verstoorde stollingsparameters te bespreken.	Voor monitoring van heparine anticoagulantia therapie wordt de anti-Xa assay aanbevolen, omdat de ernstige acute fase reactie in COVID-19 (hoog fibrinogeen en hoge FVIII) de aPTT verkort.

Als een verhoogde FVIII-waarde een belangrijke oorzaak is van een verkorting van de aPTT, is een verhoogde FVIII-waarde dan geassocieerd met een verhoogd risico op trombose? Er zijn heel wat studies die aantonen dat een verhoogde FVIII een risicofactor is voor trombose (9–15). Een studie gepubliceerd in The New England Journal of Medicine evalueerde het risico op recidief van een trombose na een eerste episode van spontane VTE (10). Ze onderzochten 360 patiënten gedurende een gemiddelde follow-up periode van 30 maanden na het stoppen van orale anticoagulantia. Patiënten met recidiverende VTE, een aangeboren deficiëntie van een natuurlijk anticoagulans, lupus anticoagulans, hyperhomocysteinemie, kanker, recente chirurgie of trauma, of een behoefte aan langdurige behandeling met anticoagulantia of die zwanger waren, werden geëxcludeerd. Van de patiënten met een FVIII waarde boven het 90e percentiel van de waarden in de onderzoekspopulatie (234 IU/dL), was de kans op een recidief na twee jaar 37%, vergeleken met een waarschijnlijkheid van 5% bij patiënten met lagere FVIII waarden ($P < 0,001$). Zij zijn van mening dat het meten van FVIII tijdens routinescreening van trombofilie hiermee kan gerechtvaardigd worden. Een andere retrospectieve studie gepubliceerd in The Lancet kwam tot de conclusie dat hoge FVIII-concentraties ook een duidelijke verhoging van het risico op primaire trombose betekenen, vergelijkbaar met de risico's van deficiënties van de stollingsremmende eiwitten en resistentie tegen geactiveerd proteïne C (11). Een systematische review en meta-analyse die dit jaar (2023) werd gepubliceerd, bevestigt ook dat FVIII-waarden boven het 90e percentiel zorgen voor een drie keer zo hoog risico op VTE in vergelijking met waarden daaronder, een bijna twee keer zo hoog risico voor FIX-waarden, en een bijna vijf keer zo hoog risico voor zowel verhoogde FVIII- als FIX-waarden (14). Tot slot, een case-control studie zopas gepubliceerd in de Journal of Thrombosis and Haemostasis stelt ook heel duidelijk dat verhoogde FVIII waarden geassocieerd zijn met een verhoogd risico op zowel uitgelokte als niet-uitgelokte VTE (15).

Tabel 2: Overzicht van de artikels die FVIII beschrijven als een risicofactor voor trombose.

Referentie (jaar)	Studie design	Prosp./retrosp.	n (#)	Doel & methode (primaire / recidief trombose)	Conclusie
Kyrie PA et al. (2000)	Cohort studie	Prospectief	360 patiënten	Opvolging gedurende een gemiddelde follow-up periode van 30m na een eerste VTE en stopzetting van orale anticoagulantia. Excluseria: patiënten met recurrenente of secundaire VTE, congenitale deficiëntie van een anticoagulans, lupus anticoagulans, hyperhomocysteinemie, kanker, zwangerschap, of nood aan langdurige therapie met anticoagulantia. Het effect van hoge FVIII op het risico op recidief VTE werd nagegaan. FVIII werd gemeten 3w na stop therapie (gem. 6m na de initiële VTE).	Recidief VTE gebeurde in 38/360. Deze patiënten hadden hogere gem. FVIII dan deze zonder recidief (182vs157IU/dL). Bij patiënten met FVIII >90e percentiel van de waarden van de studiepopulatie was de RR voor recidief 6,7 (95% CI: 3,0-14,8) na correctie voor leeftijd, geslacht, aanwezigheid van FV Leiden of prothrombine-genmutatie en de duur van orale anticoagulantia therapie. Er was geen verband tussen FVIII en CRP. Zowel FV Leiden als prothrombine-genmutatie zorgden <u>niet</u> voor een <u>recidief risico</u> , dat hoger was dan in patiënten zonder een genetische defect (en werden daarom niet geëxcludeerd in deze studie).
Koster et al. (1995)	Case-control studie	Retrospectief	301 patiënten (<70j), 301 controles	Patiënten met een primaire episode van VTE en zonder onderliggende maligne aandoening. De mediane tijd tussen het optreden van de VTE en staalafname was 18m.	In multivariate analyse was FVIII een risicofactor voor trombose (vWF en niet-O bloedgroep niet): FVIII >150 IU/dL gaf een OR van 4,8 . 25% van de trombose patiënten had een FVIII >150IU/dL; Er lijkt een bijkomende variatie te zijn in FVIII die niet kan verklaard worden door de vWF concentratie of de bloedgroep, maar ongekende (genetische) determinanten van FVIII weerspiegelt.
Lowe et al. (2023)	Systematische review en meta-analyse	/	15 studies (5327 gevallen) voor FVIII en 7 studies (3498 gevallen) voor FIX.	/	OR voor VTE boven vs onder het 90e percentiel was 3,00 voor FVIII en 1,77 voor FIX en 4,56 voor zowel FVIII en FIX. Er is een toename van het VTE risico met toename van de levels in de populatie verdeling van FVIII en FIX.
Hansen et al. (2023)	Case-control studie	Prospectief	365 VTE cases, 710 controles	Patiënten werden gevolgd van de dag van inclusie tot een VTE incident (= primaire VTE). VTE werd gedefinieerd als uitgelokt (trauma, chirurgie, stroke, AMI, acute infectie <8w voor het incident, kanker immobilisatie, of lange-afstandsreis) of niet-uitgelokt. Stalen werden genomen bij cohort inclusie. FVIII werd bepaald met een ELISA.	VTE risico nam lineair toe met FVIII tertielen (<85%, 85-108%, >108%). Patiënten met FVIII >108% hadden OR 2,1 voor VTE. FVIII levels waren sterker geassocieerd met het risico op DVT dan het risico op longembol.

Kunnen we deze bevindingen doortrekken naar een verkorte aPTT die vaak het gevolg is van een verhoogde FVIII? Vele studies leveren evidentie dat een verkorte aPTT kan overwogen worden als een risicofactor voor hypercoagulabiliteit. Tripodi et al. voerde retrospectief een case-controlstudie uit bij 605 patiënten die werden verwezen voor trombofilieonderzoek na gedocumenteerde VTE en bij 1290 controles. Bij patiënten met een aPTT ratio kleiner dan het vijfde percentiel van de verdeling bij de controles was de odds ratio (OR) voor primaire VTE 2.4 (95% confidence interval (CI): 1,7-3,6). Opmerkelijk is dat deze associatie onafhankelijk was van

erfelijke trombofilie afwijkingen en slechts deels afhankelijk van FVIII. Ze geven aan dat deze eenvoudige test moet overwogen worden in de risico-inschatting op VTE (16).

Een gelijkaardige bevinding werd gevonden bij Legnani et al. die het verband tussen de aPTT en recidief van een VTE na stopzetting van anticoagulantia bij 628 patiënten met een niet-uitgelokte VTE prospectief onderzochten. Drie tot vier weken na stop van de anticoagulantia werd de aPTT bepaald. Het recidief risico was twee keer hoger bij patiënten met een aPTT ratio $<0,90$ vs degenen met een normale aPTT (relatief risico RR = 2.38) en dit was onafhankelijk van de aanwezigheid van erfelijke trombofilie afwijkingen (17).

Guirguis et al. beoordeelden retrospectief de relatie tussen de aPTT en de incidentie van trombo-embolische events, erfelijke en verworven trombofilie afwijkingen bij patiënten die een niertransplantatie ondergaan. Ze toonden aan dat de patiënten met een korte aPTT een OR = 2.15 (95% CI: 1.27-3.64) hadden voor trombo-embolische events (18).

Hypercoagulabiliteit door verhoogde waarden van stollingsfactoren als gevolg van de ontstekingsreactie van de gastheer op kanker draagt bij aan een verhoogd risico op VTE bij kankerpatiënten. Centraal veneuze katheters (CVC's) verhogen dit risico nog verder. Een retrospectieve studie gepubliceerd in 2014 vond dat kankerpatiënten die een katheterplaatsing hadden ondergaan en CVC-geassocieerde VTE ontwikkelden een significant kortere aPTT [25,6s (95% CI 23,2-27,9) vs. 28,1s (95% CI 26,9-29,3), $p = 0,001$] hebben dan degenen die geen VTE ontwikkelen en besluiten dat de aPTT nuttig zou kunnen zijn als voorspeller van het risico op CVC-geassocieerde VTE bij kankerpatiënten (19).

Een andere retrospectieve studie bekeek of de aPTT een meerwaarde kan zijn in de diagnose van VTE bij patiënten met connective tissue disease (CTD). Patiënten met CTD hebben een verhoogd risico op VTE. Verhoogde D-dimeren op zich kunnen echter ook wijzen op CTD ziekte activiteit. Zij vonden dat de frequentie van trombose en VTE bij CTD patiënten met een verkorte aPTT significant hoger was in vergelijking met CTD patiënten zonder verkorte aPTT. De combinatie van een verkorte aPTT met verhoogde D-dimeren verbeterde de specificiteit en positief predictieve waarde voor diagnose van VTE bij CTD patiënten (3).

Ten Boekel et al. beoordeelden prospectief de mortaliteit in een ziekenhuis bij patiënten met een verkorte aPTT, evenals de effecten van D-dimeren, C-reactief proteïne (CRP) en glucose. Een verkorte aPTT bij opname was geassocieerd met een verhoogd risico op in-hospitaal mortaliteit (OR = 2.6, 95% CI: 2.1-3.5). Niet-overlevenden met een korte aPTT hadden ook significant hogere waarden van D-dimeren, CRP en glucose vergeleken met overlevenden (20).

Tabel 3: Overzicht van de artikels die een verband aantonen tussen verkorte aPTT en het risico op VTE en de in-hospitaal mortaliteit.

