

## Conclusie

Het veranderen van het APTT-reagens is ingrijpend voor de aanvragers van stollingsonderzoek die gewend zijn aan de referentiewaarden en de gevoeligheden. Elk APTT-reagens heeft zijn eigen eigenschappen en gevoeligheden. Zelfs als de gebruikte activator hetzelfde is, kunnen er aanzienlijke verschillen zijn in gevoeligheid voor heparine, factordeficiënties en LAC. De gevoeligheid wordt bepaald door de combinatie van reagens, deficiënt plasma, meetmethode en apparatuur. Veranderingen in één van deze vier zijn aanleiding tot onderzoek naar de gevoeligheid van de APTT. Het is afhankelijk van het laboratorium, de patiëntenpopulatie en de klinische vraagstelling welk APTT-reagens het meest geschikt geacht wordt. Hoewel slechts een beperkt aantal reagentia is bestudeerd, kunnen de resultaten beschreven in dit artikel bijdragen aan het maken van een weloverwogen keuze.

## Dankbetuiging

Met dank aan Bert Verbruggen en Ad Castel voor het lezen van het manuscript en de medewerkers van Roche Diagnostics, Diagnostica Stago, Siemens en Instrumentation Laboratory voor de prettige samenwerking en het ter beschikking stellen van de reagentia.

## Referenties

1. Dorn-Beineke A, Dempfle CE, Bertsch T, Wissner H. Evaluation of the automated coagulation analyzer Sysmex CA-7000. *Thromb Res* 2005; 116: 171-179.
2. Fischer F, Appert-Flory A, Jambou D, Toulon P. Evaluation of the automated coagulation analyzer Sysmex CA-7000. *Thromb Res* 2006; 117: 721-729.
3. Milos M, Herak D, Kuric L, Horvat I, Zadro R. Evaluation and performance characteristics of the coagulation system: ACL TOP analyzer - HemosIL reagents. *Int J Lab Hematol* 2007 Dec 28.

4. Salvagno GL, Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Poli G, Guidi GC. Influence of temperature and time before centrifugation of specimens for routine coagulation testing. *Int J Lab Hematol* 2008. In press.
5. Zürcher M, Sulzer I, Barizzi G, Lämmle B, Alberio L. Stability of coagulation assays performed in plasma from citrated whole blood transported at ambient temperature. *Thromb Haemost* 2008; 99: 416-426.
6. Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the APTT: time for a fresh look. *Thromb Haemost* 2006; 96: 547-552.
7. Shah MD, O'Riordan MA, Alexander SW. Evaluation of prolonged APTT values in the pediatric population. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45: 347-353.
8. Verbruggen B, Meijer P, Novakova I, Heerde W van. Diagnosis of factor VIII deficiency. *Haemophilia* 2008; 14: 1-7.
9. Boekel E ten, Böck M, Vrielink GJ, Liem R, Hendriks H, de Kieviet W de. Detection of shortened activated partial thromboplastin times: an evaluation of different commercial reagents. *Thromb Res* 2007; 121: 361-367.
10. Devreese KM. Interpretation of normal plasma mixing studies in the laboratory diagnosis of lupus anticoagulants. *Thromb Res* 2007; 119: 369-376.

## Summary

*Stroobants AK, Heckman M, Bakker B, Dool EJ van der, Sturk A. Sensitivity of several APTT reagents. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 250-254.*

It is of high importance for patient care that APTT (activated partial thromboplastin time) results can be interpreted correctly. Therefore the properties of the APTT reagent that is used in the laboratory should be known by the (laboratory) clinicians. 5 commercially available APTT reagents are compared for their sensitivities for factor deficiencies, lupus anticoagulant and anti-coagulation therapy: the generally sensitive STA APTT reagent, the intermediary sensitive STA Cephascreen and Actin FS reagents, the factor concentration sensitive HemosIL SynthASil and the relatively insensitive SynthAFax reagent.

*Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 254-259*

## Hemostatica

G.A.E. PONJEE<sup>1</sup>, N. KHORSAND<sup>2</sup> en V. SCHARNHORST<sup>3</sup>

Het gebruik van hemostatica speelt een centrale rol bij het corrigeren van stollingsstoornissen. Uitgifte van de kort houdbare bloedproducten, waaronder trombocyten en fresh-frozen plasma, ligt op het terrein van de transfusiegeneeskunde. De humane en gerecombinerde lang houdbare hemostatica worden gerekend tot de geneesmiddelen die uitgegeven worden onder auspiciën van de apotheek. Door de introductie van de recombinanttechnologie heeft de ontwikkeling van met name lang houdbare stollingssupplementen een

enorme vlucht genomen. Het indicatiegebied voor deze producten neemt steeds toe en gedegen kennis over het toepassingsgebied en de mogelijke alternatieven van deze producten is dan ook van groot belang. Dit artikel geeft een overzicht van de meeste uitgegeven hemostatica.

