

Tilfeldig funn av forlenget APTT – hva bør laboratoriene gjøre?

NKK møtet 2014

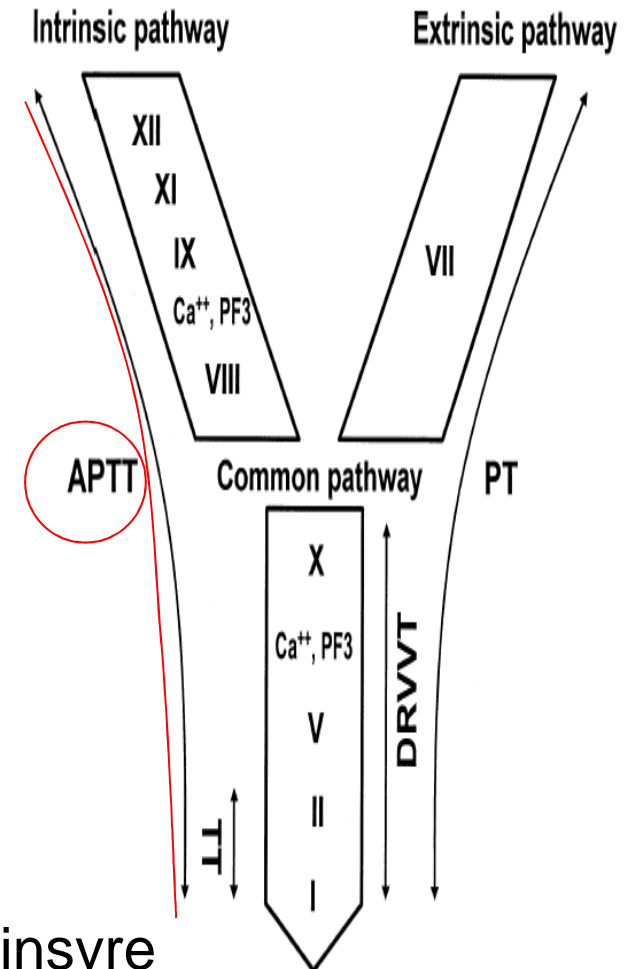
Ann-Helen Kristoffersen

Overlege LKB

Haukeland Universitetssjukehus

Hva er APTT?

- Kontakt aktivator*
- Fosfolipid**
- Kalsiumklorid
- Tid til koagulering (sekund)
- Screening av internt koagulasjonssystem
 - Ikke følsom for Faktor VII
- *negativt ladde partikler - silica, kaolin, ellaginsyre
- **dyrehjerne (kanin, bovin), vegetabiliske (soyabønner), syntetiske



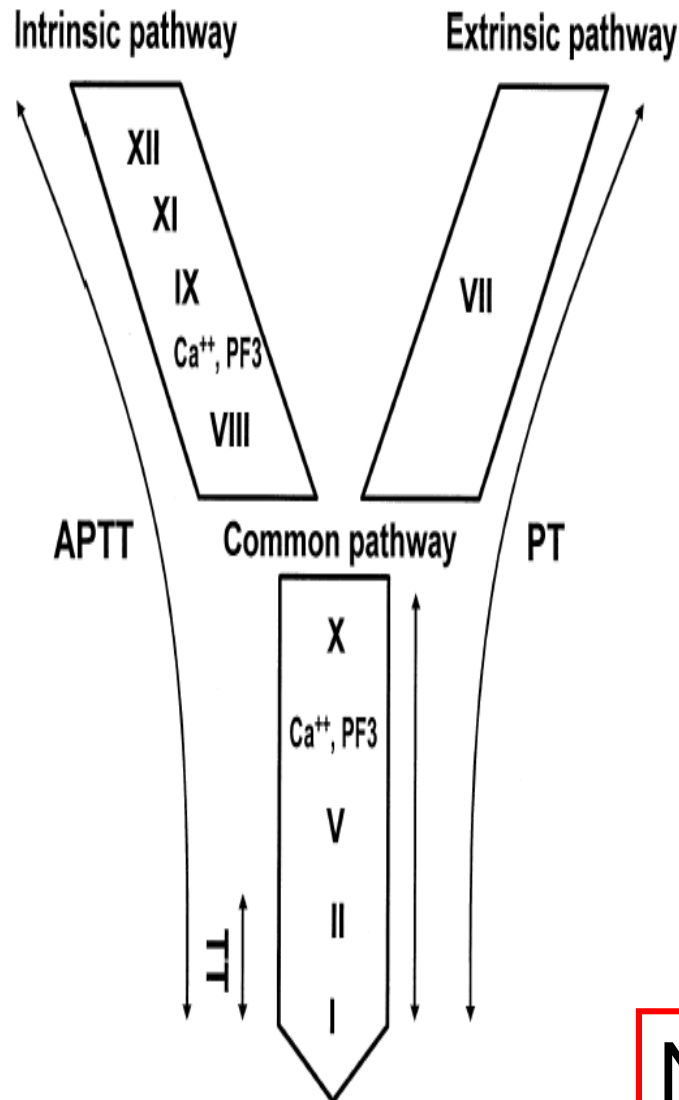
Når rekvirere APTT?