Referentie (jaar)	Studie design	Prosp./retrospectief	n (#)	Doel & methode (primair / recidief trombose)	Conclusie
Tripodi et al. (2004)	Case-control	Retrospectief	605 cases, 1290 controles	Patiënten verwezen voor trombofilie testen na gedocumenteerde primaire VTE. Risico op primaire trombose geassocieerd met verkorte aPTT werd nagegaan.	OR voor VTE 2,4 (95% CI: 1,7-3,6) bij patiënten met aPTT ratio <5de percentiel van de verdeling van de controles. De OR nam toe met dalende aPTT ratio. Deze associatie was onafhankelijk van aangeboren trombofilie en slechts deels afhankelijk van FVIII.
Legnani et al. (2006)	Cohort studie	Prospectief	628 patiënten werden gevolgd na stopzetting van anticoagulantia.	Evaluatie van het verband tussen de aPTT en het risico op recidief VTE na stopzetting van orale anticoagulantia bij patiënten met een eerder niet-uitgelokte VTE . 3-4w na stopzetting van de anticoagulantia kregen de patiënten een trombofilie screening aPTT bepaling.	Recidief rate van 17,5% vs 7,5% bij patiënten met aPTT waarden in de lagere (<=0,9) vs in de hogere (>1,05) kwartielen. Recidief risico was >2x hoger bij patiënten met een aPTT ratio <=0,90 vs deze in het referentie interval (RR: 2,38 (95% CI: 1,18-4,78)). Dit toegenomen risico verdween na correctie voor stollingsfactoren (VIII, IX, XI; RR 1,74), maar niet na correctie voor leeftijd, geslacht en D-dimeer level en was onafhankelijk van de aanwezigheid van aangeboren trombofilie afwijkingen.
Guirguis et al. (2003)	Case-control	Retrospectief	436 transplantpatiënten (241 cases met trombo-embolische ziekten, coagulatie stoornis of cardiovasculaire ziekte en 195 controles)	Onderzoeken van het verband tussen verkorte aPTT en de incidentie van trombo-embolische events, aangeboren en verworven coagulatie stoornissen geassocieerd met een toegenomen risico op trombose of cardiovasculaire ziekten bij patiënten die een niertransplantatie ondergingen. Bij data collectie was de mediane tijd na transplantatie 24m.	De prevalentie van verkorte aPTT in de case en controle groep was 39% en 29%, resp. Verkorte aPTT resultaten pre- of posttransplantatie zorgen voor een verhoogd risico op trombo-embolische aandoeningen of cardiovasculaire ziekten. Verkorte aPTT is een indicator van toegenomen risico op trombo-embolische events in deze populatie.
Senthil et al. (2014)	Case-control	Retrospectief	Kankerpatiënten met een centraal veneuze katheter (CVC); 40 patiënten met een CVC-geassocieerde VTE. 157 controles.	Bepalen of een verkorte aPTT ratio een voorspeller is van CVC-geassocieerde VTE in kankerpatiënten.	Gemiddelde aPTT was significant korter bij patiënten met CVC-geassocieerde VTE vs de controles (25,6 vs 28,1s). Kankerpatiënten met CVC-geassocieerde VTE hebben een kortere aPTT en aPTT ratio dan zij die geen VTE ontwikkelen.
Habe et al. (2021)	Cohort studie	Retrospectief	535 connective tissue disease (CTD) patiënten	Retrospectief nakijken van de medische dossiers voor data over de aPTT, D-dimeren, trombotische events, laboratorium data, en systemische corticoiden therapie.	Trombotische events en VTE waren significant hoger bij patiënten met een verkorte aPTT (<26s) vs degene met normale aPTT. Combinatie van een verkorte aPTT en gestegen D-dimeren verbeterde de specificiteit en positief predictieve waarde voor diagnose van VTE in CTD patiënten.
Ten Boekel et al. (2003)	Experimentele studie	Prospectief	2808 patiënten met een aPTT <=30s bij opname werden gemonitord gedurende 10d om in-hospitaal mortaliteit te bepalen. Bijkomend werden 332 patiënten met aPTT <26s en 150 controles met een aPTT 28-38s getest.	Bepalen van de in-hospitaal mortaliteit bij patiënten met een verkorte aPTT. D-dimeren, CRP en glucose werden getest.	Een verkorte aPTT bij opname was geassocieerd met een toegenomen risico op in-hospitaal mortaliteit (OR 2,6; 95% CI: 2,1-3,5) . Niet-overlevenden met verkorte aPTT hadden significant hogere D-dimeren, CRP en glucose in vergelijking met overlevenden. Een associatie tussen verkorte aPTT en een toegenomen incidentie van AMI werd hier niet bevestigd.

Een verkorte aPTT wordt in de literatuur ook geassocieerd met enkele andere aandoeningen of condities dan VTE:

- Eén studie bespreekt het verband tussen een verkorte aPTT en bemoeilijkte zwangerschap. Vrouwen met een voorgeschiedenis van recurrent vroeg zwangerschapsverlies (ten minste drie zwangerschapsverliezen vóór 13 weken zwangerschap) werden geïncludeerd in de studie van Ali et al. Exclusiecriteria waren verhoogde CRP-waarden, positieve antifosfolipiden-antilichamen, endocriene, immunologische of anatomische oorzaak van miskraam. In totaal werden 68 gevallen en 68 controles met normale zwangerschap geïncludeerd in deze studie. Er was een significant verband tussen recurrent zwangerschapsverlies en verhoogde FVIII en verkorte aPTT (21).
- Een aantal andere studies toonden aan dat diabetici een relatief verkorte aPTT, verhoogde fibrinogeen en protrombine waarden hebben in vergelijking met niet-diabeet patiënten (22–24) (andere stollingsfactoren werden niet getest). Zij hypothetiseren dat deze testen nuttige markers voor de

hemostase kunnen zijn bij diabetische patiënten, vooral bij patiënten met een hoog risico op trombotische complicaties.

- Nog andere studies beoordelen het verband tussen verkorte aPTT en myocardinfarct of ischemische beroerte. In één studie waren 110 gevallen gediagnosticeerd als acuut coronaire hartsiekte (ACS), en 55 andere patiënten met stabiele coronaire hartsiekte. PT, aPTT, FVIII en geactiveerd proteïne C-resistentie (APC-R) bepalingen werden uitgevoerd bij alle proefpersonen. Er was een significant verschil tussen het FVIII-niveau en de aPTT-resultaten tussen de twee groepen. Er werd een negatieve relatie gevonden tussen de FVIII-spiegel en de aPTT uit lineaire regressieanalyse. Voor elke 1% stijging in de FVIII-spiegel werd de aPTT verlaagd met 0,013s. Geen van de patiënten met stabiele hartsiekte had een abnormaal korte aPTT. Ongeveer 68,4% van de gevallen met een positieve APC-R assay bleek een hoge FVIII-spiegel te hebben. Volgens deze studie is een verhoogde FVIII-waarde geassocieerd met een verworven APC-R status. Zij concludeerden dat de aPTT-test een potentiële hemostatische merker is voor een hypercoagulabiliteit status, ook in arteriële trombose (25). Een gelijkaardige cross-sectionele studie onderzocht 539 patiënten omwille van STEMI, non-STEMI, instabiele angina pectoris of stabiele angina pectoris. PT, INR en aPTT werden gemeten vóór angiografie en vergeleken tussen de groepen. Er werd geen verschil gevonden in de gemiddelde PT en INR tussen de groepen. De gemiddelde aPTT was significant lager bij de patiënten met STEMI en non-STEMI. De waarde van de aPTT bij patiënten die coronaire angiografie ondergaan, zou zo mogelijk de omvang en ernst van coronaire stenose kunnen voorspellen (26). Een andere studie toonde in een multivariate analyse waarin leeftijd, geslacht, hypertensie, diabetes mellitus en verkorte aPTT waren opgenomen dat een verkorte aPTT een onafhankelijke risicofactor voor ischemische beroerte, ernst van de beroerte en neurologische verslechtering na een acute beroerte (27). Nog een andere studie vond dat sterk ervaren stress (beoordeeld aan de hand van de 10-item Perceived Stress Scale, PSS-10) de aPTT kan verkorten en leiden tot slechtere klinische uitkomsten bij patiënten met coronaire hartsiekte. De negatieve invloed van sterk ervaren stress op de cardiovasculaire prognose zou gedeeltelijk verklaard kunnen worden door de activering van de intrinsieke stollingscascade (28).
- Nog een andere studie van Lippi et al. vond dat hyperthyroïde patiënten een verhoogde prevalentie van verkorte aPTT's (<25,5 s) en hogere waarden van fibrinogeen (>4,0 g/l) vertoonden dan patiënten met een normale schildklierfunctie (29).

Eén studie kon geen voorgeschiedenis van trombo-embolische events terugvinden in hun patiëntenpopulatie met verkorte PT en aPTT (30). Er werd hiermee slechts één studie gevonden waarin er werd geconcludeerd dat een verkorte aPTT niet geassocieerd is met een verhoogd risico op VTE. Een publication bias kan in deze context niet uitgesloten worden.

Er werden geen prospectieve studies of guidelines teruggevonden in de literatuur die erop wijzen dat het diagnostisch of therapeutisch beleid zou moeten aangepast worden aan de aPTT resultaten.

Doel van de studie

Aangezien er in de dagelijkse praktijk werd opgemerkt dat er vrij vaak een verkorte aPTT werd gemeten (beneden de ondergrens van de huidige referentiewaarden, nl. 25,1-36,5s), werd er voorgesteld om dit onderwerp verder te onderzoeken. Het doel van deze studie is dan ook het vaststellen van de prevalentie van een verkorte aPTT. Echter om dit te kunnen doen, werden eerst de referentiewaarden geverifieerd door het bepalen van de aPTT bij enkele gezonde vrijwilligers. Dit om uit te sluiten dat de aPTT waarden vals verkort zouden zijn omwille van te hoog ingestelde referentiewaarden. Tot slot, werden stalen van patiënten met een verkorte aPTT (en zonder aanwezigheid van een klonter) verzameld en werden verschillende stollingsfactoren bepaald en nagegaan of er een oorzaak is die de verkorte aPTT kan verklaren.

Materialen en methoden

1) Studie van de referentiewaarden van de aPTT

Aan gezonde medewerkers van het laboratorium werd gevraagd om bloed af te staan. Negen mannen en 43 vrouwen van 21-61 jaar werden geïncludeerd. Exclusiecriteria waren recente infectie, chronische ziekten (bv. diabetes mellitus), verhoogd CRP, antistollingsmedicatie en zwangerschap. Een citraattube werd afgenomen bij 52 gezonde vrijwilligers en de aPTT werd direct na afname en centrifugatie (8 min aan 1900g) bepaald met het ACL TOP 750 toestel. Bijkomend werd er ook een serumtube afgenomen voor de bepaling van de CRP. MedCalc werd gebruikt voor het uitvoeren van de berekeningen. Outliers werden gedetecteerd aan de hand van de Grubbs Double-Sided test en vervolgens geëxcludeerd. De D'Agostino-Pearson test werd gebruikt om na te gaan of de waarden normaal verdeeld zijn of niet. Vervolgens werd het referentie-interval met een 90% betrouwbaarheidsinterval bepaald met de robuuste methode (aanbevolen door CLSI indien het aantal stalen kleiner is dan 120) (31,32).

