

Hemostase & Trombose

Natalie Put, MD, PhD
Algemene Hematologie
Stollingspathologie

**Limburgs Oncologisch
Centrum**
Jessa Ziekenhuis
Ziekenhuis Oost-Limburg

5 - 4 - 2016

Hemostase & Trombose

Hereditaire
trombofilie

Factor V Leiden
mutatie

Immuun-
gedieerde
trombopenie

AML
&
MDS

Von Willebrand
Disease

**Primaire
Hemostase**

Casus 1

Man, 70 jaar

- Voorgeschiedenis: depressie en suidicepoging
- Enkele maanden geleden enkele ecchymosen op onderbenen
- Verder asymptomatische patiënt
- Labo toont een geïsoleerde trombopenie van $32000/\mu\text{L}$

Casus 1

Man, 70 jaar

- Voorgeschiedenis: depressie en suïcidepoging
- Enkele maanden geleden enkele ecchymosen op onderbenen
- Verder asymptomatische patiënt
- Labo toont een geïsoleerde trombopenie van $32000/\mu\text{L}$

**Wat is uw
diagnose?**

- A. *Pseudotrombopenie*
- B. *Immuun gemedieerde trombopenie*
- C. *Vasculitis*
- D. *Toxisch-reactief*
- E. *Beenmergfalen*
- F. *Andere ...*

**Wat is uw
beleid?**

- A. *Watchful waiting*
- B. *Corticosteroïden, bv. Medrol*
- C. *Verwijzing naar spoed*
- D. *Verwijzing naar hematoloog*
- E. *Verwijzing naar dermatoloog*
- F. *Andere ...*

Casus 1

Man, 70 jaar

- Voorgeschiedenis: depressie en suïcidepoging
- Enkele maanden geleden enkele ecchymosen op onderbenen
- Verder asymptomatische patiënt
- Labo toont een geïsoleerde trombopenie van 32000/ μ L

Vervolg

- Corticoïden werden gestart (DD vasculitis / ITP)
- Na één week geen (hematologische) respons
- Raadpleging hematologie

Patiënt in goede algemene conditie

Klinisch beperkte ecchymosen op onderbenen

Labo: geïsoleerde trombopenie 32000/ μ L

Beenmergpunctie: 24% centrale blastose

→ **Diagnose: acute myeloïde leukemie**

Beleid: intensieve chemotherapie gevolgd door (allogene) stamceltransplantatie of mildere therapie met hypomethylerende medicatie

In casu werd gekozen voor therapie met Vidaza

Na één cyclus trombocytose van 65000-95000/ μ L

Casus 2

Man, 68 jaar

- Voorgeschiedenis: prostaatcarcinoom waarvoor brachytherapie en hormonale therapie
- Consultatie huisarts wegens “bleek”
- Bij **anamnese** toch wel epistaxis en melena sinds één week
- Bij **klinisch onderzoek**: orale mucosale bloeding, petechiën op onderbenen, zwarte korsten in neus, melena bij PPA, hemodynamisch stabiel
- **Labo**: Trombopenie $< 4000/\mu\text{L}$
- Normale leucocytose en formule
- Hb 6,5g/dL, normochroom, normocytair
- Hemolyseparameters negatief

Casus 2

Man, 68 jaar

- Voorgeschiedenis: prostaatcarcinoom waarvoor brachytherapie en hormonale therapie
- Consultatie huisarts wegens “bleek”
- Bij **anamnese** toch wel epistaxis en melena sinds één week
- Bij **klinisch onderzoek**: orale mucosale bloeding, petechiën op onderbenen, zwarte korsten in neus, melena bij PPA, hemodynamisch stabiel
- **Labo**: Trombopenie < 4000/μL
- Normale leucocytose en formule
- Hb 6,5g/dL, normochroom, normocytair
- Hemolyseparameters negatief

Wat is uw
diagnose?

- A. *Immuun gemedieerde trombopenie*
- B. *Evans syndroom (AIHA + ITP)*
- C. *TTP, DIC*
- D. *Levercirrose, hypersplenisme*
- E. *Beenmergfaalen: myelodysplasie, acute leukemie, invasie door mergvreemde tumor*
- F. *Andere ...*

Wat is uw
beleid?

- A. *Watchful waiting*
- B. *Medicatie: bv. Corticosteroïden, PPI*
- C. *Verwijzing naar spoed*
- D. *Verwijzing naar hematoloog*
- E. *Verwijzing voor endoscopie*
- F. *Andere ...*

Casus 2

Man, 68 jaar

- Voorgeschiedenis: prostaatcarcinoom waarvoor brachytherapie en hormonale therapie
- Consultatie huisarts wegens “bleek”
- Bij **anamnese** toch wel epistaxis en melena sinds één week
- Bij **klinisch onderzoek**: orale mucosale bloeding, petechiën op onderbenen, zwarte korsten in neus, melena bij PPA, hemodynamisch stabiel
- **Labo**: Trombopenie < 4000/μL
- Normale leucocytose en formule
- Hb 6,5g/dL, normochroom, normocytair
- Hemolyseparameters negatief

