

Stolling en stollingsstoornissen

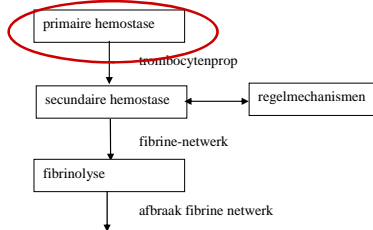
Britta Laros-van Gorkom,
internist-hematoloog

Ingrediënten stolling

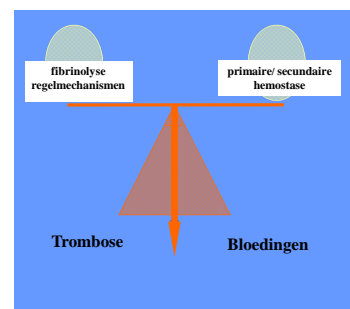
- Trombocyten
- Vaatwand
- Stollingseiwitten (activerende en remmende)

Bloedstolling

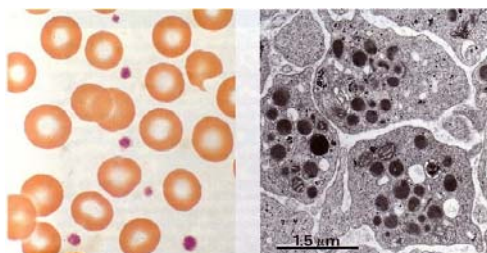
Schema stolling



Hemostatische balans



Trombocyten



Primaire hemostase (vorming bloedplaatjesprop)

1. adhesie
2. activatie
3. secretie
4. aggregatie

UMC St Radboud

1. Adhesie

The platelet and its interactions. Schematic drawing of the platelet (top figure), showing its alpha and dense granules and canalicular system. The bottom figure illustrates the platelet's major functions, including secretion of stored products, as well as its attachment, via specific surface glycoproteins (GP), to denuded epithelium (bottom) and other platelets (left). Abbreviations: VWF: von Willebrand factor, TSP: thrombospondin, PF4: platelet factor 4, PDGF: platelet derived growth factor, ̢-TG: beta thromboglobulin, ADP: adenosine diphosphate, ATP: adenosine triphosphate.

UMC St Radboud

2. Activatie

The platelet and its interactions. Schematic drawing of the platelet (top figure), showing its alpha and dense granules and canalicular system. The bottom figure illustrates the platelet's major functions, including secretion of stored products, as well as its attachment, via specific surface glycoproteins (GP), to denuded epithelium (bottom) and other platelets (left). Abbreviations: VWF: von Willebrand factor, TSP: thrombospondin, PF4: platelet factor 4, PDGF: platelet derived growth factor, ̢-TG: beta thromboglobulin, ADP: adenosine diphosphate, ATP: adenosine triphosphate.

UMC St Radboud

Activatie trombocyt

UMC St Radboud

3. Secretie

The platelet and its interactions. Schematic drawing of the platelet (top figure), showing its alpha and dense granules and canalicular system. The bottom figure illustrates the platelet's major functions, including secretion of stored products, as well as its attachment, via specific surface glycoproteins (GP), to denuded epithelium (bottom) and other platelets (left). Abbreviations: VWF: von Willebrand factor, TSP: thrombospondin, PF4: platelet factor 4, PDGF: platelet derived growth factor, ̢-TG: beta thromboglobulin, ADP: adenosine diphosphate, ATP: adenosine triphosphate.

UMC St Radboud

4. Aggregatie

The platelet and its interactions. Schematic drawing of the platelet (top figure), showing its alpha and dense granules and canalicular system. The bottom figure illustrates the platelet's major functions, including secretion of stored products, as well as its attachment, via specific surface glycoproteins (GP), to denuded epithelium (bottom) and other platelets (left). Abbreviations: VWF: von Willebrand factor, TSP: thrombospondin, PF4: platelet factor 4, PDGF: platelet derived growth factor, ̢-TG: beta thromboglobulin, ADP: adenosine diphosphate, ATP: adenosine triphosphate.

