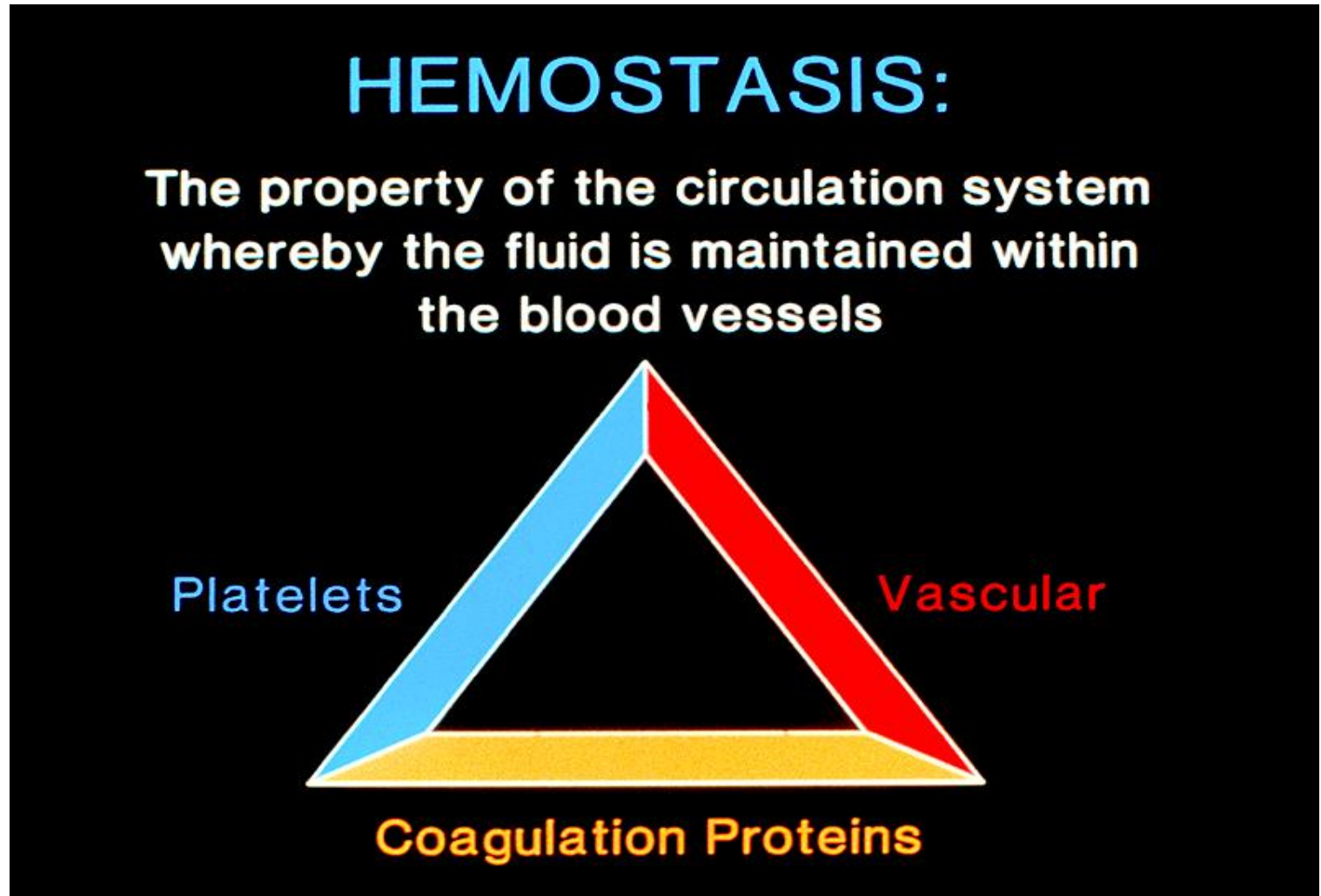
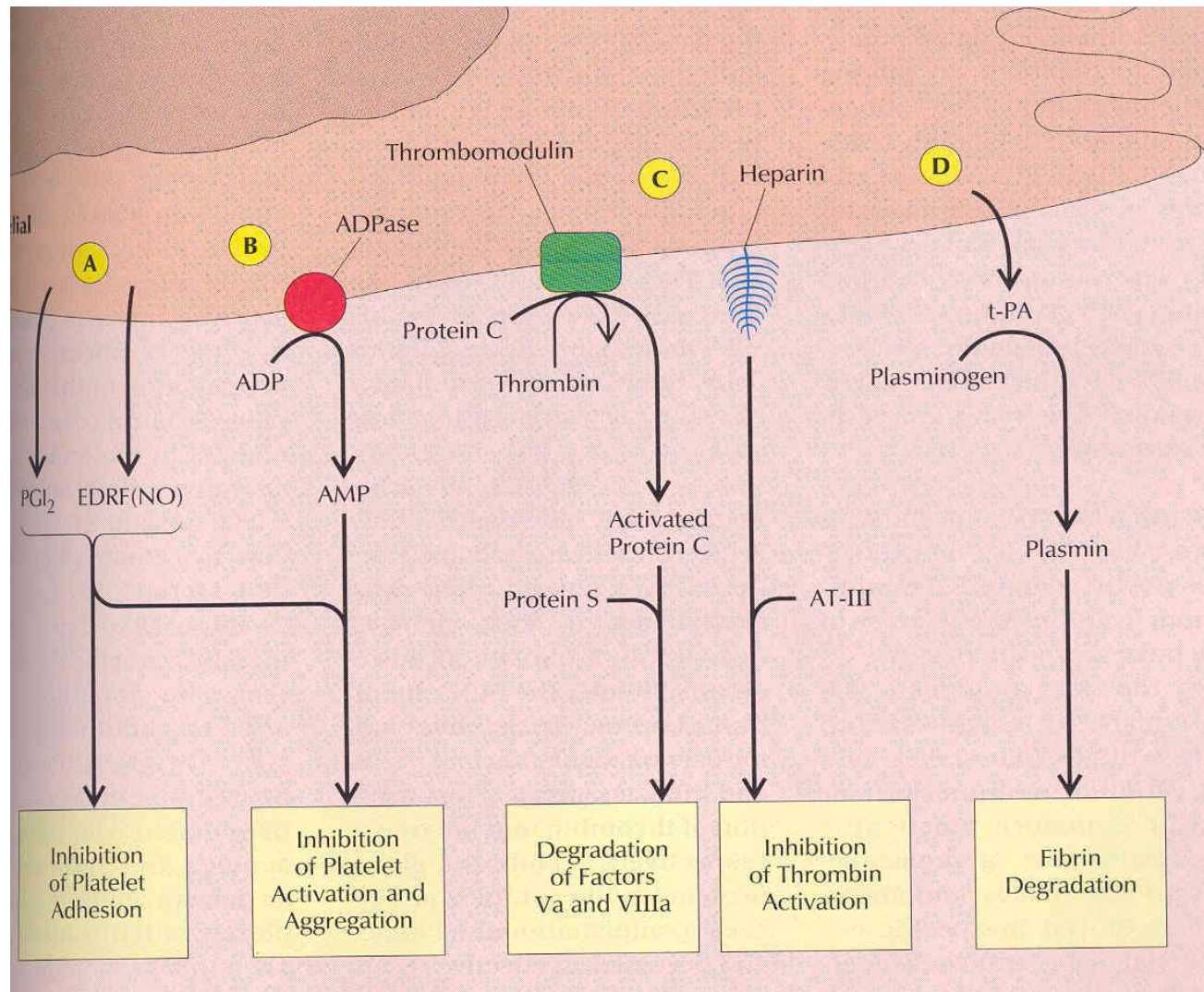


De (patho)fysiologie van de bloedstolling

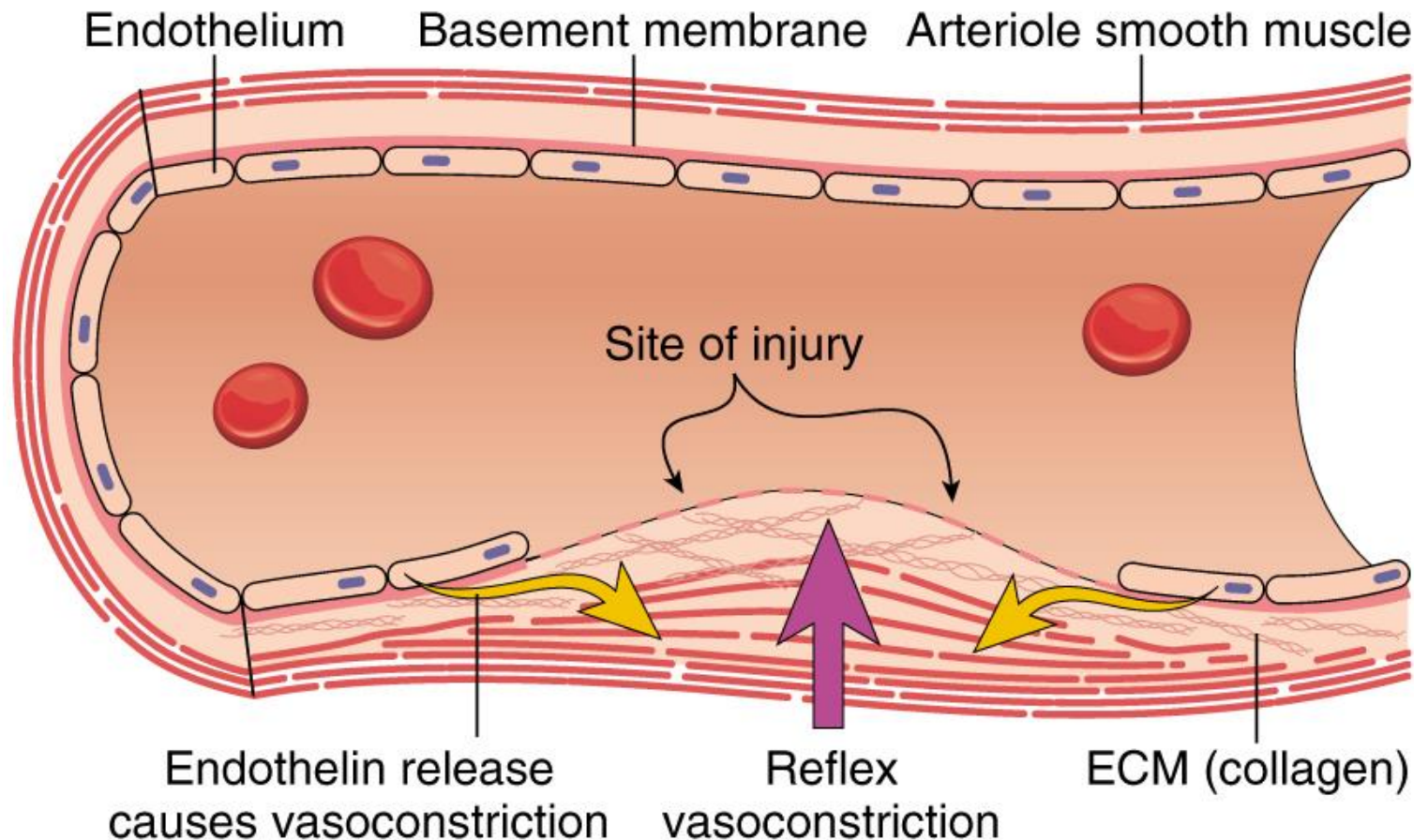
Dr. Anna Vantilborgh
Hematologie - UZ Gent

