
APTT:

Aktivert partiell tromboplastintid

Overgang fra Cephotest til andre

APTT reagens.

NKK møte 18. mars 2011

Ann Helen Kristoffersen

email: ann.kristoffersen@helse-bergen.no

Overlege ved Laboratorium for klinisk biokjemi

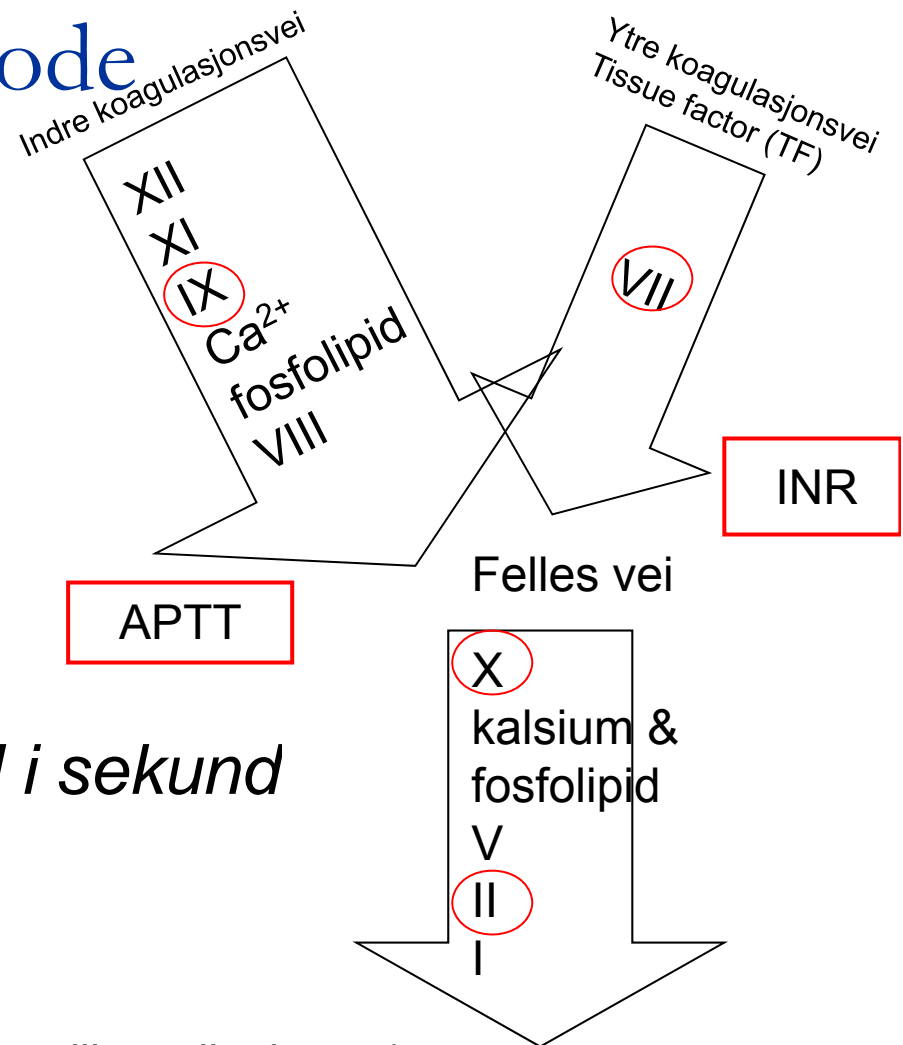
Haukeland Universitetssykehus

APTT: Kogulasjonsmetode

- **Kontakt aktivator*** aktiverer faktor XII +
- **fosfolipid**** +
- Buffer
- Tilsetning av **kalsiumklorid**
- Analyserer: *Koagulasjonstid i sekund*
- Evaluering av det **interne** koagulasjonssystemet

*Ulike typer kontakt aktivatorer (kaolin, silica, ellaginsyre)

**Ulike fosfolipidkilder (fra dyrehjerne eller planter, syntetiske)



Årsaker til forlenget APTT:

- **Mangel på eller defekter i en eller flere koagulasjonsfaktorer i det indre og/eller felles koagulasjonssystem**
 - **Arvelige:**
 - Mangel på FVIII (Hemofili A), FIX (Hemofili B), FXI (Hemofili C), FXII (Hagemans faktor) eller I, II, V, X
 - Alvorlig von Willebrand faktor mangel
 - vWF er bærer av FVIII
 - **Ervervede:**
 - Heparinbehandling
 - LMWH
 - Marevanbehandling
 - Trombinhemmere
 - Disseminert intravaskulær koagulasjon
 - Inhibitor (hyppigst mot FVIII)
 - Leversykdom/svikt
 - Vitamin K mangel
- **Lupus Antikoagulant – ulike APTT reagens ulik følsomhet for LA**

Moderat reduksjon i mange faktorer kan gi forlenget APTT, mens reduksjon av kun en faktor krever større endring for å gi utslag på APTT.

Indikasjoner for å rekvirere APTT:

- Utredning av blødning/mistanke om blødersykdom

- Arvelig faktormangel?

- Hemofili

- von Willebrand sykdom

- med samtidig lav FVIII konsentrasjon

- Monitorere heparinbehandling

- Ufraksjonert/Standard heparin

- (Mistanke om DIC

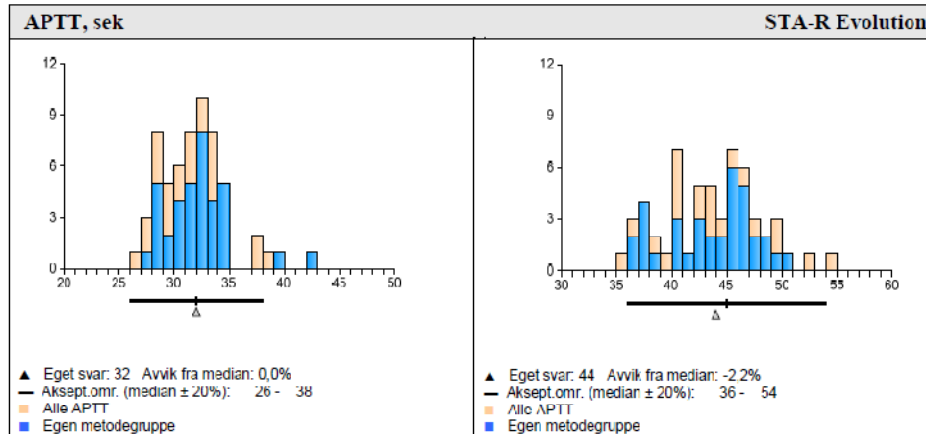
- Flere parametre vil være patologiske

- D-dimer, TPK, Fibrinogen, APTT, INR)

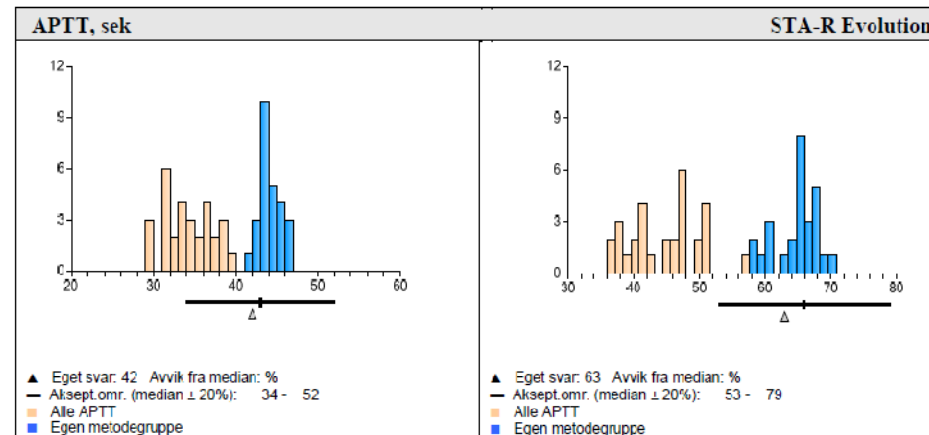
- (Lupus Antikoagulant – egne analyser – f.eks APTT + DRVVT)