UMC St Radboud

Stoornissen in primaire hemostase

- Trombopenie (tekort aan trombocyt)
- Trombopathie (functiestoornis trombocyt)
 - Meest voorkomend:
 - Ziekte van Von Willebrand
 - Medicamenteus: aspirine, plavix®
 - Door nier- en leverfunctiestoornissen

UMC St Radboud

Stollingstesten primaire hemostase

- Trombocytenaantal
- Bloedingstijd
- PFA (platelet function analysis)

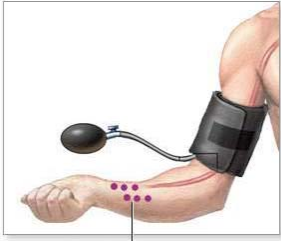
UMC St Radboud

Trombocytenaantal

- Normaal $150 - 450 \times 10^9/L$

UMC St Radboud

Bloedingstijd

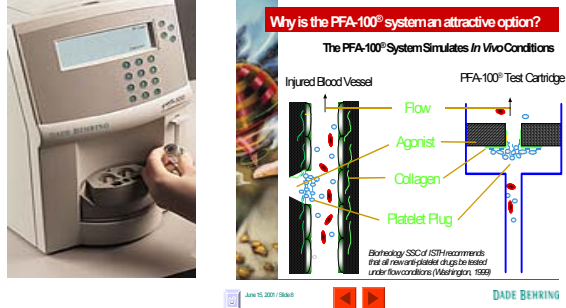


Two incisions are made and the time for clotting to occur is recorded

ADAM

UMC St Radboud

PFA (platelet function analysis)



Why is the PFA-100[®] system an attractive option?
The PFA-100[®] System Simulates In Vivo Conditions

Injured Blood Vessel

PFA-100[®] Test Cartridge

Flow

Agonist

Collagen

Platelet Plug

Biochemistry SSC of SSP-Instruments that do not use platelets (drug-induced) under low conditions (Muller, 1999)

DADE BEHNING

UMC St Radboud

Patient 1

- Een patiënte van 25 jaar komt op de eerste hulp ivm auto-ongeval
- Zij heeft een bloedende wond in het gezicht en gebroken arm
- De wond blijft bloeden ondanks het hechten en haar arm is gezwollen
- Anamnese: nabloeding na kiesextractie, overmatige menstruatie en gauw blauwe plekken
- Haar moeder en een zus hebben dezelfde klachten
- Geen medicijnen

UMC St Radboud

Patiënt 1: laboratorium onderzoek

- Trombocytenaantal $250 \times 10^9/l$
- Platelet function analyser (PFA):
 - Collageen-epinefrine >300 sec
 - Collageen-ADP 160 seconden
- PT 14 seconden
- APTT 45 seconden
- Von Willebrand factor 15%
- Factor VIII 25%
- **Conclusie: ziekte van von Willebrand**

UMC St Radboud

Von Willebrand factor

- **Productie:** endotheel
- **Functie:**
 - Binding bloedplaatjes-collageen
 - Beschermeiwit van factor VIII

UMC St Radboud

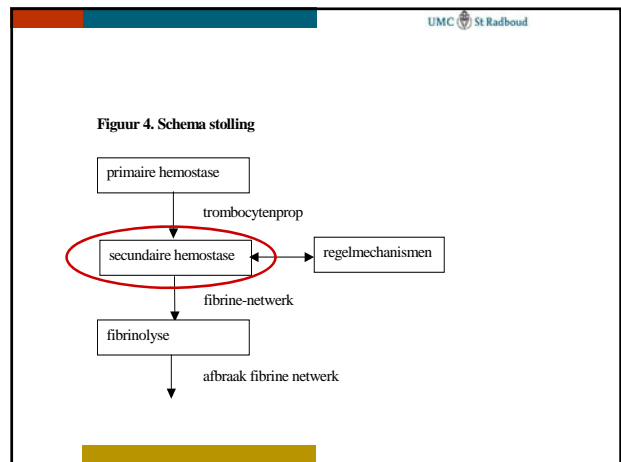
Bloedingsneiging bij ziekte van Von Willebrand

- Blauwe plekken
- Neusbloedingen
- Tandvlesbloedingen
- Overmatige menstruaties
- Gastrointestinale bloedingen
- Bij operaties en trauma: DIRECT, BLIJFT BLOEDEN

UMC St Radboud

Behandeling van ziekte van Von Willebrand

- Tranexaminezuur (Cyklokapron)
- DDAVP (Minrin)
- Haemate P
- Von Willebrand factor concentraat