2) Studie van de prevalentie van een verkorte aPTT

Er werd een query getrokken van de gemeten aPTT's vanaf februari 2022 tot september 2023. Het aantal verkorte aPTT's (<25,0s) op het totaal gemeten aPTT's werd bepaald. Er werd per afdeling gekeken hoeveel van de afgenomen stalen een verkorte aPTT hadden.

3) Studie van de oorzaken van een verkorte aPTT

a) Bepaling van de stollingsfactoren

Citraatplasma van patiëntstalen uit de routine waarbij een (meestal herhaaldelijk) verkorte aPTT werd gemeten werden verzameld. Na controle op de aanwezigheid van een klonter werd er citraatplasma ingevroren bij -80°C. Invriezen gebeurde zo snel mogelijk na afname (< 4). In totaal werden 41 stalen verzameld.

Van deze 41 stalen werden de stollingsfactoren II, V, VII, VIII, IX, X, XI en XII bepaald met behulp van het ACL TOP 970 toestel aan de hand van een optische meting. Hierbij wordt er plasma van het patiëntestaal eerst 1/10 verdund en vervolgens gemengd met factor deficiënt plasma voor de factor die men wil bepalen in een 1:1 verhouding. Afhankelijk van de factor wordt de PT (FII, V, VII, X) of de aPTT (FVIII, IX, XI, XII) bepaald in seconden. Het % stollingsfactor wordt dan bepaald aan de hand van een kalibratiecurve. Statistiek van de correlatie tussen de parameters werd uitgevoerd met behulp van MedCalc Spearman's rank correlation.

b) Kliniek van patiënten met een verkorte aPTT

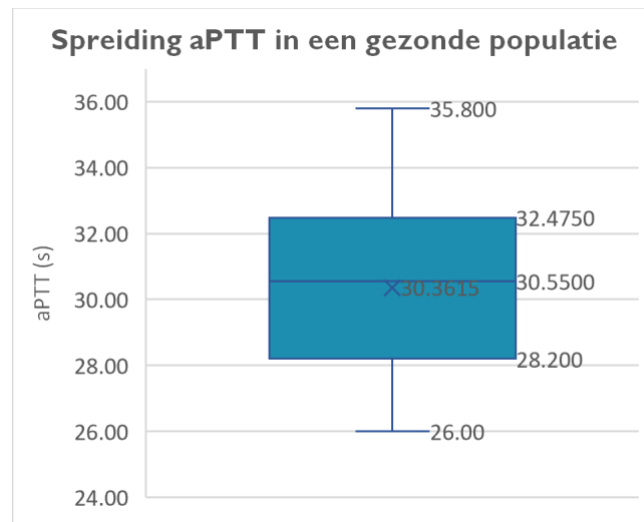
Er werd gekeken of er in de kliniek van de patiënten met een verkorte aPTT een oorzaak voor de verkorting kon gevonden worden op basis van de oorzaken die teruggevonden zijn in de literatuur. Hierbij werd er ook nagekeken of bij de patiënten in het verleden of bij opname de diagnose van een trombose (veneus of arterieel) werd gesteld.

Resultaten

1) Studie van de referentiewaarden van de aPTT

Op basis van de 52 stalen van gezonde vrijwilligers (leeftijdswaarde: 21-61 jaar) werd een referentie-interval bekomen van 25,4-35,3s met 90% betrouwbaarheidsinterval 24,4-26,3s en 34,4-36,1s respectievelijk.

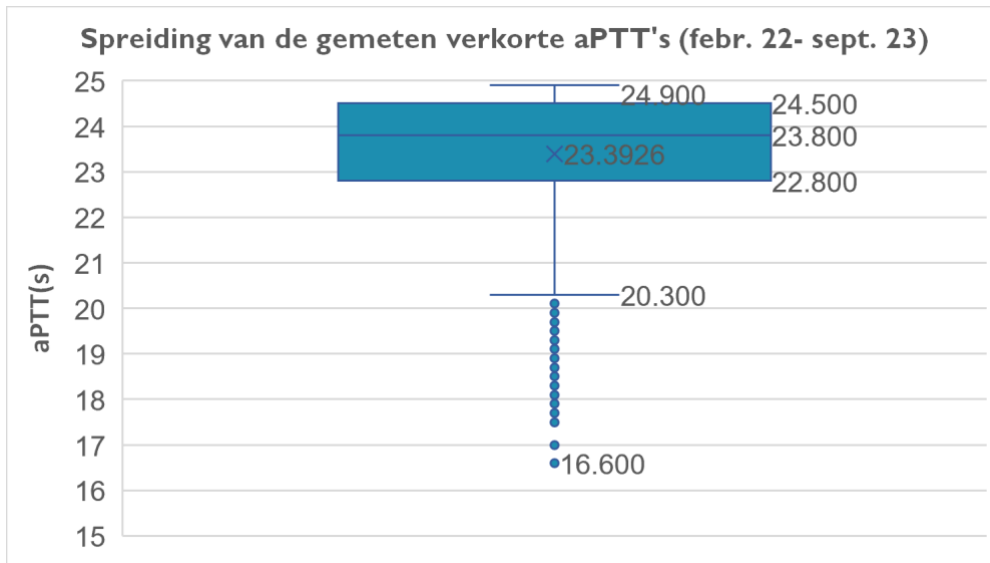
Dit is grotendeels in overeenstemming met de tot dan toe gebruikte referentiewaarden (25,1-36,5s). Relevant voor deze studie is dat de onderste waarde van het bekomen referentie-interval overeenstemt met de gebruikte referentiewaarden. De tot dan toe geobserveerde metingen van een verkorte aPTT zijn dus wel degelijk verkort. De resultaten van deze verificatie zijn terug te vinden in bijlage I.



Figuur 3: Spreiding van de gemeten aPTT's bij 52 gezonde vrijwilligers.

2) Studie van de prevalentie van een verkorte aPTT

Over een periode van 19 maanden werden er in totaal 81065 aPTT's gemeten voor interne aanvragen. Hiervan waren er 9043 bepalingen die verkort waren (<25,0s) en waarbij geen klonters visueel werd waargenomen. Dit resulteert in een prevalentie van een verkorte aPTT van 11,2% (9043/81065). Dit is in overeenstemming met wat er in de literatuur werd beschreven (d.i. 6-9%, met zelfs tot 15% afhankelijk van de gevoeligheid van het reagens). In onderstaande figuur (figuur 4) wordt de spreiding weergegeven van de gemeten verkorte aPTT's over deze periode, met een gemiddelde en mediaan van 23,4s en 23,8s respectievelijk en een laagst gemeten aPTT van 16,6s.



Figuur 4: Spreiding van de gemeten verkorte aPTT's over een periode van 19 maanden, weergegeven als Box-Whisker. De blauwe box geeft de interquartile range (IQR) aan tussen p25 en p75, het kruisje het gemiddelde.

Onderstaande tabel (tabel 4) toont het aantal aPTT bepalingen en het aantal verkorte aPTT bepalingen per afdeling in de periode februari 2022 – september 2023. Aan de hand hiervan werd het aandeel per afdeling in de verkorte aPTT bepalingen berekend. Deze is weergegeven in de laatste kolom. Het aandeel in verkorte aPTT bepalingen was in deze periode relatief het grootst bij stalen afkomstig van het verloskwartier, de materniteit, consultatie gynaecologie en hematologie.

Tabel 4: Top tien afdelingen met relatief het grootste aandeel in verkorte aPTT bepalingen.

Afdeling	Aantal aPTT's (% op totaal aantal aPTT's in ziekenhuis)	Aantal verkorte aPTT's (% op totaal aantal aPTT's per afdeling)
SJ-Interne I0 - neurologie (D10)	4460 (5,5)	49 (1,1)
SJ-Vooropname eenheid	7701 (9,5)	269 (3,5)
SJ-Spoedgevallen en Nachthospitaal Spoed	25012 (30,9)	2284 (9,1)
SJ-I4 gastro-entero-nefrologie en infectie	581 (0,7)	57 (9,8)
SJ-Consultatie medische oncologie en Dagziekenhuis oncologie I (DZ11)	1123 (1,4)	120 (10,7)
SJ-Chirurgie (C2, C5, C6, C9)	3866 (4,8)	459 (11,9)
SJ-Intensieve zorgen (I1, I2, I3)	22931 (28,3)	3785 (16,5)
SJ-Interne 7 - hematologie (D7) en Dagziekenhuis hematologie (DZ6)	4626 (5,7)	900 (19,5)
SJ-Consultatie gynaecologie	778 (1,0)	158 (20,3)
SJ-Verloskwartier (VK) en Materniteit (M1)	1214 (1,5)	316 (26,0)