- Verwijzing naar spoed

Vervolg

Transfusie met trombocyten: goede opbrengst na 1 uur, verbruik binnen 24 uur

Transfusie met packed cells

Opname op afdeling hematologie

Beenmergpunctie: aleukemische/hypoplastische leukemie uitgesloten
onvoldoende argumenten voor myelodysplasie

→ **Diagnose: immuungemedieerde trombopenie met anemie door secundaire bloeding**

Corticoïden hoge dosis, langzame afbouw

Afname van de transfusiebehoefte

Verder ambulante opvolging

Casus 3

Vrouw, 24 jaar

- Voorgeschiedenis: blanco
- Amenorreeduur 9 weken, bevestigde zwangerschap
- Verder asymptomatische patiënt
- Labo toont een geïsoleerde trombopenie van $43000/\mu\text{L}$

Casus 3

Vrouw, 24 jaar

- Voorgeschiedenis: blanco
- Amenorreeduur 9 weken, bevestigde zwangerschap
- Verder asymptomatische patiënt
- Labo toont een geïsoleerde trombopenie van 43000/ μ L

**Wat is uw
diagnose?**

- A. *Immuun gemedieerde trombopenie*
- B. *Toxisch - reactief*
- C. *Pseudotrombopenie*
- D. *Beenmergfalen: myelodysplasie, acute leukemie, lymfoominvasie, ...*
- E. *Vitamine B12 of foliumzuurdeficiëntie*
- F. *Congenitaal: Wiskott-Aldrich of X-linked trombocytopenie*
- G. *Andere ...*

**Wat is uw
beleid?**

- A. *Watchful waiting*
- B. *Medicatie: bv. Corticosteroïden*
- C. *Verwijzing naar spoed*
- D. *Verwijzing naar hematoloog*
- E. *Verwijzing naar gynaecoloog*
- F. *Andere ...*

Casus 3

Vrouw, 24 jaar

- Voorgeschiedenis: blanco
- Amenorreeduur 9 weken, bevestigde zwangerschap
- Verder asymptomatische patiënt
- Labo toont een geïsoleerde trombopenie van 43000/ μ L

Vervolg

- Verwijzing naar raadpleging hematologie

Pseudotrombopenie uitgesloten

Voorgaande resultaten worden opgevraagd bij huisarts: stabiele langer bestaande milde trombopenie (90000-120000/ μ L)

Geen beenmergpunctie

→ Tentatieve diagnose: immuungemedieerde trombopenie

Watchful waiting

Frequente hematologische/gynaecologische opvolging

Zo toename trombopenie, bloedingstekens of laatste weken voorafgaand aan partus: corticoiden en/of IV immuunglobulines

Plaatjestransfusie enkel bij actieve bloeding

18w AD: toename bloedingstekens en plaatjes 26000/ μ L start Medrol

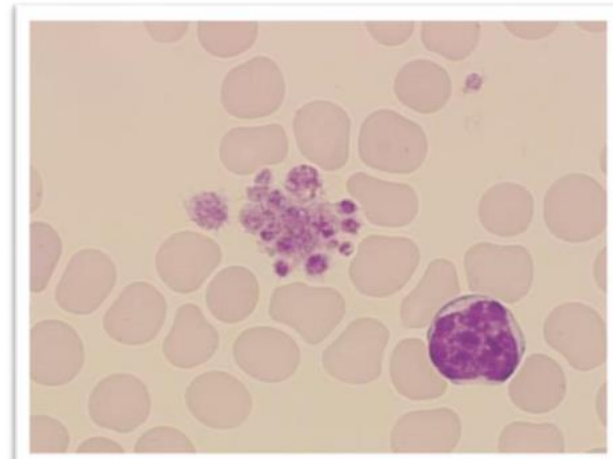
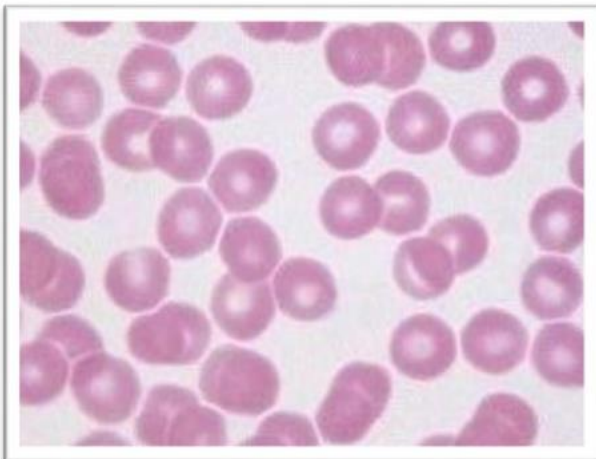
Immuun gemedieerde trombopenie

Overzicht

Diagnostiek: per exclusionem

Uitgelicht: DD pseudotrombopenie

- 2% van alle trombopenies op EDTA tube
- < 20 000 plaatjes/ μ L suggestief voor ITP (en minder voor pseudotrombopenie)
- Controle op citraat /heparine
- Aggregaten op perifeer bloeduitstrijkje



