

Critically Appraised Topic

De klinische relevantie van een verkorte aPTT

Justine Maes,
Assistent Klinische Biologie

Supervisor: dr. Jan Emmerechts

26 september 2023

Agenda

1

Inleiding



2

Literatuurstudie



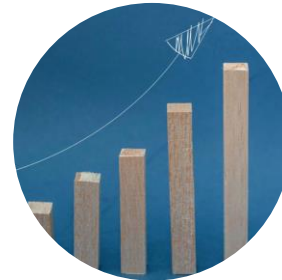
3

Methoden



4

Resultaten



5

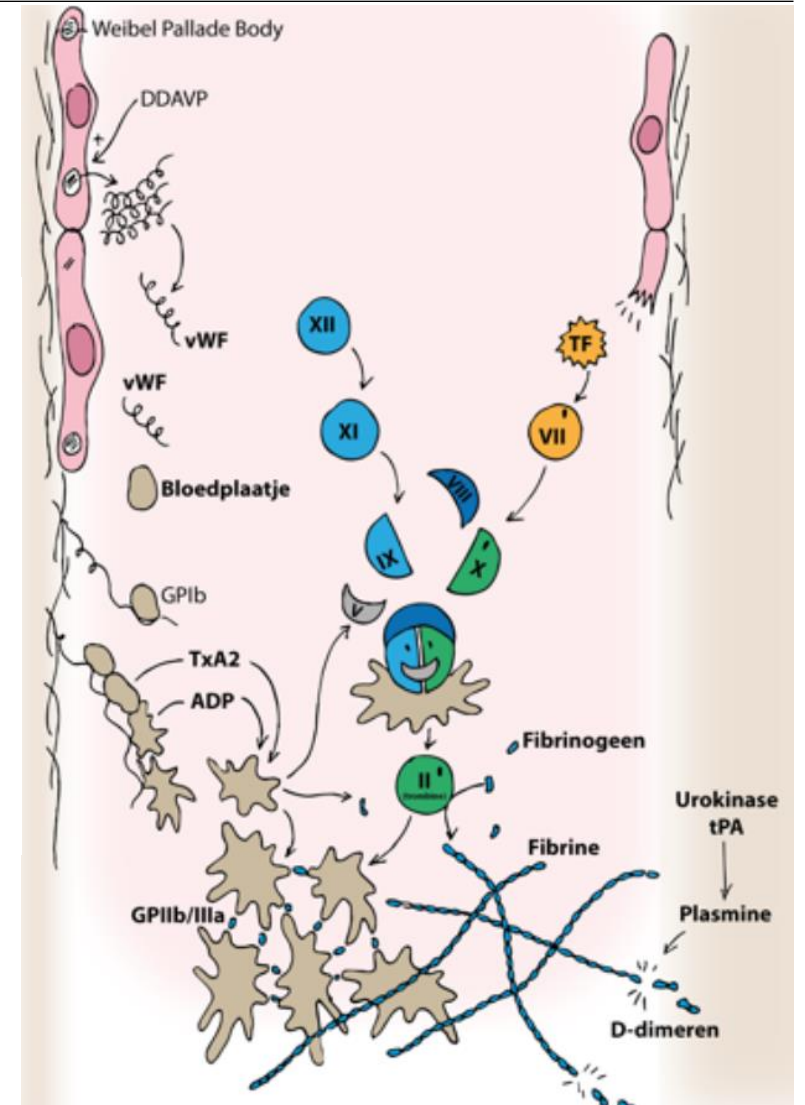
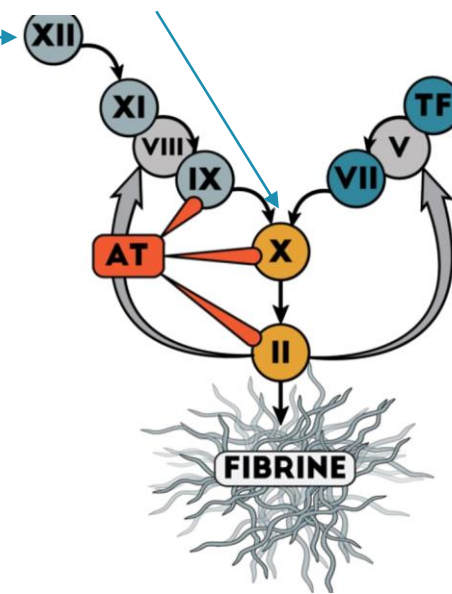
Discussie



Betekenis geactiveerde partiële tromboplastine tijd (aPTT)

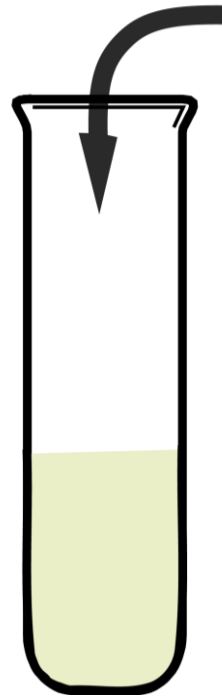
De aPTT wordt verlengd bij:

- Factordeficiënties van intrinsieke & gemeenschappelijke pathway
- Aanwezigheid inhibitor/lupus anticoagulans
- (Ongefractioneerde) heparine therapie
- Inname anticoagulantia
- Leverlijden
- DIC
- Hematocriet >0.55
- Heparine contaminatie



Meetprincipe aPTT

Chronometrische optische methode (ACL TOP 750)