Hemostatica zijn producten die de bloedstolling bevorderen en gebruikt worden ter preventie of behandeling van bloedingen ten gevolge van stollingsstoornissen. De in te stellen behandeling bij bloedingen is afhankelijk van de oorzaak van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt. Dit artikel geeft een kort overzicht over de in Nederland gebruikte hemostatica.

*Klinisch Chemisch Laboratorium, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag<sup>1</sup>; Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag<sup>2</sup> en Klinisch Chemisch Laboratorium, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven<sup>3</sup>*

Hemostatica kunnen worden onderverdeeld in kort en lang houdbare hemostatica. De kort houdbare producten zijn met name trombocytenconcentraat en fresh-frozen plasma. Deze producten worden regulier uitgegeven door het klinisch laboratorium. De lang houdbare haemostatica, welke doorgaans door de apotheek worden uitgegeven, kunnen worden verdeeld in bloedstollingsfactoren, fytomenadion (vitamine K) en antifibrinolytica. Bij toediening van componenten van menselijk bloed kan de transmissie van overdraagbare infectieuze agentia niet geheel worden uitgesloten. Dit geldt ook voor eventueel nog onbekende infectieuze agentia. Om het risico van transmissie te voorkomen worden donorselectiecriteria gehanteerd en wordt elke bloed- en plasmadonatie ten minste getest op hepatitis B en C, HIV, HTLV en syfilis. Bloedstollingsfactoren die zijn bereid met recombinant-DNA-technologie kunnen in principe geen door bloed overdraagbare virale aandoeningen overdragen. Theoretisch bestaat een risico van overdracht van virussen die nog aanwezig kunnen zijn in dierlijke kweekcellen. Daarnaast bevatten deze producten soms albumine als stabilisator.

### Kort houdbare hemostatica

#### Bloedplaatjes

Trombocyten zijn onmisbaar voor de hemostase. Zij vormen door interactie met de vaatwand de primaire hemostatische 'prop' en dragen in belangrijke mate bij tot activatie van de plasmatische stollingscascade. Een tekort aan trombocyten, door een afgenomen aantal en/of verminderde functie, leidt dan ook tot verhoogde bloedingsneiging. Transfusie van trombocyten is geïndiceerd bij een absoluut tekort aan circulerende trombocyten (trombocytopenie) of een verminderde functie (trombocytopathie). Trombocyttransfusies zijn, behalve bij acute bloedingen, niet effectief bij patiënten die een trombocytopenie hebben ten gevolge van (auto)immuunantistoffen. Trombocytconcentraten worden verkregen uit buffy-coats van meerdere donoren of door trombocytafereze van één donor. De trombocyten worden geresuspendeerd in donorplasma. Het product bevat minimaal  $250 \times 10^9$  trombocyten, het exacte getal wordt op iedere eenheid vermeld, heeft een volume van 150-400 ml (1) en is 7 dagen houdbaar. Door filtratie wordt het aantal leukocyten in het product zeer sterk gereduceerd. Infusie van een eenheid trombocytenconcentraat zal in het algemeen leiden tot een stijging van het aantal trombocyten met tenminste  $30 \times 10^9/l$ . Aferesetrombocyten zijn geïndiceerd voor patiënten die refractair zijn voor trombocyttransfusies ten gevolge van antistoffen en voor kleine kinderen. Vooral voor de laatstgenoemde patiëntengroep kan een trombocytenconcentraat worden gesplitst in meerdere eenheden. Bij bepaalde indicaties worden trombocytenconcentraten voor toediening met radioactieve straling behandeld (1). De transfusietrigger, dat wil zeggen het trombocytengetal waaronder een transfusie van trombocyten aanbevolen wordt, is afhankelijk van de patiëntengroep en de klinische situatie waarin een individuele patiënt zich bevindt (2). Ter voorkoming van vaatschade en bloedingen kan bij standaardrisicopatiënten een trans-