Immuun
gemedieerde
trombopenie

Overzicht

Diagnostiek

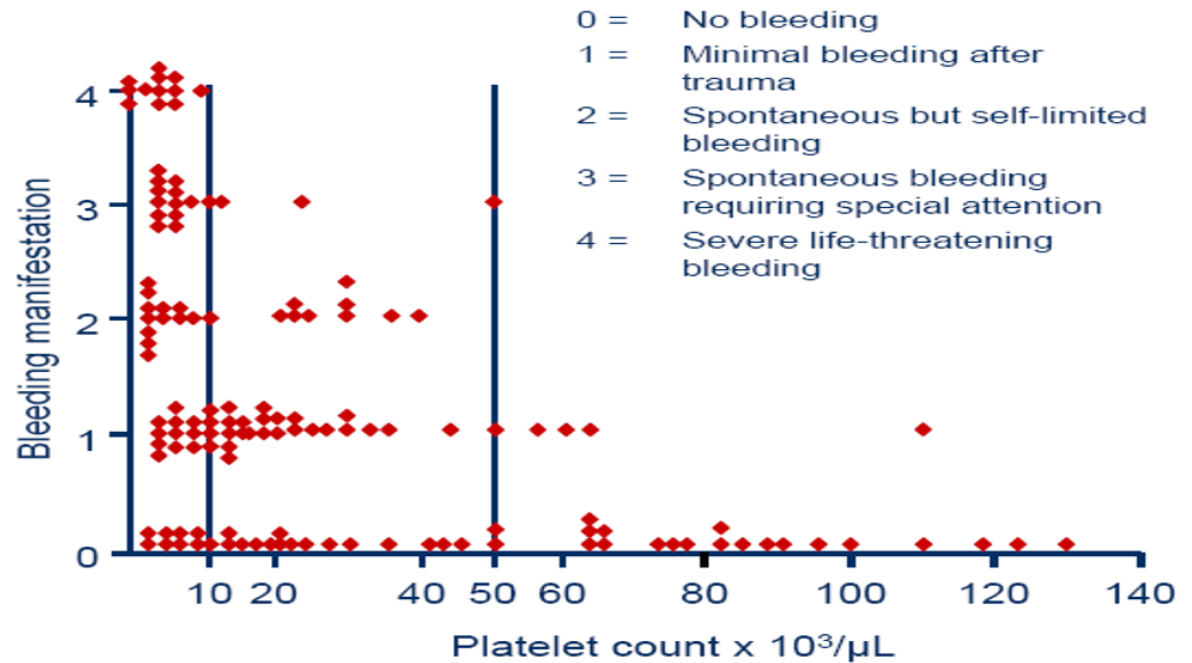
ITP met onderliggend lymfoom, medicatie, HIT, HCV, HIV, H. Pylori, auto-immuunziekte, etc.

Beenmergpunctie

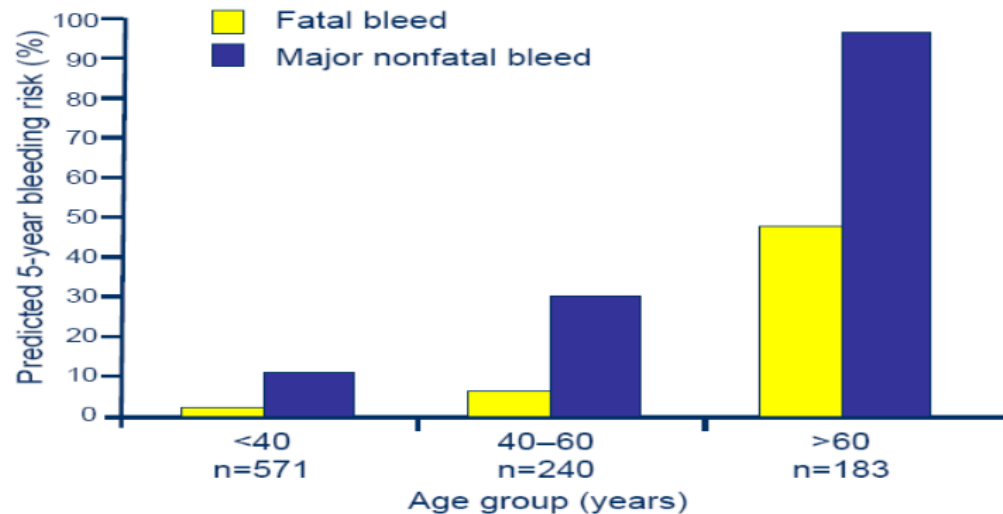
- **Geïsoleerde trombopenie**
 - Jongere patiënt, en andere oorzaken onwaarschijnlijk: geen beenmergpunctie
 - Oudere patiënt > 60 jaar: beenmergpunctie wordt aanbevolen.
 - *In specifieke gevallen kan empirische therapie gestart worden: toch punctie te overwegen indien onvoldoende respons.*
- **Bicytopenie, pancytopenie of immature WBC in formule**
 - steeds beenmergpunctie

Immuun gemedieerde trombopenie

Overzicht



Lacey et al, Semin Thromb Hemost, 1977



Cohen et al, Arch Intern Med, 2000

Immuun
gemedieerde
trombopenie

Overzicht

Wat is een veilig aantal plaatjes?