Platelet poor plasma

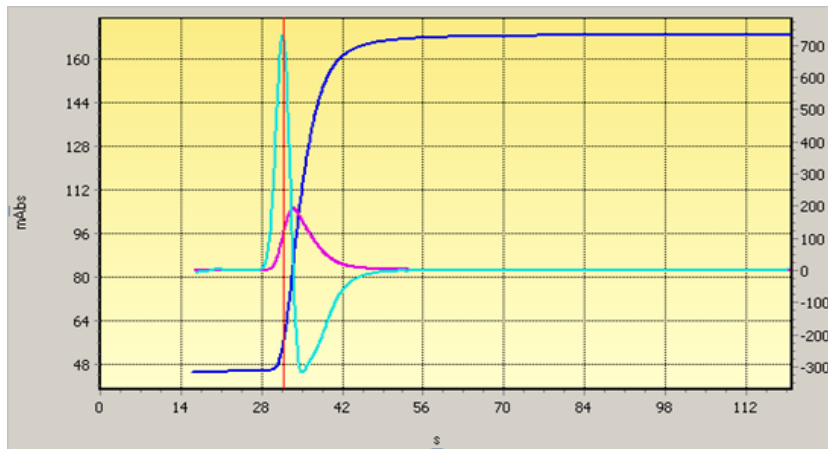
+ contactactivator (bv. silica)

+ fosfolipiden

→ **Incubatie (37°C)**

+ Calcium

→ **Tijd tot vorming fibrine meten**



Pre-analytische overwegingen bij bepaling aPTT

- **Citraattube**
- Voldoende **gevuld** tot streep (bloed 9:citraat 1)
- **Opmenging** na afname
- Centrifugatie **<4u** na afname
- Optische methode: **interferentie** door lipemie, icterie, hemolyse (controle door toestel)
- Geen **klonter** in staal
 - Moeilijke bloedafname
 - In-vitro activatie stollingscascade → verkorting aPTT
 - aPTT < **23s** = controleren op klonter



Andere oorzaken van een verkorte aPTT?

Verschillende patiënten met herhaaldelijk verkorte aPTT waarden

- In dagelijkse praktijk: stalen vertonen vaak verkorte aPTT zonder visuele aanwezigheid van een klont, betekenis?

Afnametijd	Monster Interne id	Waarde	Aln	Sts	N	Ref.waarde
10/05/2023 04:42	323051452303	*23 sec	100	Aut		25-37
09/05/2023 05:30	323051224202	*21 sec	100	Aut		25-37
08/05/2023 05:01	323050850102	*25 sec		0 Aut		25-37
07/05/2023 05:54	323050850002	*24 sec	20	Aut		25-37
06/05/2023 04:50	323050849902	*23 sec	20	Aut		25-37
05/05/2023 04:53	323050447602	*23 sec	100	Aut		25-37
04/05/2023 04:20	323050447502	*22 sec	100	Aut		25-37
03/05/2023 05:01	323050172902	*21 sec	100	Aut		25-37
02/05/2023 04:23	323044337602	*22 sec	100	Aut		25-37
01/05/2023 05:41	323044337502	*21 sec	100	Aut		25-37
30/04/2023 05:22	323044337402	*23 sec	100	Aut		25-37
29/04/2023 05:31	323044337302	*20 sec	100	Aut		25-37
28/04/2023 04:49	323044107302	*22 sec	100	Aut		25-37
27/04/2023 05:19	323043913902	*20 sec	100	Aut		25-37
26/04/2023 05:26	323043690702	*20 sec	100	Aut		25-37
25/04/2023 05:07	323043616903	*22 sec	100	Aut		25-37
24/04/2023 05:20	323043239902	*22 sec	100	Aut		25-37
23/04/2023 04:38	323043239802	*24 sec		20 Aut		25-37
22/04/2023 04:43	323043239702	*21 sec	100	Aut		25-37
21/04/2023 05:40	323042989402	*21 sec	100	Aut		25-37
20/04/2023 05:28	323042833802	*20 sec	100	Aut		25-37
19/04/2023 04:06	323042622202	*20 sec	100	Aut		25-37
18/04/2023 04:42	323042416202	*19 sec	100	Aut		25-37
17/04/2023 04:53	323042135002	*19 sec	100	Aut		25-37
16/04/2023 05:15	323042134902	*21 sec	100	Aut		25-37
15/04/2023 04:50	323042134802	*20 sec	100	Aut		25-37

CAT-vragen

- 1) Zijn de huidig gehanteerde **referentiewaarden** voor de aPTT correct?
Wat is de **prevalentie** van een verkorte aPTT?

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

Agenda

1

Inleiding



2

Literatuurstudie



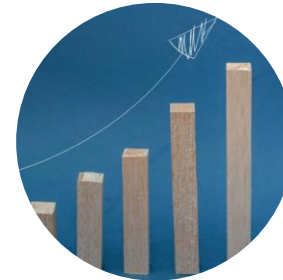
3

Methoden



4

Resultaten



5

Discussie



Achtergrond: een verhoogde stollingsneiging

- Focus op **abnormale verlengingen** van de aPTT (bloedingsneiging)
- **Verkorte aPTT** tot nu toegeschreven aan **pre-analytisch probleem**
 - **Prevalentie** in literatuur: **6-9%, tot soms 15%**
 - **Verhoogde stollingsneiging?**
- **Veneuze trombo-embolie (VTE)** = diepe veneuze trombose + longembool
 - Pathofysiologie van stollingsneiging is **multifactorieel en complex**
 - Aangeboren aandoeningen
 - Factor V Leiden, LA, antitrombine/proteïne C/proteïne S deficiëntie...
 - Verworven aandoeningen
 - cfr. triade van Virchow

Hypercoagulabiliteit

Acute fase post-op, kanker, oestrogenen, zwangerschap...



Triade van Virchow

Endotheelschade

Chirurgie, trauma, katheter...

Veneuze stase

Immobiliteit, obstructie...