3) Studie van de oorzaken van een verkorte aPTT

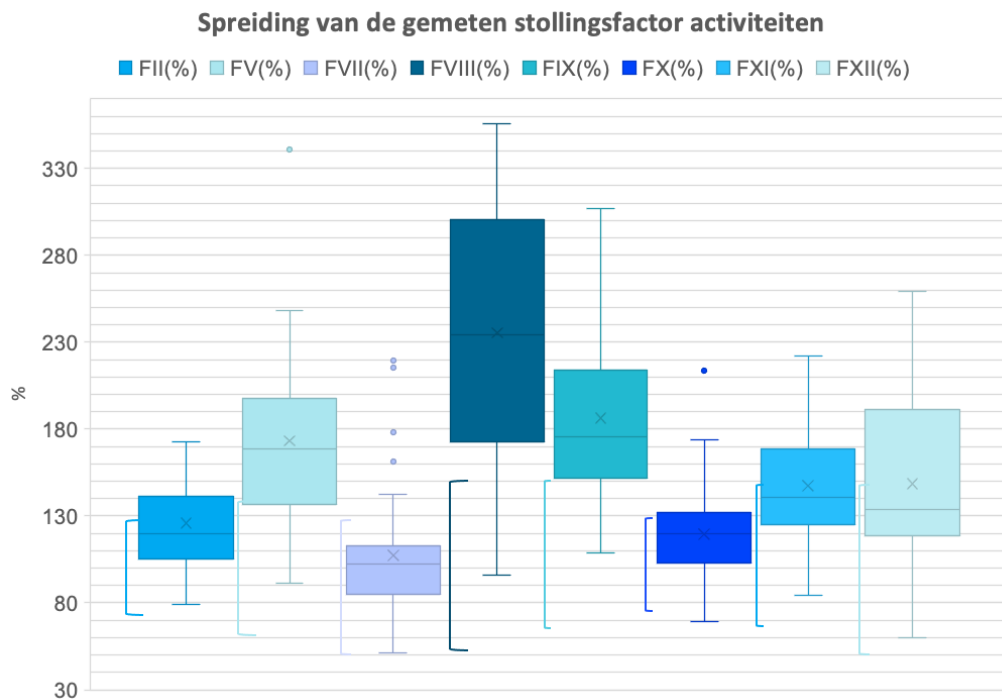
a) Bepaling van de stollingsfactoren

Op 41 stalen van 33 verschillende patiënten werden een aantal stollingsfactoren bepaald. De resultaten van de stollingsfactoren zijn weergegeven in bijlage 2. FII was verhoogd in 41,5% (17/41), FV in 70,7% (29/41), FVII in 19,5% (8/41), FVIII in 82,9% (34/41), FIX in 78% (32/41), FX in 29,3% (12/41), FXI in 39% (16/41), FXII in 39% (16/41) en fibrinogeen in 24% (6/25). Fibrinogeen werd enkel bepaald indien de arts dit had aangevraagd bij de bepaling van de aPTT (zie tabel 5).

Tabel 5: Percentage van de 41 stalen met verhoogde factorconcentratie per factor.

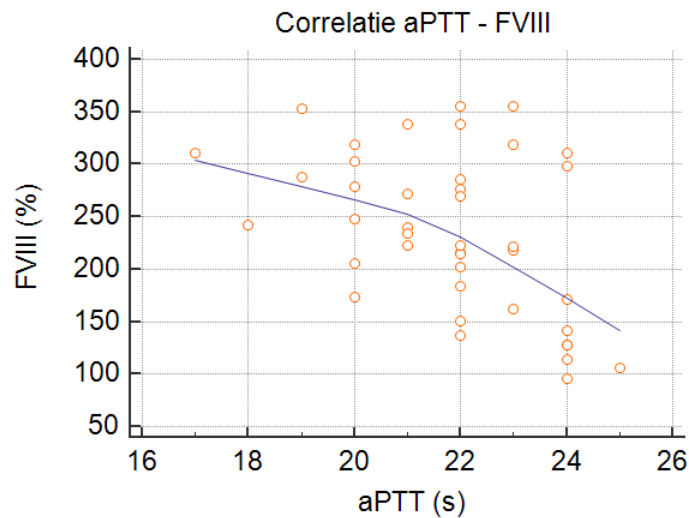
Factor	Referentiewaarden	% stalen met verhoogde factorconcentratie
II	70-130%	41,5% (17/41)
V	60-140%	70,7% (29/41)
VII	50-130%	19,5% (8/41)
VIII	50-150%	82,9% (34/41)
IX	65-150%	78% (32/41)
X	75-130%	29,3% (12/41)
XI	65-150%	39% (16/41)
XII	50-150%	39% (16/41)
Fibrinogeen	160-390mg/dL	24% (6/25)

Figuur 5 geeft de spreiding weer van de gemeten stollingsfactor activiteiten per stollingsfactor. De accolade langs elke Box Whisker aan de linkerkant geeft het referentie-interval van de stollingsfactor aan. Hieruit blijkt duidelijk dat voornamelijk FVIII gemiddeld veel hoger ligt dan de normaal verwachte waarden. Ook FV en FIX liggen gemiddeld hoger.



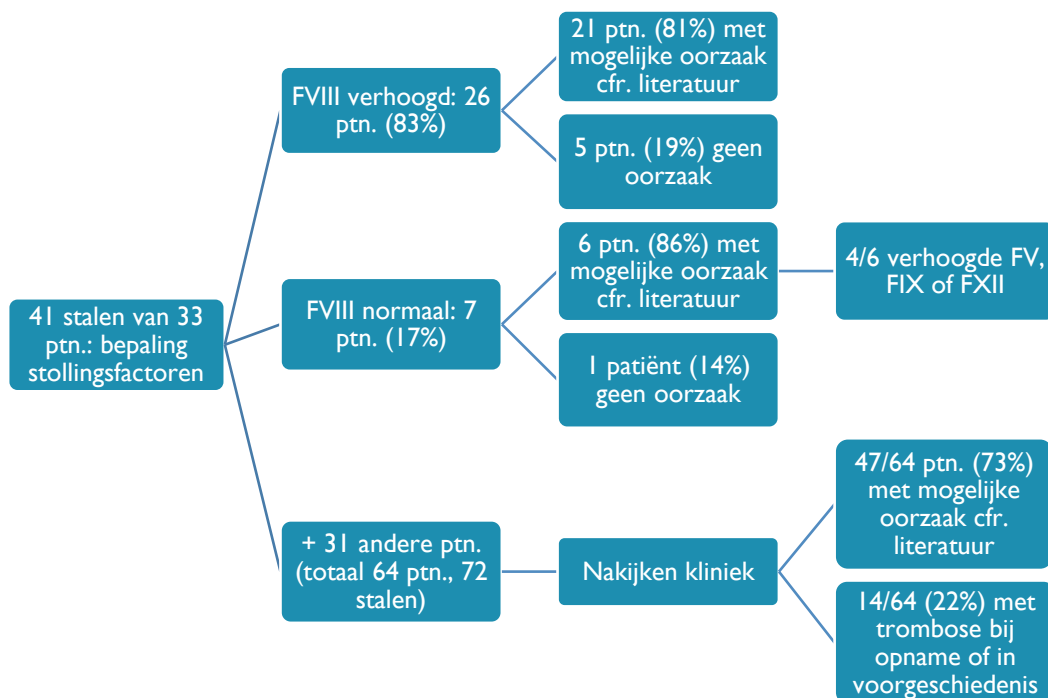
Figuur 5: Spreiding van de gemeten stollingsfactor activiteiten per stollingsfactor bij 41 gemeten stalen, weergegeven in Box-Whisker plots. Het kruisje geeft het gemiddelde aan. De accolade links van elke Box-Whisker plot geeft het referentie-interval van de stollingsfactor aan.

Onderstaande grafiek (figuur 6) toont de gevonden correlatie tussen FVIII en de aPTT. Deze is significant ($p < 0,05$), echter met een lage correlatiecoëfficiënt van $-0,4650$.



Figuur 6: Correlatie tussen FVIII-waarden (%) en de aPTT (s). De correlatiecoëfficiënt is $-0,4650$ ($p < 0,05$).

Er werd geen significante correlatie gevonden tussen de FVIII en CRP-waarde en ook geen omgekeerd verband tussen de aPTT en CRP-waarde (zie bijlage 3).



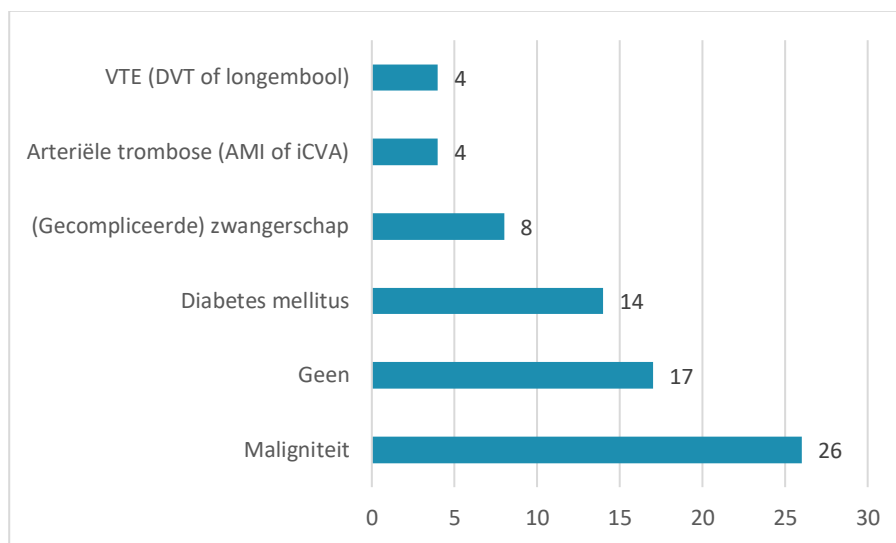
Figuur 7: Samenvatting van de geïncludeerde stalen en de bekomen resultaten.

b) Kliniek van patiënten met een verkorte aPTT

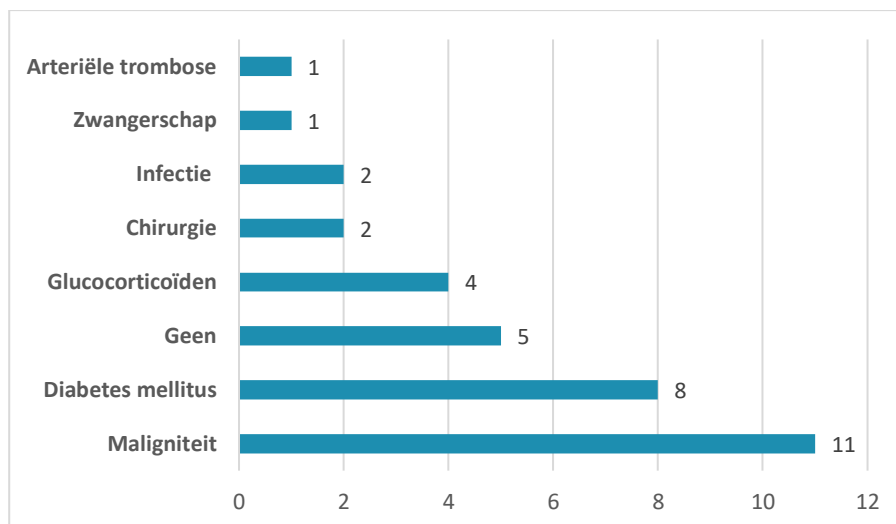
Figuur 7 toont een samenvatting van de geïncludeerde stalen en bekomen resultaten die hieronder meer in detail besproken worden. Er werden in totaal 64 patiënten met een verkorte aPTT geïncludeerd (hiervan zijn bij 33 patiënten de stollingsfactoren gemeten cfr. supra). Bij deze 64 patiënten werd hun kliniek nagekeken op de

aanwezigheid van een mogelijke verklaring voor de verkorte aPTT zoals beschreven in de literatuur. Bij 47/64 patiënten (73%) werd een mogelijke verklaring gevonden. Deze worden weergegeven in figuur 8. Bij 8 patiënten werden twee mogelijke verklaringen gevonden.