- Blødningsutredning
 - Personlig historie/familiehistorie **JA**
 - Akutt blødning **JA**
 - Vurdere blødningsrisiko preoperativt/biopsi? **Noen**
- Monitorering av antikoagulantia
 - Ufraksjonert heparin **JA**
 - Vurdere blødning/overdosering nye antikoagulantia **(T)JA**
- Lupus antikoagulant **Nei**

Når blir APTT forlenget?

- ***Kan gi blødning***
 - Arvelig mangel
 - Hemofili A – FVIII
 - Hemofili B – FIX
 - Alvorlig von Willebrand
 - Med lav FVIII
 - Andre faktormangler
 - Utenom FVII og FXIII
 - Ervervet mangel
 - ***Inhibitor/antistoff***
 - Antikoagulantia
- ***Gir ikke blødning***
 - Lupus antikoagulant
 - Faktor XII mangel
 - Prekallikrein/HMWK

Tolkning av forlenget APTT



- Flere analyser er til hjelp:
- INR(Owren): FII, FVII, FX
– PT(Quick): +FI, FV
- Trombintid (TT): FI, FII
- Fibrinogen: FI

NB! Kliniske opplysninger

Tolkning av APTT

INR*	APTT	<u>TT</u>	Fibrinogen	Tolkning – undersøk med tanke på:
N	N	N	N	Mild faktormangel og mild VWS , platedefekter, FXIII mangel, PAI-1 mangel, α 2-anti-plasmin mangel, bindevevssykdom
↑	N	N	N	FVII mangel, warfarin, vit K mangel, mild leversvikt, tidlig DIC
N	↑	N	N	FVIII, FIX, FXI, VWS ved signifikant nedsatt FVIII, FXII, LA
↑*	↑	N	N	Kombinerte faktormangler, warfarin, vit K mangel, FII, FV eller FX mangel, direkte Xa hemmere (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), massiv transfusjon
↑*	↑	↑	↓	Dys-, hypo- eller afibrinogenemi, Langtkommen DIC el. leversvikt, direkte IIa hemmer (Dabigatran kan gi red fibrinogen – enkelte metoder)
↑	↑	↑	N	Svært høye konsentrasjoner heparin
N	N	↑	↓	Milde tilfeller av dysfibrinogenemi eller hypofibrinogenemi
N	↑	↑	N	Heparin, direkte IIa hemmer (Dabigatran)

*Owren PT-INR: Øker ikke ved fibrinogen eller FV mangel.

Rydz N et al. Approach to the Diagnosis and Management of Common Bleeding Disorders. Sem Thromb Haemost 2012

Hva må vi tenke på ved tolkning

- Kjent årsak?
- Skyldes økt APTT preanalytiske forhold?
 - Prøvetaking/transport
 - Fyllingsgrad, høy hct (>55%)
 - Fibrintråder/koagel?
 - Heparinkontaminering (obs kateter)
 - Feil prøverør (serum, EDTA)
- ***Gjenta prøven?***
- *Hvor følsomt er vårt reagens for faktormangel og lupus antikoagulant?*

Hvordan kommer vi videre?

- De fleste har ikke faktoranalyser tilgjengelig
 - Viktig med rask avklaring før operasjon
 - Unngå dyr behandling
 - Viktig med rask avklaring ved akutt blødning
- Faktoranalyser tilgjengelig:
 - vurdere hvilken utredning som er mest hensiktsmessig

Kan APTT mixing være til hjelp?

Hva er APTT mixing?