fusietrigger van  $10 \times 10^9/l$  trombocyten worden aangehouden. Bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, bijvoorbeeld bij hoge koorts, sepsis, antistollingsbehandeling, is waarschijnlijk een grens van hoger dan  $10 \times 10^9/l$  noodzakelijk, al is dit niet vergelijkend onderzocht. Veelal wordt dan  $20 \times 10^9/l$  per liter aangehouden. Deze concentratie wordt, mede vanwege de nog niet volledig ontwikkelde hemostase, ook aanbevolen als ondergrens voor neonaten. Bij patiënten die een invasieve ingreep ondergaan wordt een hoger aantal trombocyten nodig geacht. De CBO-richtlijn Bloedtransfusie (2) onderscheidt een aantal ingrepen en klinische situaties (zie tabel 1). In geval van trombocytopathie moet bij spontane bloedingen of niet-electieve ingrepen een voldoende hoge concentratie donortrombocyten geïnfundeerd worden om een adequate hemostase te bereiken. Bij electieve ingrepen in combinatie met iatrogene trombopathie door trombocytfunctieremmers dient men het

**Tabel 1.** Het aanbevolen transfusiebeleid bij volwassenen met trombocytopenie

#### Profylactisch

Indicatie voor trombocyttransfusie:

Trombocytenaantal  $< 10 \times 10^9/l$ , dat wordt veroorzaakt door verminderde aanmaak in beenmerg, zoals bij:

- leukemie
- infiltratie tumorcellen
- geneesmiddelentoxiciteit
- chemotherapie

#### Bij invasieve ingrepen

Geen bijzondere maatregelen (volstaan kan worden met lokale tamponade) zijn noodzakelijk bij:

- sternum- of crista punctie of -biopsie
- huidstans
- diagnostische pleurapunctie (dunne naald)
- diagnostische ascitespunctie (dunne naald)

Gestreefd wordt naar een trombocytengetal boven  $40 \times 10^9/l$ :

- voor de toediening van antithymocytoglobuline
- tijdens behandeling met heparine (therapeutisch) of laagmoleculairgewichtheparine
- scopieën van maag, colon of rectum, met of zonder biopsie
- bronchoscopie zonder biopsie, met of zonder broncho-alveolaire lavage
- ontlastende puncties (ascites-, pleura-) en lumbaalpunctie
- verwijderen van centraalveneuze catheter
- beademing
- chirurgische ingrepen anders dan hierna genoemd

Gestreefd wordt naar een trombocytengetal boven  $60 \times 10^9/l$  bij:

- biopsieën (lever-, nier, longbiopsie en biopsie tijdens bronchoscopie)
- kiesextractie
- inbrengen van een centraalveneuze catheter (Hickman-, subclaviacatheter, en dergelijke)
- spoelen sinus in KNO-gebied.

Gestreefd wordt naar een trombocytengetal boven  $100 \times 10^9/l$  bij:

- neurochirurgie
- cardiopulmonale chirurgie
- intracraniale chirurgie

**Tabel 2.** Lang houdbare hemostatica

Factor	Merknaam	Indicaties	Bijzonderheden
VIII	Aafact-Octanate	Hemofilie A	Plasma
	Kogenate -Helixate	Hemofilie A	Recombinant
	Advate-Recombinat	Hemofilie A	Recombinant
	Refacto	Hemofilie A	Recombinant
VIII/vWF	Haemate P	Von Willebrand	Plasma
	Immunate	Von Willebrand	Plasma
IX	Nonafact	Hemofilie B	Plasma
	Benefix	Hemofilie B	Recombinant
VII	F VII concentraat Immuno	Congenitale F-VII-deficiëntie	Plasma
VIIa	Novoseven®	F-VIII-remmer, F-VII-deficiëntie, Glanzmann-trombasthenie en bijzondere indicaties	Recombinant
XIII	Fibrogammin P	F-XIII-deficiëntie	Plasma
Antitrombine	Antitrombine	Antitrombinedeficiëntie bij trombo-embolie en zwangerschap	Plasma
Fibrinogeen	Haemocompletan	Geïsoleerd fibrinogeen tekort Dysfibrinogenemie Primaire fibrinolyse	
4-Factorenconcentraat Cofact® (II, VII, IX en X)		Acuut couperen coumarines	Plasma

geneesmiddel te stoppen en te streven naar  $100 \times 10^9$  functionele trombocyten per liter. Geneesmiddelen die de trombocytenfunctie inhiberen dienen tijdig voor electieve ingrepen te worden gestaakt (2).

Opgemerkt dient te worden dat de transfusietriggers zoals genoemd in referentie 2 niet altijd zijn onderbouwd met klinisch onderzoek en de afgelopen jaren mede hebben bijgedragen aan een forse toename van het aantal toegediende trombocytenconcentraten.