1. Inleiding: componenten van hemostase

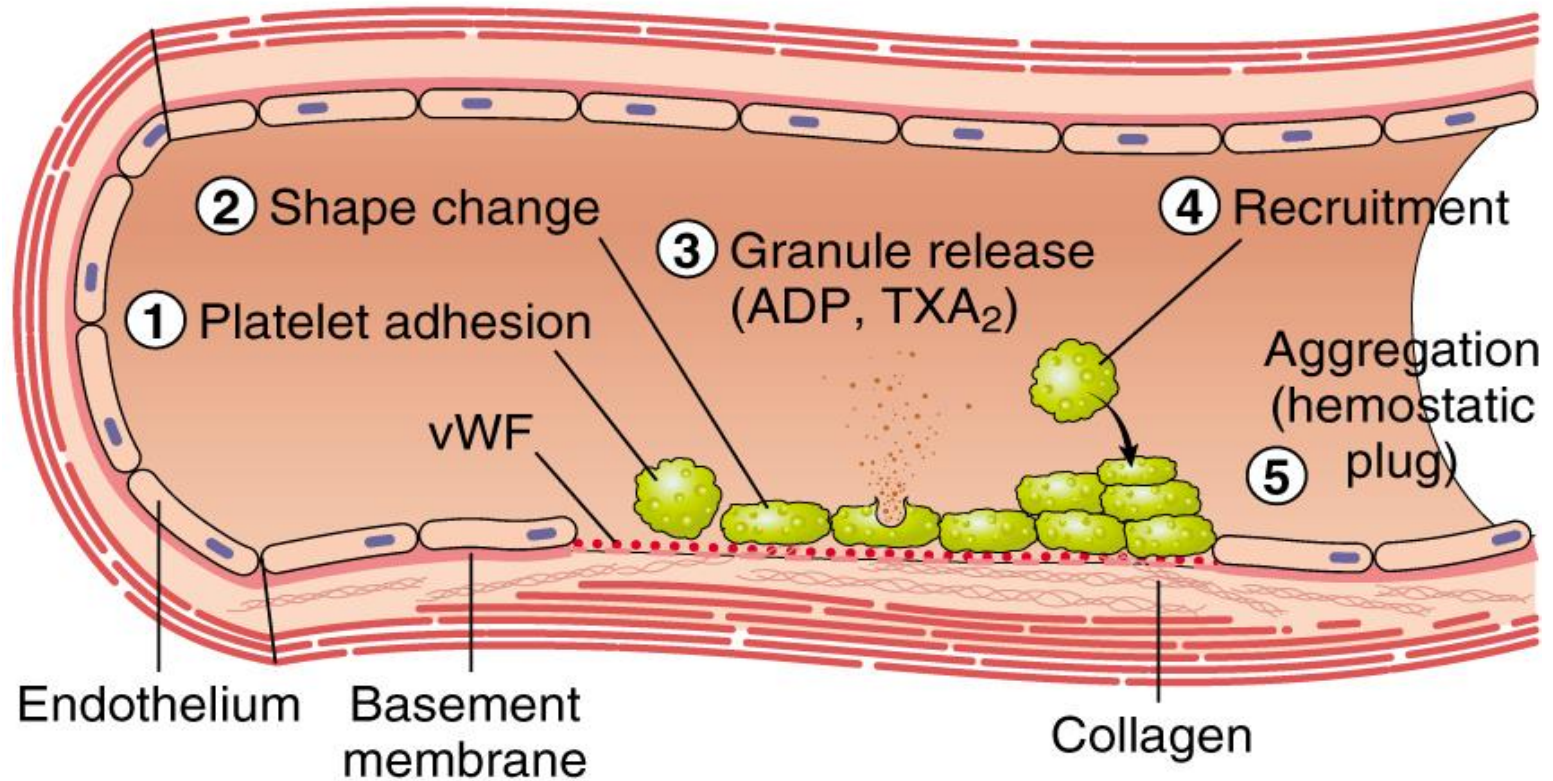




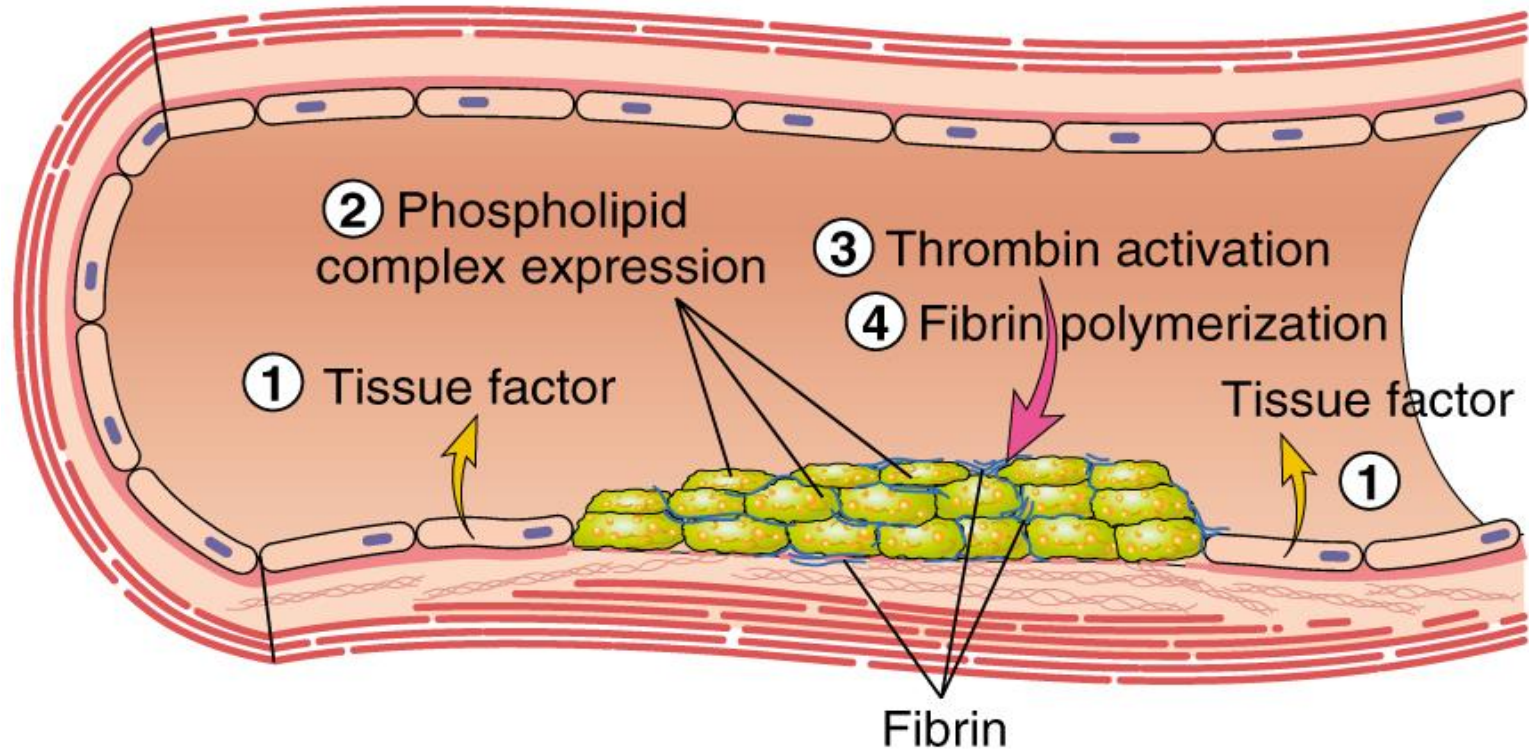
A. VASOCONSTRICTION

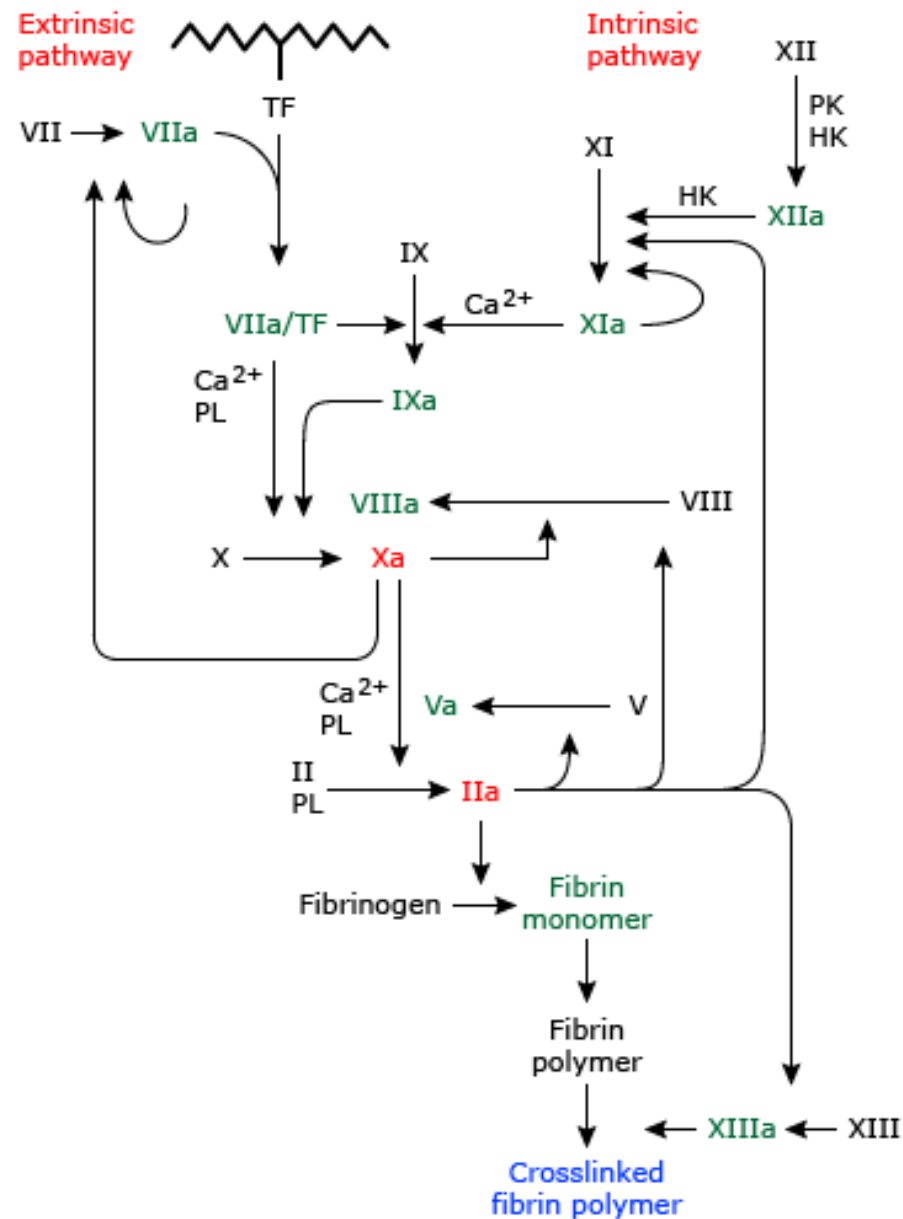


B. PRIMARY HEMOSTASIS

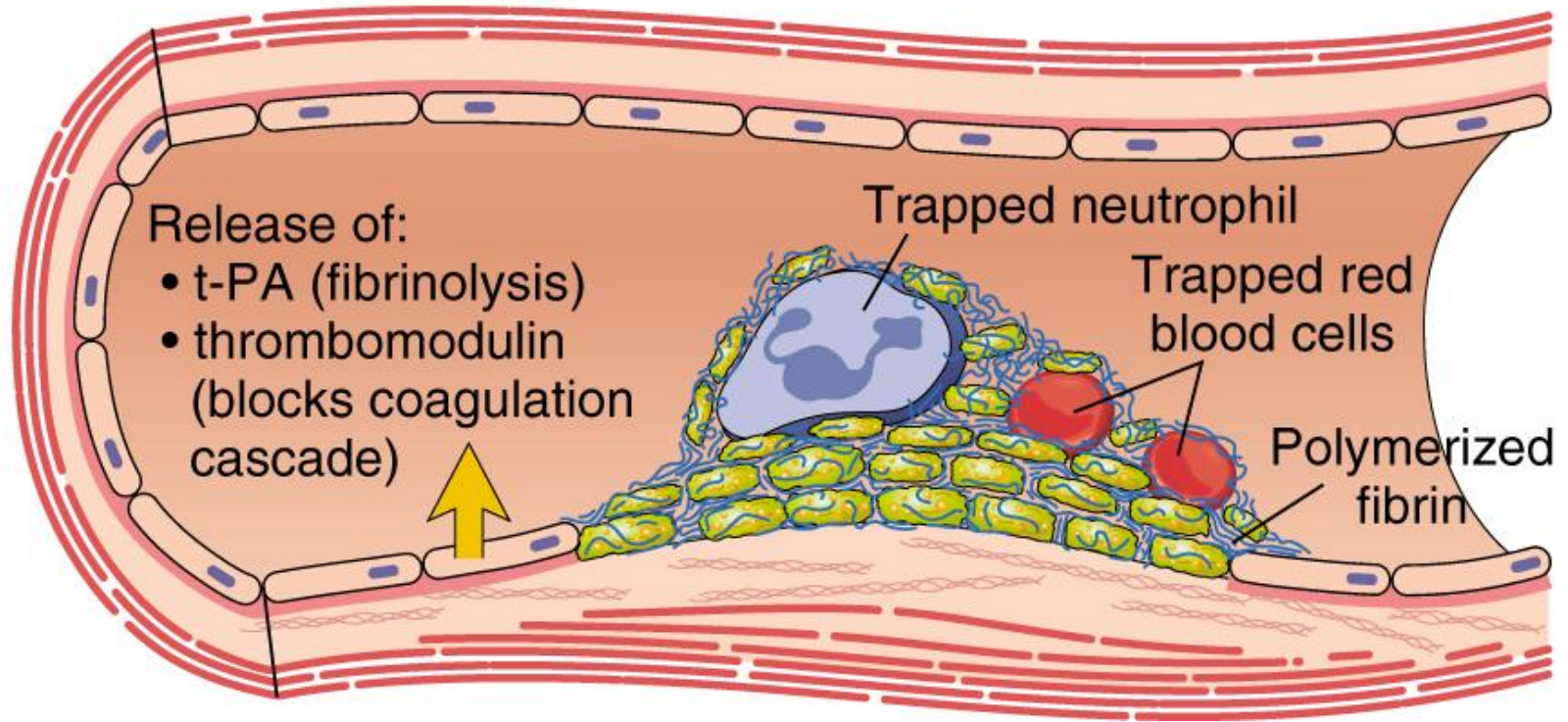


C. SECONDARY HEMOSTASIS





D. THROMBUS AND ANTITHROMBOTIC EVENTS



1) INITIATION

Endothelial cells and subendothelial components

2) LOCALIZATION

Platelets – circulating cellular elements

3) PROPAGATION/AMPLIFICATION