Mogelijke oorzaken/associaties van een verkorte aPTT

Auteur (jaar)	Mogelijke oorzaken en/of associaties van verkorte aPTT
Lippi et al. (2010) ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-analytische oorzaak <ul style="list-style-type: none"> ○ Bemoelijkte bloedafname, incorrecte vulling, niet/overdreven opmengen, te lang tot centrifugeren... • VTE en verhoogd risico hierop • Kanker • Myocardinfarct • Diabetes mellitus • Hyperthyroïdie • Zwangerschap (↑FVIII)
Mitsuguro et al. (2015) ²	<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogde FVIII (verkorting aPTT onder UFH bij zwangeren)
Ten Boekel et al. (2002) ³	<ul style="list-style-type: none"> • FVIII, D-dimeren significant hoger bij stalen met verkorte aPTT vs met normale aPTT. • Geen verband gevonden tussen de aPTT en CRP.
Mina et al. (2010) ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • FV, FVIII, FXI, FXII, VwF antigeen en activiteit significant hoger bij stalen met verkorte aPTT vs met normale aPTT. • Sterke correlatie FVIII en vWF. • Verkorte aPTT's te wijten aan in-vivo fenomeen: 20%
Devreese KMJ. (2021) ⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Verkorting aPTT door verhoogde FVIII en fibrinogeen in de acute fase van COVID-19

1) Lippi et al. Shortened activated partial thromboplastin time: Causes and management. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2010 Jul;21(5):459–63. 2) Mitsuguro M et al. Effects of factor VIII levels on the aPTT and anti-Xa activity under a therapeutic dose of heparin. Int J Hematol. 2015 Feb 7;101(2):119–25. 3) Ten Boekel et al. 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. 4) Mina A et al. A laboratory evaluation into the short activated partial thromboplastin time. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2010 Mar;21(2):152–7. 5) Devreese KMJ. COVID-19-related laboratory coagulation findings. Int J Hematol. 2021 Jul 1;43:36–42.

Verhoogde FVIII is een risicofactor voor trombose

Auteur (jaar)	Type studie n (#)	Verhoogde FVIII toegenomen risico op trombose?
Kyrle et al. (2000) ¹	Cohort studie, prospectief 360 ptn.	<ul style="list-style-type: none"> • RR voor recidief VTE 6,7 na eerste spontane VTE indien FVIII >90^e percentiel van onderzoekspopulatie (234IU/dL) (exclusie: recidiverende VTE, aangeboren deficiëntie, LA, kanker, recente chirurgie/trauma, zwangeren, hyperhomocysteinemie) • Geen verband tussen CRP en FVIII
Koster et al. (1995) ²	Case-control, retrospectief, 301 ptn. en controles	<ul style="list-style-type: none"> • FVIII >150IU/dL: OR 4,8 voor primaire VTE • Hoge FVIII verhoogt het risico op trombose ≈ deficiëntie natuurlijk anticoagulans of APC-R
Lowe et al. (2023) ³	Systematische review en meta-analyse	<ul style="list-style-type: none"> • FVIII > 90^e percentiel 3 keer zo hoog risico op VTE (OR 3,00) • FIX > 90^e percentiel bijna 2 keer zo hoog risico op VTE (OR 1,77) • FVIII & FIX > 90^e percentiel bijna 5 keer zo hoog risico op VTE (OR 4,56)
Hansen et al. (2023) ⁴	Case-control, prospectief, 365 ptn., 710 controles	<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogde FVIII is geassocieerd met een verhoogd risico op primaire VTE • Risico nam lineair toe met FVIII

Oorzaken van verhoogde FVIII: beweging, stress (adrenaline), chirurgie, chronische inflammatie, maligniteit, leverziekte, hyperthyroïdie, glucocorticoïden, zwangerschap, hoge glucose spiegels (diabetes mellitus), bloedgroep niet-O...

1) Kyrle et al. High Plasma Levels of Factor VIII and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2000 Aug 17;343(7):457–62.

2) Koster et al. 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.

3) Lowe et al. 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.

4) Hansen 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. 2023 Jun.

Verkorte aPTT ook geassocieerd met hoger risico op trombose?

Auteur (jaar)	Type studie n (#)	Verkorte aPTT toegenomen risico op trombose?
Tripodi et al. (2004) ¹	Case-control, retrospectief, 605 ptn., 1290 controles	<ul style="list-style-type: none"> aPTT <5^{de} percentiel van de verdeling vd controles: OR voor primaire VTE 2,4 Onafhankelijk van erfelijke trombofilie afwijkingen, deels afhankelijk van FVIII
Legnani et al. (2006) ²	Cohort studie, prospectief, 628 ptn.	<ul style="list-style-type: none"> RR recidief VTE na spontane VTE 2,38 bij aPTT ratio <=0,90 vs normale aPTT Onafhankelijk van erfelijke trombofilie afwijkingen
Guirguis et al. (2003) ³	Case-control, retrospectief, 241 ptn., 195 controles	<ul style="list-style-type: none"> Verkorte aPTT pre- of post niertransplantatie zorgt voor een verhoogd risico op trombo-embolische events of cardiovasculaire ziekten
Senthil et al. (2014) ⁴	Case-control, retrospectief, 40 cases, 157 controles	<ul style="list-style-type: none"> Kankerpatiënten die een CVC-geassocieerde VTE ontwikkelden hadden een significant kortere aPTT vs kankerpatiënten zonder VTE (25,6s vs 28,1s)
Habe et al. (2021) ⁵	Cohort studie, retrospectief, 535 ptn.	<ul style="list-style-type: none"> Frequentie VTE bij connective tissue disease (CTD) significant hoger bij verkorte aPTT vs normale aPTT. Combinatie aPTT en D-dimeren verbetert specificiteit en PPW voor diagnose VTE bij CTD.
Ten Boekel et al. (2003) ⁶	Prospectief, 2808 ptn.	<ul style="list-style-type: none"> Patiënten met verkorte aPTT bij opname tonen verhoogd risico op in-hospitaal mortaliteit (OR 2,6) geassocieerd met gestegen D-dimeren, CRP en glucose

1) Tripodi et al. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. Blood. 2004 Dec 1;104(12):3631-4. 2) Legnani et al. Abnormally short activated partial thromboplastin time values are associated with increased risk of recurrence of venous thromboembolism after oral anticoagulation withdrawal. Br J Haematol. 2006 Jul 1;134(2):227-32. 3) Guirguis et al. Thromboembolic Risk Factors in Patients Undergoing Kidney Transplant: Implication of Abnormally Short Activated Partial Thromboplastin Time. Ann Clin Lab Sci. 2003; 33(4):396-400. 4) Senthil et al. A shortened activated partial thromboplastin time predicts the risk of catheter-associated venous thrombosis in cancer patients. Thromb Res. 2014;134(1):165-8. 5) Habe et al. The clinical significance of a shortened activated partial thromboplastin time in patients with connective tissue disease;1:3. 6) Ten Boekel et al. 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. 2003;63(6):441-8.