Tandarts	> 10 000 – 20 000/ μ L
Tandextracties	> 30 000/ μ L
Lumbaal punctie	> 50 000/ μ L
Epidurale	> 80 000/ μ L
Endoscopie	> 20 000/ μ L
Endoscopie met biopsie	> 50 000/ μ L
Biopsie behalve botbiopsie	> 50 000/ μ L
Kleine heekunde	> 50 000/ μ L
Majeure heekunde	> 80 000/ μ L

Immuun gemedieerde trombopenie

Overzicht

Geen therapie

- Indien > 30 000 plaatjes en geen bloedingstekens (tenzij heekunde, therapeutische anticoagulatie)

Therapie

- Corticosteroïden (bv. Medrol)

1mg/kg Langzame afbouw (> 3 maanden) vermindert de kans op recidief
Respons gezien binnen enkele dagen (tot weken)

- IV immunoglobulines
- Mabthera (anti-CD20 therapie) - niet terugbetaald
- Splenectomie
- TPO agonisten

Kans op recidief!

	PRO	CONTRA	Side-effects	Pregnancy	Response
Cortico-steroids	1st line treatment durable response low cost	significant number of side effects	acne, adrenal suppression, delayed wound healing, diabetes mellitus, peptic ulcer and GI perforation, glucose intolerance, hepatomegaly, hypokaliemic alkalosis, increased transaminases, insomnia, menstrual irregularity, myopathy, neuritis, osteoporosis, pituitary adrenal axis suppression, pseudotumor cerebri (on withdrawal), psychosis, seizure, weight gain in pregnant women: exacerbation of gestational diabetes mellitus and postpartum psychiatric disorders	safe with regard to teratogenicity	varies from 70 - 95% and can be seen in a few days or weeks, methyprednisolone has the most quick response in 4 - 5 days. and the duration lasts 39 months in 25% of patients.
IV IG	rapid onset	only temporary response duration	headache, nausea, and vomiting neutropenia, renal deficiency, aseptic meningitis, thrombosis, flushing, fever, fatigue, fluctuations in blood pressure , increase in BPM, DAT+ and anaphylaxis in patients with IgA immunodeficiency if IVIG is not depleted for IgA	safe with regard to teratogenicity	seen in 2 - 4 days and some patients response in the first 24 hours
anti-D	rapid onset	alloimmune hemolysis Not available in Europe	(severe) alloimmune hemolysis	Few data	rapid onset
Splenec-tomy	durable responses 2 nd line therapy	20000\$ in the US	risk of bleeding, infection, thrombosis pulmonary hypertension increased susceptibility to serious infection	Splenectomy may increase the risk of preterm labor during the first trimester and can be technically difficult because of the size of the uterus in the third trimester.	About 80% will be in remission after splenectomy, 66% has a 5 year relapse-free survival
Rituximab	Alternative 2 nd line therapy short-term	Expensive (4 doses) 10.000 - 50.000\$/ month	infusion reactions prolonged immunosuppression reactivation of hepatitis B Progressive multifocal leukoencephalopathy is the most critical long-term adverse effect	Few data	effectiveness in approximately 40% of the patients with ITP
TPO-R-agonists	Effective therapy Well tolerated	Expensive (2.500-4.000\$ / month) Reimbursement only after splenectomy	thrombosis, deterioration of thrombocytopenia after the interruption of the drug, liver distress and BM fibrosis	Few data	The majority of patients with refractory ITP respond well to TPO-R agonists, but ITP relapses in all cases after cessation of the drug.

Immuun gemedieerde trombopenie

Overzicht

Supportieve therapie

- Antifibrinolyticum (Exacyl 4x1g/d PO)
- Fe substitutie indien nodig
- Lokaal adrenaline gedrenkte compressen
- Cauterisatie (nasaal)
- Orale anticonceptie
- Behandel hypertensie
- Onderbreek indien nodig en indien mogelijk anti-aggregatie, anticoagulatie
- Vermijd NSAID, ASA

**Primaire en
secondaire
hemostase**

Casus 4

Man, 22 jaar

- Voorgeschiedenis: blanco
- Nabloeden bij tandextracties
- Verder ook frequent epistaxis en snel ecchymosen
- Vader lijkt ook verhoogde bloedingsneiging te hebben
- Labo toont normale complet formule, normale PT en APTT

**Wat is uw
diagnose?**

- A. *Von Willebrand Disease*
- B. *Hemofilie A/B*
- C. *Factor deficiëntie*
- D. *Heelkundige complicatie*
- E. *Normaal*
- F. *Andere ...*

**Wat is uw
beleid?**

- A. *Geen interventie nodig*
- B. *Extra labotesten*
- C. *Verwijzing naar hematoloog / anesthesist*
- D. *Medicatie: bv. Exacyl*
- E. *Andere ...*

Casus 4

Man, 22 jaar

- Voorgeschiedenis: blanco
- Nabloeden bij tandextracties
- Verder ook frequent epistaxis en snel ecchymosen
- Vader lijkt ook verhoogde bloedingsneiging te hebben
- Labo toont normale complet formule, normale PT en APTT

- Verwijzing naar raadpleging hematologie

Vervolg

VWF Ag en ristocetine cofactor beiden rond 30%, licht verlengde PFA

→ Von Willebrand Disease type 1, mild

Geen maatregels in dagelijks leven

Exacyl bij mineure heekunde, bij mucosale bloedingen

DDAVP test: goede respons, toegediend bij artroscopie

Haemate P (VWF/Factor VIII) substitutie bij majeure heekunde

Casus 5

Man, 79 jaar

- Voorgeschiedenis: vasculaire heelkunde, prostaatcarcinoom, COPD
- Nabloeden recent bij plaatsen hormonaal implantaat en vasculaire ingreep
- Labo toont milde ferripriev anemie, normale PT en verlengde APTT
- Lupus AC is positief