Bij de 26 verschillende patiënten met een verkorte aPTT én verhoogde FVIII werd er gekeken naar een mogelijke geassocieerde klinische aandoening voor de verhoogde FVIII. Bij 21/26 patiënten (81%) werd een mogelijke verklaring gevonden (zie figuur 9). Bij 7 patiënten kon meer dan één mogelijke verklaring teruggevonden worden. De 7 patiënten met een verkorte aPTT maar zonder verhoogde FVIII hadden in 6/7 gevallen een maligniteit, en in het overige geval werd geen mogelijke verklaring gevonden voor de verkorte aPTT. Bij één van deze patiënten was enkel FXII verhoogd en bij drie andere patiënten was FV en/of FIX verhoogd. Bij de drie overige patiënten was geen enkele stollingsfactor activiteit verhoogd (zie tabel 6).



Figuur 8: Mogelijke oorzaken van een verkorte aPTT bij 64 patiënten.



Figuur 9: Mogelijke oorzaken voor de verhoogde FVIII-waarde bij 26 patiënten met een verkorte aPTT.

Tabel 6: Overzicht van de patiënten met een verkorte aPTT zonder verhoogde FVIII.

Referentiewaarden	25-37	70-130	60-140	50-130	50-150	65-150	75-130	65-150	50-150	160-390	<10		
Patiënt	Lft(j)	aPTT(s)	FII(%)	FV(%)	FVII(%)	FVIII(%)	FIX(%)	FXI(%)	FXII(%)	Fibrinogeen(g/L)	CRP(mg/L)	Mogelijke oorzaak verkorte aPTT	
5	60	24	113,9	91,1	105,3	128,3	145,4	118	135,3	204,7	ng	0,6	Maligniteit
14	67	25	105,5	134,9	92,2	106,1	118,3	78,3	130,2	133,8	329	0,5	Maligniteit, DM2
15	65	24	113,9	178,6	111,3	141,9	151,6	123,3	125,3	114	408	45,4	Maligniteit, DM2
18	61	24	102,9	138,6	82,4	113,5	138,1	92	96,8	112,8	286	13,4	Maligniteit
20	52	24	126,5	163,9	84,4	96,2	159,7	102,4	125,3	142,7	ng	9,7	Maligniteit
30	71	22	100,4	127,7	105,3	136,5	114,8	98,3	117,1	131	ng	11,6	Geen
33	60	24	105,5	124,3	91,1	128,3	161,4	99,6	97,8	60	179	0,5	Maligniteit

Bij de verzamelde stalen met een verkorte aPTT zijn er geen stalen van de diensten neonatologie of pediatrie. Volwassen waarden voor stollingsfactoren worden pas bereikt rond de leeftijd van zes maanden. Er wordt geen gebruik gemaakt van leeftijdsafhankelijke aPTT-normaalwaarden.

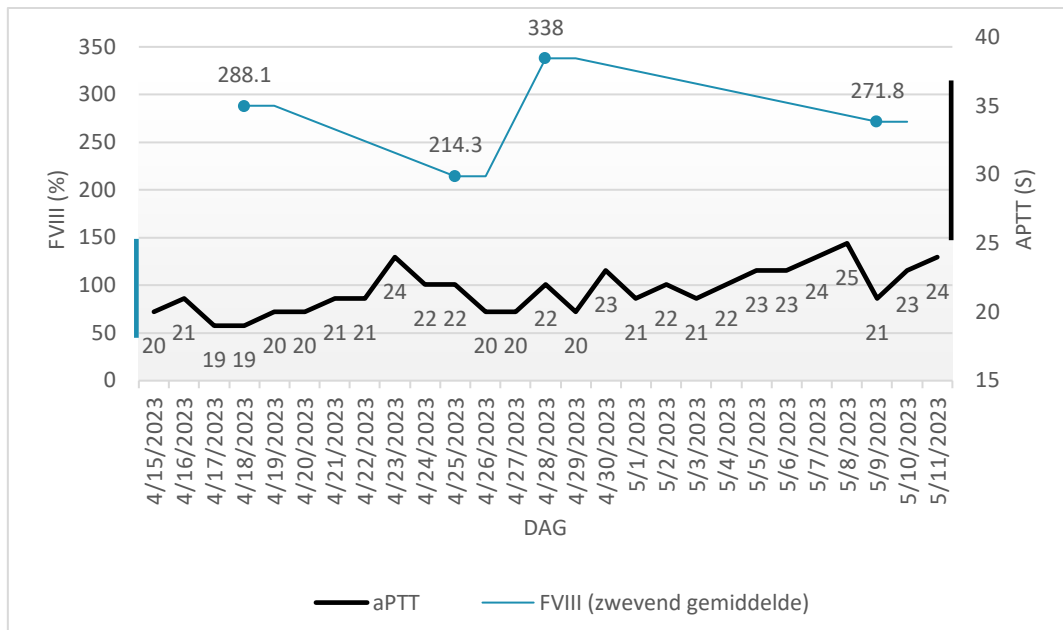
Bij de geïncludeerde 64 patiënten werd nagegaan of er zich in de voorgeschiedenis, bij opname of nadien een trombose (veneus of arterieel) heeft voorgedaan. Bij 14 patiënten (22%) werd in de voorgeschiedenis, bij of tijdens opname een trombose teruggevonden (7 veneuze en 7 arteriële). Hiervan waren er 8 die bij of tijdens opname werden vastgesteld. In tabel 7 wordt een overzicht van deze patiënten weergegeven. Eén van deze patiënten (patiënt 43), met een aPTT van 24s, had in 2018 een longembool doorgemaakt en bleek toen een positieve lupus anticoagulans te hebben waarvoor levenslang anticoagulantia werden gegeven. Tijdens de recente opname deed deze patiënt opnieuw longembolen na stopzetting van de anticoagulantia voor een heelkundige ingreep, ondanks profylaxe met low molecular weight heparin (LMWH). Een andere patiënt (patiënt 4) gekend met een maligniteit had een aPTT van 23s op 26/4/2023 en deed op 10/5/2023 een DVT. Op het moment van de DVT zijn er geen aPTT metingen beschikbaar. Verder interessant is dat patiënt 9, dezelfde patiënt als waarnaar verwezen wordt in figuur 10, op 22/5/2023 werd ontslagen van intensieve zorgen, maar op 8/6/2023 opnieuw werd opgenomen in een ander ziekenhuis omwille van een zadelmbool. Vlak voor de onset van het zadelmbool zijn geen aPTT waarden beschikbaar. Bij al de patiënten met trombose waarbij FVIII gemeten is, was deze verhoogd.

Bij de andere 50 patiënten met verkorte aPTT werd geen trombose in de voorgeschiedenis, bij of tijdens opname teruggevonden (of was deze niet vermeld in het dossier).

Tabel 7: Overzicht van de 14/64 patiënten die in de voorgeschiedenis, bij of tijdens opname een trombose (veneus of arterieel) ontwikkelde. Ng: niet gemeten.

Patiënt	Lft(j)	Datum staalname	aPTT(s)	FVIII (%) (ref.: 50-150%)	Kliniek/mogelijke oorzaak voor verkorte aPTT	Trombose (veneus of arterieel) bij opname of in verleden?
1	69	15/06/2023	24	171,3	Maligniteit	Opname voor ischemisch cerebrovasculair accident (iCVA)
4	74	26/04/2023	23	355,6	Maligniteit	ja, DVT op 10/5/23 (geen aPTT meting die dag beschikbaar)
9	66	18/4/23-9/5/23	21	gem. 277,72	DM2, hoge dosissen glucocorticoiden	ja, zadelmbool op 8/6/2023 (geen aPTT meting rond die dag beschikbaar)
16	65	4/4/23-6/4/23	23	gem. 309	Maligniteit, DM2	ja, 2xVTE in voorgeschiedenis waarvoor Lixiana levenslang
19	73	28/04/2023	21	338,0	Maligniteit, DM2, glucocorticoiden gebruik	ja, voorgeschiedenis van trombose van de vena mesenterica superior
24	74	4/04/2023	22	216,1	Infectie, voorgeschiedenis zadelmbool	Pradaxa levenslang na zadelmbool in 2017 (ideopathisch) met bevinding van heterozygote FV Leiden mutatie (in 2017 geen verkorte aPTT metingen gevonden)
39	65	1/08/2023	24	ng	Myocardinfarct	ja, opname voor myocardinfarct
43	86	31/07/2023	24	ng	Longembolen, gekende LA	ja, in 2018 en nu opnieuw (gekend positief voor lupus anticoagulans)
48	63	17/08/2023	24	ng	Chirurgie, chronische inflammatie	1992: postoperatief longembool
51	77	31/08/2023	25	ng	Hersensbloeding na iCVA	ja, CVA (1998) en TIA (2016) en nu bij opname
52	92	9/08/2023	24	ng	Veneuze trombose/longembolen	ja, bij opname longembolen
53	67	10/08/2023	21	ng	CABG ingreep	ja, STEMI en NSTEMI in voorgeschiedenis
55	88	16/08/2023	24	ng	DM2, lactatacidose	ja, iCVA en NSTEMI (2021)
62	74	24/08/2023	25	ng	Arteriële trombose, infectie, DM2, chronische inflammatie	Bij opname arteriële trombose

Van patiënt 9 opgenomen op intensieve zorgen werden gedurende een periode van 15/4/2023 tot en met 11/5/2023 (ontslagdatum) dagelijks een verkorte aPTT gemeten (<25,0s). Van deze patiënt werd op verschillende dagen FVIII bepaald. De FVIII-waarde werd telkens als verhoogd gemeten (referentiewaarden FVIII: 50-150%). Dit wordt weergegeven in onderstaande figuur (figuur 10). De CRP-waarde over deze periode was steeds normaal (<10mg/L).