Ikke fokus på disse to i dette foredraget

2009-1:
93% Cephotest
2 DG Grifols
2 APTT SP
Gruppert etter instrument



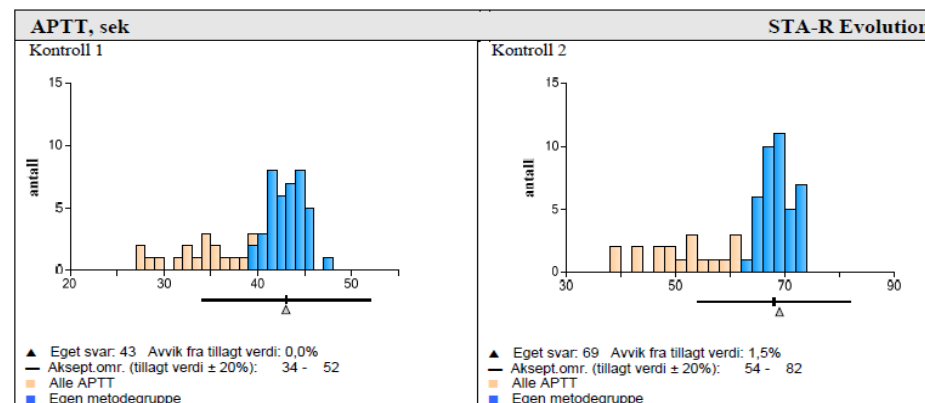
2009-4:
26 STA PTT-A
27 Cephotest
3 andre
Gruppert etter reagens



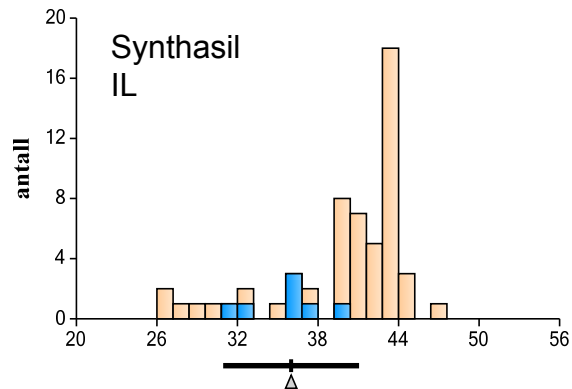
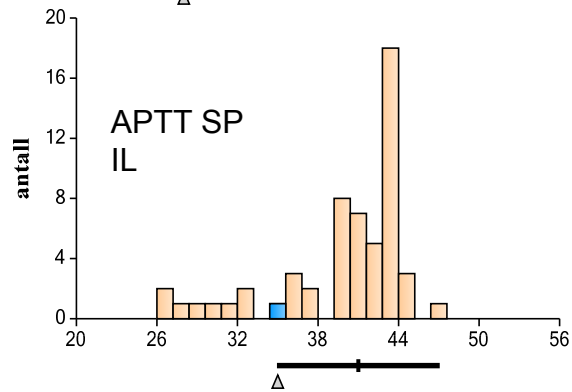
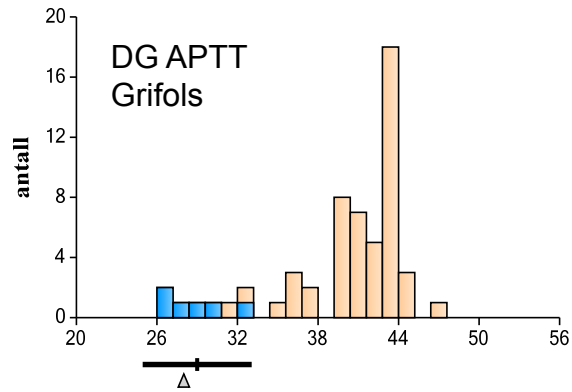
Nivå 1: Normal citratplasma

Nivå 2: Citratplasma fra pas.
som får Marevan

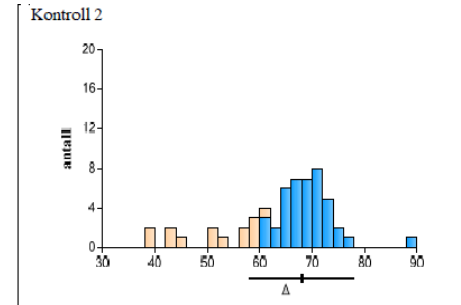
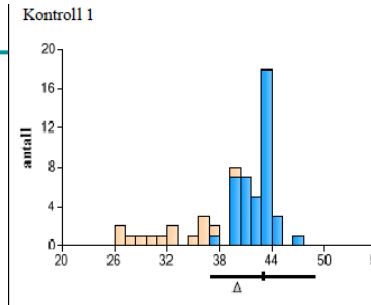
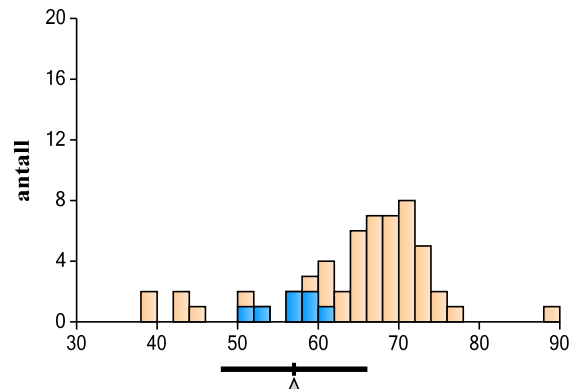
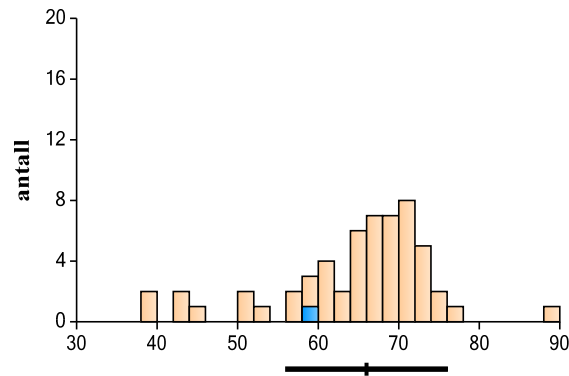
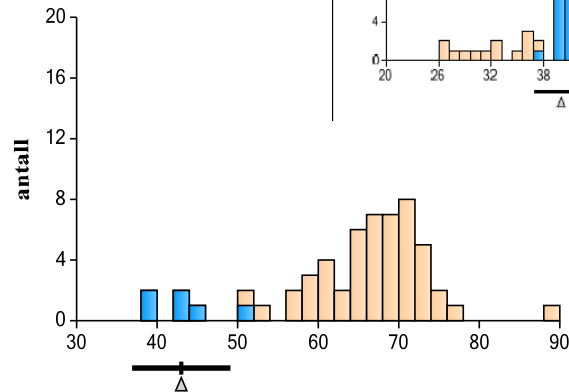
2010-4:
40 STA PTT-A Stago
6 DG Grifols
7 Synthasil IL
1 APTT SP IL
1 Cephotest
Gruppert etter reagens