Plasma coagulation proteins ('clotting factors')

4) TERMINATION

Plasma coagulation protein inhibitors ('natural anticoagulants')

5) ELIMINATION

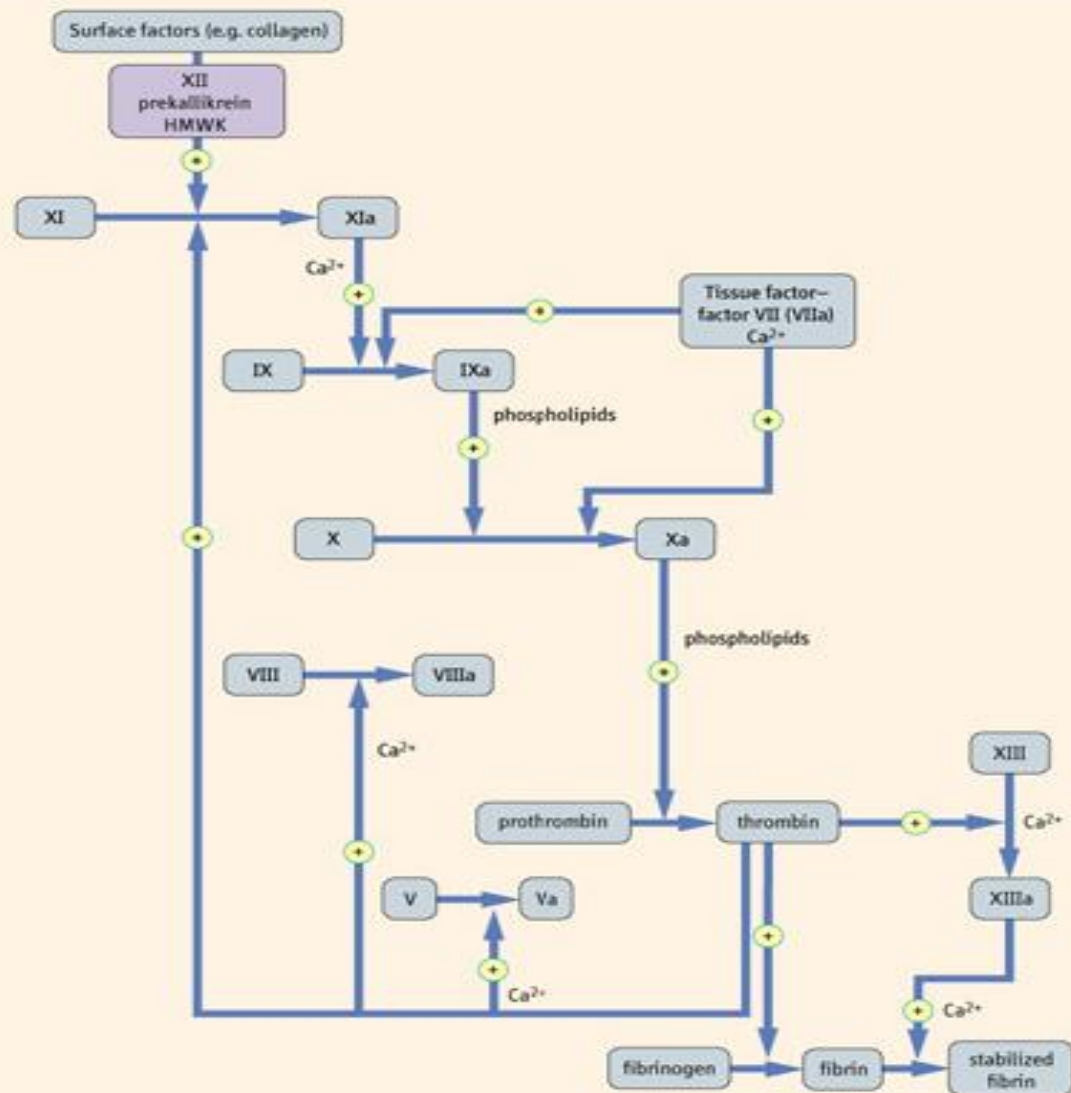
Fibrinolysis (clotting degradation)

Functie van bloedplaatjes in bloedstolling

- ➔ ● **Adhesie**
 - ➔ depositie van bloedplaatjes op de subendotheliale matrix
- ➔ ● **Aggregatie**
 - ➔ platelet-platelet cohesie
- ➔ ● **Secretie**
 - ➔ release van granules
- ➔ ● **Procoagulerende activiteit**
 - ➔ thrombine generatie