Andere condities geassocieerd met een verkorte aPTT

Auteur (jaar)	Type studie n (#)	Andere condities geassocieerd met een verkorte aPTT
Ali et al. (2016) ¹	Case-control, retrospectief, 68 cases, 68 controles	<ul style="list-style-type: none"> Significant verband tussen recurrent zwangerschapsverlies, verhoogde FVIII en verkorte aPTT
Sapkota et al. (2013) ² + 2 andere studies	Observationele studie, prospectief, 72 diabetici, 18 controles	<ul style="list-style-type: none"> Diabetici hebben een verkorte aPTT, verhoogde fibrinogeen en protrombine in vergelijking met niet-diabetici
Abdullah et al. (2010) ³ + 2 andere studies	110 acuut coronair syndroom vs 55 stabiele hartziekte	<ul style="list-style-type: none"> Significant verschil tussen FVIII en aPTT tussen beide groepen Omgekeerde relatie tussen FVIII en aPTT aPTT als hemostatische merker voor hypercoagulabiliteit in arteriële trombose
Lin et al. (2015) ⁴	Case-control, Retrospectief, 154 patiënten, 71 controles	<ul style="list-style-type: none"> Verkorte aPTT is een onafhankelijke risicofactor voor ischemische beroerte, ernst van de beroerte en neurologische verslechtering na een acute beroerte
Lippi et al. (2009) ⁵	Case-control, retrospectief, 40 cases, 157 controles	<ul style="list-style-type: none"> Hyperthyroïde patiënten hebben een verhoogde prevalentie van verkorte aPTT's en hogere fibrinogeen waarden dan patiënten met normale schildklierfunctie

1) Ali et al. Elevated Factor VIII Levels and Shortened APTT in Recurrent Abortions. J Clin Diagn Res. 2016 Jan 1;10(1):EC04. 2) Sapkota et al. Association of activated partial thromboplastin time and fibrinogen level in patients with type II diabetes mellitus. 2013. 3) Abdullah et al. Shortened activated partial thromboplastin time, a hemostatic marker for hypercoagulable state during acute coronary event. Transl Res. 2010;155(6):315-9. 4) Lin et al. Shortened Activated Partial Thromboplastin Time Is Associated With Acute Ischemic Stroke, Stroke Severity, and Neurological Worsening. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015 Oct 1;24(10):2270-6. 5) Lippi et al. Hyperthyroidism is associated with shortened APTT and increased fibrinogen values in a general population of unselected outpatients. J Thromb Thrombolysis. 2009 Sep 12;28(3):362-5.

Eén negatieve studie: publication bias?

Auteur (jaar)	Type studie n (#)	Geen verband tussen verkorte aPTT en risico op VTE
Shervinrad et al. (2019)	Retrospectief	<ul style="list-style-type: none">• Geen voorgeschiedenis van trombo-embolische events in een patiëntenpopulatie met verkorte PT en aPTT

Agenda

1

Inleiding



2

Literatuurstudie



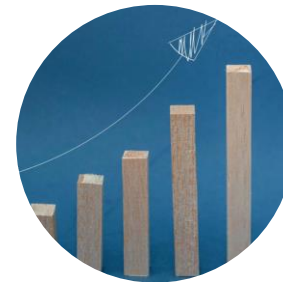
3

Methoden



4

Resultaten



5

Discussie



- A** Referentiewaarden
- B** Prevalentie
- C** Stollingsfactoren & kliniek

A Verificatie van de aPTT referentiewaarden

Stalen van **gezonde** vrijwilligers

- ♀ 43 ♂ 9, 21-61j
- Citraat (aPTT), serum (CRP)
- Exclusie: recente infectie, chronische ziekten, zwangerschap, bepaalde medicatie, verhoogd CRP

Methode¹:

- Exclusie outliers (Grubbs Double-Sided test)
- Robuuste methode voor sample sizes < 120 (CLSI)²

1) Florin L 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;42(3):e110–5.

2) 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.

A Verificatie van de aPTT referentiewaarden

52 stalen van gezonde vrijwilligers

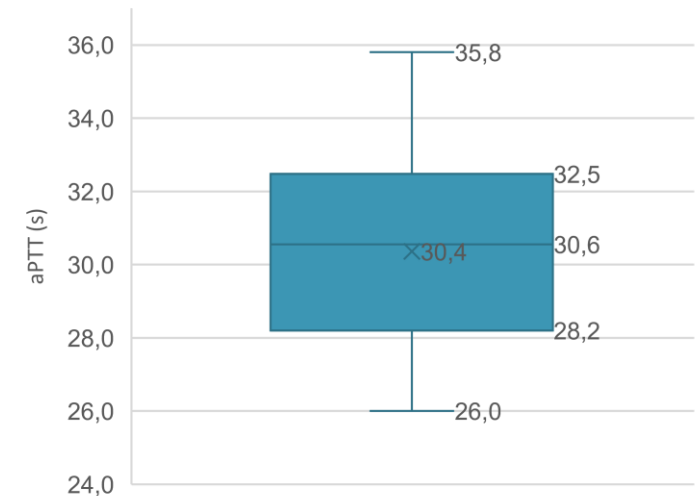
- ♀ 43 ♂ 9
- Leeftijdswaarde: 21-61 jaar

Resultaat: 25,4s – 35,3s; 90% CI (24,4s – 26,3s) en (34,4 – 36,1s)



- ✓ De huidig gehanteerde referentiewaarden (25-37s) zijn correct, de ondergrens stemt overeen

Spreiding aPTT in gezonde populatie



B Bepaling prevalentie verkorte aPTT

Query van aPTT resultaten vanaf februari 2022 – september 2023

- Exclusie lipemische, icterische, hemolytische stalen of stalen met klonter
- Aantal keer verkorte aPTT (<25,0s) / totaal gerapporteerde aPTT's
- Prevalentie verkorte aPTT per afdeling