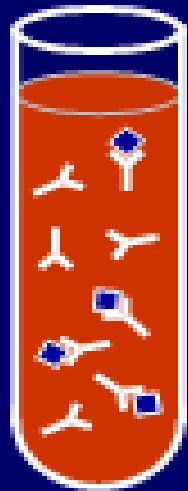
- 1 del pasientplasma + 1 del normalplasma
- = 1:1 mix
- APTT analyseres i pasientplasma, normalplasma og 1:1 mix
 - Før inkubering
 - Etter inkubering 1 time i 37°C grader
- Normalplasma: helst pool av 20
- Kommersielt er ok, men helst ikke lyofilisert

Nytte av mixing test?

- Kan skille mellom:
- 1) Faktormangel som skyldes arvelig mangel
&
- Koagulasjonshemmere
 - 2) Spesifikke hemmere
 - hemmer av spesifikke faktorer (FVIII vanligst)
 - = antistoff mot koagulasjonsfaktor
 - 3) Uspesifikke hemmere
 - Lupus Antikoagulant
 - heterofile antistoff – bindes til proteiner på fosfolipidmembran

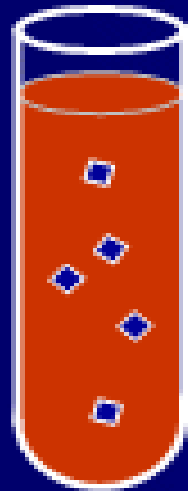
3 hovedregler tolkning APTT mixing

- APTT normaliseres vanligvis til innenfor referanseintervallet
 - Faktormangel
- APTT kan normaliseres initialt – forlenges ved inkubering
 - Spesifikk faktor inhibitor
- APTT normaliseres vanligvis ikke
 - Lupus Antikoagulant

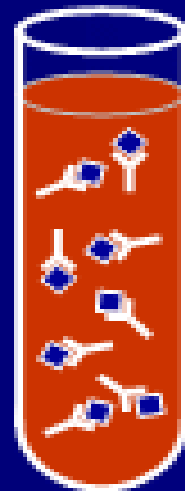


Patient

+



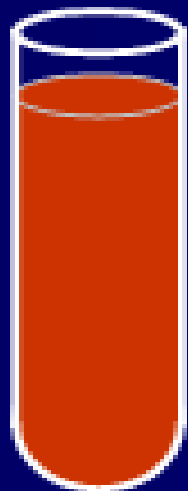
Normal



Not corrected

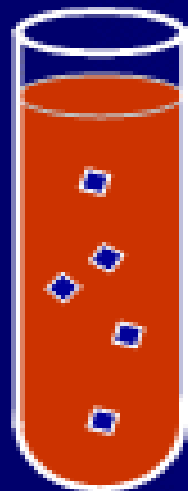
Clotting times remain prolonged = Inhibitor