Bij de selectie van een trombocytenproduct kiest men bij voorkeur een ABO en resus(D)-compatibel product. Indien voor een resus(D)-negatieve vrouw onder 45 jaar geen resus(D)-negatief trombocytenconcentraat beschikbaar is, moet toediening van anti-resus(D)-immunoglobuline worden overwogen. Trombocyten moeten zo spoedig mogelijk na uitgifte worden toegediend via een vers infuussysteem. Na infusie wordt, zeker wanneer aan de effectiviteit van de transfusie wordt getwijfeld, met behulp van de 'corrected count increment' de opbrengst van de transfusie berekend.

Trombocytenconcentraten worden bij kamertemperatuur bewaard. Het risico op bacteriële besmetting is daarom relatief groot. Temperatuurstijging en/of koude rillingen tijdens infusie van een trombocytenconcentraat kunnen wijzen op bacteriële besmetting van het product. Andere ernstige bijwerkingen van trombocytentransfusies kunnen zijn transfusion-related acute lung injury (TRALI) en post transfusie purpura.

#### Vers bevroren plasma (FFP)

Vers bevroren plasma bevat albumine, immunoglobulinen, alle plasmatische stollingsfactoren en proteaseremmers en wordt gemaakt uit de plasmafractie van volbloeddonaties of verkregen via plasmaferese. Elke

eenheid bevat ten minste 0,7 IE/labele stollingsfactoren per ml (1). Een eenheid FFP wordt door Sanquin pas vrijgegeven als de donor ten minste 6 maanden na de donatie een tweede keer negatief getest is op infectieziekten (quarantainemethode). Onder andere op dit punt onderscheidt het FFP van Sanquin zich van octaplas (Octapharma GmbH), een FFP dat gemaakt wordt uit humaan virusgeïnactiveerd plasma.

Transfusie van FFP is geïndiceerd bij massaal bloedverlies indien een gecombineerde stollingsfactordeficiëntie is aangetoond. Als bewijs van een stollingsfactordeficiëntie wordt algemeen aanvaard een verlenging van de APTT en/of PT tot groter dan 1,5 keer de bovengrens van het referentiegebied (3). Daarnaast wordt FFP gegeven bij geïsoleerde deficiënties van factor V en bij de therapie van trombotische trombocytopenische purpura.

FFP moet ABO-identiek of -compatibel worden gegeven. Tegenwoordig is het aantal cellen in FFP zo laag dat geen rekening meer moet worden gehouden met het resus(D)-fenotype. Bijwerkingen van FFP kunnen zijn allergie tot anafylactische shock, koorts en/of koude rillingen, TRALI en infectieziekten.

#### Lang houdbare hemostatica (4)

##### Middelen bij hemofilie en de ziekte van von Willebrand (5-7)

Hemofilie is een aan het X-chromosoom gebonden, recessieve aandoening die bij ongeveer 1400 patiënten (m.n. mannen) in Nederland voorkomt. Bij hemofilie ontbreekt geheel of gedeeltelijk stollingsfactor VIII (hemofilie A) of stollingsfactor IX (hemofilie B). De meeste hemofiliepatiënten (85%) hebben hemofilie A. De

ziekte van von Willebrand is een erfelijke bloedziekte, waarbij een tekort aan vonwillebrandfactor (VWF) bestaat. VWF is betrokken bij de adhesie van bloedplaatjes aan het vaatendotheel en fungeert als dragereiwit voor stollingsfactor VIII. Naast het tekort aan VWF is door het ontbreken van stabilisering van factor VIII bij patiënten met de ernstige vorm van de ziekte van von Willebrand ook het gehalte aan factor VIII verlaagd. De ziekte van von Willebrand gaat dus niet alleen gepaard met een gestoorde primaire hemostase, maar ook met een gestoorde fibrinevorming. In tabel 2 zijn de meest gangbare commerciële stollingsfactoren opgenomen.

#### *Factor VIII (Octanate<sup>®</sup>, Aafact<sup>®</sup>) uit plasma*

FVIII uit plasma is geregistreerd als profylaxe en behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A; profylaxe en behandeling van bloedingen bij patiënten met de ziekte van von Willebrand-Jürgens (factor VIII met vonwillebrandfactor); profylaxe en behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A die minder dan 10 Bethesda-eenheden per ml aan antistoffen tegen factor VIII hebben (factor VIII met vonwillebrandfactor). De dosering is afhankelijk van de ernst van de ziekte, de klinische toestand en het gewicht van de patiënt. Tevens moet rekening worden gehouden met de halfwaardetijd van factor VIII. Het wordt i.v. of i.v. als infusie (bij voorkeur 1-2 ml/min.) toegediend. In het algemeen heeft 1 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht een factor-VIII-stijging in het bloed met 2% van de normaalwaarde (NB: de normaalwaarde = ca. 1,0 IE/ml) tot gevolg. De halfwaardetijd is 8-20 uur, bij aanwezigheid van antistoffen tegen factor VIII neemt deze sterk af. De fabrikant is Octapharma