Coagulation factors and their properties

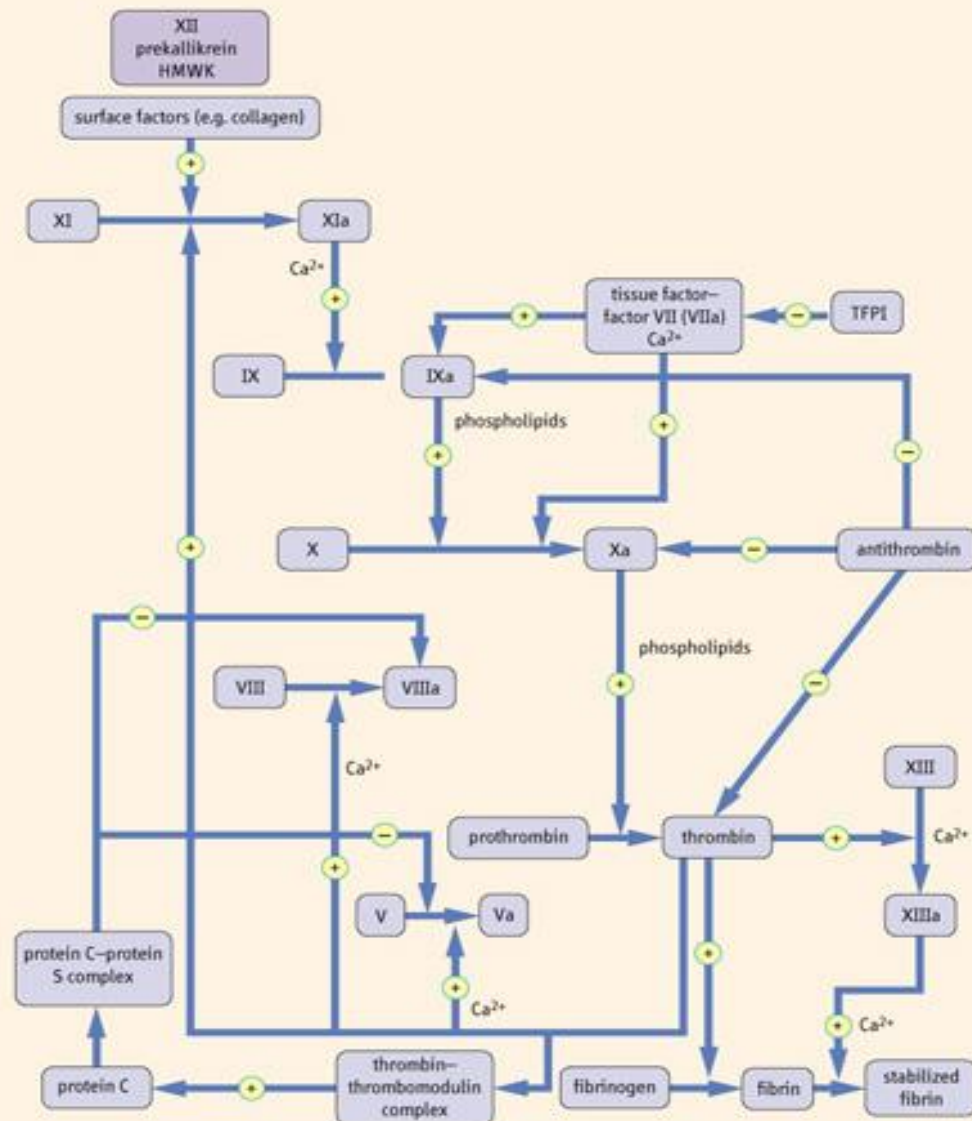
Factor	Synonyms	Molecular weight	Plasma concentration (mg/dL)
I	Fibrinogen	340 000	200–400
II	Prothrombin	70 000	10
III	Tissue factor (thromboplastin)	44 000	0
IV	Calcium ion	40	9–10
V	Proaccelerin, labile factor	330 000	1
VII	Serum prothrombin conversion accelerator (SPCA), stable factor	48 000	0.05
VIII (vWF)	Antihemophilic factor (AHF)	330 000 (250 000) _n	0.01 1
IX	Christmas factor	55 000	0.3
X	Stuart–Prower factor	59 000	1
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)	160 000	0.5
XII	Hageman factor	80 000	3
XIII	Fibrin-stabilizing factor (FSF)	320 000	1–2
Prekallikrein	Fletcher factor	85 000	5
High-molecular- weight kininogen (HMWK)	Fitzgerald, Flaujeac Williams factor, contact activation cofactor	120 000	6



Properties of coagulation inhibitors

Inhibitor (synonym)	Molecular weight	Plasma concentration (mg/dL)
Antithrombin (antithrombin III)	65 000	18–30
Protein C	56 000	0.4
Protein S	69 000	2.5
Tissue factor pathway inhibitor, TFPI (lipoprotein-associated coagulation inhibitor, LACI)	32 000	0.1

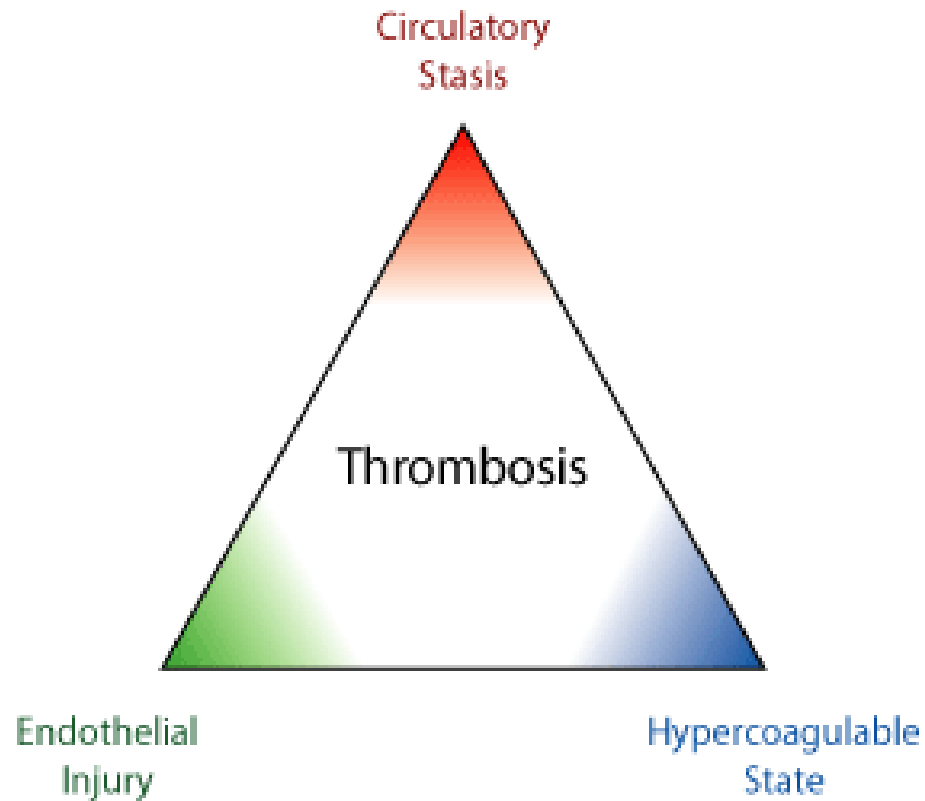
Inhibitors of blood coagulation



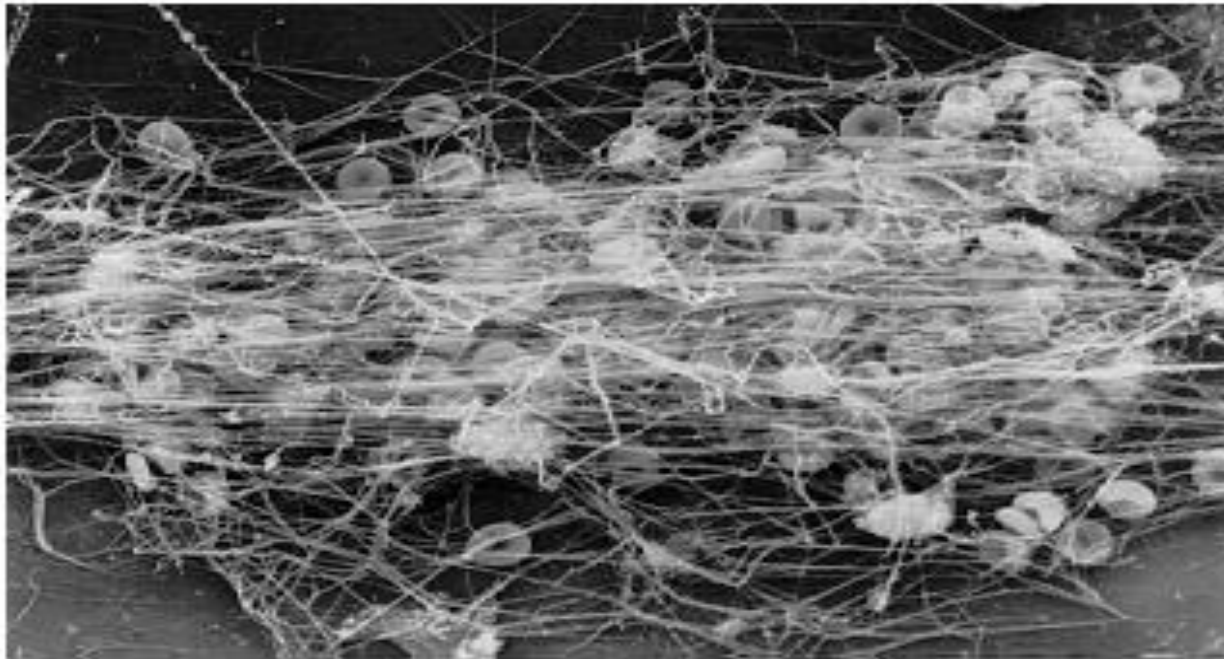
Properties of fibrinolytic system components

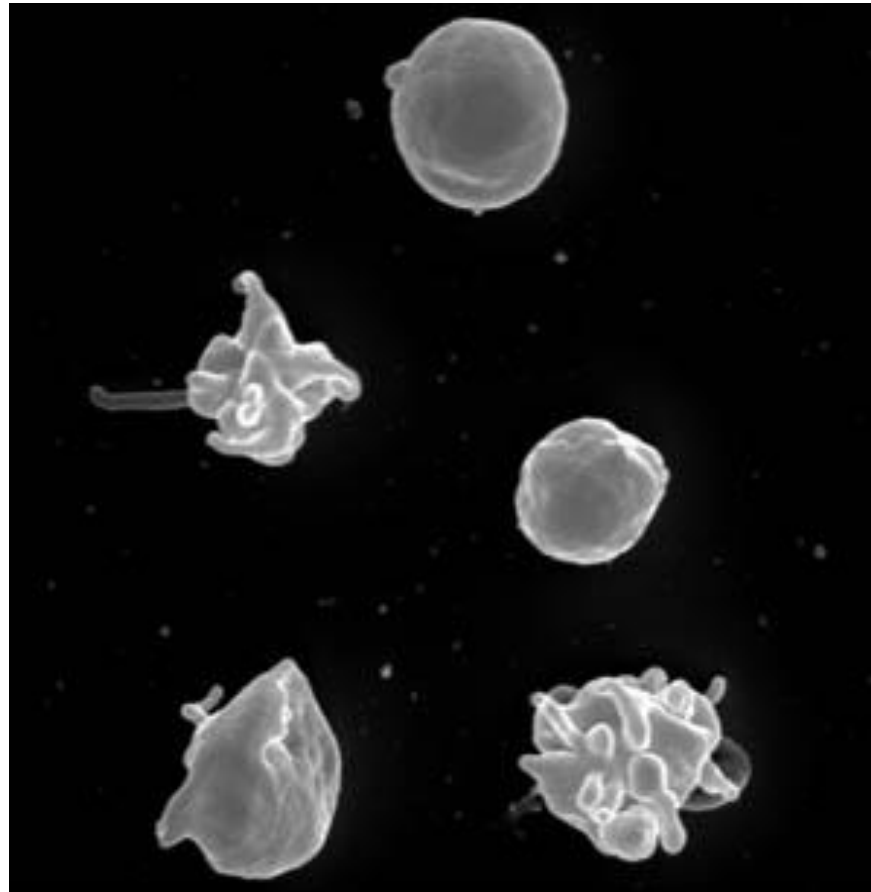
Component (synonym)	Molecular weight	Plasma concentration (mg/dL)
Plasminogen	92 000	0.2
Tissue-type plasminogen activator, tPA	65 000	5 (basal)
Urinary-type plasminogen activator type 1, uAI-1	54 000	20
Plasminogen activator inhibitor type 1	48 000	200
Antiplasmin (α_2 antiplasmin)	70 000	700