vs

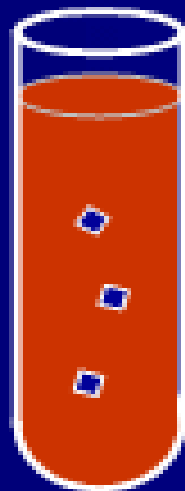


Patient

+



Normal

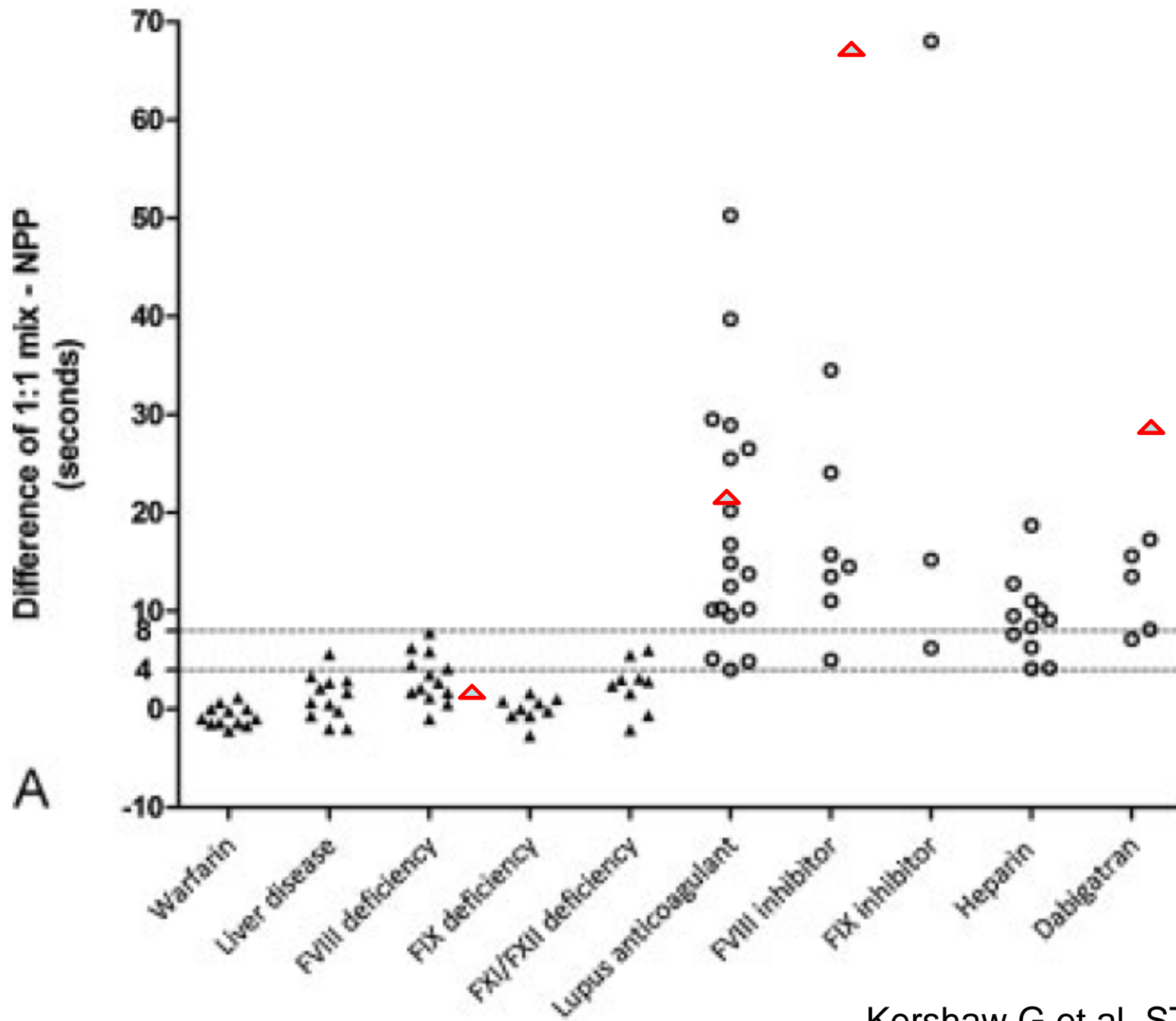


Corrected

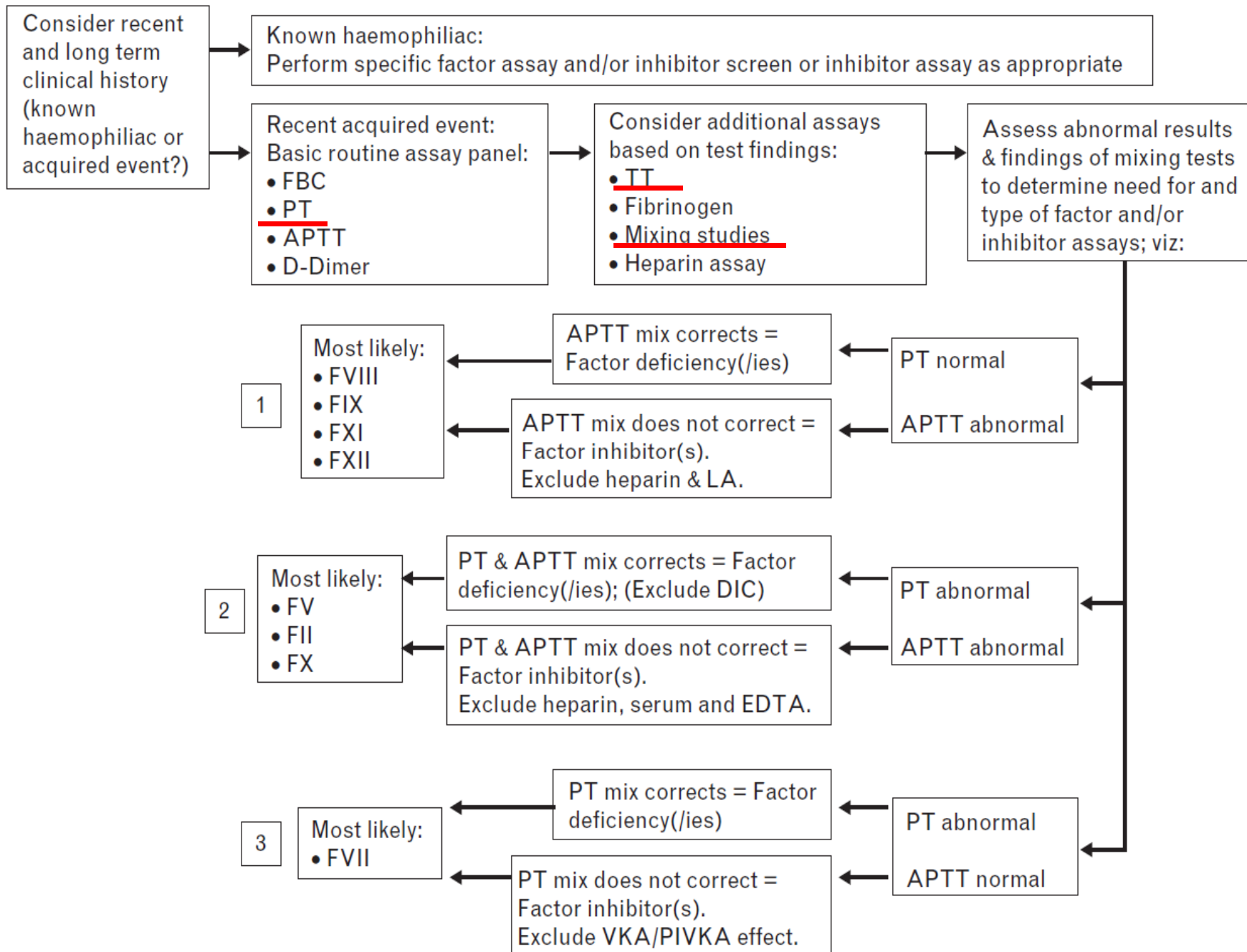
Clotting times normalize or decrease to near-normal = Factor deficiency

Eksempler APTT mixing - LKB

REF APTT 30 – 44 sekund	Faktor mangel	Spesifikk faktor inhibitor	Non- spesifikk inhibitor	Inhibitor
APTT (sek)	69	153	65	86
1:1mix (sek)	35	100	57	64
NP (sek)	34	34	34	34
APTT inkub (sek)	69	153	67	89
1:1mix inkub (sek)	36	122	61	70
NP inkub (sek)	36	36	36	36
Konklusjon	Afibrinogenemi	Faktor VIII Inhibitor	LA pos	Dabigatran
	Fibrinogen<0.6 g/L	Faktor VIII<1%		



**Hva med algoritmer ved forlænget
APTT?**



Tilfeldig funn av forlenget APTT

Hva bør laboratoriene gjøre?

- Laboratoriet bør kunne utføre mixing test dersom kliniker spør etter dette
- Bør kunne kjenne igjen 3 typiske scenario
- Mer usikkert: bør laboratoriet mixe på «eget initiativ»?

Reduser antall «tilfeldig» forlengede APTT til et minimum

- Opplæring indikasjon:
 - Ikke nødvendig med APTT før operasjon dersom ingen sykehistorie eller familiehistorie på blødning
 - » British Committee of Standards in Haematology 2008
- Blødningsutredning:
 - Velge en APTT analyse lite sensitiv for lupus

Årsaker til isolert forlenget APTT (Actin FSL):

- Chng WJ et al.
Causes of isolated prolonged APTT (Actin FSL) in an acute general hospital...
- Singapore Med J
2005;46(9):450-6
- Årsak til 177 APTT↑
 - 27 med forlenget TT ekskludert først

LA	94 (53.1%)
Ukjent	56 (31.6%)
FXII mangel	9 (5.1%)
FXI mangel	6 (3.4%)
FVIII mangel	3 (1.7%)
Ervervet FVIII	3 (1.7%)
vWD	2 (1.1%)
FXI og FXII mangel	2 (1.1%)
FVIII mangel +FVIII inhib	1 (0.6%)
FXII mangel og von Willebrand sykdom	1 (0.6%)

Takk for meg