**Wat is uw
diagnose?**

- A. *Von Willebrand Disease*
- B. *Hemofilie A/B*
- C. *Factor deficiëntie*
- D. *Heelkundige complicatie*
- E. *Antifosfolipiden syndroom*
- F. *Normaal*
- G. *Andere ...*

**Wat is uw
beleid?**

- A. *Geen interventie nodig*
- B. *Extra labotesten*
- C. *Verwijzing naar hematoloog*
- D. *Medicatie: bv. Exacyl*
- E. *Andere ...*

Casus 5

Man, 79 jaar

- Voorgeschiedenis: vasculaire ingreep, prostaatcarcinoom, COPD
- Nabloeden recent bij plaatsen hormonaal implantaat en vasculaire ingreep
- Labo toont milde ferriprievae anemie, normale PT en verlengde APTT
- Lupus AC is positief

Vervolg

- Verwijzing naar raadpleging hematologie

Factor VIII 0,5%

Dringende aanvraag voor Factor VIII inhibitor: positief

→ **Auto-immune (of verworven) hemofilie**

Start Medrol 1mg/kg/dag

Frequente opvolging / 2-3 weken

Normalisatie van de titer Factor VIII en verdwijnen van inhibitor

Bij dosisafbouw van de corticosteroïden: oplopende APTT en Factor VIII < 50%

Intermittent frequent Medrol ikv COPD met terug normalisatie van de labowaardes.

Niet zinvol: substitutie met Factor VIII (Antistoffen!)

Bij acute bloeding: Novoseven indien ziekte nog actief is

Casus 6

Man, 39 jaar

- Voorgeschiedenis: blanco
- Geen bloedingscomplicatie
- Labo toont normale complet formule, normale PT en APTT, bij laatste controle PT afwijkend
- Contra-indicatie voor heeldkunde?

**Wat is uw
diagnose?**

- A. *Von Willebrand Disease*
- B. *Hemofilie A/B*
- C. *Factor deficiëntie*
- D. *Vitamine K deficiëntie*
- E. *Normaal*
- F. *Andere ...*

**Wat is uw
beleid?**

- A. *Geen interventie nodig*
- B. *Extra labotesten*
- C. *Verwijzing naar hematoloog*
- D. *Medicatie: bv. Exacyl*
- E. *Andere ...*

Casus 6

Man, 39 jaar

- Voorgeschiedenis: blanco
- Geen bloedingscomplicatie
- Labo toont normale complet formule, normale PT en APTT, bij laatste controle PT afwijkend
- Contra-indicatie voor heekunde

Vervolg

- Verwijzing naar raadpleging hematologie

Factor VII 15%

→ **Congenitale partiële factor VII deficiëntie**

De gevoeligheid van de PT reagentia voor verlaagd factor VII is wisselend, zodat de verlenging niet steeds wordt opgemerkt.

Geen verhoogde bloedingsneiging bij waardes > 10%

Geen therapie nodig

Geen contra-indicatie voor heekunde

Von Willebrand Disease

Overzicht

*Klinische diagnose
in combinatie met labo-afwijkingen*

Labo

- PT/APTT, VWF Ag en ristocetine cofactor, factor VIII
- Soms te herhalen

Von Willebrand Disease

Overzicht

Erfelijk >> Verworven

Ab gericht tegen VWF

VWF adsorptie op oppervlak van lymfoomcellen

Epidemiologisch: 1-2% verlaagde VWF, minderheid heeft symptomen

Klinisch

- *Mucosale en cutane bloedingen*
- *Gecomplieerde heekunde*
- *Positieve familiale anamnese*

3 Types

- *Type 1 (75-80%) Kwantitatief*
- *Type 2 (10-30%) Kwalitatieve defecten, 4 subtypes*
- *Type 3 (zz) totale afwezigheid VWF gedrag als hemofilie, met spier- en gewrichtsbloedingen*