2011-1



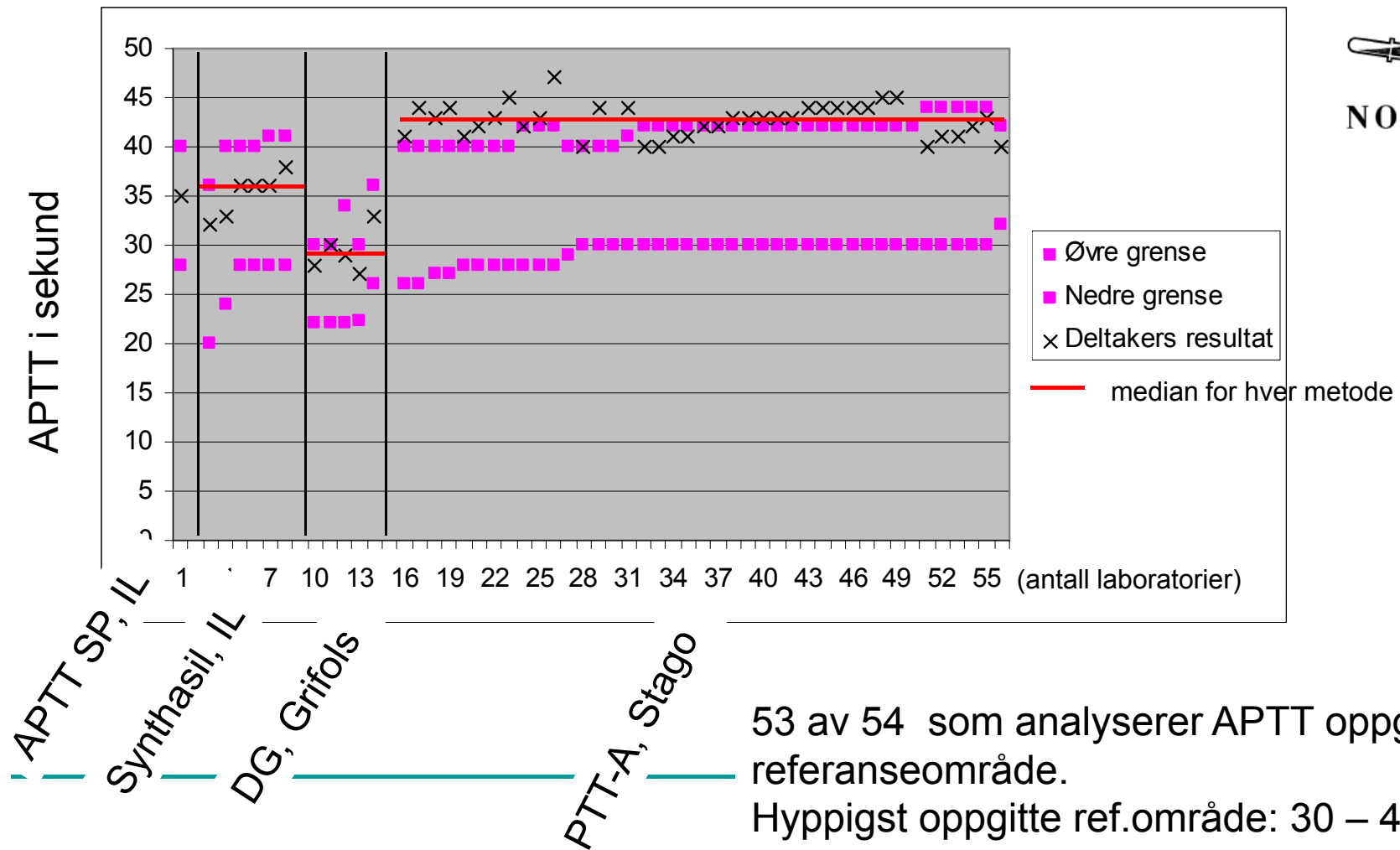
STA PTT-A Stago



	Median	SD	n
DG	29	2.5	6
SP	35	-	1
SS	36	2.7	7
PTT-A	43	1.9	42



Resultatet av kontroll nivå 1 (normalplasma) sammenlignet med det aktuelle laboratoriums oppgitte referanseområde. Utsendelse 2011-1.



53 av 54 som analyserer APTT oppga referanseområde.
 Hyppigst oppgitte ref.område: 30 – 42 sek for PTT-A, Stago (18 deltagere).

Referanseområde:

- Ulike referanseområder avhengig av reagens-instrument kombinasjon
 - Kan bruke referanseområde fra sykehus med samme reagens-instrument kombinasjon som har kjørt inn referanseområde som anbefalt?
 - 2011-1: Ingen sammenheng mellom oppgitt øvre referansegrense og resultat i nivå 1 for PTT-A
 - Få data for de andre metodene
 - Øvre grense vil påvirke antall prøver som utredes videre
 - Klinisk kemi Lund/Landskrona okt 2009:
 - Referanse intervall endret fra 28 – 42 sek til 28 – 45 sek
 - ”Vårt nuvarande referensintervall har visat sig ha för snäva gränser”
-

APTT og

Følsomhet for faktormangel

Hvordan finne følsomhet for faktormangel?

- Tilsetning av økende konsentrasjon av aktuell faktor til plasma som mangler den aktuelle faktor
 - Har "kontroll" på de andre koagulasjonsfaktorene
 - Analyserer aktuell faktor + APTT
 - Bowyer A et al. International J Lab Hematol May 2010.
 - Stroobants AK et al. Poster. ISTH Congress 2007
 - & Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 250-254
-