UMC St Radboud

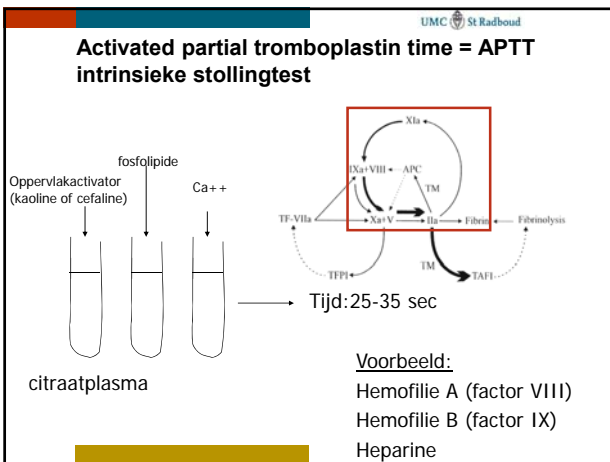
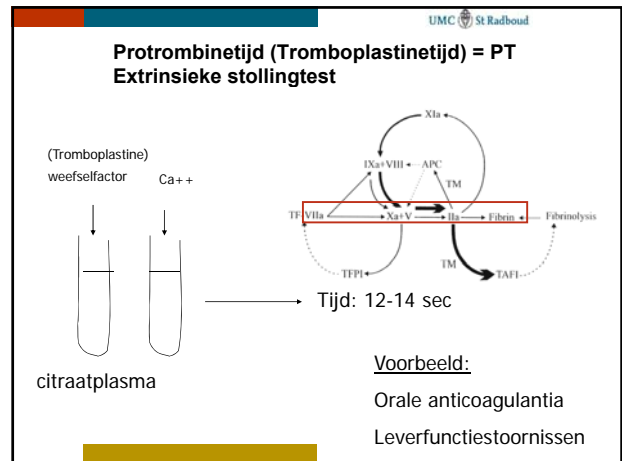
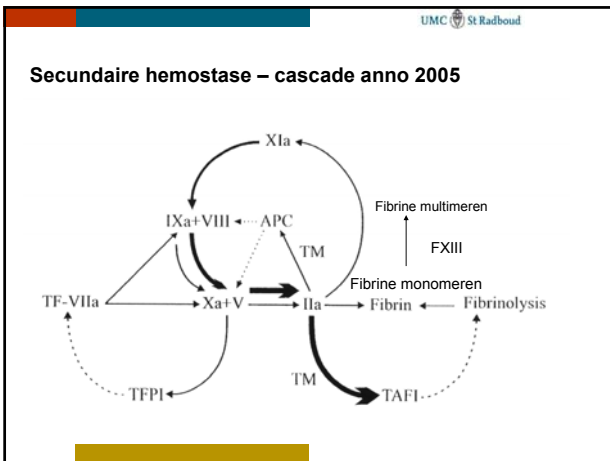
Secundaire hemostase (vorming van een fibrine-netwerk)

- stollingseiwitten
- inactieve vorm
- aangeduid met een Romeins cijfer, bv factor VII
- activatie door proteolytische splitsing (proteases)
- actieve vorm wordt aangeduid met 'a', bv FVIIa
- factor V en factor VIII: co-factoren
- aanmaak in de lever

UMC St Radboud

Stollingseiwitten

Stollingsfactor	Functie	Halfwaardetijd (uren)
Fibrinogeen (factor I)	structureel	72-120
Protrombine (factor II)	protease zymogeen	34
Tissue Factor (factor III)	initiator/ cofactor	?
Factor V	cofactor	12
Factor VII	protease zymogeen	3-6
Factor VIII	cofactor	8-12
Factor IX	protease zymogeen	20
Factor X	protease zymogeen	60
Factor XI	protease zymogeen	72
Factor XII	protease zymogeen	48
Factor XIII	stabilisatie fibrine	100