Figuur 10: Overzicht van de gemeten aPTT's (zwart) en de vier FVIII (blauw) bepalingen bij één patiënt opgenomen op intensieve zorgen. De aPTT waarden zijn steeds verlaagd (<25,0s) en de FVIII-waarden steeds verhoogd (>150%). De referentiewaarden van beide parameters worden op de assen in de overeenkomstige kleur weergegeven. CRP was in deze periode steeds normaal (<10 mg/L). Slechts drie weken na ontslag ontwikkelt deze patiënt een zadelbool.

Bijlage 4 toont een overzicht per patiënt met de gemeten aPTT-, FVIII- en CRP-waarde samen met de afdeling waar de patiënt is opgenomen met bijhorende kliniek en/of mogelijke verklaring voor de verkorte aPTT en of deze patiënt in het verleden of bij opname een trombose had.

Discussie

Verkorte aPTT-waarden worden relatief frequent waargenomen in een klinisch laboratorium, volgens literatuurgegevens 6-9% van de routine aPTT's, tot 15% afhankelijk van de gevoeligheid van het reagens. Dit is in overeenstemming met onze bevinding van 11,2% van de routine aPTT's na exclusie van stalen met klonters. In deze CAT werd onderzocht of deze waarden reëel verkort zijn door het verifiëren van de gebruikte referentiewaarden van de firma (25,1-36,5s) door het bepalen van de aPTT bij 52 gezonde vrijwilligers. Een referentie-interval van 25,4-35,3s werd op die manier bekomen en bevestigd dus dat de referentiewaarden van de firma geschikt zijn. Nadien werd er naar een oorzaak gezocht voor de verkorte aPTT door onder andere het meten van verschillende stollingsfactoren op stalen van patiënten met een verkorte aPTT en werd de kliniek van die patiënten nagegaan. FII was verhoogd in 41,5% (17/41), FV in 70,7% (29/41), FVII in 19,5% (8/41), FVIII in 82,9% (34/41), FIX in 78% (32/41), FX in 29,3% (12/41), FXI in 39% (16/41), FXII in 39% (16/41) en fibrinogeen in 24% (6/25). FVIII-waarden varieerden van 96,2% tot 355,6%. Er werd een significante correlatie gevonden tussen de aPTT en FVIII (correlatiecoëfficiënt: $-0,4650$; $p < 0,05$). Dit is in overeenstemming met de literatuur waar ook vaak een omgekeerd verband werd gevonden tussen de aPTT en FVIII-waarden. Verhoogde FVIII wordt gezien als mogelijke oorzaak van een verkorte aPTT, naast de pre-analytische oorzaken. In enkele studies worden ook andere stollingsfactoren (bv. FV en FIX) en vWF als significant verhoogd gemeten in stalen met een verkorte aPTT in vergelijking met stalen met een normale aPTT. Er zijn vele studies en een recente review en meta-analyse in de literatuur terug te vinden die aantonen dat verhoogde FVIII-waarden geassocieerd zijn met een verhoogd risico op VTE. Bovendien zijn er ook verschillende studies die een significante associatie tussen een verkorte aPTT en een verhoogd risico op VTE rapporteerden. De meer eenvoudige aPTT test kan een indicator zijn van de activiteit van FVIII. De verzamelde stalen van de patiënten met een verkorte aPTT waren voornamelijk afkomstig van de diensten intensieve zorgen en hematologie. Echter rekening houdend met het aandeel in het totaal aPTT bepalingen was het aandeel in de geïncludeerde stalen met een verkorte aPTT het hoogst voor de consultatie gynaecologie. Over de periode februari 2022 – september 2023 was de prevalentie van verkorte aPTT bepalingen het grootst op de afdelingen verloskwartier, materniteit en consultatie gynaecologie. Zwangerschap wordt in de literatuur ook beschreven als een mogelijke oorzaak van een verkorte aPTT door de stijging van FVIII tijdens de zwangerschap. Bij de 26 patiënten met een gemeten verhoogde FVIII werd er vaak een oorzaak gevonden hiervoor (maligniteit en/of diabetes mellitus, of recente chirurgie, of hoge dosissen corticoiden of zwangerschap). Maligniteit en recente chirurgie zijn gekende risicofactoren voor VTE. Om na te gaan of deze patiënten effectief een VTE zullen oplopen, is er langdurige prospectieve opvolging nodig. Dit valt buiten het doel van deze studie.

Anderzijds werd er bij 5 patiënten geen duidelijke oorzaak gevonden voor de verhoogde FVIII-waarde en dus de verkorte aPTT en hadden 7/41 patiënten met verkorte aPTT geen verhoogde FVIII (maar in 6/7 wel een maligniteit). Een verkorte aPTT weerspiegelt vermoedelijk een meer complexe hypercoagulerende status dan eerder gedacht die geassocieerd is met een trombotisch risico dat op zijn beurt kan worden gezien als een samenstelling van meerdere individuele additionele risico's waarvan verhoogde FVIII één is. De klinische voorspelbaarheid van een verkorte aPTT is bovendien beperkt omdat slechts een kleine fractie van patiënten met een verhoogd trombose-risico een aPTT waarde vertoont onder het referentie-interval, en er naast verhoogde FVIII-waarden nog talrijke andere risicofactoren voor trombose zijn (bv. immobiliteit).

Het kan klinisch relevant zijn de oorzaak van een herhaaldelijk verkorte aPTT te achterhalen. Er zijn echter geen prospectieve studies die erop wijzen dat het beleid moet aangepast worden aan de resultaten van de aPTT. Bovendien kon er maar één studie teruggevonden worden die geen verband tussen een verkorte aPTT en een verhoogd risico op trombose kon aantonen. Een publication bias kan in deze context niet uitgesloten worden.

Een vraag die zich nu stelt is of FVIII moet gemeten worden bij patiënten met herhaaldelijk of blijvend verkorte aPTT. Hoge waarden van FVIII zijn een risicofactor voor een eerste trombose event en lijken ook het risico op recidieven te verhogen wat erop kan wijzen dat bij deze patiënten langdurige antistollingsbehandeling nodig is. Als een hoge FVIII-waarde zou worden meegenomen in een risico-inschatting op trombose, moeten we er zeker van zijn dat het testen op FVIII betrouwbaar is en dat het individuele risico op trombose correct wordt ingeschat. Ten eerste kan de bepaling van FVIII zelf tot aanzienlijke variatie leiden afhankelijk van het gebruikte meetprincipe (one-stage assay vs chromogeen). Ten tweede is er de belangrijke vraag hoe we de uitslag van een FVIII-meting

moeten interpreteren in termen van risico op een eerste trombotisch event en risico op recidieven. Welke cut-off waarden moeten we gebruiken? Hoe moeten we in deze context omgaan met informatie over de aanwezigheid van aandoeningen waarvan geweten is dat ze geassocieerd zijn met verhoogde FVIII-waarden (bv. maligniteiten)? Moeten we het resultaat van de FVIII-meting combineren met informatie over vWF-spiegels en bloedgroep? Moeten we de analyse beperken tot dragers van andere risicofactoren voor trombose? Alles bij elkaar zijn er nog te veel vragen om FVIII-meting aan te bevelen bij blijvend verkorte aPTT.

Conclusie

- 1) *Zijn de huidig gehanteerde referentiewaarden voor de aPTT correct en wat is de prevalentie van een verkorte aPTT?*
De referentiewaarden van de firma (25,1-36,5s) die gebruikt worden zijn correct in een onderzochte gezonde populatie. De prevalentie van verkorte aPTT in een klinisch diagnostisch laboratorium wordt in de literatuur op 6-9% tot soms 15% geschat. Deze studie kwam als resultaat op 11,2%.

- 2) *Wat zijn oorzaken van een verkorte aPTT en zijn deze klinisch relevant?*
Een verkorte aPTT is niet alleen geassocieerd met een bemoeilijkte bloedafname maar ook met verhoogde waarden van voornamelijk FVIII. FVIII was in 83% van de gemeten stalen verhoogd (>150%) (range: 96,2-355,6%). Er werd een significante correlatie gevonden tussen de aPTT en FVIII (correlatiecoëfficiënt: -0,4650; $p < 0,05$). Dit is in overeenstemming met de literatuur waar regelmatig een omgekeerd verband werd gevonden tussen FVIII en de aPTT. Andere associaties met verkorte aPTT die in de literatuur genoemd worden zijn VTE, kanker, zwangerschap, hyperthyroïdie, myocardinfarct en diabetes mellitus. FVIII is een onafhankelijke risicofactor voor VTE. Daarnaast zijn er ook verschillende studies die een significante associatie tussen een verkorte aPTT en een verhoogd risico op VTE rapporteerden. De meer eenvoudige aPTT test kan dus dienen als een indicator voor de activiteit van FVIII. Echter, de klinische voorspelbaarheid van een verkorte aPTT is beperkt omdat slechts een kleine fractie van trombosegevoelige patiënten aPTT waarden vertoont onder het referentie-interval, en naast verhoogde FVIII-waarden er nog talrijke andere risicofactoren zijn voor trombose (bv. immobiliteit). Bovendien zijn er ook andere oorzaken voor een verkorting van de aPTT aangezien in 17% van de stalen met een verkorte aPTT FVIII niet verhoogd was. Er zijn enkele studies die besluiten dat een verkorte aPTT vermoedelijk een meer complexe hypercoagulerende status weerspiegelt dan eerder gedacht die geassocieerd is met een trombotisch risico dat op zijn beurt kan worden gezien als een samenstelling van meerdere individuele additionele risico's waarvan verhoogde FVIII één is. Volgens één studie zouden vWF en andere stollingsfactoren vermoedelijk ook een rol spelen. Het kan een klinische meerwaarde zijn de oorzaak van een herhaaldelijk verkorte aPTT te achterhalen. Er zijn echter geen prospectieve studies die erop wijzen dat het beleid moet aangepast worden bij patiënten met een herhaaldelijk verkorte aPTT ten opzichte van patiënten met een normale aPTT. Er is in de literatuur onvoldoende evidentie voor het starten van therapie op basis van een verkorte aPTT, voor het uitvoeren van bijkomend trombofilie onderzoek en het meten van stollingsfactoren bij patiënten met een verkorte aPTT, maar een verkorte aPTT kan wel aanleiding geven tot een verhoogde vigilantie voor andere trombotische risicofactoren of aandoeningen.