Von Willebrand Disease

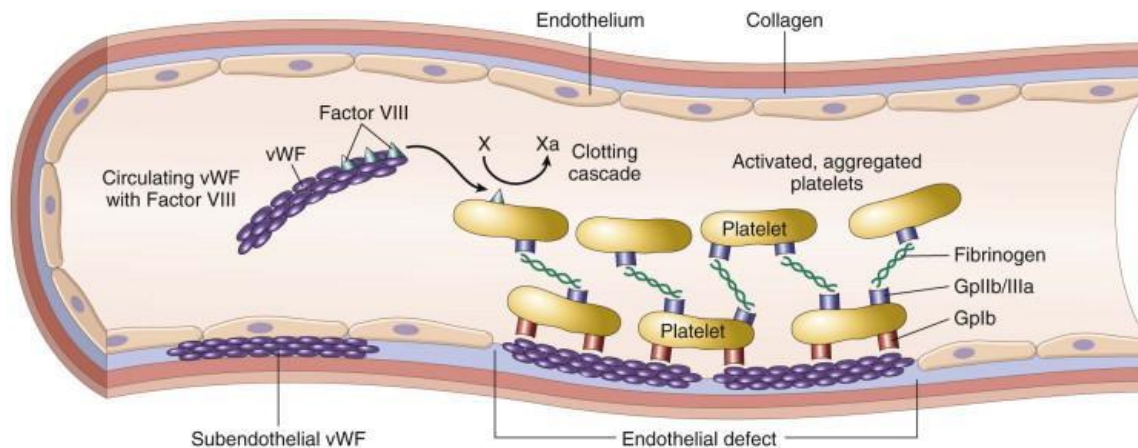
Overzicht

VWF

- **Locatie**
Synthese in megakaryocyten en endotheelcellen
Voorraad in α -granules van trombocyten en in weibel
pallade lichaampjes in endotheelcellen
- **Functies**

Bindingsdomein voor collageen in vaatwand en voor
glycoproteïne Ib op trombocyten
Bindingscapaciteit is afhankelijk van multimerenstructuur

Drager van Factor VIII (complexvorming)
- **Plasmaconcentratie $\neq$ diagnose**
Bloedgroep O 25-30% lagere concentraties
Bloedgroep AB 25% hogere concentraties



Von Willebrand Disease

Overzicht

Behandeling

- Bij bloeding, traumata
- Preoperatief
 - Klein: eenmalig
 - Majeur: tot wondheling
- **Therapeutische opties**
 - **Exacyl**
Antifibrinolyticum
Milde mucosabloedingen
PO of IV, vanaf dag voor ingreep
 - **Desmopressine (DDAVP)**
Antidiuretisch hormoon
Stimuleert vrijgave van VWF uit endotheel
IV of nasaal, 0,3µg/kg
Steeds respons controle
Vochtrestrictie Cave intracranieële overdruk
Enkel bij type 1, niet zinvol bij type 3 en type 2B is contra-indicatie
 - **VWF / factor VIII complex**
1x/24h (T1/2 24 uur)

Trombofilie

Pernod et al. J Mal Vasc 2009;34:156
Baglin et al. Br J Haematol 2010;149:209
Middeldorp S. ASH Education Book 2011

Casus 7

Vrouw, 24 jaar

- Voorgeschiedenis: Blanco
- Medicatie: nihil, enkel OAC
- Sport in competitieverband, pijn in kuit sinds langer (blessure?) ook meer dyspnee
- Distale DVT unilateraal
- Labo: verhoogde D-dimeren

**Trombofilie-
bilan?**

- A. *Neen*
- B. *Ja, in elk geval*
- C. *Enkel bij recidief*
- D. *Enkel indien familiaal sterke trombofiliefactor, zoals ATIII deficiëntie*

**Wat is uw
beleid bij
zwangerschap?**

- A. *Watchful waiting*
- B. *Aspirine tijdens zwangerschap*
- C. *LMWH tijdens postpartum*
- D. *LMWH tijdens zwangerschap en postpartum*
- E. *NOAC tijdens zwangerschap*

Casus 7

Vrouw, 24 jaar

- Voorgeschiedenis: Blanco
- Medicatie: nihil, enkel OAC
- Sport in competitieverband, pijn in kuit sinds langer (blessure?) ook meer dyspnee
- Distale DVT unilateraal
- Labo: verhoogde D-dimeren

Vervolg

APC resistentie

→ **Heterozygote factor V Leiden mutatie**

6 maanden NOAC (klinisch vermoeden longembolen)

Switch anticonceptie

Nadien verhoogde waakzaamheid voor VTE + profylaxie bij risicosituaties

Bij zwangerschap LMWH tijdens ZWS en postpartaal

Screening zus voor start OAC



Trombofilie

Overzicht

Hereditaire of verworven afwijkingen van de hemostase die kunnen leiden tot trombo-embolische complicaties

Hereditair

- *Antithrombine deficiëntie*
- *Protein C deficiëntie*
- *Protein S deficiëntie*
- *Factor V Leiden mutatie*
- *Factor II G20210A mutatie*
- *FVIII ? (stijgt met leeftijd, inflammatie, maligniteit...)*

Verworven

- *Antifosfolipidensyndroom*

Andere factoren met onzekere klinische implicaties:

Factor XIII V34L, MTHFR C677T, β -fibrinogen -455G>A PAI1 4G/5G, HPA1a/b, ApoB R3500Q

Trombofilie

Overzicht

Risicofactoren voor recidief VTE

- *Idiopathische origine*
- *Permanente risicofactor*
- *Man (3x meer dan vrouw)*
- *Post-trombotisch syndroom*
- *D-dimeren+ na anticoagulatie*
- *Trombofilie*

- Familiële trombofilie: enkel informatief indien ten minsten twee 1e graads familieleden (ouders, kinderen, broers/zussen) een gedocumenteerde VTE doormaakten.
- Bepalen of een VTE idiopathisch is fundamenteel in het beoordelen van het recidief risico, ongeacht eventueel aanwezige trombofilie
- Bij idiopathische VTE (zonder uitlokkende factor), risico op recidief is rond 10% per jaar.