INR

- Ratio van:
Tromboplastintijd patient
Tromboplastintijd normaal

Normaal=1

Controle antistolling

- Meest voorkomende afwijkingen van secudaire hemostase**
- hemofilie (afwijking gen FVIII of FIX)
 - gebruik van coumarinederivaten: remmen vitamine K afhankelijke stollingseiwitten: FII, FVII, FIX en FX
 - zeldzame factordeficiënties (FVII, FII, FXI, FX)
 - afibrinogenemie en dysfibrinogenemie
 - tekort aan factor XII geeft **geen** stollingsstoornis

Patiënt 2

- Jongen van 8 jaar met een ernstige vorm van hemofilie A (factor VIII < 1%)
- Valt van een schommel op zijn rug
- Aanvankelijk geen klachten, geen actie door zijn ouders

Patiënt 2 vervolg

- 1 dag later: pijn in de armen
- Eerste hulp: geen bloeding, geen factor VIII toegediend, naar huis gestuurd
- 2 dagen later: dwarslaesie ter hoogte van Th4 door een epiduraal hematoom th4
- Behandeling met factor FVIII concentraat
- Na 2 maanden langzaam herstel

LABORATORIUMONDERZOEK patiënt 3

- Trombo's normaal
- Bloedingstijd normaal
- Protrombinetijd 15 sec.
- APTT 100 sec.
- Factor VIII <1%
- Von Willebrand factor 100%
- Diagnose: HEMOFILIE A, ernstige vorm

Hemofilie

- Hemofilie A=te kort aan factor VIII
- Hemofilie B=te kort aan factor IX
- Klinische verschijnselen identiek
- 1500 patiënten in Nederland
- 13 hemofiliecentra
- Actieve patiëntenvereniging

Hemofilie: ernst

- Indeling afhankelijk van FVIII%
 - Ernstig <1%
 - Matig-ernstig 1-5 %
 - Mild 6-50%

Behandeling

- Stollingsconcentraten bereid uit plasma of recombinant
- Bij hemofilie A (milde vorm) DDAVP
- Tranexaminezuur (cyklokapron)

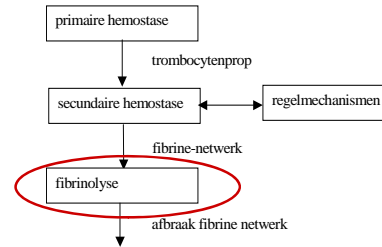
Algemene richtlijnen 1

- NOOIT punteren of opereren zonder substitutie
- GEEN intramusculaire injecties
- GEEN tranexaminezuur (cyklokapron) bij hematurie

Algemene richtlijnen 2

- Elk SCHEDELTRAUMA behandelen, dan pas diagnostiek verrichten
- SPIERBLOEDINGEN agressief behandelen. Vooral: KUIT, HAND, ONDERARM, PSOAS
- Bloedingen van MONDBODEM, TONG: klinisch behandelen

Figuur 4. Schema stolling



Fibrinolyse (oplossen van het fibrine netwerk)

- anticoagulante werking
- systeem van inactieve eiwitten
- inactief plasminogeen-> actief plasmine
- oplossen van fibrine-> degradatieproducten

Activatoren en remmers fibrinolyse

- Activatoren:
 - tPA (tissue-plasminogen activator)
 - acuut myocardinfarct
 - uPA (urokinase)
 - vaatchirurgie, verstopte catheters
- Remmers:
 - PAI-1(plasminogen activator inhibitor)
 - Alpha-2 antiplasmine
 - tekort aan remmers: bloedingsneiging

Diffuse intravasale stolling (DIS) Disseminated intravascular coagulation (DIC)

- Intravasculaire depositie van fibrine met verbruik van stollingsfactoren en trombocyten
- Kan zowel beeld van bloedingen als trombose geven

Oorzaken DIS

- Infecties
- Maligniteit
- Zwangerschapscomplicaties: vruchtwaterembolie, eclampsie e.a.
- Immunologische reacties
- Ernstige brandwonden/ch/trauma
- Vaatafwijkingen
- Toxische reacties

Pathogenese van DIS

- Stollingsbevorderend materiaal in circulatie
- Endotheel schade en collageen expositie
- Microtrombi in circulatie
- Verbruik van stollingsfactoren
- Verbruik van trombocyten
- Fibrineafbraakproducten

Kliniek van DIS

- Bloedingen uit wonden, gegeneraliseerd
- Microtrombi in huid, nieren, extremiteiten, cerebraal met daardoor multiorgaanfalen