COMMENTS

/

To do/ACTIONS

- 1) De referentiewaarden voor de aPTT worden behouden.
- 2) Een grotere prospectieve studie kan opgezet worden om na te gaan of de patiënten met een verkorte aPTT en verhoogde FVIII waarden effectief een trombose ontwikkelen op langere termijn en dit ten opzichte van een controlepopulatie.
- 3) Overwegen om een commentaar te rapporteren in geval van blijvend verkorte aPTT om clinici in te lichten over mogelijke oorzaken en associaties.

ATTACHMENTS

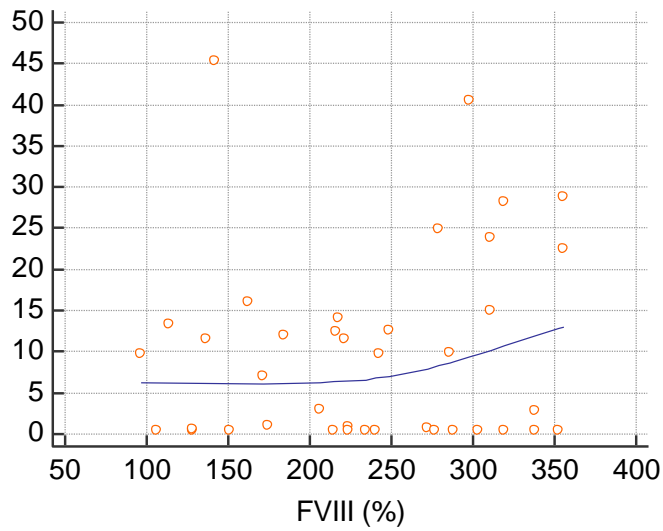
Bijlage 1: Resultaten van de gemeten aPTT bij 52 gezonde vrijwilligers.

Vrijwilliger	Geslacht (m/v)	Leeftijd (jaar)	aPTT (s)
1	v	24	29,7
2	v	25	30,9
3	m	33	30,7
4	v	21	28,5
5	v	61	27,2
6	v	43	30,7
7	v	52	28,1
8	v	39	32,9
9	v	54	27,9
10	v	48	35,8
11	v	51	29,2
12	m	55	32,4
13	v	33	30,4
14	v	34	28
15	v	25	33
16	v	23	28,8
17	m	44	34,6
18	v	43	26
19	v	41	28,1
20	v	23	33,4
21	m	39	33
22	m	29	33,3
23	m	29	32,2
24	v	23	27,5
25	v	38	28,6
26	m	28	30,5
27	v	52	28,6
28	v	34	28
29	v	55	26,9
30	m	48	31,9
31	v	53	32,8
32	v	30	26,9
33	v	23	32,3
34	v	42	27,9
35	m	41	33,8
36	v	56	30,6
37	v	56	28,2
38	v	39	34
39	v	25	31,2
40	v	40	29,1
41	v	49	28,2
42	v	38	29,1
43	m	30	29,3
44	m	37	33
45	v	41	28,4
46	m	32	32,5
47	v	31	30,7
48	m	39	32,9
49	v	25	32
50	v	26	31,4
51	v	29	31,7
52	v	39	26

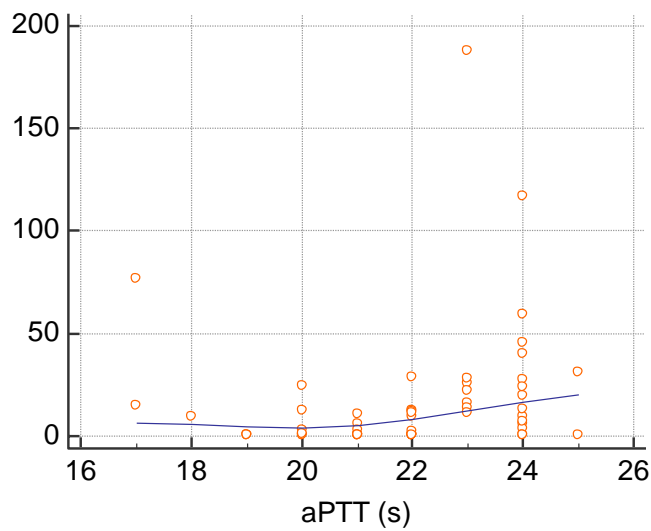
Bijlage 2: Resultaten van de stollingsfactoren van 41 stalen met een verkorte aPTT (ng: niet gemeten).

		Referentiewaarden	25-37	70-130	60-140	50-130	50-150	65-150	75-130	65-150	50-150	160-390	<10
Patiënt	Lft(j)	Datum staalname	aPTT(s)	FII(%)	FV(%)	FVII(%)	FVIII(%)	FIX(%)	FX(%)	FXI(%)	FXII(%)	Fibrinogeen(g/L)	CRP(mg/L)
1	69	15/06/23	24	111	138,6	63,6	171,3	158	106,7	132,7	60,6	348	7
2	79	14/06/23	18	133,6	173,6	87,7	242,2	243,1	119,7	206,7	133,8	ng	9,8
3	26	27/04/23	17	158,1	340,8	51,4	310,6	201	112,9	147,7	132,4	234	15
4	74	26/04/23	23	120	195	81,3	355,6	243,1	141,9	152,1	198	ng	22,5
5	60	28/04/23	24	113,9	91,1	105,3	128,3	145,4	118	135,3	204,7	ng	0,6
6	61	5/07/23	21	141,1	168,7	111,3	223,2	192,8	154	140,7	171,6	150	0,9
7	34	7/05/23	20	172,6	150,6	178,2	248,2	205,3	213,8	140,7	193,6	ng	12,6
8	62	3/05/23	20	172,6	168,7	88,8	302,9	230,5	173,9	206,7	206,9	304	0,5
9	66	9/05/23	21	133,6	189,4	111,3	271,8	214,1	129,1	190,8	109,3	401	0,8
9	66	28/04/23	22	167,6	168,7	80,4	338	235,5	131,1	178	119	240	0,5
9	66	18/04/23	19	120	134,9	102,5	288,1	216,4	121,5	166,1	159	133	0,5
9	66	28/04/23	22	137,3	178,6	105,3	276,3	207,5	125,2	171,1	121,6	240	0,5
9	66	25/04/23	22	137,3	195	108,2	214,3	233	106,7	221,8	105,9	198	0,5
10	36	24/04/23	20	141,1	248,1	142,5	318,6	214,1	146,6	161,3	259,1	113	0,5
10	36	10/04/23	21	145,1	240,6	134,1	240,2	166,5	149	144,9	193,6	153	0,5
10	36	6/04/23	21	137,3	240,6	99,8	234,4	156,4	133,2	147,7	181,3	243	0,5
11	76	8/04/23	20	100,4	142,5	88,8	278,6	211,9	103,8	178	135,3	ng	24,9
12	66	8/04/23	22	116,9	183,9	114,4	151	109	114,6	129	145,8	ng	0,5
13	69	10/04/23	20	95,5	195	85,5	174	124,6	76,5	99,6	90,4	260	1
14	67	6/04/23	25	105,5	134,9	92,2	106,1	118,3	78,3	130,2	133,8	329	0,5
15	65	6/04/23	24	113,9	178,6	111,3	141,9	151,6	123,3	125,3	114	408	45,4
16	65	5/04/23	23	158,1	219,7	117,7	318,6	285	137,4	194,7	189,4	538	28,2
16	65	6/04/23	24	172,6	226,4	103,9	310,6	297,4	149	206,7	204,7	577	23,8
16	65	4/04/23	24	158,1	240,6	109,7	297,9	307	149	198,6	221,3	656	40,5
17	47	28/03/23	22	123,2	173,6	108,2	223,2	154,8	105,2	129	200,2	ng	0,5
18	61	6/04/23	24	102,9	138,6	82,4	113,5	138,1	92	96,8	112,8	286	13,4
19	73	28/04/23	21	102,9	176,3	79,4	338	214,1	127,1	138	125,5	ng	2,8
20	52	4/04/23	24	126,5	163,9	84,4	96,2	159,7	102,4	125,3	142,7	ng	9,7
21	84	26/04/23	22	116,9	121,1	87,7	285,7	163,1	105,2	153,6	142,7	ng	9,9
22	55	9/05/23	22	105,5	124,3	70,5	184	151,6	89,7	122,9	124,2	ng	12
23	49	9/05/23	23	113,9	154,9	77,5	162	141	103,8	125,3	117,7	ng	16,1
24	74	4/04/23	22	100,4	93,4	92,2	216,1	139,5	85,3	140,7	125,5	325	12,5
25	88	4/04/23	23	97,9	154,9	66,6	221,4	173,6	90,9	121,7	96,3	473	11,6
26	55	3/05/23	20	120	134,9	161,5	205,8	154,8	125,2	117,1	166,1	ng	3
27	70	26/04/23	22	145,1	219,7	219,3	202,5	203,2	131,1	156,6	175,4	ng	ng
28	63	16/04/23	22	79,2	91,1	142,5	355,6	117,1	69	84,1	122,9	144	28,8
29	48	21/04/23	19	133,6	206,9	215,4	352,6	175,4	125,2	125,3	228,8	ng	0,5
30	71	8/04/23	22	100,4	127,7	105,3	136,5	114,8	98,3	117,1	131	ng	11,6
31	60	7/04/23	22	130	200,8	142,5	269,6	211,9	129,1	155,1	105,9	312	ng
32	79	7/04/23	23	97,9	154,9	98,5	217,8	201	106,7	138	132,4	294	14,1
33	60	6/04/23	24	105,5	124,3	91,1	128,3	161,4	99,6	97,8	60	179	0,5

Bijlage 3: Grafiek van verband tussen CRP (mg/L) en FVIII (%), en CRP (mg/L) en aPTT (s).



Sample size	39
Spearman's coefficient of rank correlation (rho)	0,0970
Significance level	P=0,5570
95% Confidence Interval for rho	-0,225 to 0,400



Sample size	54
Spearman's coefficient of rank correlation (rho)	0,364
Significance level	P=0,0067
95% Confidence Interval for rho	0,107 to 0,576

Bijlage 4: Overzicht van de geïncludeerde patiënten met een verkorte aPTT met weergave van de leeftijd, FVIII, CRP, opgenomen afdeling, klinische gegevens (DM: diabetes mellitus) en opname- en ontslagdatum.