Trombofilie

Overzicht

Origine

Trombofilie alleen is onvoldoende verklarend voor de ontwikkeling van VTE

Sommige trombofilies hebben een sterkere associatie met VTE en soms zonder duidelijke aanwezige andere risicofactor

Sterkere associatie met trombofilie

- AT deficiëntie, gecombineerde of homozygote trombofilies, (prot S/C)

Prevalentie van trombofilie en relatieve risico's

	Antithrombin deficiency	Protein C deficiency	Protein S deficiency	Factor V Leiden	Prothrombin 20210A mutation	Lupus anticoagulant*	Anti-cardiolipin antibodies*	Anti- β 2 GPI antibodies
Prevalence in the general population	0.02%	0.2%	0.03%-0.13%	3-7%	0.7%-4%	1%-8 %	5	3.4
Relative risk for a first venous thrombosis	5-10	4-6.5	1-10	3-5	2-3	3-10	0.7	2.4
Relative risk for recurrent venous thrombosis	1.9-2.6	1.4-1.8	1.0-1.4	1.4	1.4	2-6	1-6	
Relative risk for arterial thrombosis	No association	No consistent association	No consistent association	1.3	0.9	10	1.5-10	
Relative risk for pregnancy complications	1.3-3.6	1.3-3.6	1.3-3.6	1.0-2.6	0.9-1.3	No consistent data	No consistent data	

Geschatte
incidentie voor 1^e
VTE in dragers van
trombofilie

	Antithrombin, protein C, or protein S deficiency	Factor V Leiden, heterozygous	Prothrombin 20210A mutation	Factor V Leiden, homozygous
Overall, %/year (95% CI)	1.5 (0.7-2.8)	0.5 (0.1-1.3)	0.4 (0.1-1.1)	1.8 (0.1-4.0)*
Surgery, trauma, or immobilization, %/episode (95% CI)†	8.1% (4.5-13.2)	1.8 (0.7-4.0)	1.6 (0.5-3.8)	
Pregnancy, %/pregnancy (95% CI)	4.1 (1.7-8.3)	2.1 (0.7-4.9)	2.3 (0.8-5.3)	16.3‡
During pregnancy, % (95% CI)	1.2 (0.3-4.2)	0.4 (0.1-2.4)	0.5 (0.1-2.6)	7.0‡
Postpartum period, % (95% CI)	3.0 (1.3-6.7)	1.7 (0.7-4.3)	1.9 (0.7-4.7)	9.3‡
Oral contraceptive use, %/year of use (95% CI)	4.3 (1.4-9.7)	0.5 (0.1-1.4)	0.2 (0.0-0.9)	

Middeldorp S. *ASH Education Book 2011*

Trombofilie

Overzicht

Wanneer testen voor hereditaire trombofilie

Gedocumenteerde VTE voor 45 jaar en

- Herhaalde events (vooral indien op verschillende locatie)
 - Idiopathisch
 - Minor uitlokkende factor of uitlokkende factor onder adequate tromboprophylaxe
 - Ongewone locatie (visceraal, cerebrale vene, bovenste ledematen)
 - Familiale voorgeschiedenis
 - Huid necrose bij start van VKA
-
- Herhaald foetaal verlies of majeure obstetrische complicaties (ernstige pre-eclampsie, HELLP, ...)
-
- Arteriële trombose bij jongere patiënt zonder atherosclerosis, herhaald event ondanks adequate profylaxe, familiale voorgeschiedenis van VTE



Trombofilie

Overzicht

Eerste VTE > 60 jaar: trombofilietesten zijn niet aangewezen

Eerste VTE < 60 jaar

- *Idiopathische VTE: trombofiliebilan*
- *Uitgelokt en geen familiegegevens over trombofilie: geen systematisch trombofiliebilan*

Pernod et al. J Mal Vasc 2009;34:156



Trombofilie

Overzicht

Testen voor hereditaire trombofilie bij 1^e VTE

niet geïndiceerd bij alle patiënten, kan wel overwogen worden in geselecteerde patiënten

Testen voor hereditaire trombofilie bij asymptomatische familieleden

- AT deficiëntie steeds
- Bij andere sterke risicofactoren: zelfde benadering
- Niet systematisch bij heterozygote FVL of FII mutatie
- Enkel geïdentificeerde trombofiliemarker
- Preventieve maatregelen in risicosituaties, OAC vermijden
- Bij familieleden zonder aanwezige mutaties: ook verhoogd risico op VTE in vgl met algemene populatie

Trombofilie

Overzicht

Wanneer testen?

Op het einde van anticoagulerende therapie (na één maand).