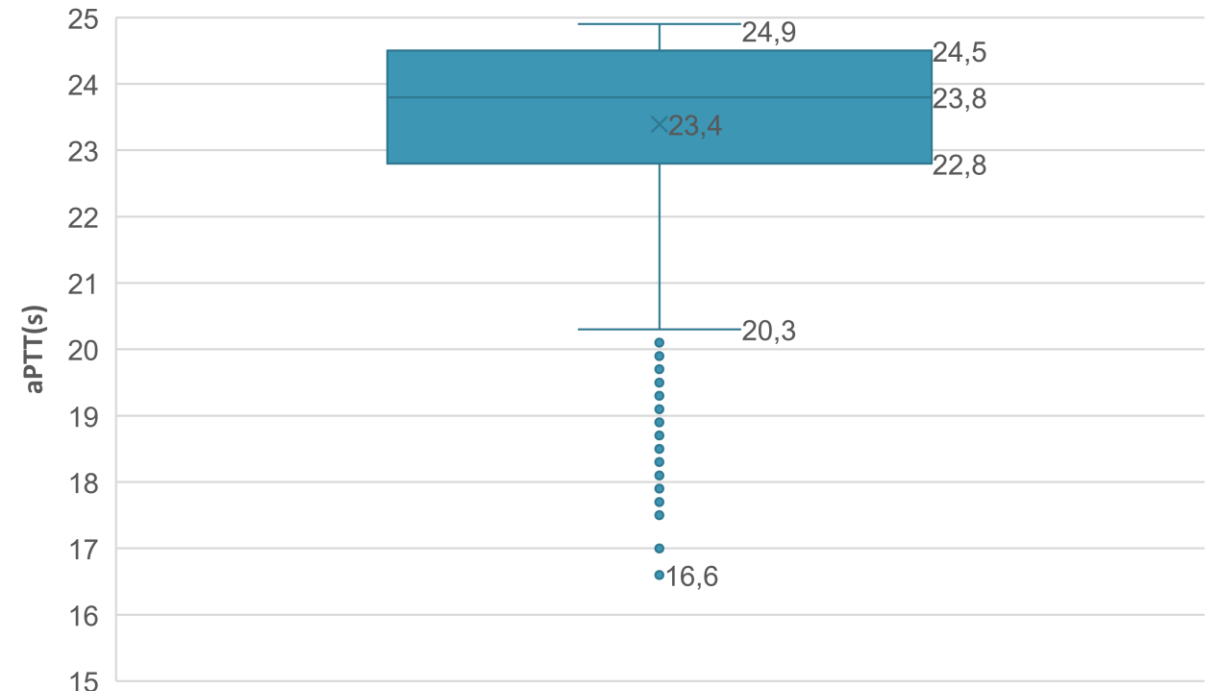
B Bepaling prevalentie verkorte aPTT

Over een periode van 19 maanden:

- In totaal 81065 aPTT's gemeten, 9043 waren verkort ($< 25,0s$) zonder klonter
- Prevalentie **11,2%**

↓
✓ Cfr. de literatuur: **6 – 9%, tot soms 15%**

Spreiding van de gemeten verkorte aPTT's (febr. 22- sept. 23)



B Bepaling prevalentie verkorte aPTT

Over een periode van 19 maanden:

- Prevalentie het hoogst bij afdelingen **verloskwartier en materniteit**

Afdeling	Aantal aPTT's (% op totaal aantal aPTT's in ziekenhuis)	Aantal verkorte aPTT's (% op totaal aantal aPTT's per afdeling)
SJ-Interne 10 - 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 1 (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)

© Bepaling van stollingsfactoren en nakijken kliniek

Verzameling **41 stalen** met (herhaaldelijk) verkorte aPTT

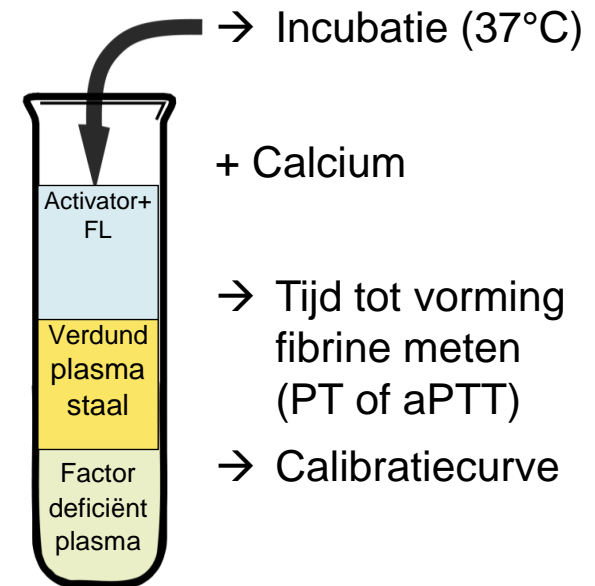
- Controle op aanwezigheid klonters als $< 23s$
- Citraatplasma ingevroren $-80^{\circ}C$ zo snel mogelijk na afname ($< 4u$)

Bepaling stollingsfactoren **II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII**