Patiënt	(Lftj)	Datum staalname	aPTT(s)	FVIII(%)	CRP(mg/L)	Afdeling	Kliniek/mogelijke oorzaak voor verkorte aPTT	Trombose (veneus of arterieel) bij opname of in verleden?	Opnamedatum	Ontslagdatum
1	69	15/06/23	24	171,3	7	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Malignteit	Opname voor ischemisch cerebrovasculair accident (ICVA)		Consultatie
2	79	14/06/23	18	242,2	9,8	SI-Chirurgie 6 - alg. HK, oftalmo, NOK en MKA	Chirurgie	Nee	13/06/2023	19/06/2023
3	26	27/04/23	17	310,6	15	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Malignteit	Nee	22/04/2023	15/05/2023
4	74	26/04/23	23	355,6	22,5	SI-Spoedgevallen	Malignteit	Ja, DVT op 10/5/23 (geen aPTT meting die dag beschikbaar)	26/04/2023	28/04/2023
5	60	28/04/23	24	128,3	0,6	SI-Dagziekenhuis oncologie 1 (DZ11)	Malignteit	Nee		Dagziekenhuis oncologie
6	61	5/07/23	21	223,2	0,9	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Malignteit	Nee	1/07/2023	10/07/2023
7	34	7/05/23	20	248,2	12,6	SI-Materniteit 1 (M1)	Gecompliceerde zwangerschap	Nee	6/05/2023	15/05/2023
8	62	3/05/23	20	302,9	0,5	SI-Intensieve zorgen 1 (I1)	DM2	Nee	28/04/2023	12/05/2023
9	66	9/05/23	21	gem. 277,72	0,8	SI-Intensieve zorgen 1 (I1)	DM2, hoge dosissen glucocorticoiden	Ja, zadelembol op 8/6/2023 (geen aPTT meting rond die dag beschikbaar)	27/03/2023	23/05/2023
10	36	24/04/23	20	gem. 264,4	0,5	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Malignteit	Nee	31/03/2023	10/05/2023
11	76	8/04/23	20	278,6	24,9	SI-Spoedgevallen	Infectie, DM2	Nee		Geen opname
12	66	8/04/23	22	151	0,5	SI-Spoedgevallen	Geen	Nee		Geen opname
13	69	10/04/23	20	174	1	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Malignteit	Nee	2/04/2023	14/07/2023
14	67	6/04/23	25	106,1	0,5	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Malignteit, DM2	Nee	4/04/2023	11/05/2023
15	66	6/04/23	24	141,9	45,4	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Malignteit, DM2	Nee	28/03/2023	25/04/2023
16	66	5/04/23	23	gem. 309	28,2	SI-Intensieve zorgen 2 (I2)	Malignteit, DM2	Ja, 2xVTE in voorgeschiedenis waarvoor Lixiana levenslang	14/03/2023	17/04/2023
17	47	28/03/23	22	223,2	0,5	SI-Interne 10 - neurologie (D10)	Chronisch glucocorticoiden gebruik	Nee	27/03/2023	7/04/2023
18	61	6/04/23	24	113,5	13,4	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Malignteit	Nee	28/03/2023	25/04/2023
19	73	28/04/23	21	338	2,8	SI-Dagziekenhuis oncologie 1 (DZ11)	Malignteit, DM2, glucocorticoiden gebruik	Ja, voorgeschiedenis van trombose van de vena mesenterica superior		Dagziekenhuis oncologie
20	52	4/04/23	24	96,2	9,7	SI-Dagziekenhuis oncologie 1 (DZ11)	Malignteit	Nee		Dagziekenhuis oncologie
21	84	26/04/23	22	285,7	9,9	SI-Spoedgevallen	Geen	Nee	26/04/2023	3/05/2023
22	55	9/05/23	22	184	12	SI-Chirurgie 6 - alg. HK, oftalmo, NOK en MKA	Chirurgie	Nee	8/05/2023	9/05/2023
23	49	9/05/23	23	162	16,1	SI-Chirurgie 2 - urologie, NOK en MKA (C2)	Arteriële trombus, DM	Nee	8/05/2023	10/05/2023
24	74	4/04/23	22	216,1	12,5	SI-Intensieve zorgen 2 (I2)	Infectie, voorgeschiedenis zadelembol	Pradaxa levenslang na zadelembol in 2017 (ideopathisch) met bevinding van heterozygote FV Leiden mutatie (in 2017 geen verkorte aPTT metingen gevonden)	4/04/2023	8/04/2023
25	88	4/04/23	23	221,4	11,6	SI-Intensieve zorgen 1 (I1)	Malignteit	Nee	27/03/2023	4/04/2023
26	55	3/05/23	20	205,8	3	SI-Chirurgie 2 - urologie, NOK en MKA (C2)	Geen	Nee		Consultatie
27	70	26/04/23	22	202,5	nvt	SI-Vooropname eenheid	Geen	Nee		Pre-operatief
28	63	16/04/23	22	355,6	28,8	SI-Intensieve zorgen 1 (I1)	Malignteit	Nee	16/04/2023	23/05/2023
29	48	21/04/23	19	352,6	0,5	SI-Spoedgevallen	Geen	Nee	21/04/2023	21/04/2023
30	71	8/04/23	22	136,5	11,6	SI-Spoedgevallen	Geen	Nee	8/04/2023	8/04/2023
31	60	7/04/23	22	269,6	nvt	SI-Vooropname eenheid	Chronisch glucocorticoid gebruik, DM2	Nee		Pre-operatief
32	79	7/04/23	23	217,8	14,1	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Malignteit, DM2	Nee	6/04/2023	17/04/2023
33	60	6/04/23	24	128,3	0,5	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Malignteit	Nee	3/04/2023	19/04/2023
34	74	2/08/23	22	ng	2,5	SI-Intensieve zorgen 2 (I2)	Malignteit	Nee	4/07/2023	Heden (2/8/)
35	68	27/07/23	23	ng	26,1	SI-Intensieve zorgen 2 (I2)	Aneurysma	Nee	25/07/2023	29/07/2023
36	84	31/07/23	17	ng	76,9	SI-Spoedgevallen	Geen	Nee	29/07/2023	1/08/2023
37	28	31/07/23	23	ng	nvt	SI-Consultatie gynaecologie	Zwangerschap	Nee		Consultatie
38	59	2/08/23	24	ng	3,6	SI-Intensieve zorgen 2 (I2)	Hersenbloeding	Nee	11/07/2023	Heden (2/8)
39	65	1/08/23	24	ng	117	SI-Intensieve zorgen 3 (I3)	Myocardinfarct	Nee	26/07/2023	Heden (4/8)
40	25	3/08/23	23	ng	188,1	SI-Intensieve zorgen 3 (I3)	DM1	Nee	26/07/2023	Heden (4/8)
41	66	4/08/23	21	ng	6,2	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Malignteit (acute promyelocytaire leukemie cave stollingsstoornissen)	Nee	28/07/2023	Heden (4/8)
42	33	1/08/23	24	ng	6,2	SI-Consultatie gynaecologie	Zwangerschap	Nee	1/08/2023	1/08/2023
43	86	31/07/23	24	ng	19,9	SI-Intensieve zorgen 1 (I1)	Longembolen, gekende LA	Ja, in 2018 en nu opnieuw (gekend positief voor lupus anticoagulans)	28/07/2023	31/07/2023
44	28	2/08/23	21	ng	0,5	SI-Consultatie gynaecologie	Gecompliceerde zwangerschap	Nee		Consultatie
45	57	3/08/23	19	ng	0,5	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Malignteit	Nee	30/05/2023	3/08/2023
46	72	17/08/23	21	ng	11	SI-Intensieve zorgen 1 (I1)	Geen	Nee	31/07/2022	Heden (17/8)
47	81	17/05/23	24	ng	27,6	SI-Chirurgie 6 - alg. HK, oftalmo, NOK en MKA	Malignteit, chirurgie	Nee	4/05/2023	17/05/2023
48	63	17/08/23	24	ng	59,4	SI-Chirurgie 5 - alg. HK, oftalmo, NOK en MKA	Chirurgie, chronische inflammatie	1992: postoperatief longembol	6/08/2023	8/08/2023
49	29	11/08/23	25	ng	31	SI-Materniteit 1 (M1)	Gecompliceerde zwangerschap (pre-eclampsie)	Nee	6/08/2023	15/08/2023
50	23	8/08/23	24	ng	ng	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Infectie	Nee	8/08/2023	16/08/2023
51	77	31/08/23	25	ng	4,5	SI-Intensieve zorgen 2 (I2)	Hersenbloeding na ICVA	Ja, CVA (1998) en TIA (2016) en nu bij opname	9/08/2023	4/09/2023
52	92	9/08/23	24	ng	111,6	SI-Spoedgevallen	Veneuze trombose/longembolen	Ja, bij opname longembolen	9/08/2023	28/08/2023
53	67	10/08/23	21	ng	60,7	SI-Intensieve zorgen 1 (I1)	CABG	Ja, STEMI en NSTEMI in voorgeschiedenis	7/08/2023	14/08/2023
54	38	28/08/23	24	ng	ng	SI-Consultatie gynaecologie	Zwangerschap	Nee		Consultatie gynaecologie
55	88	16/08/23	24	ng	1,9	SI-Intensieve zorgen 3 (I3)	DM2, lactatacidose	Ja, ICVA en NSTEMI (2021)	15/08/2023	30/08/2023
56	43	31/08/23	24	ng	11,7	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Malignteit	Nee	25/07/2023	12/09/2023
57	55	8/09/23	24	ng	6,7	SI-Interne 7 - hematologie (D7)	Malignteit	Nee	8/08/2023	(nu dagopname)
58	32	22/08/23	24	ng	ng	SI-Consultatie gynaecologie	Zwangerschap	Nee		Consultatie gynaecologie
59	87	22/08/23	23	ng	8,9	SI-Spoedgevallen	Malignteit, DM2	Nee	21/08/2023	23/08/2023
60	72	25/08/23	18	ng	2,3	SI-Consultatie medische oncologie	Malignteit	Nee		Consultatie
61	25	24/08/23	23	ng	23,4	SI-Materniteit 1 (M1)	Gecompliceerde zwangerschap	Nee	23/08/2023	28/08/2023
62	74	24/08/23	25	ng	41,7	SI-Intensieve zorgen 2 (I2)	Arteriële trombose, infectie, DM2, chronische inflammatie	Opname voor arteriële trombose	5/08/2023	31/08/2023
63	54	11/09/23	24	ng	9,5	SI-Intensieve zorgen 3 (I3)	Malignteit	Nee		Peroperatief
64	35	3/09/23	25	ng	1,1	SI-Spoedgevallen	Geen	Nee	3/09/2023	8/09/2023