Acute fase van trombosis niet geschikt (activatie van coagulatie kan testen beïnvloeden met vals positieve / negatieve resultaten)

Te overwegen bij diagnose

- Lupus AC bij verlengde APTT
- Proteïne C en S, APC resistentie bij skin necrosis
- ATIII bij ongewone locatie of jonge patiënt

WEL	
Mutaties/genetica	Altijd
NIET	
PC	VKA
PS	VKA, ZWS, OAC, HRT, infectie, inflammatie, acute fase van VTE
ACL	Acute fase van VTE

Common thrombophilic disorders

	Thrombophilia associated with	% in Caucasian general population	% in VTE patients	Relative risk of VTE (case control studies)	Do not perform if	Interpretation's restriction
Antithrombin	Low level *	0.02-0.16	0.5-4.9	20 *		UFH/LMWH treatment (10 days) , Oestrogen (1 month)
Protein C	Low level *	0.14-0.5	1.4-8.6	6.5 *	AVK treatment stopped since less than 2 weeks	APCR, lupus anticoagulant
Protein S	Low level *	0.1	14-7.5	5.0 *	AVK treatment stopped since less than 4 weeks	APCR, lupus anticoagulant, oestrogen (1 month), pregnancy
APC resistance	Low ratio					Lupus anticoagulant, inflammatory syndrome, pregnancy.
F V Leiden	Hetero- or homozygous	4.8	18.8 - 28.8	Heteroz: 5 –10 Homoz: 50-80		
F II Leiden	Hetero- or homozygous	2	7.1	2 - 4		
F VIII	Increase > 150%*		25	4.8 *	Inflammatory syndrome, UFH/LMWH treatment	Oestrogen (1 month)
Lupus anticoagulant	Present and persistent	2	4		UFH/LMWH treatment	AVK treatment, coagulation activation (recent TE, pregnancy), recent infectious syndrome, pregnancy.
Anticardiolipin antibodies	Present and persistent, mainly IgG					recent infectious syndrome.
Homocystein	Increase *	5	11	2.95 *	Not fasting	Unusual diet

UHF: unfractionated heparin LMWH: Low molecular weight heparin

* risk is proportional to the degree of abnormality

Aanbevelingen

Elastische drukkousen

Bij wie ?	Wat ?	Wanneer ?
Congenitale trombofilie**		
• Laag risico	- Klinisch toezicht - Profylactische dosis LMGH	- Tijdens de zwangerschap 6 weken postpartum - Profylactische dosis LMGH <u>tijdens</u> de zwangerschap overwegen indien extra risicofactoren*
• Hoog risico	- Profylactische dosis LMGH - Intermediaire of therapeutische dosis LMGH overwegen bij vrouwen met antitrombine deficiëntie	Tijdens de zwangerschap en 6 weken postpartum

Tromboprofylaxie bij zwangere vrouwen met congenitale trombofilie maar zonder voorgeschiedenis van VTE[#]

LMGH:

Profylactische dosis: 4000 of 5000 IE anti-Xa/24u

Intermediaire dosis: 100 IE anti-Xa/kg/24u

Therapeutische dosis: 100 IE anti-Xa/kg/12u of 175-200 IE anti-Xa/kg/24u

* Extra risicofactoren: leeftijd > 35 jaar
obesitas (BMI > 30 kg/m²)
langdurige immobiliteit (> 4 dagen)
aantal zwangerschappen > 4
meerlingzwangerschap

** Laag risico trombofilie: proteïne C of S deficiëntie, heterozygote factor V Leiden of protrombine genvariant G20210A, hoge factor VIII (>200%)
Hoog risico trombofilie: antitrombine deficiëntie, ≥ 2 trombofiliefactoren, homozygote factor V Leiden of protrombine genvariant G20210A

[#] Deze patiënten vereisen een individuele risico-evaluatie en een gezamenlijke behandeling door verloskundigen en experts in hemostase en zwangerschap

VTE: Veneuze trombo-embolie; LMGH: Laag Moleculair Gewicht Heparine

Aanbevelingen

Elastische drukkousen

Bij wie ?	Wat ?	Wanneer ?
Eénmalige episode van VTE		
Uitgelokte VTE	- Klinisch toezicht → - Profylactische dosis LMGH →	- Tijdens de zwangerschap 6 weken postpartum - Profylactische dosis LMGH tijdens de zwangerschap overwegen indien extra risicofactoren*
Niet uitgelokte (idiopatische) VTE of VTE geassocieerd aan een zwangerschap of het gebruik van oestrogenen	Profylactische dosis LMGH	Tijdens de zwangerschap en 6 weken postpartum
Trombofilie** • Laag risico • Hoog risico	- Profylactische dosis LMGH - Intermediaire dosis LMGH	Tijdens de zwangerschap en 6 weken postpartum
Meerdere episodes van VTE of Lange termijn anticoagulatie	Intermediaire of therapeutische dosis LMGH	Tijdens de zwangerschap en 6 weken postpartum of Postpartum hervatting van de lange termijn anticoagulatie

Tromboprofylaxie bij zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE

LMGH:

Profylactische dosis: 4000 of 5000 IE anti-Xa/24u

Intermediaire dosis: 100 IE anti-Xa/kg/24u

Therapeutische dosis: 100 IE anti-Xa/kg/12u of 175-200 IE anti-Xa/kg/24u

* Extra risicofactoren: leeftijd > 35 jaar
obesitas (BMI > 30 kg/m²)
langdurige immobiliteit (> 4 dagen)
aantal zwangerschappen > 4
meerlingzwangerschap

** Laag risico trombofilie: proteïne C of S deficiëntie, heterozygote factor V Leiden of protrombine genvariant G20210A, hoge factor VIII (>200%)
Hoog risico trombofilie: antitrombine deficiëntie, ≥ 2 trombofiliefactoren, homozygote factor V Leiden of protrombine genvariant G20210A

VTE: Veneuze trombo-embolie; LMGH: Laag Moleculair Gewicht Heparine



Vragen?