- ACL TOP 970, one-stage assay

Kliniek nakijken in dossier van 64 patiënten met verkorte aPTT

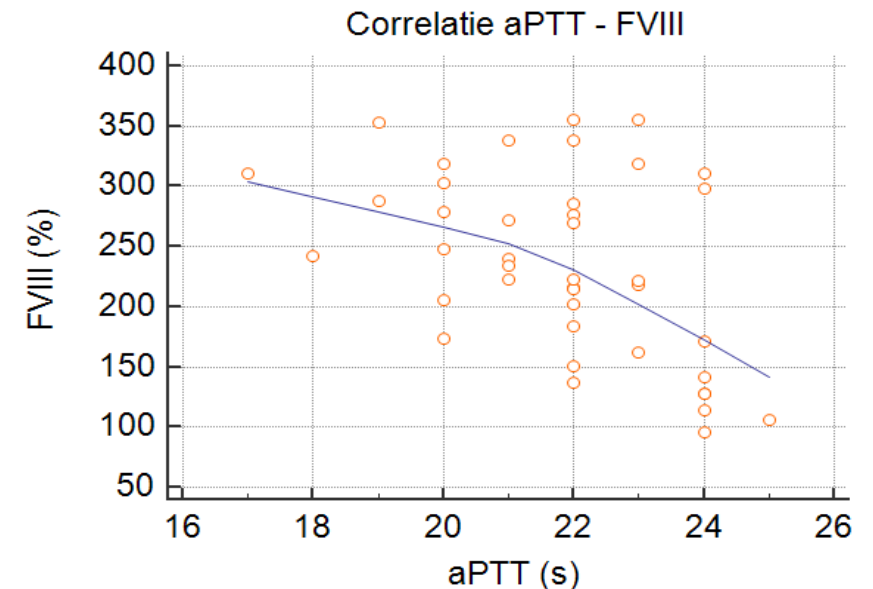
- Trombose bij of tijdens opname of in voorgeschiedenis?



C Bepaling van stollingsfactoren

- 41 stalen met verkorte aPTT
- **FVIII** in de meeste stalen (83%) verhoogd (>150%) (range: 96,2 - 355,6%)
- Significante **correlatie** tussen **aPTT** en **FVIII**: correlatiecoëfficiënt -0,4650 ($p < 0,05$)
- Geen significante correlatie tussen FVIII en CRP, en tussen aPTT en CRP

Stollingsfactor	Referentiewaarden	% van de 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)



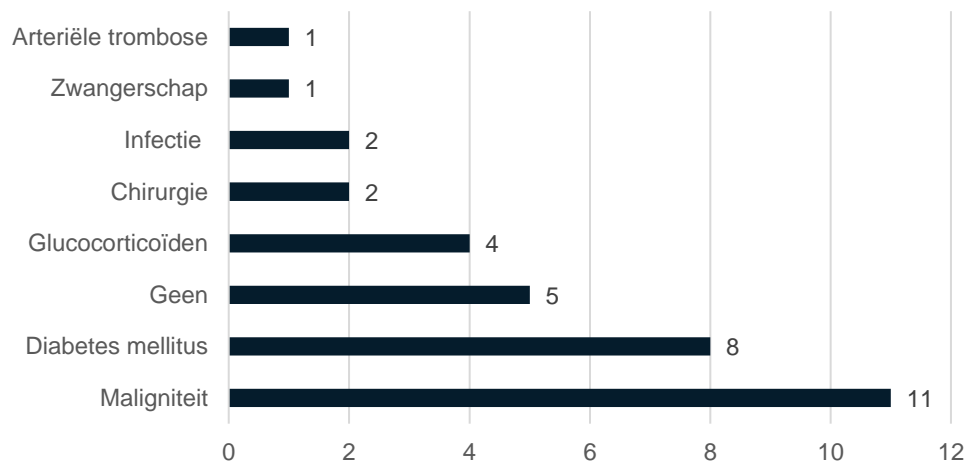
© Bepaling van stollingsfactoren

- 41 stalen met verkorte aPTT
- Gem. FVIII: 235% (ref.: 50-150%)
Gem. FIX: 186% (ref.: 65-150%)
Gem. FV: 173% (ref.: 60-140%)



- Bij 21/26 (81%) patiënten **mogelijke oorzaak** (cfr. literatuur) voor gemeten **verhoogde FVIII**
- 7/33 patiënten met verkorte aPTT zonder verhoogde FVIII: soms andere stollingsfactoren verhoogd

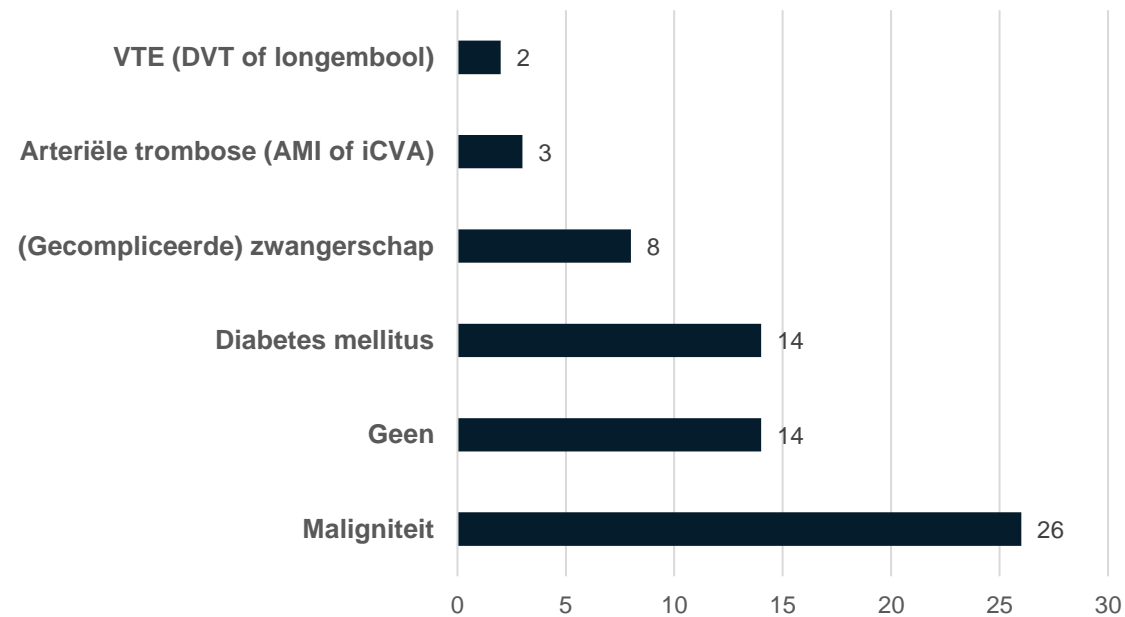
Mogelijke oorzaken voor verhoogde FVIII bij een selectie patiënten