Triade van Virchow (1821 – 1902)

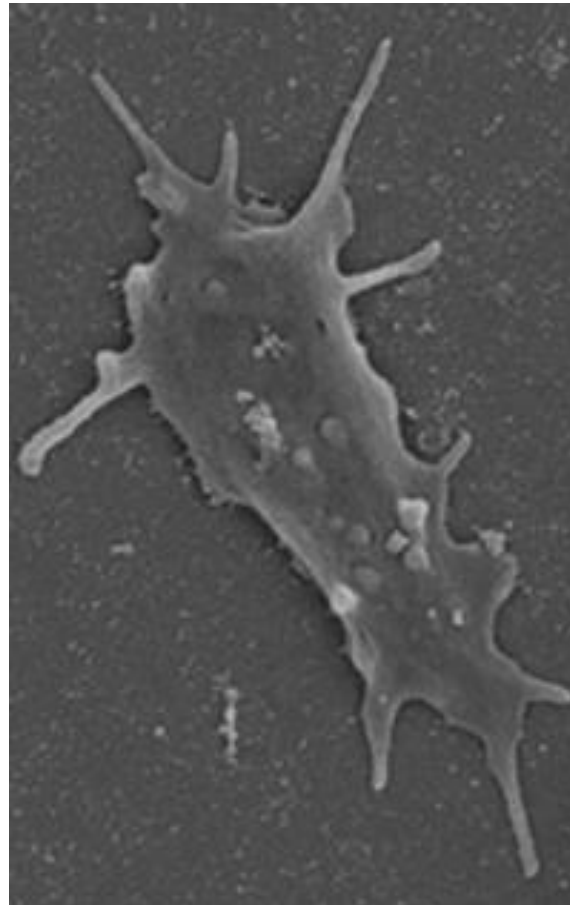


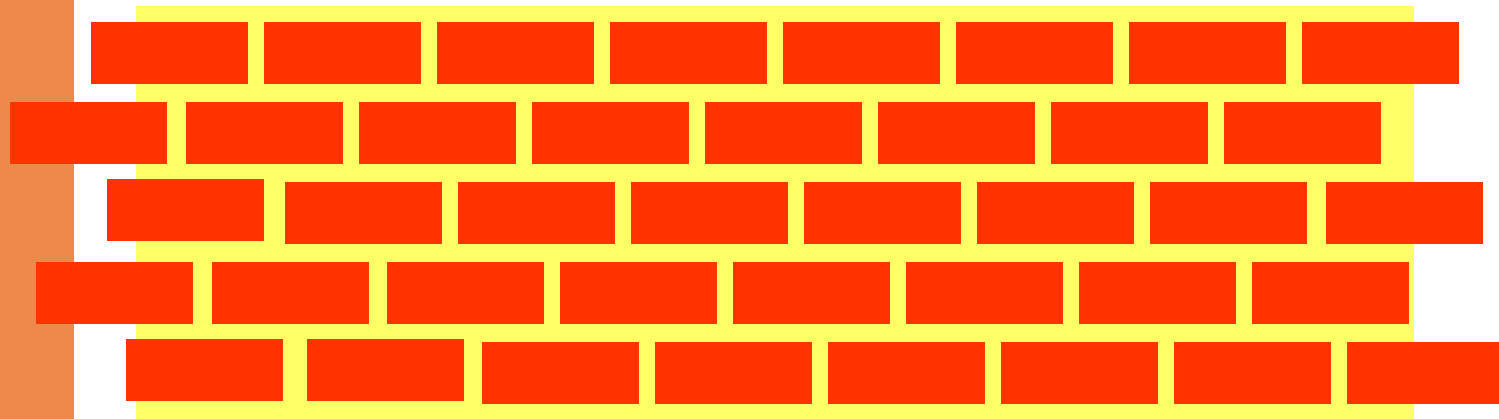
Fibrin-platelet clot







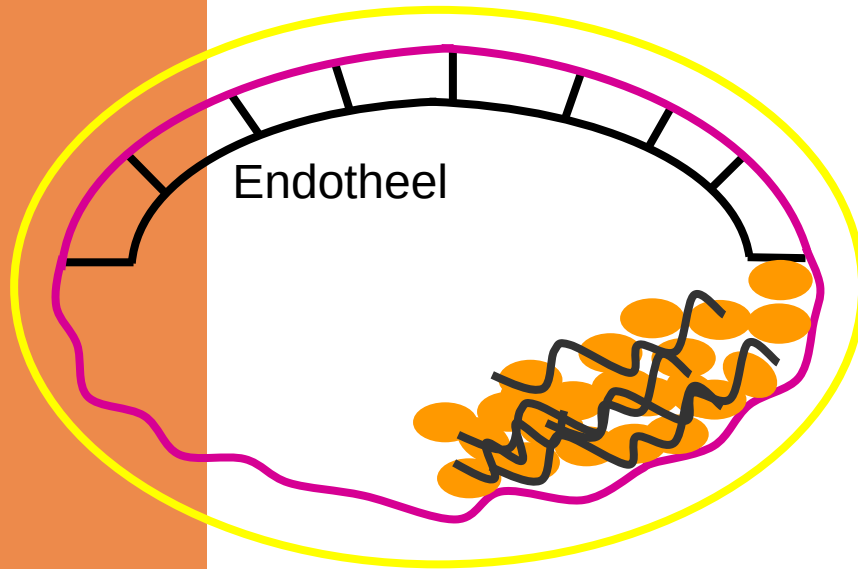




Bloedplaatjes



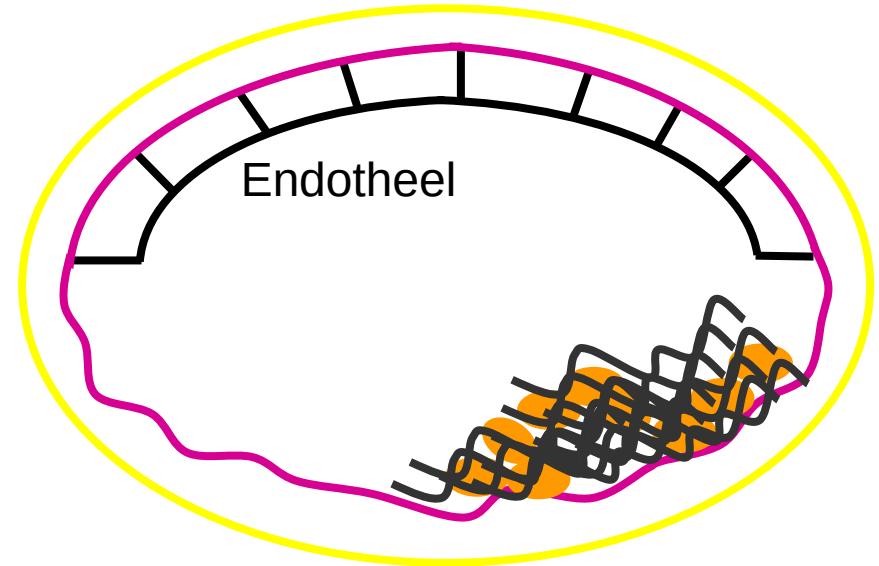
Fibrine



arteriën



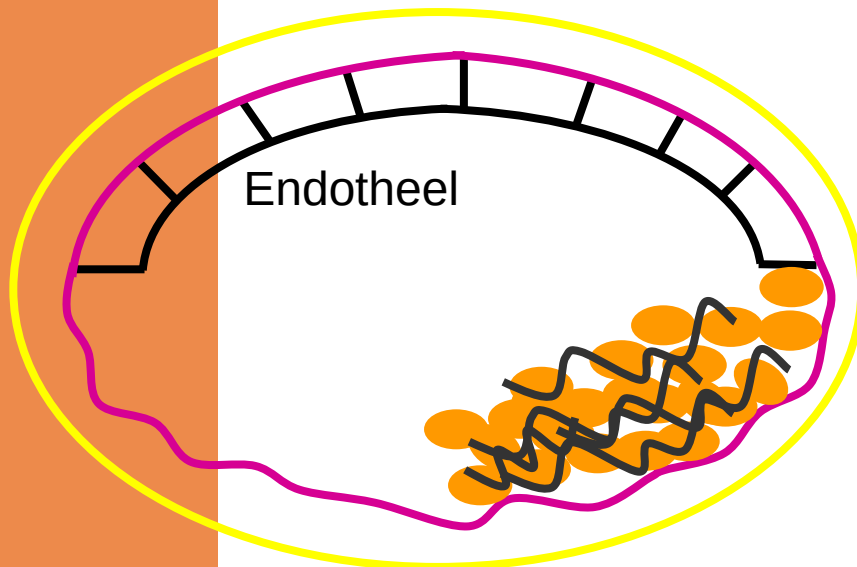
**thrombus rijk aan
bloedplaatjes**



venen



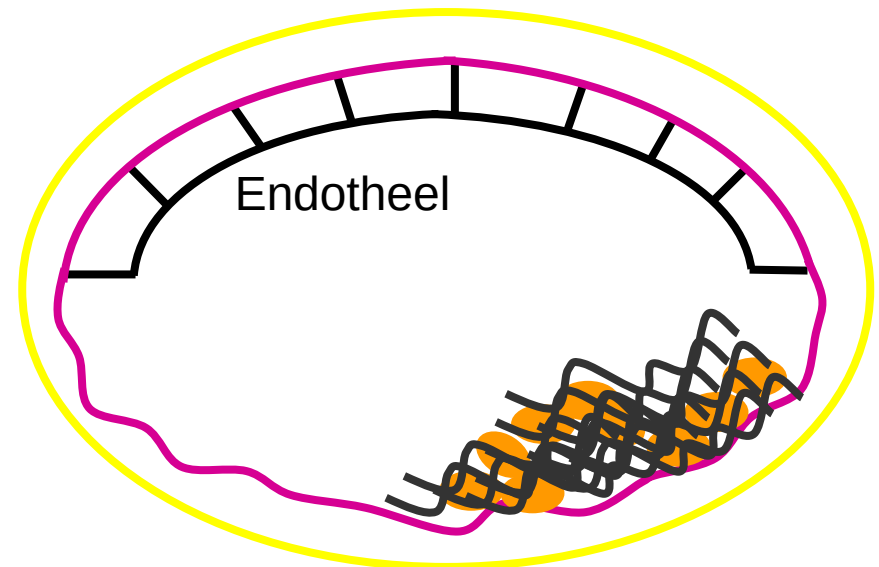
**thrombus rijk
aan fibrine**



arteriën



**anti- aggregantia
(aspirine, plavix ,
brilique, ...)**



venen



**anticoagulantia
(heparine, VKA,
NOAC, ...)**

Thrombose

➔ Vasculair

- ➔ Atherosclerose
- ➔ Dissectie

➔ Bloedplaatjes

- ➔ Aantal : thrombocytose (CAVE extreme waarden → paradoxaal verhoogd bloedingrisico tgv VWF-binding)
- ➔ Activiteit : “sticky platelet syndrome”