#### *Octocog alfa; recombinant factor VIII (Advate<sup>®</sup>, Helixate<sup>®</sup>, Kogenate<sup>®</sup> en Recombinate<sup>®</sup>)*

Octocog alfa is even effectief gebleken als het uit plasma bereide factor VIII. Het is niet definitief aangetoond dat dit product veiliger is ten aanzien van overdracht van pathogenen. Met het recombinante product zal geen overdracht van met bloed overdraagbare virussen plaatsvinden. Wel bestaat een (theoretisch) risico van overdracht van virussen die nog aanwezig kunnen zijn in dierlijke kweekcellen en humaan albumine. Zowel het uit plasma als het via recombinanttechniek bereide product kan aanleiding geven tot antistofvorming. De recombinantproducten zijn vooralsnog veel duurder dan de plasma. De dosering en duur van de therapie is afhankelijk van de ernst van de ziekte, de locatie en omvang van de bloedingen en de klinische toestand. Het recombinante product dient langzaam intraveneus toegediend te worden (Helixate Nexgen en Kogenate max. 2 ml/min.; Advate en Recombinate max. 10 ml/min.) onder controle van de polsfrequentie. De halfwaardetijd is ca 15 uur. Fabrikanten zijn Baxter BV (Advate en Recombinate); Bayer BV (Helixate en Kogenate).

#### *Moroctocog alfa; gerecombineerde factor VIII (Refacto<sup>®</sup>)*

Moroctocog alfa is gerecombineerde factor VIII waaraan een gedeelte van het 'B-domein', ontbreekt. Het product bevat geen menselijke albumine. De waarde

van dit preparaat ten opzichte van de overige beschikbare factor-VIII-preparaten is nog niet duidelijk. De dosering en duur van de therapie is afhankelijk van de ernst van de ziekte, de locatie en omvang van de bloeding en de klinische toestand. Langzaam intraveneus toedienen gedurende enkele minuten. De halfwaardetijd is ca. 14 uur. Fabrikant is Wyeth Pharmaceuticals BV.

#### *Factor VIII en vonwillebrandfactor (Immunate<sup>®</sup> en Haemate<sup>®</sup>)*

Factor VIII/vonwillebrandfactor is een concentraat van factor VIII en de von willebrandfactor van menselijk plasma. Immunate en Haemate zijn geregistreerd als profylaxe en behandeling van bloedingen bij de ziekte van von Willebrand-Jürgens en behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A die minder dan 10 Bethesda-eenheden per ml aan antistoffen tegen factor VIII hebben (vonwillebrandfactor met factor VIII). De dosering is afhankelijk van de ernst van de ziekte, de klinische toestand en het gewicht van de patiënt. Tevens moet rekening worden gehouden met de halfwaardetijd van factor VIII. Toedienen via i.v. injectie (max. 2 ml/min.). Halfwaardetijd van factor VIII is bij hemofilie 8-20 uur, van VWF bij de ziekte van von Willebrand 7-16 uur. De fabrikant is Baxter (Haemate<sup>®</sup>).

#### *Factor IX (Nonafact<sup>®</sup>)*

Factor IX wordt bereid uit normaal humaan plasma. Het wordt toegepast bij de behandeling van bloedingen bij hemofilie B en andere aandoeningen die gepaard gaan met factor-IX-deficiëntie. 1 IE/kg lichaamsgewicht leidt tot een toename van de plasmafactor-IX-activiteit van 1,1% van de normaalwaarde. De halfwaardetijd is 11-31 uur. De fabrikant is Sanquin.

#### *Nonacog alfa = gerecombineerde factor IX (Benefix<sup>®</sup>)*

Nonacog alfa is bloedstollingsfactor IX bereid via DNA-recombinanttechniek. Over de plaats van dit middel bij de behandeling van hemofilie B is nog weinig bekend. De fabrikant is Baxter BV.