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

© Nakijken kliniek

- Bij 50/64 (78%) geïnccludeerde patiënten **mogelijke oorzaak** (cfr. literatuur) gevonden voor **verkorte aPTT**



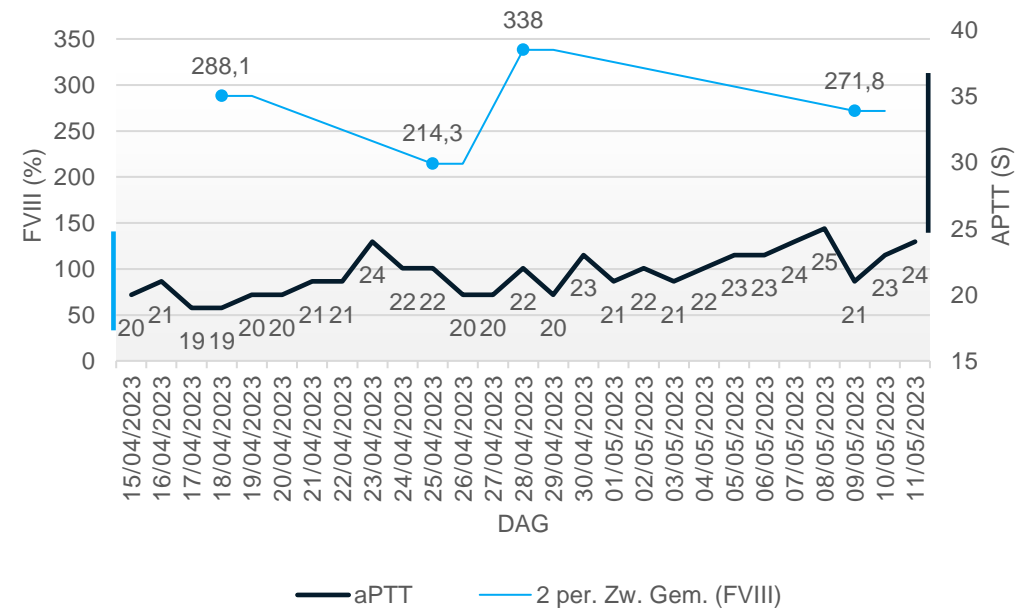
- Bij 14/64 (22%) patiënten bij of tijdens opname of in voorgeschiedenis **trombose** (veneus of arterieel)
- 7 veneuze trombose, 7 arteriële trombose
- 8/14 bij of tijdens opname

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, zadelbool 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 zadelbool	Pradaxa levenslang na zadelbool 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	Hersenvloeding 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, lactaatacidose	Ja, iCVA en NSTEMI (2021)
62	74	24/08/2023	25	ng	Arteriële trombose, infectie, DM2, chronische inflammatie	Bij opname arteriële trombose

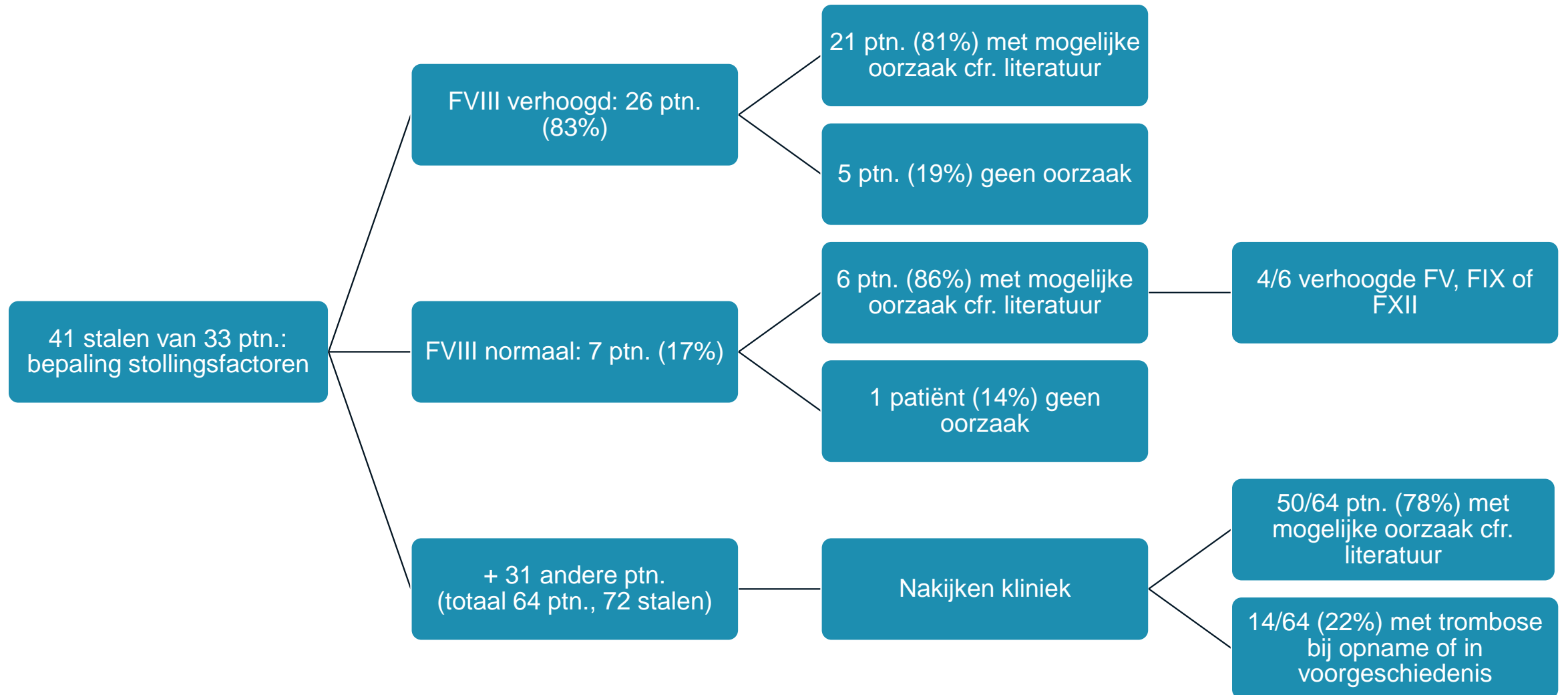
Patiënt met meermaals verhoogde FVIII

- Opgenomen op intensieve zorgen (27/3/2023 – 22/05/2023) owv respiratoire insufficiëntie
- Langdurig hoge dosis corticoïden
- Tijdens opname: herhaaldelijk verkorte aPTT en verhoogde FVIII
- Op 8/6/2023: zadellembool