➔ Stollingsfactoren

- ➔ Tekort natuurlijke anticoagulantia
 - ➔ Aangeboren : AT of protS of protC deficiëntie
 - ➔ Verworven : pil verlaagt protS
- ➔ Exces procoagulerende activiteit
 - ➔ Aangeboren : F V Leiden, F II
 - ➔ Verworven : trauma (TF, VWF)

- ➔ **WAT TESTEN?**
- ➔ **WANNEER TESTEN?**
- ➔ **WIE TESTEN?**

WAT TESTEN?

- ➔ **PBO + bloeditstrijkje : uitsluiten MPN, PNH, DIC, HIT, ...**
- ➔ **Thrombofiliepanel**
 - ➔ AT deficiëntie, aanvullend genetica
 - ➔ Prot C deficiëntie, aanvullend genetica
 - ➔ Prot S deficiëntie, aanvullend genetica
 - ➔ APC-R afwijkend → factor V Leiden mutatie noodzakelijk
 - ➔ Factor II mutatie noodzakelijk
 - ➔ Factor VIII elevatie
 - ➔ Antifosfolipiden : LAC, ACL-AL, beta-2-GP-AL → niet erfelijk!
- ➔ (Dysfibrinogenemie / plasminogeen deficiëntie / FXII deficiëntie)
- ➔ (Hyperhomocysteinemie en MTHFR mutatie)

Antithrombine deficiëntie

- ➔ **Gen AT : chromosoom 1q // 7 exonen en 6 intronen**
- ➔ **AT : α -2 globuline // 432 az // productie in lever**
- ➔ **Functie : inhibitie van thrombine, IXa en Xa // versterkt door binding met heparine**
- ➔ **Deficiëntie : 60% kans op thrombose**
- ➔ **2 types AT deficiëntie**
 - ➔ Type 1 : verminderde synthese
 - ➔ Type 2 : functioneel defect → conformationele veranderingen
 - ➔ Heparin binding site defect
 - ➔ Thrombine binding site defect
 - ➔ Combined defect

Proteïne C deficiëntie

- ➔ Gen PC : chromosoom 2q
- ➔ PC : 62 kd // 2 ketens verbonden met disulfidebrug // productie in lever
- ➔ Functie : na activatie door thrombine/TM veroorzaakt aPC inhibitie van Va en VIIIa, versterkt door cofactor PS
- ➔ Deficiëntie : 10-75% kans op thrombose // neonatale purpura fulminans // huidnekrose op warfarine
- ➔ 2 types deficiëntie
 - ➔ Type 1 : verminderde PC level en functie
 - ➔ Type 2 : normale waarde PC, verminderde functie

Proteïne S (Seattle) deficiëntie

- ➔ Gen PS : chromosoom 3 // PROS1 en PROS2 // Heerlen polymorfisme
- ➔ PS : productie door lever, endotheel, megakaryocyten // vrije (40 – 50%) versus gebonden vorm
- ➔ Functie : cofactor voor aPC met inhibitie van Va + VIIIa en ook rechtstreekse inhibitie van prothrombine
- ➔ Deficiëntie : 35 tot 50% kans op thrombose, tot 70% igv positieve VG van VTE bij eerstegraadsverwanten
- ➔ 3 types proteïne S deficiëntie
 - ➔ Type 1 : vermindering totaal, vrij en functioneel PS
 - ➔ Type 2 : normaal totaal en vrij PS, verminderde functioneel PS
 - ➔ Type 3 : normaal totaal PS, verminderd vrij en functioneel PS

Factor V mutatie

➔ Factor V Leiden

- ➔ 5 -15% bij Caucasische populatie // niet bij zwarte Afrikaanse, Chinese en Japanse populatie
- ➔ Puntmutatie Arg506Gln
- ➔ Cleavage site verdwenen → geen inactivatie Va meer mogelijk
- ➔ 5 -10% kans op thrombose bij heterozygoten (cave : meer bij COC pilgebruik) en 40% bij homozygoten

➔ Factor V Cambridge

➔ Factor V Nara

➔ Factor V Liverpool

➔ Factor V Hongkong

Factor II (prothrombine) mutatie

- ➔ **Gen FII : chromosoom 11p // 14 exonen en 13 intronen**
- ➔ **Enkel in Caucasische populatie : Noord-Europa 3% en Spanje 6,5%**
- ➔ **G20210A // C20209T // A19911G // Arg596Leu**
- ➔ **F II 30% verhoogd, maar teveel overlap met normale waarden : niet gebruiken als screening! → enkel genetische test betrouwbaar**
- ➔ **5 – 10% kans op thrombose bij heterozygote carriers**
- ➔ **Specifiek risico op cerebrale veneuze thrombose bij COC pilgebruik**

WANNEER TESTEN?

Clinical settings which may interfere with testing for thrombophilia

Hypercoagulable disorder for testing	Confounding Factors		
	Acute thrombosis	Heparin therapy	Warfarin therapy
Antithrombin (deficiency)	Can be lowered*	Lowered	NC; Rarely increased
Antiphospholipid antibodies	NC	NC	NC
Factor V Leiden	NC	NC	NC
Factor VIII level	Acute phase reactant. Do not test while inflammation is still present.		
Lupus anticoagulant	NC	Cannot measure†	False positives possible
Protein C (deficiency)	Can be lowered*	NC	Cannot measure‡
Protein S (deficiency)	Can be lowered*	NC	Cannot measure‡
Prothrombin gene mutation	NC	NC	NC
Acquired AT deficiency:			
neonatal period, pregnancy, liver disease, DIC, nephrotic syndrome, major surgery, acute thrombosis, treatment with L-asparaginase, heparin, or estrogens			
Acquired Protein C deficiency:			
neonatal period, liver disease, DIC, chemotherapy (CMF), inflammation, acute thrombosis, treatment with warfarin or L-asparaginase			
Acquired Protein S deficiency:			
neonatal period, pregnancy, liver disease, DIC, acute thrombosis, treatment with warfarin, L-asparaginase, or estrogens			

NC: not changed; LMW heparin: low molecular weight heparin; AT: antithrombin; DIC: disseminated intravascular coagulation; CMF: cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil.

* Results can be affected by acute thrombosis; it is most cost-effective to avoid testing for these deficiencies during the initial presentation. However, if plasma levels are well within the normal range at presentation, deficiency of these proteins is essentially excluded. Common causes for an acquired deficiency of Antithrombin (AT), Protein C, or Protein S are listed.

† Some laboratories can test for a Lupus anticoagulant in the presence of heparin, but many cannot.

‡ If it is important to measure for these deficiencies while the patient is still anticoagulated, switch the treatment to full-dose heparin or LMW heparin and discontinue coumadin for at least two weeks before measurement. Comparing protein S or C levels with prothrombin antigen in stably anticoagulated patients is not reliable, as accurate measurement of prothrombin antigen levels is a research assay which is not generally available.

Antithrombine

➔ Vals verhoogd

- ➔ VKA

➔ Vals verlaagd

- ➔ Heparine / DOAC (afhankelijk van assay)
- ➔ Acute setting van thrombose
- ➔ DIC
- ➔ Levercirrhose
- ➔ Oestrogenen
- ➔ L-asparaginase

Proteïne S

- ➔ **Vals verlaagd**
 - ➔ Pilgebruik
 - ➔ Zwangerschap
 - ➔ VKA
 - ➔ DIC
 - ➔ HIV
 - ➔ Nefrotisch syndroom
 - ➔ Leverlijden

Proteïne C

- ➔ **Vals verlaagd**
 - ➔ VKA
 - ➔ DIC
 - ➔ Leverlijden
 - ➔ ARDS
 - ➔ Ernstige infectie, septische shock (meningococcen)
 - ➔ Chemotherapeutica : L-asparaginase, MTX, 5-FU, cyclofosfamide, ...

APC-resistentie

- ➔ **Second generation functional assay**
 - ➔ Vals gestoord
 - ➔ Lupus anticoagulans
 - ➔ Vals normaal
 - ➔ DOAC

Factor VIII

- ➔ **Vals verhoogd**
 - ➔ Zwangerschap
 - ➔ Trauma
 - ➔ Acute setting van thrombose
 - ➔ Postoperatief
 - ➔ Inflammatie / infectie

Lupus anticoagulans

- ➔ **Meting niet mogelijk tijdens gebruik heparine**
- ➔ **Meting mogelijks gestoord tijdens gebruik VKA**
- ➔ **Meting vals positief tijdens gebruik DOAC**

WIE TESTEN?

- ➔ **Patiënten met VTE die voordeel kunnen hebben bij een thrombofiliescreening**
 - ➔ Patiënten met familiale voorgeschiedenis van VTE
 - ➔ Minstens 1 eerstegraadsverwant met VTE vóór LT van 45 tot 55j (geen APLS, gezien niet hereditair)
 - ➔ Patiënten zonder familiale voorgeschiedenis van VTE
 - ➔ Patiënten jonger dan 45 tot 55 j (cfr terugbetalingscriteria labotesten)
 - ➔ Patiënten met recurrenente thrombosen
 - ➔ Vrouwen met significante obstetrische antecedenten
 - ➔ Patiënten met huidnekrose op VKA → prot C def (prot S def, FVL)
 - ➔ Patiënten met thrombose in ongewone lokalisatie
 - ➔ Hepatische en portale venen (ook testen voor PNH / MPN), mesenterische venen, cerebrale venen.