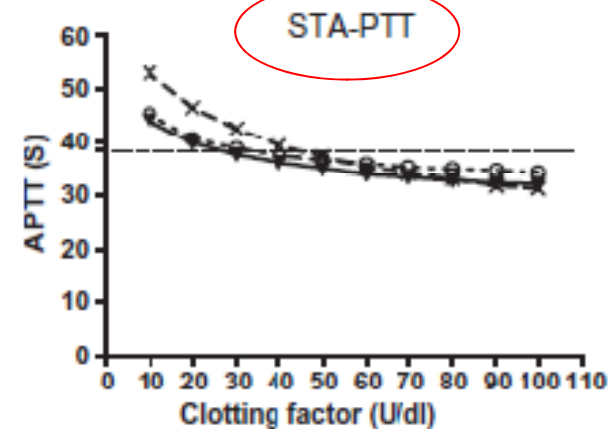
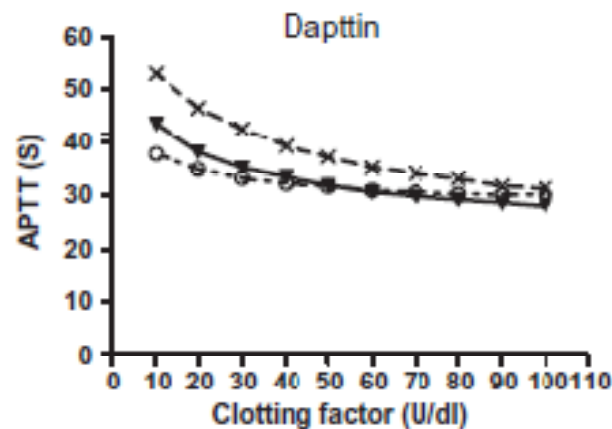
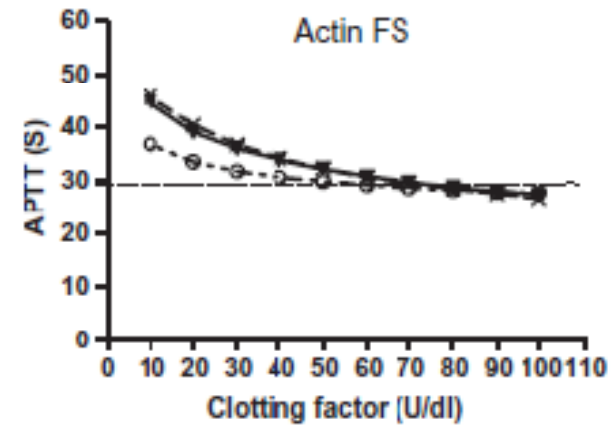
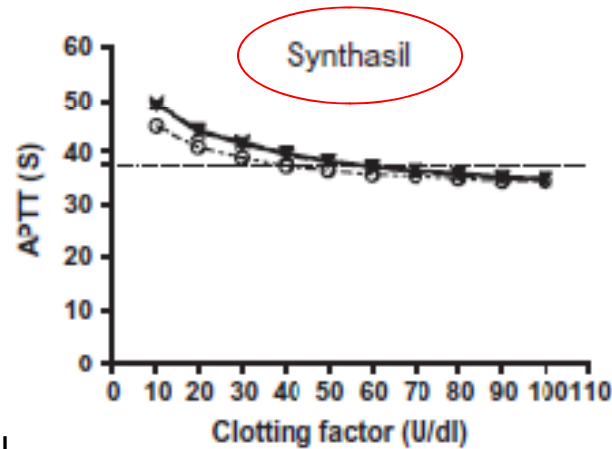
The responsiveness of different APTT reagents to mild factor VIII, IX and XI deficiencies.

Bowyer A et al. International J Lab Hematol May 2010.

CLSI: APTT reagens bør vise klar forlenging ved faktornivå < 30%

< 1%: Alvorlig faktormangel
 1-5%: Moderat faktormangel
 6-25(40)%: Mild faktormangel

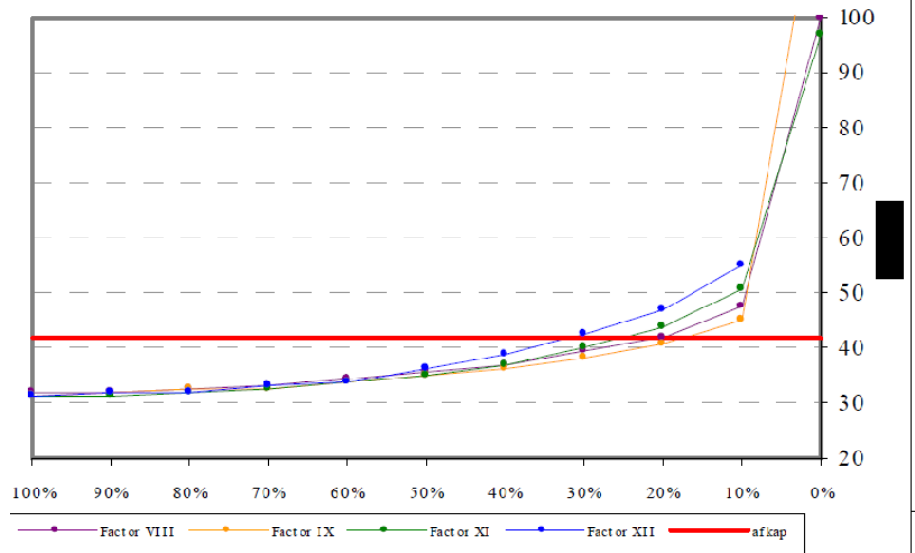
✕ = FVIII
 ▼ = FXI
 ○ = FIX



Konklusjon: Synthasil følsom for faktornivå < 40%, PTT-A < 30-40%

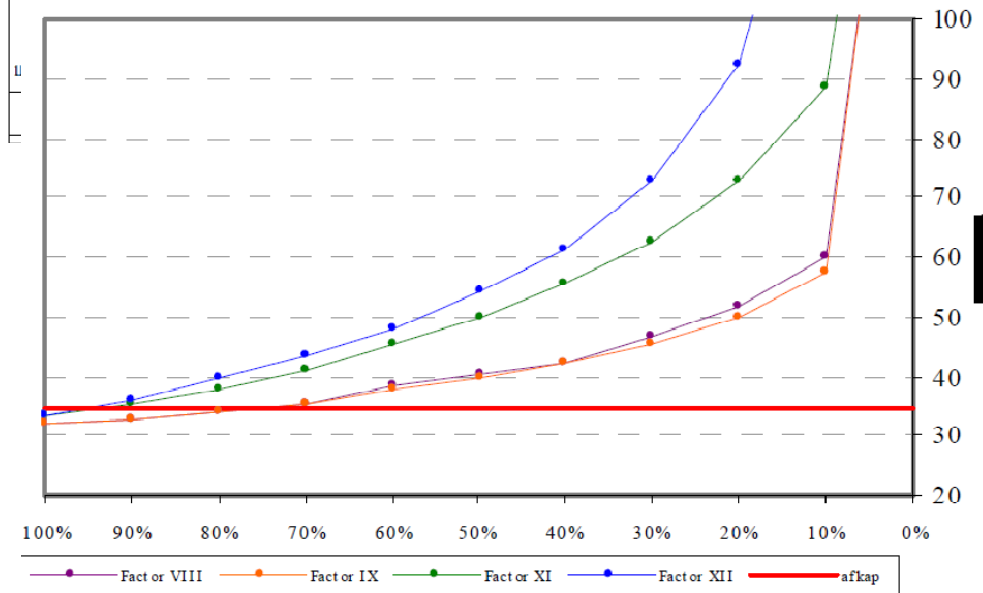
Comparative study on APTT reagents. Poster: Stroobants AK et al.

Roch STA APTT



< 1%: Alvorlig faktormangel
 1-5%: Moderat faktormangel
 6-25(40)%: Mild faktormangel

IL Synthasil



Kurver:

Blå: Faktor XII nivå

Grønn: Faktor XI

Oransje: Faktor IX

Lilla: Faktor VIII

Horisontale:

Rød = øvre referansegrense i studien

Sort = øvre referansegrense Norge

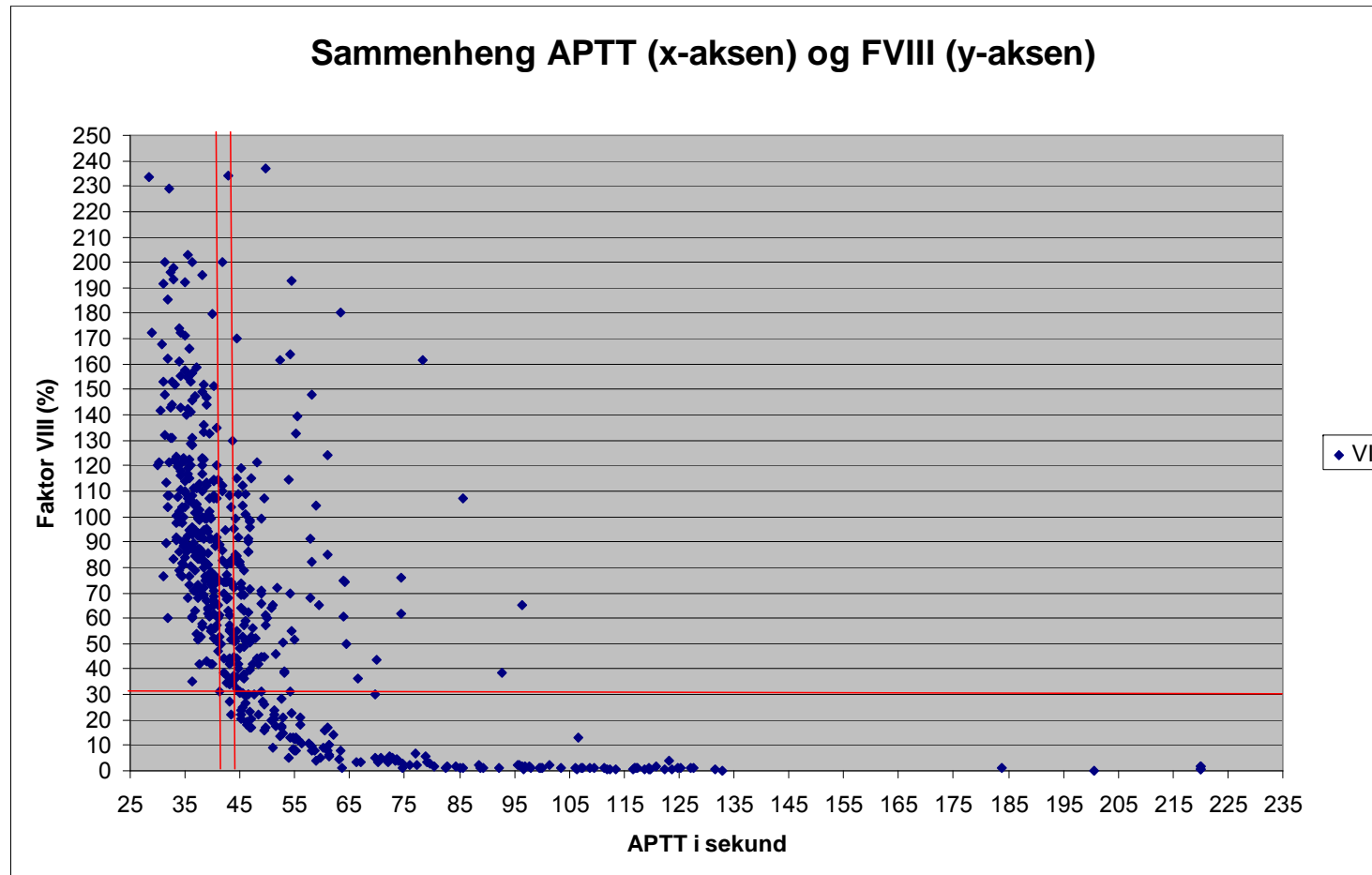
Konklusjon: Synthasil følsom for faktornivå < 70-80%, PTT-A < 20-30%

Hvordan finne følsomhet for faktormangel?

- Analysere APTT og aktuell faktor hos pasienter med ulik grad av faktormangel
 - Vet oftest kun konsentrasjonen av den aktuelle faktor
 - f.eks ved Hemofili A eller B
 - Analyserer Faktor VIII eller IX og APTT
 - Mer reelt?
 - Har kun tilgang på slike data for PTT-A og Grifols.
 - Ikke for Synthasil
-

STA PTT-A og følsomhet for FVIII

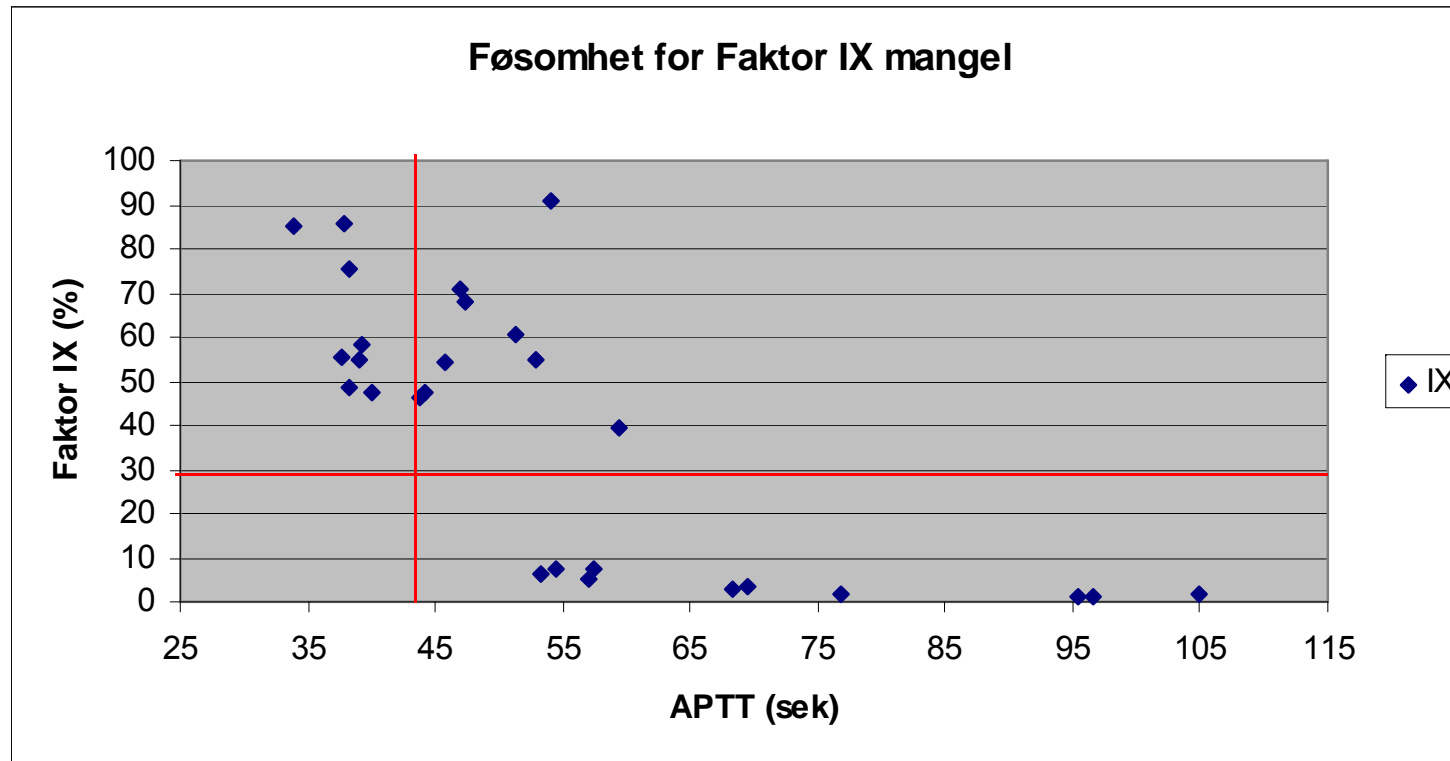
Data fra Rikshospitalet v/Trine Andreassen, Avdelingsbioingeniør, Seksjon for koagulasjon, Avdeling for medisinsk biokjemi.



Data fra Rikshospitalet: STA PTT-A følsom for Faktor VIII mangel < 20-30%

Cephotest var følsom for FVIII nivå < 20 – 30% (Nilsson IM et al. "Cephotest in detection of hemophiliacs")

STA PTT-A og følsomhet for FIX, Data fra RH, forts.