Laboratorium bij DIS

- Lage trombocyten
- Deficientie van fibrinogeen
- Hoge fibrineafbraakproducten (D-dimeer)
- PT en APTT verlengd
- Vaak ook hemolytische anaemie met fragmentocyten

Overzicht laboratoriumparameters bij DIC

	Trombo	Hb	Fragmen tocyten	APTT	PT	FDP	Fibrinogeen
DIC	↓	Vaak ↓	+	↑	↑	↑	↓

Behandeling van DIS

- Onderliggende oorzaak behandelen
- Ondersteunende behandeling met FFP en trombocyten bij bloedingen

Patiënt 4

- Man van 65 jaar geopereerd wegens een coloncarcinoom, postoperatief op IC.
- Hij krijgt nadroparine 2850 IE per dag subcutaan toegediend als tromboseprofylaxe.
- 1^e dag postop:
- Hoge koorts, tensiedaling en bloedt uit alle insteekopeningen

Wat is je differentiaal diagnose?

UMC St Radboud

Wat is de differentiaal diagnose?

- Sepsis met DIC
- HIT

Welk laboratoriumonderzoek laat je verrichten?

UMC St Radboud

Welk laboratoriumonderzoek laat u verrichten?

- Trombocyten: 60
- APTT/PT: verlengd
- Fibrinogeen: verlaagd
- D-dimeer: verhoogd

Wat is je behandeling?

UMC St Radboud

Wat is uw behandeling?

- Breed spectrum AB
- Focusonderzoek naar infectie

UMC St Radboud

Diep veneuze trombose: klinische presentatie

- Pijnlijk, gezwollen, warm been
- Opgezette oppervlakkige venen
- Erythema
- Pitting oedeem
- Temperatuur verschil
- Palpabele streng
- Omtrekverschil
- Teken van Homan

UMC St Radboud

Diagnostiek DVT

	Punten
Actieve maligniteit (behandeling voor maligniteit in de voorafgaande 6 maanden of recente palliatieve behandeling)	1
Paralyse, parese of recente immobilisatie van been in gips	1
Recente bedrust (minimaal 3 dagen) of een operatie in de afgelopen 4 weken	1
Lokale drukpijn over het diep veneuze vaatbed	1
Het hele been gezwollen	1
Kuit minimaal 3 cm dikker dan de andere asymptomatische kant	1
Pitting oedeem van het symptomatische been	1
Uitgezette oppervlakkige venen (niet variceus)	1
Alternatieve diagnose waarschijnlijker dan diep veneuze trombose	-2

- Score van 2 of meer punten: DVT is waarschijnlijk, Score minder dan 2 punten: DVT is onwaarschijnlijk (Wells, NEJM 2003)

UMC St Radboud

Diagnostiek DVT

- Bij klinische score van <2 en D-dimeer <500 ng/ml: DVT is uitgesloten.
- Bij klinische score van <2 en D-dimeer >500 ng/ml: echo en zonodig controle echo.
- Bij klinische score gelijk of meer dan 2 wordt onafhankelijk van de uitslag van D-dimeer compressie echografie verricht:
 - compressie echografie is positief: trombose.
 - compressie echografie normaal en D-dimeer <500 ng/ml: geen trombose, geen behandeling
 - compressie echografie normaal maar D-dimeer >500 ng/ml: herhaling van echo na 5-7 dagen. Bij sterke verdenking op v. iliaca trombose CT-Venografie

UMC St Radboud

Complicaties van trombose

- Longembolie
- Veneuze insufficiëntie

UMC St Radboud

Diagnostiek longembolie: klinische verdenking

- Pijn op de borst vastzittend aan ademhaling (70%)
- tachypnoe (70%)
- dyspnoe (25%)

UMC St Radboud

Diagnostiek longembolie

Klinische criteria van Wells	Punten
Klachten van trombosebeen (Zwelling been en pijn bij palpatie)	3
Hartfrequentie > 100/min	1.5
Immobilisatie (bedrust > 3 dagen) of operatie in afgelopen 4 weken	1.5
Eerder geobjectiveerde trombosebeen of longembolie	1.5
Haemoptoe	1.0
Maligniteit (onder behandeling zijn of zijn geweest in voorafgaande 6 maanden of palliatief worden behandeld)	1.0
Longembolie net zo waarschijnlijk of waarschijnlijker dan alternatieve diagnose	3.0

klinische kansschatting:

- indien score ≤ 4 : klinische verdenking: laag
- indien score > 4 : klinische verdenking: matig tot hoog

* Wells et al. Ann Int Med 2001;135:98-107

UMC St Radboud

Diagnostiek longembolie

- Indien **klinische score ≤ 4** wordt de D-dimeer concentratie bepaald.
 - D-dimeer < 500 mg/L : longembolie uitgesloten.
 - D-dimeer ≥ 500 mg/L: CT-angio.
- Indien **klinische score > 4** gaat de patiënt direct door naar de CT-angio.

UMC St Radboud

Behandeling trombose

- **Heparine**
- Orale antistolling: INR 2.5-3.5
- Bedrust?
- Compressief verband:
 - Korte rekwachtel tot aan de knie
 - Bovenbeen met elastische zwachtel (Loman), s'nachts af

UMC St Radboud

Heparine

- Ongefractioneerd
 - Intraveneus, meestal continu
 - Controle met APTT of anti IIa
- Laag moleculair (LMWH): fraxiparine, fragmin.
 - Subcutaan
 - Controle meestal niet nodig, (evt. anti Xa)
 - Cave patiënten met nierfunctiestoornis

UMC St Radboud

Complicatie heparine behandeling

- Bloeding
- Heparine geïnduceerde trombopenie (HIT)
 - Trombopenie meestal na 1 week behandeling
 - Trombotische complicatie, arterieel of veneus
 - Levensbedreigend
 - Andere antistolling dan heparine noodzakelijk, Orgaran, Argatroban

UMC St Radboud

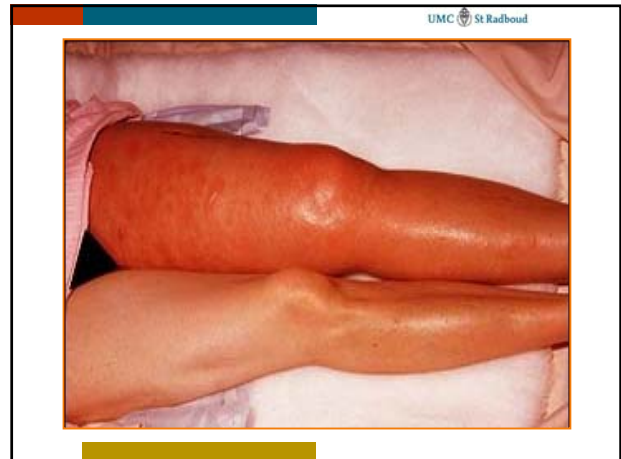
Patiënt 5

- Vrouw van 25 jaar
- Dik en pijnlijk been, langzaam erger geworden
- Gebruikt sinds 6 weken pil (marvelon)
- Huisarts: zweepslag, afwachten

UMC St Radboud

Patiënt 5

- Patiënte komt enkele dagen later terug
- Pijn is niet uit te houden, kan niet op het been staan
- Onderzoek: het been is dikker dan de andere kant, warm, pitting oedeem, uitgezette venen
- Familie: moeder van de patiënte heeft trombose in kraambed doorgemaakt en een oudere zus longembolie na galblaasoperatie



UMC St Radboud

Geneesmiddelen die de primaire hemostase beïnvloeden

- Remmen bloedplaatjes aggregatie:
 - Aspirine (Ascal®)
 - Clopidogrel (Plavix®)
 - Abciximab (Reopro®)
 - Eptifibatide (Integrilin®)
 - Tirofiban (Aggrastat®)
- Indicaties:
 - iCVA/TIA
 - Myocardinfarct/ angina pectoris
 - Preventie stent/bypass occlusie