Afnametijd	Monster Interne id	Waarde	Aln. Sts	N. Ref. waarde
10/05/2023 04:42	323051452303	*23 sec	100 Aut	25-37
09/05/2023 05:30	323051224202	*21 sec	100 Aut	25-37
08/05/2023 05:01	323050850102	*25 sec	0 Aut	25-37
07/05/2023 05:54	323050850002	*24 sec	20 Aut	25-37
06/05/2023 04:50	323050849902	*23 sec	20 Aut	25-37
05/05/2023 04:53	323050447602	*23 sec	100 Aut	25-37
04/05/2023 04:20	323050447502	*22 sec	100 Aut	25-37
03/05/2023 05:01	323050172902	*21 sec	100 Aut	25-37
02/05/2023 04:23	323044337602	*22 sec	100 Aut	25-37
01/05/2023 05:41	323044337502	*21 sec	100 Aut	25-37
30/04/2023 05:22	323044337402	*23 sec	100 Aut	25-37
29/04/2023 05:31	323044337302	*20 sec	100 Aut	25-37
28/04/2023 04:49	323044107302	*22 sec	100 Aut	25-37
27/04/2023 05:19	323043913902	*20 sec	100 Aut	25-37
26/04/2023 05:26	323043690702	*20 sec	100 Aut	25-37
25/04/2023 05:07	323043616903	*22 sec	100 Aut	25-37
24/04/2023 05:20	323043239902	*22 sec	100 Aut	25-37
23/04/2023 04:38	323043239802	*24 sec	20 Aut	25-37
22/04/2023 04:43	323043239702	*21 sec	100 Aut	25-37
21/04/2023 05:40	323042989402	*21 sec	100 Aut	25-37
20/04/2023 05:28	323042833802	*20 sec	100 Aut	25-37
19/04/2023 04:06	323042622202	*20 sec	100 Aut	25-37
18/04/2023 04:42	323042416202	*19 sec	100 Aut	25-37
17/04/2023 04:53	323042135002	*19 sec	100 Aut	25-37
16/04/2023 05:15	323042134902	*21 sec	100 Aut	25-37
15/04/2023 04:50	323042134802	*20 sec	100 Aut	25-37



Samenvattend



Agenda

1

Inleiding



2

Literatuurstudie



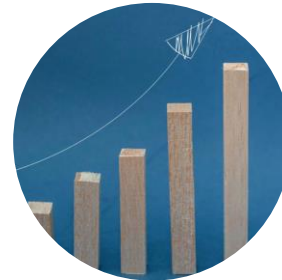
3

Methoden



4

Resultaten



5

Discussie



Discussie

- Naast **pre-analytische oorzaken**, wordt verhoogde FVIII gezien als mogelijke oorzaak van verkorte aPTT
- **Verhoogde FVIII is een onafhankelijke risicofactor voor VTE (primair en recidief)**
- In meerdere studies: significante associatie tussen verkorte aPTT en risico op VTE
- Weinig negatieve studies: **publication bias?**
- aPTT lijkt **indicator** voor FVIII activiteit
- **Zwangerschap** gaat gepaard met ↑FVIII: hoogste prevalentie **verloskwartier, materniteit, cons. gynaeco**
- 7/41 stalen geen verhoogde FVIII
- ⇒ (Herhaaldelijk) verkorte aPTT weerspiegelt vermoedelijk een complexe hypercoagulerende status die geassocieerd is met een trombotisch risico dat een **samenstelling is van meerdere individuele additionele risico's** waaronder verhoogde FVIII

Discussie

- Naast verhoogde FVIII nog talrijke andere risicofactoren voor trombose
 - ⇒ Vermoedelijk vertoont **slechts kleine fractie** van patiënten met een verhoogd tromboserisico aPTT waarde beneden referentie-interval
- Kan klinisch relevant zijn om oorzaak van herhaaldelijk verkorte aPTT te achterhalen
- **Geen prospectieve studies** die erop wijzen dat **beleid** moet aangepast worden aan aPTT resultaten
- FVIII meting bij herhaaldelijk verkorte aPTT?
 - Variatie in FVIII meting: one-stage assay vs chromogeen
 - Interpretatie FVIII in termen van risico op primair vs recidief risico: cut-off waarden?
 - Informatie over aandoeningen, vWF-spiegels, bloedgroep?

Antwoord CAT-vragen

1) Zijn de huidig gehanteerde referentiewaarden voor de aPTT correct? Wat is de prevalentie van een verkorte aPTT?

- De referentiewaarden zijn correct in een onderzochte gezonde populatie.
- De prevalentie in het labo bedraagt 11,2%.

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

- Pre-analytische oorzaken
- (Herhaaldelijk) verkorte aPTT is geassocieerd met verhoogde FVIII.
- In literatuur onvoldoende evidentie voor starten therapie obv verkorte aPTT, uitvoeren van trombofilie onderzoek en het meten van stollingsfactoren. Verkorte aPTT kan wel aanleiding geven tot verhoogde vigilantie voor andere trombotische risicofactoren of aandoeningen.

To Do's

- 1) De **referentiewaarden** voor de aPTT worden **behouden**.
- 2) Een **grotere prospectieve studie** kan opgezet worden om na te gaan of patiënten met een verkorte aPTT een hoger risico hebben op het ontwikkelen van een trombose op langere termijn **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.



Q&A:
Open vragen?