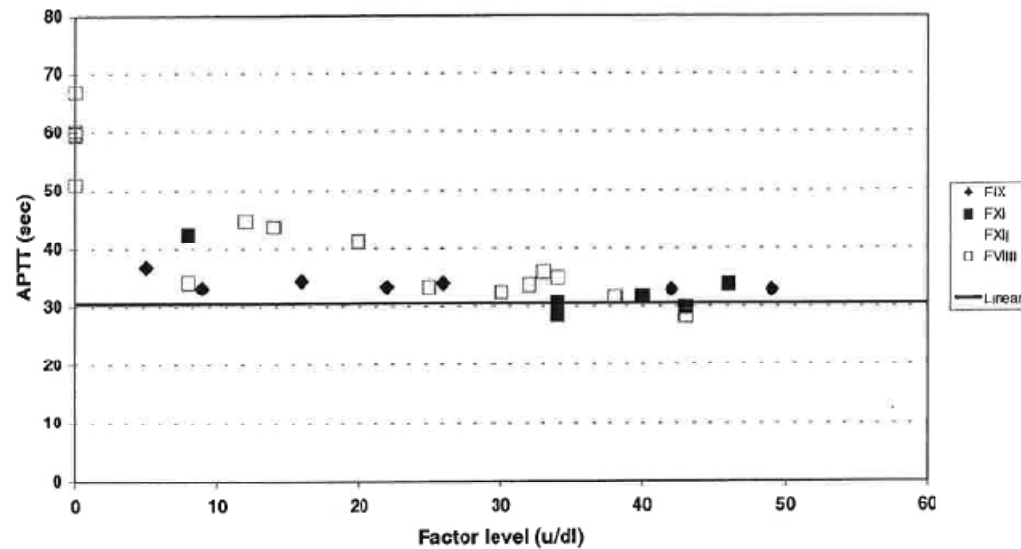
Usikkert hvordan følsomheten er ved FIX nivå 10 – 40%

Cephotest var følsom for FIX < 10-20%
(Nilsson IM et al. "Cephotest in detection of hemophiliacs")

Grifols DG og følsomhet for faktormangel:

Kitchen S and Preston E. "Evaluation of two new APTT reagents..."

Fig 1. APTTs with DG APTT L in subjects with clotting factor deficiencies



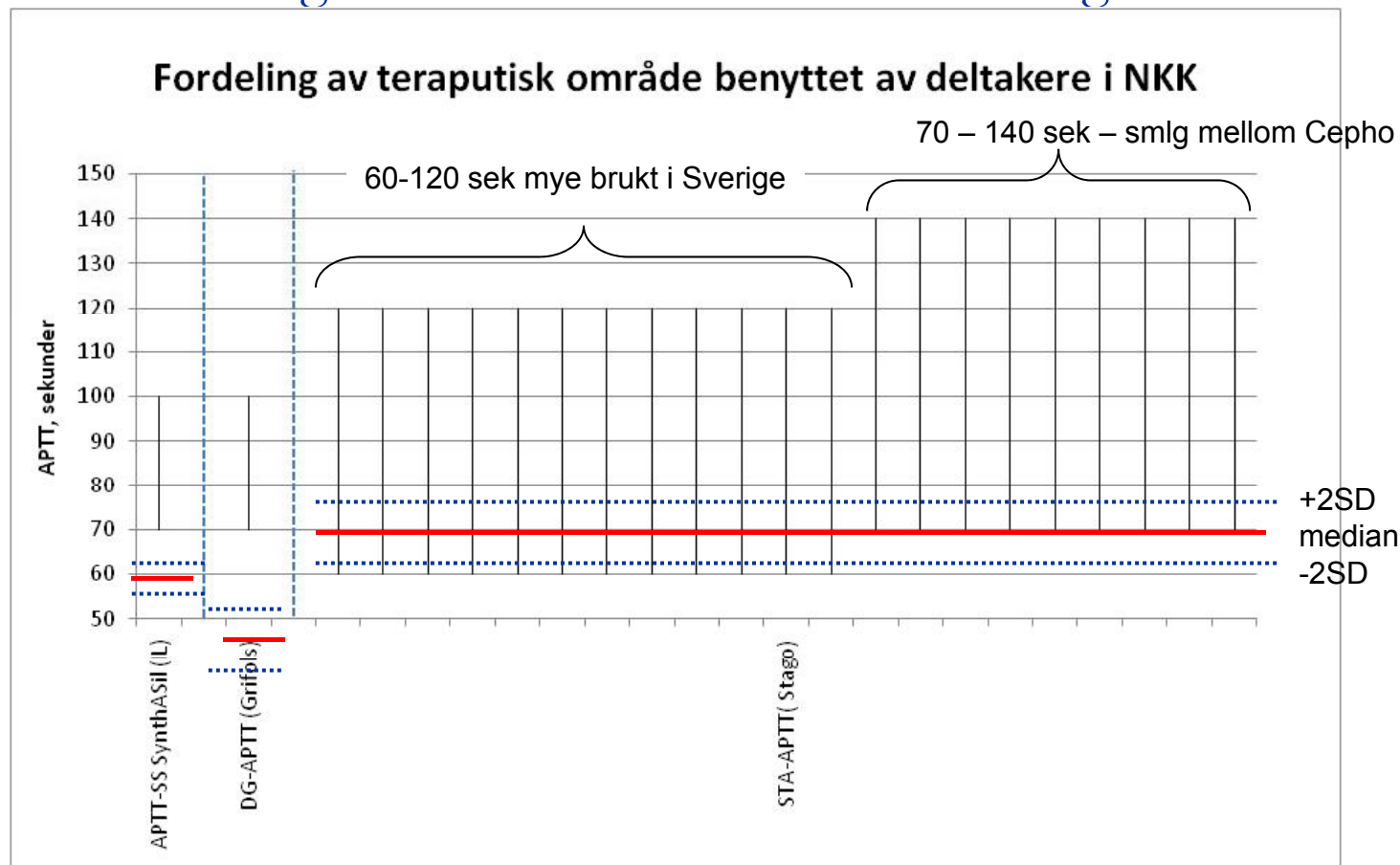
DG APTT følsom for faktornivå < 30%

Faktormangel og APTT:

- APTT vil som oftest være patologisk forlenget ved moderat og alvorlig faktormangel
 - Ulike reagenser kan ha ulik følsomhet for faktormangel
 - APTT kan være normal ved mild faktormangel
 - obs! Samtidig akutfase med økning av koagulasjonsfaktorer kan gi "falsk" normal APTT
 - Videre utredning ved sterk klinisk mistanke om faktormangel selv om APTT er normal
 - klinisk mistanke = blødningssymptom, blødningshistorie, familiehistorie
 - Familiehistorie ikke et krav – spontane mutasjoner => ca 30% av Hemofili A
-

APTT og
Monitorering av
Heparinbehandling

Terapeutiske områder oppgitt i sekund av deltagerne, sammenlignet med median for de ulike reagens:



Fortsatt usikkert hvilke sekundverdier man bør ligge innenfor ved trombolysbehandling og iv Heparinbehandling og ved kun iv Heparinbehandling. De terapeutiske områdene ovenfor er usikre. Et forslag ved bruk av **STA PTT-A (Stago)** er å bruke nedre del av terapeutisk område ved trombolysbehandling og øvre del av terapeutisk område ved kun iv Heparinbehandling. Men dette bør diskuteres på de ulike sykehus.