- ➔ **Patiënten zonder VTE die voordeel kunnen hebben bij thrombofiliescreening**
 - ➔ Vrouwen : pil, ZS

- ➔ **Patiënten met VTE die niet moeten getest worden voor thrombofilie**
 - ➔ Eerste uitgelokte VTE (> postoperatief)
 - ➔ Actieve maligniteit
 - ➔ Inflammatoire darmziekte
 - ➔ SLE
 - ➔ Nefrotisch syndroom
 - ➔ Myeloproliferatieve aandoening
 - ➔ HIT
 - ➔ Retinale veneuze thrombose
 - ➔ Medicamenteus : thalidomide, hydralazine, ...
 - ➔ Anatomische predispositie : TOS, May-Thurner syndroom

➔ **Patiënten met arteriële thrombosen**

- ➔ APLS
- ➔ MPN : acrocyanose
- ➔ Maligniteit → presentatie met niet-bacteriële thrombotische endocarditis (“marantic”)
- ➔ Paradoxaal embol afkomstig van DVT via PFO
- ➔ HbS

- ➔ Klassieke cardiovasculaire risicofactoren = nr 1!

Behandeling thrombose

➔ Anti-aggregantia

- ➔ Aspirine
- ➔ Phosphodiësterase inhibitoren : dipyridamole
- ➔ Combinatie ASA + PI : Aggrenox (niet meer op de markt)
- ➔ Thienopyridines : Ticlid, Plavix, Brilique
- ➔ Gp IIb/IIIa inhibitoren : Reopro, Aggrasta, Integrilin

➔ Anticoagulantia

- ➔ Heparine / LMWH
- ➔ VKA : Sintrom, Marevan, Marcoumar
- ➔ F Xa inhibitoren : Xarelto, Eliquis, Lixiana
- ➔ F IIa inhibitoren : Pradaxa

➔ Fibrinolytica

- ➔ Actilyse (alteplase), Actosolv (urokinase), Metalyse (tenecteplase)

Bloeding

➔ Vasculair

- ➔ Erfelijk : Rendu-Osler, Ehlers-Danlos type IV
- ➔ Verworven : corticoïden, trauma, (extreem) vit C tekort

➔ Bloedplaatjes

➔ Thrombopenie

- ➔ Medicamenteus : chemotherapie
- ➔ Auto-immuun : ITP (kliniek van bloedingen) itt HIT (kliniek → geen bloeding : wel thrombose!)

➔ Thrombopathie

- ➔ Erfelijk : Bernard-Soulier, Glanzmann, ...
- ➔ Verworven : medicatie (anti-aggregantia, NSAID), uremie, ...

➔ Stollingsfactoren

➔ Erfelijk tekort

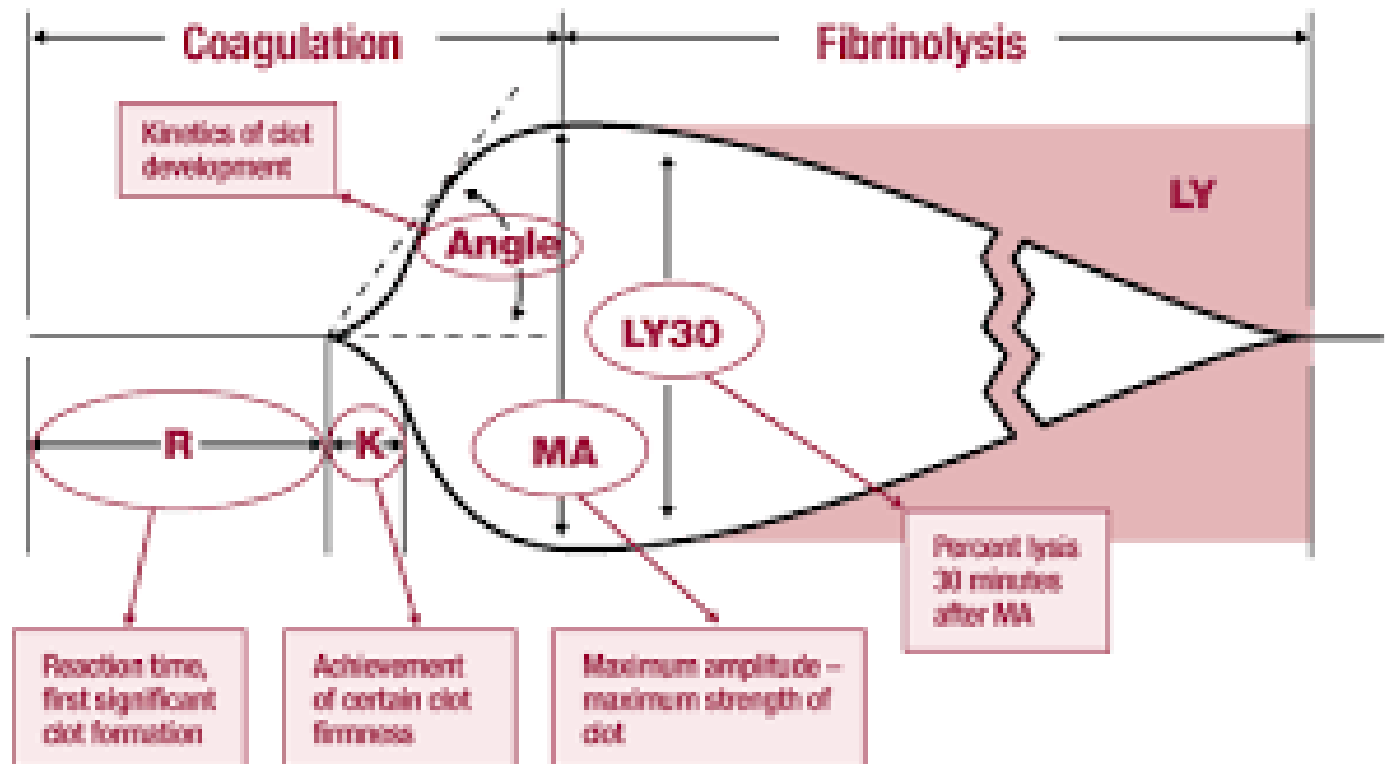
- ➔ Hemofilie A : factor VIII
- ➔ Hemofilie B : factor IX
- ➔ Deficiëntie individuele stollingsfactoren : VII, XIII, ...
- ➔ Deficiëntie fibrinolyse inhibitoren : PAI-1, ...

➔ Verworven tekort

- ➔ Medicamenteus : VKA (II,VII,IX,X)
- ➔ Auto-immuun : anti-factorVIII-antilichamen → acquired hemophilia A
- ➔ Verbruik : DIC, massieve bloeding

Behandeling bloeding

- ➔ **Stopzetten anticoagulantia / anti-aggregantia**
- ➔ **Antidoot : vitK / PPSB, aDabi-Fab (Praxbind®), inactieve FXa fragmenten**
- ➔ **Antifibrinolytica**
 - ➔ Exacyl® (tranexaminezuur)
- ➔ **Toediening Minirin®**
 - ➔ Vrijstelling VWF uit intact endotheel
 - ➔ Antidiuretisch effect DDAVP: vochtrestrictie, zoniet risico op dilutiehypoNa en stuipen
 - ➔ Tachyfylaxie fenomeen
- ➔ **Transfusie plasmafactoren**
 - ➔ Individuele stolingsfactoren : F VIII, F IX, F XIII, rhFVIIa
 - ➔ Combinatie stollingsfactoren : plasma, PPSB, FEIBA
- ➔ **Transfusie trombocyten en/of packed cells**
 - ➔ Richtlijnen “massief transfusieprotocol”



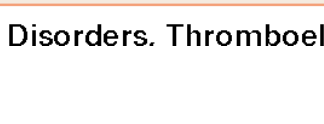
Coagulation status	TEG tracing	R value	K and α value	Maximum amplitude	Treatment algorithm
Normal hemostasis		Normal	Normal	Normal	Attain surgical hemostasis using sutures
Hemodilution or clotting factor deficiency		High	Low or normal	Low or normal	Administer fresh frozen plasma if indicated
Fibrinogen deficiency		Normal or high	Low	Low or normal	Administer cryoprecipitate
Low or dysfunctional platelets		Normal	Normal	Low	Administer platelets
Primary fibrinolysis		Normal	Normal	Low	Administer antifibrinolytics or tranexamic acid as indicated
Secondary fibrinolysis: hypercoagulopathy with fibrinolysis		Low	High	High	Treat disseminated intravascular coagulopathy
Thrombosis		Low	High	High	Administer anticoagulant indicated

Table 2. Common Clotting Disorders. Thromboelastography (TEG) Tracing Example. Characteristic Values. and
© 2010 Universitair Ziekenhuis Gent

Antidoten voor vitamine K antagonisten

- ➔ Snelwerkende preparaten : bij acute nood aan correctie stolling
 - ➔ Directe toediening van stollingsfactoren = geen time delay
 - ➔ 4 factoren concentraat (enkel II, VII, IX, X) : PPSB, Octaplex, ..
 - ➔ FFP (alle stollingsfactoren aanwezig)
- ➔ Trager werkend product : voor niet-dringende correctie van sterk ontregelde INR
 - ➔ Toediening van vit K zodat stolfactoren weer aangemaakt worden
 - ➔ Vitamine K = Konakion® : per os of IV (niet IM gezien risico op spierbloeding bij supratherapeutische INR)

Frozen plasma (FFP)	10-30 mL/kg (1 unit = ~250ml)	• Replaces all coagulation factors, but cannot fully correct ◦ Hemostasis usually requires factor levels ~30% ◦ Factor IX may only reach 20% • May need repeat dose after 6 hours • Large volume, takes hours to thaw and infuse
Prothrombin complex concentrates (PCC)	25-50 units/kg IV (lower doses studied)	• Rapid INR correction in warfarin patients • Small volume infusion over 10-30 minutes • Risk of thrombosis 1.4% • Contraindicated with history of HIT • May need repeat dose after 6 hours • Consider adding FFP if 3-factor PCC used

David A. Garcia, and Mark A. Crowther *Circulation*. 2012;125:2944-2947
Huyen A T et al. *Medical Journal of Australia* 2013;198(4):198-199
Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management
of Anticoagulant-Associated Bleeding Complications in Adults, ASH 2011

insu

2. Reversal of Low-Molecular-Weight Heparins (Enoxaparin/ Lovenox®, Dalteparin/Fragmin®, Tinzaparin/Innohep®) and Fondaparinux¹ (Arixtra®)

Non-Urgent	Urgent (Not Bleeding)	Urgent (Bleeding)
• Hold day of procedure • Once-daily regimens ◦ ½ dose day prior • Twice-daily regimens ◦ Hold evening dose day prior	• Wait 12-24 hours if possible • Consider protamine sulfate if delay not possible for high bleeding risk procedure	• HASHTI • Protamine sulfate • Consider rVIIa

¹Fondaparinux has no specific antidote

3. Protamine Dose for Reversal of Heparin and LMWH

Agent*	Half-Life	Protamine Sulfate Dosing for Reversal
All Heparin	1-2 hours	Maximum dose is 50 mg • 1 mg per 90-100 units heparin given in previous 2-3 hours • e.g., 25-35 mg if 1000-1250 units/hour heparin infusion
Enoxaparin	4.5 hours	• 1 mg per 1 mg Enoxaparin in previous 8 hours
Dalteparin	2.2 hours	• 1 mg per 100 units Dalteparin in previous 8 hours
Tinzaparin	3.9 hours	• 1 mg per 100 units Tinzaparin in previous 8 hours

* Half-life is longer with subcutaneous administration for all agents so may require monitoring with PTT (heparin) or anti-Xa level (LMWH) every 3 hours with repeat protamine (0.5 mg per indicated amount of LMWH or heparin) if bleeding continues

52 / Outcome a
Hematologie

Antidoten voor DOAC

- ➔ **DOAC = Direct Oral Anticoagulants**
 - ➔ Directe F IIa inhibitor : Pradaxa® = dabigatran
 - ➔ Directe F Xa inhibitor : Xarelto® = rivaroxaban, Eliquis® = apixaban, Lixiana® = edoxaban (betrixaban, ...)