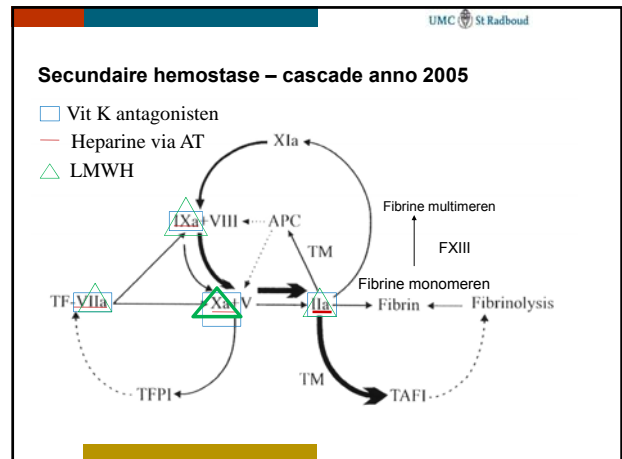
UMC St Radboud

Couperen van middelen die primaire hemostase beïnvloeden

- Bijwerkingen:
 - Bloedingen
 - maagdarmbloedingen
- Couperen ascal:
 - DDAVP 0.3 ug/kg i.v.
 - 1 x 5 donoren trombocytconcentraat
- Couperen overige trombocytenuitremmers:
 - 1 x 5 donoren trombocytconcentraat

Geneesmiddelen die de secundaire hemostase beïnvloeden

- Coumarine derivaten (Sintrom®, Marcoumar®): remmen productie VIT K afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX, X
- Heparine: werkt via AT, m.n. tegen FII
- Laag moleculair gewichts heparines: m.n. tegen FX
- Indicaties:
 - Veneuze tromboembolie
 - Myocardinfarct
 - Boezemfibrilleren
 - Kunstkleppen
 - Perifere circulatiestoornissen, vaatprothesen



Couperen van middelen die de secundaire hemostase beïnvloeden

- Bijwerkingen:
 - Bloedingen
 - HIT
- Coumarinederivaten
 - Vitamine K
 - Cofact (II, VII, IX, X)
- Heparine
 - protamine
- Laagmoleculair gewichts heparine
 - protamine

Patiënt 3

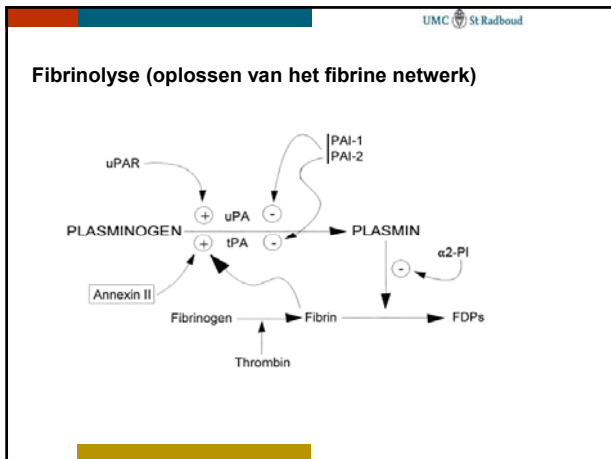
- Een man van 75 jaar
- Behandeld met acenocoumarol in verband met boezemfibrilleren
- Wordt gebracht op de eerste hulp wegens maagbloeding
- Hemoglobine daling, tensiedaling. Gastro-enteroloog in consult.
- INR 10

Orale antistolling (vitamine K antagonisten)
Preoperatief INR <1.5

- Acenocoumarol (sintrom): t1/2 ca 15 uur
- Fenprocoumon (marcoumar): t1/2 ca 5 dagen
- Stop Acenocoumarol 3 dagen voor de operatie en fenprocoumon 5 dagen voor de operatie
- 1-2 dagen voor de operatie INR meten:
 - INR <2 geen vitamine K
 - INR 2-2.5 2 mg
 - INR 2.5-3 4 mg
 - INR 3-3.5 5 mg
 - INR >3.5 8 mg

Geneesmiddelen die de fibrinolyse beïnvloeden

- Stimuleren fibrinolyse:
 - Streptokinase
 - RTPA (recombinant tissue plasmine antigeen) alteplase (Actilyse®)
 - Urokinase
- Indicaties:
 - Massale longembolie
 - Acuut myocardinfarct
 - Getromboseerde shunts



- UMC St Radboud
- ### Couperen van fibrinolytica
- Bijwerkingen:
 - Bloedingen
 - Allergische reacties
 - ritmestoornissen
 - Couperen:
 - Staken infusie
 - Toediening van plasma, fibrinogeenconcentraat en antifibrinolytica (tranexaminezuur)