Ved bruk av **Synthasil og DG APTT** kan det se ut som at man ved trombolysbehandling bør ha sekundverdier under de oppgitte terapeutiske områdene, og at de terapeutiske områdene gjelder ved kun iv Heparinbehandling.

23 av deltagerne oppga referanseområde i sekund – se over
15 deltagerne ga en ratio – se neste slide

Terapeutiske områder oppgitt:



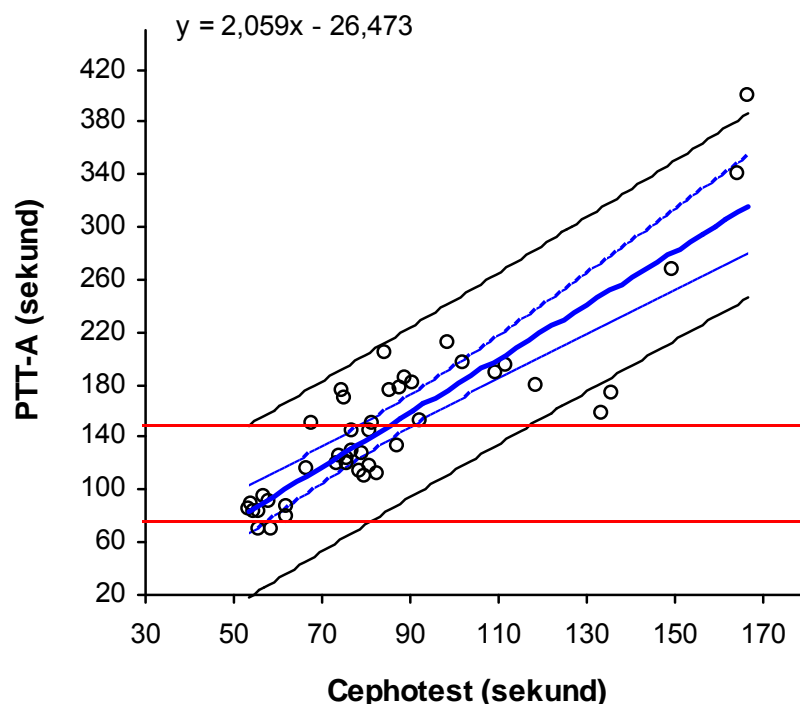
Terapeutisk område	APTT reagens	Antall
2-3 ggr <i>ref område*</i>	STA PTT-A (Stago)	4
2-3 ggr <i>utgangsverdi**</i>	STA PTT-A (Stago)	1
	APTT SS Synthasil (IL)	3
	DG APTT Grifols	1
2-4 ggr <i>ref område*</i>	DG APTT Grifols	1
3-4 ggr <i>utgangsverdi**</i>	STA PTT-A (Stago)	3
	APTT SS Synthasil (IL)	1
	DG APTT Grifols	1

*Hvordan skal terapeutisk område i sekund beregnes?

**Pasienten må ha en utgangsverdi - APTT før behandling.

Cephotest versus STA PTT-A, 2009, HUS

Fortløpende sammenligning på prøver der det var rekvirert Cephotest.

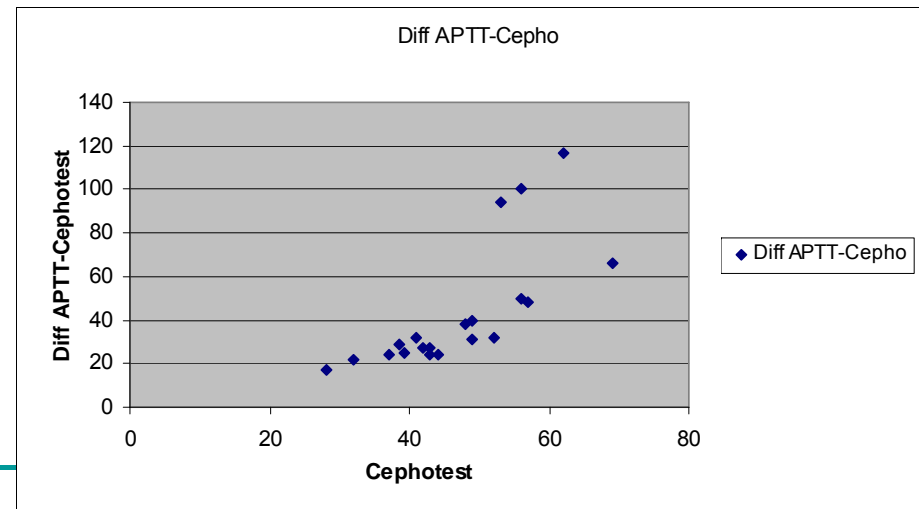
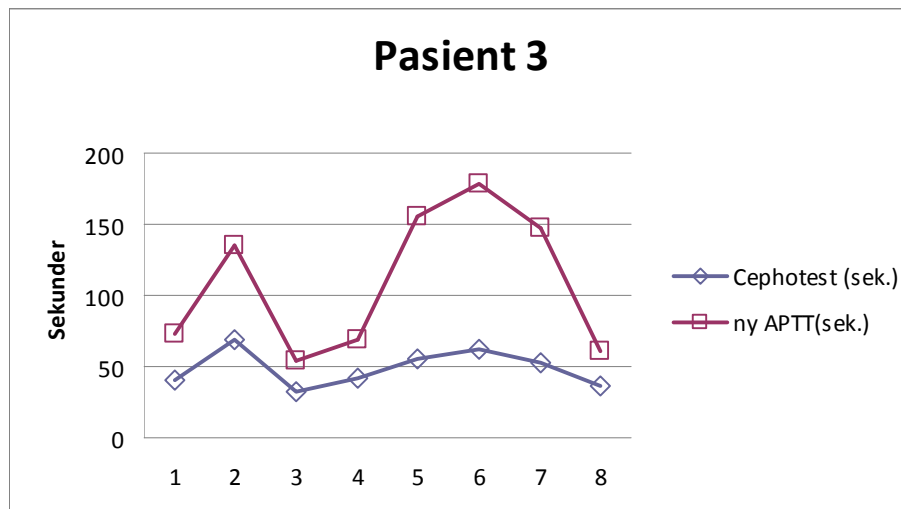
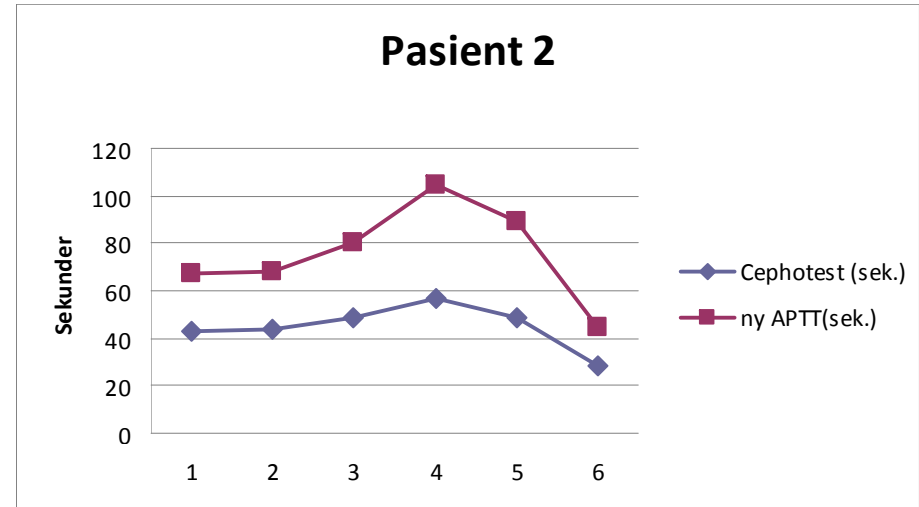
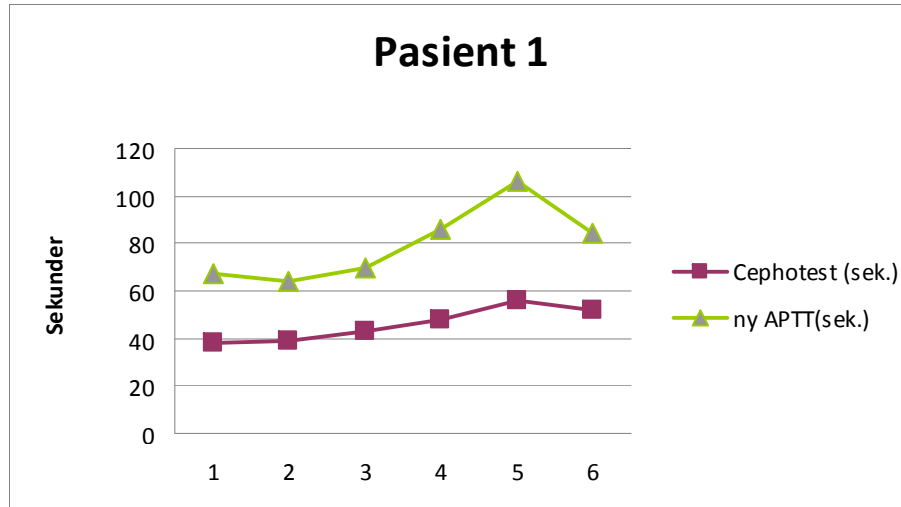