Tijdsvenster laatste inname - interventie	Pradaxa®		Xarelto® / Eliquis®		
	Nierfunctie	Laag bloedingrisico	Hoog bloedingsrisico	Laag bloedingsrisico	Hoog bloedingsrisico
	CrCL >80 mL/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
	CrCL 50-80 mL/min	≥24 h (36 h?)	≥48 h (72 h?)	≥24 h	≥48 h
	CrCL 30-50 mL/min	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
	CrCL 15-30 mL/min	Pradaxa® niet geïndiceerd		≥36 h	≥48 h
	CrCL <15 mL/min	NOAC's niet geïndiceerd			

Bij een **BEPERKTE INGREEP/PROCEDURE** zonder klinisch significant bloedingrisico en lokale haemostase:

- **ingreep bij dal-spiegels** (= ten minste 12 of 24 uur na laatste inname), **vermijd piek-spiegels**
- overweeg **1 inname over te slaan**, in functie van patiënt en procedure

Opmerking: bridging met LMWH niet standaard nodig, afhankelijk van tijdsvenster en risico's

www.fagg.be

Table 3. Published studies of nonspecific agents for reversal of dabigatran anticoagulant effect in animals and humans

Reversal strategy	Animal studies ²³ (dabigatran-treated animals)	Ex vivo studies (dabigatran-treated volunteer or patient plasma)	In vivo human studies (dabigatran-treated healthy volunteers)
PCC	No change in blood loss in mouse tail transection model Reduced intracranial hematoma expansion and 24 hr mortality in mice Reduced blood loss following kidney incision in rabbits Reduced bleeding time, no effect on coagulation tests in rat tail transection model	Variable effect on TG indices ^{25,27} Corrected PT, APTT, TT, but not Hemoclot assay ²⁷	No correction of APTT, ECT, TT ²⁰
aPCC	No change in blood loss after tail transection in mice Reduced bleeding time, no effect on coagulation tests in rat tail transection model	Variable effect on TG indices ²⁵ Corrected PT, APTT, but not Hemoclot assay ²⁷	
rVIIa	No change in blood loss after tail transection in mice No change in intracranial hematoma expansion and 24 hr mortality in mice Reduced bleeding time, no effect on coagulation tests in rat tail transection model	Variable effect on TG indices ²⁵ No correction of PT, APTT and Hemoclot assay ²⁷	

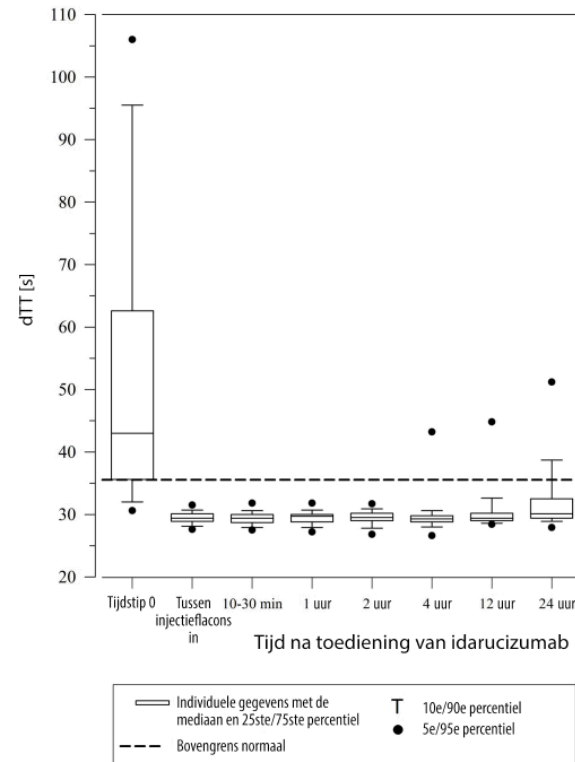
aPCC indicates activated prothrombin complex concentrate; aPTT, activated partial thromboplastin time; ECT, ecarin clotting time; PCC, prothrombin complex concentrate; PT, prothrombin time; rVIIa, recombinant activated factor VII; TG, thrombin generation; and TT, thrombin time.

Adapted from Siegal²³ with permission.

Weinig evidentie!!

Cuker and Siegal, Hematology 2015

Afbeelding 1 – Neutralisatie van de door dabigatran veroorzaakte verlengde stollingstijd, die werd bepaald met de dTT bij 90 patiënten van de RE-VERSE AD studie.



56 / Outcome analyse 2017 Hematologie

Table 4. Published studies of nonspecific agents for reversal of oral factor Xa inhibitor anticoagulant effect in animals and humans

Reversal strategy	Animal studies ²³ (factor Xa inhibitor-treated animals)	Ex vivo studies (factor Xa inhibitor-treated volunteer or patient plasma)	In vivo human studies (factor Xa-inhibitor-treated volunteers)
PCC			
Rivaroxaban	Corrected APTT Variable effect on PT No reduction of blood loss in rabbits Reduced bleeding time in rats, but not primates	Corrected PT ²⁷ Variable effect on TG indices ^{25,27} No correction of anti-Xa activity ²⁷	Corrected PT ²⁰ Partially corrected PT (4-PCC > 3-PCC) ²¹ Variable effect on TG indices (3-PCC > 4-PCC) ²¹ No correction of APTT, anti-Xa activity ²¹
Apixaban	No correction of PT No reduction in hepatosplenic blood loss in rabbits		
Edoxaban	Reduced time to hemostasis and blood loss in rabbit kidney incision model ⁴⁰		Reversal of prolonged bleeding duration after punch biopsy (50 IU/kg dose) ²²
aPCC			
Rivaroxaban	Corrected aPTT Variably corrected PT No reduction of blood loss in rabbits Reduced bleeding time in rats and primates	Corrected PT ²⁵ Corrected TG indices ^{25,27} No correction of anti-Xa activity ²⁷	
Edoxaban	Reduced bleeding time in rats		
rVIIa			
Rivaroxaban	Corrected PT Reduced bleeding time in rats, but not primates	Corrected PT ²⁷ Variable effect on TG indices ²⁵ No correction of anti-Xa activity ²⁷	
Apixaban	Corrected PT No reduction in hepatosplenic blood loss in rabbits		
Edoxaban	Reduced bleeding time in rats		

APTT indicates activated partial thromboplastin time; aPCC, activated prothrombin complex concentrate; ETP, endogenous thrombin potential; INR, international normalized ratio; LT, lag time; PCC, prothrombin complex concentrate; 3-PCC, 3-factor PCC; 4-PCC, 4-factor PCC; PT, prothrombin time; rVIIa, recombinant activated factor VII; TG, thrombin generation; TP, thrombin potential; and TTP, time to peak.
Adapted from Siegal²³ with permission.

Antidoten voor anti-aggregantia

- ➔ **Geen specifieke antidoten beschikbaar**
- ➔ **In nood : transfusie trombocyten +/- Exacyl +/- DDAVP, maar geen evidence based medicine !!!**

Deficiënties stollingsfactoren

▶ **HEMOFILIE A**

- ▶ X-gebonden genetisch defect in factor VIII
- ▶ Ernstig < 1% // Matig tussen 1% en 5% // Mild > 5%
- ▶ Milde vormen : respons op DDAVP – enkel na voorafgaande challengetest !
- ▶ Andere vormen : substitutie F VIII concentraat (recombinant versus plasma, standaard halfleven preparaat versus long acting product) → $\text{dosis} = \text{LG} \times (\text{streef\%} - \text{eigen\%}) / 2$

▶ **HEMOFILIE B**

- ▶ X-gebonden genetisch defect in factor IX
- ▶ Ernstig < 1% // Matig tussen 1% en 5% // Mild > 5%
- ▶ Enkel behandeling met F IX concentraat (recombinant versus plasma, standaard halfleven preparaat versus long acting product) → $\text{LG} \times (\text{streef\%} - \text{eigen\%})$

▶ **Andere individuele en/of gecombineerde stollingsfactorendeficiënties**

- ▶ Voor sommige individuele concentraten beschikbaar : F XIII, fibrinogeen, ..
- ▶ Meestal geen individuele concentraten beschikbaar : gebruik van FFP

Type of Bleeding Episodes	Factor VIII Level Required (IU/dL or % of normal)	Frequency of Doses (hours)	Duration of Therapy (days)
Minor Early hemarthrosis, minor muscle or oral bleeding	20-40	12-24	At least 1 day until bleeding resolution is achieved
Moderate Muscle bleeding, bleeding into the oral cavity or mild head trauma	30-60	12-24	Until pain and acute disability are resolved (approximately 3-4 days)
Major Life or limb threatening hemorrhage, Gastrointestinal bleeding, intracranial, intra-abdominal or intrathoracic bleeding, fractures	60-100	8-24	Until resolution of bleed (approximately 7-10 days)

▶ **Von Willebrand ziekte type 1**

- ▶ Meest frequente vorm : kwantatief tekort (verminderde hoeveelheid, normale functie)
- ▶ Goede respons op DDVAP (Minirin®) : 0,3 µg/kg (met max van 20 µg) in 100 ml fysio over 30 min IV of Octostim® neusspray
 - Cave : vochtrestrictie 1 liter over 24u
 - Cave : tachyfylaxie

▶ **Von Willebrand ziekte type 2**

- ▶ Minder frequente vorm : kwalitatief tekort (verminderde functie)
- ▶ Toediening VWF + F VIII concentraat (bijv. Haemate P® oplaaddosis 60U/kg en nadien om 12 uren 30U/kg volgens advies hemato)

▶ **Von Willebrand ziekte type 3**

- ▶ Zeer zeldzame vorm : quasi volledige afwezigheid VWF < 5%
- ▶ Toediening VWF + F VIII concentraat