#### *Eptacog alfa, geactiveerd (Novoseven<sup>®</sup>)*

Eptacog- $\alpha$  is de via DNA-recombinanttechniek bereide stollingsfactor VIIa, die qua structuur overeenkomt met uit plasma bereide geactiveerde factor VII. Het is geregistreerd voor gebruik bij ernstige bloedingen en operaties bij patiënten die remmende antistoffen tegen stollingsfactor VIII of IX hebben ontwikkeld of in geval van een verwachte hoge anamnestiche respons op factor VIII of IX. Afhankelijk van de soort en ernst van de bloeding is de begin dosering 90 microgram (4,5 KIE) per kg lichaamsgewicht. Deze toediening dient iedere 2 uur te herhaald te worden totdat klinische vooruitgang wordt vastgesteld. Indien continue therapie noodzakelijk is, kan het doseringsinterval worden vergroot tot 3 uur gedurende 1-2 dagen. Hierna dient het doseringsinterval vergroot te worden tot elke 4, 6, 8 of 12 uur. Een ernstige bloeding kan gedurende 2-3 weken worden behandeld, eventueel langer. In episoden zonder bloeding is de halfwaardetijd ca. 3 uur; in episoden met bloeding bedraagt de halfwaardetijd ca. 2 uur. De fabrikant is Novo-Nordisk.

## Overige hemostatica

### *Factor VII (Factor-VII-concentraat)*

Factor VII of proconvertineconcentraat kan worden toegepast bij bloedingen ten gevolge van congenitale factor-VII-deficiëntie. Het wordt bereid uit humaan plasma en is geregistreerd als profylaxe en behandeling van bloedingen bij patiënten met verworven of aangeboren factor-VII-deficiëntie. De fabrikant is Sanquin.

### *Factor-XIII-concentraat of fibrinestabiliserende factor (Fibrogammín P)*

Factor-XIII-concentraat kan worden toegepast bij een congenitaal defect van factor XIII. Het therapeutisch effect kan verminderd zijn door de vorming van antistoffen tegen factor XIII. Dit middel is niet officieel geregistreerd en wordt zelden toegepast. Het is alleen op artsenverklaring verkrijgbaar bij Sanquin.

### *Fibrinogeen (Haemocomplettan P)*

Fibrinogeen wordt toegepast bij hemorragische diathese ten gevolge van een congenitale hypo-, dys- of afibrinogenemie en verworven hypofibrinogenemie ten gevolge van ernstige leverparenchymbeschadiging of verhoogd intravasale gebruik ten gevolge van diffuse intravasale stolling en hyperfibrinolyse. Bij een verworven fibrinogeen tekort, met name door leverziekten, bestaat er naast het fibrinogeen tekort vrijwel altijd een deficiëntie aan meerdere stollingsfactoren. Hiermee dient bij de behandeling rekening te worden gehouden. Het preparaat wordt bereid uit normaal humaan vers bevroren plasma. Het product is geregistreerd als middel bij hemorragische diathese bij aangeboren hypo-, dys- en afibrinogenemie; hemorragische diathese bij verworven hypofibrinogenemie, bij toegenomen verbruik ten gevolge van diffuse intravasale stolling en hyperfibrinolyse, indien vers bevroren plasma en andere maatregelen om het verbruik van fibrinogeen te stoppen en de onderliggende oorzaak te corrigeren, geen effect hebben. Haemocomplettan wordt toegepast als component van fibrinelijm en als implantatiespons voor hemostase bij chirurgie, in het bijzonder leverchirurgie, wanneer standaardtechnieken onvoldoende zijn (in combinatie met trombine). De fabrikanten zijn Sanquin en Behring GmbH.

### *Protrombinecomplex (Cofact®)*

Cofact is een mengsel van vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren II (protrombine), VII (proconvertine), IX (Christmas-factor, hemofilie-B-factor) en X (Stuart-Prower-factor), bereid uit humaan plasma. De sterkte kan per charge variëren en staat vermeld op het etiket. De in de handelsvorm vermelde sterkte slaat op de gemiddelde hoeveelheid factor IX.

Cofact werd in eerste instantie voornamelijk toegepast bij profylaxe en behandeling van bloedingen bij hemofilie B waarbij sprake is van een aangeboren factor-IX-deficiëntie.

Tegenwoordig wordt Cofact vooral toegepast bij het couperen van het effect van orale anticoagulantia. De geregistreerde dosering van Cofact is gebaseerd op ervaring verkregen uit toediening van dit product aan hemofilie-B-patiënten. Coumarinegebruikers zijn

echter in tegenstelling tot hemofilie-B-patiënten wel in staat alle factoren zelf aan te maken, mits de lever voldoende vitamine K tot zijn beschikking heeft. Momenteel wordt in een aantal ziekenhuizen een 'fixed dose' van 40 ml Cofact toegediend voor het couperen van het coumarine-effect, terwijl andere ziekenhuizen de geregistreerde dosering toepassen op basis van de uitgangsinr en het gewicht (8).