Vi har satt terapeutisk område for STA PTT-A til 70 – 140 sekund, basert på tidligere terapeutiske område for Cephotest på 50 - 90 sekund som ble brukt ved HUS. Ut fra denne sammenligningen *kunne* vi satt øvre grense høyere, men vi vet ikke hvor øvre grense for betydelig økt blødningsrisiko går.

Ved tidligere brukt terapeutisk område for Cephotest 70 – 100 sekund ser det ut til at PTT-A ligger enda høyere enn det vi har satt som terapeutisk område. Men igjen, sammenhengen mellom PTT-A verdi og blødningsrisiko vet vi ikke, og Sverige har god erfaring med PTT-A og et lavere terapeutisk område: 60 – 120 sek.

Cephotest versus STA PTT-A ved trombolyse og iv Heparin

Data fra Avd. for med. biokjemi, Kristiansand v/Kristin Lilleholt



Cephotest-verdi = 40 – 50 sek, PTT-A ca 20 sekund høyere.

Ved Cephotest ca 60-70 sekund er det stor spredning i PTT-A verdiene. Ingen verdier over 70 sek.

Anti-faktor Xa analysen kalibrert med Heparin kan benyttes til Heparinmonitorering istedefor APTT

- Ved bruk av APTT – anbefalt å analysere anti-faktor Xa og aktuell APTT hos 30 ulike pasienter som behandles med standard heparin for å bestemme terapeutisk område
 - Umulig for de fleste i dag da få behandles med iv Heparin
 - Fordeler med anti-faktor Xa:
 - Ved forlenget APTT i utgangspunktet – problematisk å bruke terapeutisk område for APTT
 - Nyfødte/Barn – forlenget APTT normalt
 - Mangel på faktor XII – forlenget APTT
 - Lupus Antikoagulant – forlenget APTT
 - Akutfase og økte FVIII nivå – forkortet APTT i utgangspunktet
 - Ikke like påvirket av preanalytiske faktorer som APTT
 - Raskere i terapeutisk område, færre analyseringer og færre doseendringer
 - Rosborough T et al. Pharmacotherapy. 1999 Jun;19(6):760-6.
 - Bakdeler med anti-faktor Xa
 - Mer kostbart
 - Mer komplisert
 - Men; dersom felles kalibrator for lavmolekylær heparin og standard heparin er god nok – kan anti-faktor Xa være aktuelt for flere
 - Klinikerne ikke erfaring med å bruke anti-faktor Xa
 - Variasjon med instrument/reagens
 - Terapeutisk område varierer noe avhengig av reagens
 - men mindre enn APTT?
-

Terapeutiske områder:

- Usikre
 - Vet ikke egentlig når tromboserisiko øker (nedre grense)
 - Vet ikke egentlig når blødningsrisiko øker (øvre grense)
 - Ingen randomiserte kliniske studier
 - De terapeutiske grensene vi har for STA PTT-A er tatt fra Sverige (har god erfaring) eller er basert på sammenligning mellom Cephodest og STA PTT-A
 - evt. fra produktbeskrivelse fra Stago der 30 pas som får standard Heparin => ratio 2 – 4 x mean kontroll
 - ved mean kontroll 35 sekund => 70 – 140 sekund
 - Burde vi analysere anti-faktor Xa i større grad
 - Også usikkerhet med denne analysen
-

APTT er *ikke* standardisert

- Ulike referanseområder for ulike reagens
 - ulik reagens – instrument kombinasjon kan gi ulike referanseområder
 - ikke bruk referanseområder for andre reagens
 - ved samme reagens-instrumentkombinasjon – kan vurdere å bruke samme referanseområde
- Ulike APTT reagens – ulik følsomhet for
 - Mangel på koagulasjonsfaktorer
 - Moderat og Alvorlig mangel gir oftest økt APTT
 - Mild faktormangel – APTT kan være normal
 - Øvre referansegrense vil ha betydning for antall pasienter som utredes videre
 - Standard Heparin
 - Terapeutisk område avhengig av reagens
 - Være oppmerksom på at ulike måter å bestemme terapeutisk område på kan gi ulikt terapeutisk område
 - Utfordring å finne ”riktig” terapeutisk område
 - Burde vi heller måle anti-faktor Xa kalibrert med Heparin?
 - Lupus Antikoagulant

Litteratur med diskusjon vedrørende monitorering av ufraksjonert/standard Heparin

- Eikelboom JW et al. Monitoring unfractionated heparin: Time for a fresh look?
 - Thromb Haemost 2006;96(5):547-52
 - Kitchen S. Problems in laboratory monitoring of heparin dosage.
 - BJH 2000;111:397-406
 - Winkler AM et al. Laboratory Monitoring of Heparin: Challenges and Opportunities
 - Lab Med 2007;38(8):499-502
 - Rosenberg AF et al, The Use of anti-Xa assay to Monitor Intravenous Unfractionated Heparin Therapy
 - J Pharm Practice 2010;23(3):210-216
 - Lehman CM et al. Laboratory Monitoring of Heparin Therapy: Partial Thromboplastin Time or Anti-Xa Assay?
 - Lab Med 2009;40(1):47-51
-

Takk til:

- Hege Alvheim, Avdelingsingeniør, NOKLUS, Gro Gidske, Avdelingsingeniør, NOKLUS og Gunn BB Kristensen, Nestleder NKK
 - For hjelp med å fremskaffe referanseområder og terapeutiske områder brukt i Norge
 - Trine Andreassen, Avdelingsbioingeniør, Rikshospitalet
 - Data på sammenheng mellom faktornivå og APTT
 - Kristin Lilleholt, Overlege, Kristiansand
 - Data på sammenligning mellom Cephotest og APTT hos trombolysepasienter
-