Recent is de PROPER-studie ('ProthrombineComplex Prospectieve Evaluatie en Rationalisatie') opgestart die zich primair bezighoudt met de vraagstelling of een 'fixed dose' van 40 ml Cofact bij coumarinegebruikers die zich presenteren met een bloeding tot een even goed klinisch beeld en INR-daling leidt als de conventionele geregistreerde dosering op basis van initiële INR en lichaamsgewicht (9). Naar verwachting zullen de resultaten hiervan eind 2009 bekend worden gemaakt. Cofact is geregistreerd als profylaxe en behandeling van bloedingen bij verworven deficiëntie van stollingsfactoren, bijvoorbeeld bij overdosering van coumarinederivaten wanneer acute correctie van de deficiëntie nodig is; als profylaxe en behandeling van bloedingen bij aangeboren deficiëntie van stollingsfactoren wanneer de specifieke stollingsfactor niet beschikbaar is. De fabrikant is Sanquin.

Het is aan te raden bij een ernstige bloeding onder coumarinetherapie te starten met vitamine K naast Cofact om de endogene synthese van functionerende stollingsfactoren te bevorderen. Vitamine K dient in een dosering van 10 mg eenmalig toegediend te worden. Eventueel wordt de vitamine-K-toediening na 12 uur herhaald. Voor het antagoniseren van fenprocoumontherapie is het noodzakelijk na de eenmalige gift van Cofact, de vitamine-K-toediening een aantal dagen, veelal 5 dagen afhankelijk van de indicatie van antistolling en reden van couperen ervan, te continueren.

*Protrombinecomplex, geactiveerd (FEIBAS-TIM, '4'®)*  
Protrombinecomplex, geactiveerd ('factor eight inhibiting bypass agent') is een met trombine geactiveerd protrombinecomplex. Het is kostbaar en wordt alleen gebruikt bij ernstige hemofilie A en B met hoge titer aan antilichamen tegen resp. factor VIII en IX (15% van alle hemofiliepatiënten type B); het dient dan ook voor deze indicatie te worden gereserveerd. Het product is geregistreerd als profylaxe en behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A die antistoffen tegen factor VIII hebben, of die deze na verwachting zullen krijgen bij therapie met factor VIII; als immunotolerantiebehandeling bij patiënten met hemofilie A die antistoffen tegen factor VIII hebben (in combinatie met factor VIII); behandeling van ernstige bloedingen bij patiënten met verworven antistoffen tegen factor VIII, factor IX en factor XII. De dosering is niet afhankelijk van de antistoftiter. Richtlijn voor de dosering is 50-100 IE per kg lichaamsgewicht. Maximaal 100 IE/kg per dosis en max. 200 IE/kg per dag, via injectie of een infusie met een maximale toedieningssnelheid van 2 IE/kg. De fabrikant is Baxter BV.

### **Fytomenadion (vitamine K<sub>1</sub>)**

Fytomenadion heeft als toepassingsgebied ernstige hypoprotrombinemie, eventueel na gebruik van cou-

marinederivaten. Ze worden ook toegepast bij de profylaxe van hypoprotrombinemie bij neonati. Aan alle pasgeborenen dient in de eerste uren na de geboorte 1 mg vitamine fytomenadion, bij voorkeur oraal (in de vorm van Fytomenadiondrank FNA), te worden gegeven. Zuigelingen die uitsluitend met moedermelk worden gevoed, dienen bovendien vanaf de tweede week post partum een orale onderhoudsdosis fytomenadion te krijgen. Deze profylaxe wordt tot en met de derde levensmaand voortgezet, tenzij de borstvoeding reeds eerder door een geadapteerde zuigelingenvoeding is vervangen. Indien bij de geboorte een verhoogd risico van vitamine-K-deficiëntie bestaat en (of) bij hemorragische ziekte van de pasgeborene (t.g.v. hypoprotrombinemie) wordt post partum 1 mg fytomenadion toegediend en de orale onderhoudsdosis zo nodig verhoogd tot 50 microg per dag. In de literatuur zijn mededelingen verschenen over het gebruik van vitamine K intramusculair bij pasgeborenen en een verhoogd risico van leukemie op de kinderleeftijd (10). Andere rapportages hebben dit verhoogde risico niet bevestigd. De intramusculaire toediening zou moeten worden beperkt tot omstandigheden waarbij men met orale toediening niet uitkomt. De fabrikant is Roche.

### Antifibrinolytica

Aprotinine is een dierlijk polypeptide dat proteïnasen zoals kallikreïne, fibrinolysine en trypsine inactieveert. Aprotinine is alleen van waarde gebleken voor het beperken van bloedverlies bij hartchirurgie, waarbij ten gevolge van mechanische activatie hyperfibrinolysis ontstaat. Het gebruik kan aanleiding geven tot ernstige (in een enkel geval dodelijk verloopende) anafylactische reacties. Om dit risico te verkleinen wordt wel geadviseerd bij gebruik van aprotinine in het verleden, een testdosis vóór aanvang van de therapie te geven. Vanwege een verhoogde sterfte door gebruik van aprotinine ten opzichte van aminocapronzuur en tranexaminezuur (tussentijdse evaluatie BART-onderzoek) heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen in overleg met de fabrikant en de Inspectie voor de Gezondheidszorg besloten, dat aprotinine met onmiddellijke ingang niet meer mag worden gebruikt totdat definitieve analyseresultaten bekend zijn.

### Tranexaminezuur (Cyklokrapon)

Tranexamine oefent een sterk remmende werking uit op de activering van plasminogeen in het fibrinolytische systeem, dat wil zeggen op de omzetting van plasminogeen in plasmine. Het wordt na orale toediening langzaam geresorbeerd en traag uitgescheiden, circa 40% binnen 24 uur. Werkzame concentraties in het plasma en de weefsels blijven lang gehandhaafd. Tranexaminezuur kan, naast andere therapieën, worden toegepast bij hereditair angio-oedeem en bij fibrinolytische bloedingen die kunnen ontstaan in verschillende klinische situaties, waarbij sprake is van een abnormale stimulatie van het activatormechanisme. Lokale fibrinolyse kan bijvoorbeeld een rol spelen bij menorrhagie, prostatectomie, blaaschirurgie, con-

satie van de cervix en bij tandextracties bij patiënten met hemofilie A en B en met vonwillebrandziekte. Algemene fibrinolyse met kans op bloedingen kan bijvoorbeeld optreden bij prostaat- en pancreascarcinoom, na thoraxchirurgie en andere grote chirurgische ingrepen, bij obstetrische complicaties, leukemie, leverziekten en bij overdosering met trombolitica. Gebruik bij secundaire fibrinolyse als gevolg van diffuse intravasale stolling is potentieel gevaarlijk en kan leiden tot ernstige trombose. Indien tranexaminezuur toch wordt gegeven, kan dit samen met heparine geschieden. Bij patiënten met hematurie kan door de toepassing van antifibrinolytica oligurie of acute anurie optreden door vorming van fibrinestolsels in de glomeruli, nier-tubuli en ureters (bij eenzijdige nierfunctie of in het zeldzame geval van dubbelzijdige stolsels); antifibrinolytica dienen dan ook niet te worden gebruikt. Bij ernstige nierfunctiestoornissen kan cumulatie optreden en is aanpassing van de dosering noodzakelijk. De fabrikant is Pfizer BV.

### Referenties

1. Bloedwijzer deel 1. Amsterdam: Sanquin, 2005.
2. Richtlijn Bloedtransfusie. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2004.
3. Kamphuisen PW, Levi M, Kraaij MG van, Kaasjager HA, Frölke JP. Diagnostische en farmacotherapeutische opties bij acuut ernstig bloedverlies. *Nederl Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 1907-1911.
4. Farmacotherapeutisch Kompas. CVZ, 2008; ISBN: 9789031351923
5. Consensus hemofilie: behandeling en verantwoordelijkheid. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 1996.
6. Briët E, Mauser-Bunschoten EP. Herziening consensus hemofilie: behandeling en verantwoordelijkheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 2566-2571.
7. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 683-694.
8. Meisters TMH, Deketh BHJ, Jie K. De weg naar verfijnde en veilige bloedstollingspreparaten: Stollingsfactoren: oud bloed in een nieuw zakje? *Pharm Weekbl* 1998; 133: 1009-1014.
9. Khorsand N, Overdiek JWFM, Brouwer RE, Meer J van der. Interventions to rationalize usage of prothrombin Complex (Cofact). *Pharm Weekbl* 2006; 46: 7.
10. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD002776.

### Summary

Ponjee GAE, Khorsand N, Scharnhorst V. Hemostatica. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 254-259.

In general the use of hemostatica is most important for the control of coagulation disorders. The donation of trombocytes and fresh-frozen plasma, both short sustainable blood products, are under the authorization of the Laboratory of Bloodtransfusion. Humane and recombinant hemostatica are considered medicins and under the authorization of a pharmacist. Since the introduction of recombinant technology the development of coagulation substitutes is boosting. The indication for these products has been increased enormously and knowledge about indication and the possible alternatives for these products is eminent. The article summarizes the most important products.