

---

# **Blood products and coagulation disorders. Coagulation Disorders Unit.**



**Lotta Joutsu-Korhonen, MD, PhD  
Coagulation Disorders, Blood bank  
HUSLAB Laboratory Services  
Helsinki University Central Hospital**

***Patient blood management, Tallinn 16.10.2015***

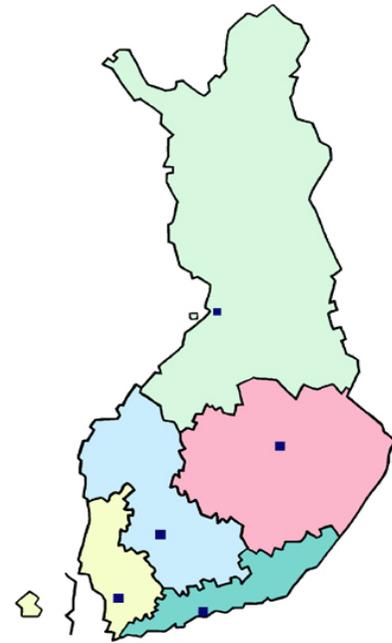
---

---

- **Coagulation Disorders Unit, Helsinki**

- **Coagulation disorder**

- Hemostasis & Thrombosis
- Clinical investigation
- Laboratory investigation



# Coagulation Disorders

## CLINIC

## LABORATORY

### DIAGNOSTICS: ACUTE & ELECTIVE

24/7 consultations  
bed-side consultations  
out-patient clinic  
preoperative assessment

24/7 tests, point-of-care  
routine tests,  
test panels (thrombophilia, bleeding),  
platelet function

### TREATMENT: ACUTE & ELECTIVE

interpretation, decisions

interpretation, Rotem, blood bank

### MONITORING OF TREATMENT: ACUTE & ELECTIVE

bleeding: hemophilia A and B, VWD  
thrombophilias  
anticoagulation

replacement monitoring: FVIII, FIX, VWF  
anticoagulation: INR, APTT, Anti-FXa, Dabi,  
Riva, Apixa



# Coagulation Disorders Unit, Helsinki EUHANET CCC center HUSLAB & HUS Hematology



## CLINIC

- **Riitta Lassila, prof**
- Elina Armstrong, MD, PhD
- Kirsi Laasila, MD
- MD in training
- Anne Mäkipernaa, pediatrician
- Heidi Asmundela, nurse
- Maria Patronen, nurse
- Research nurse

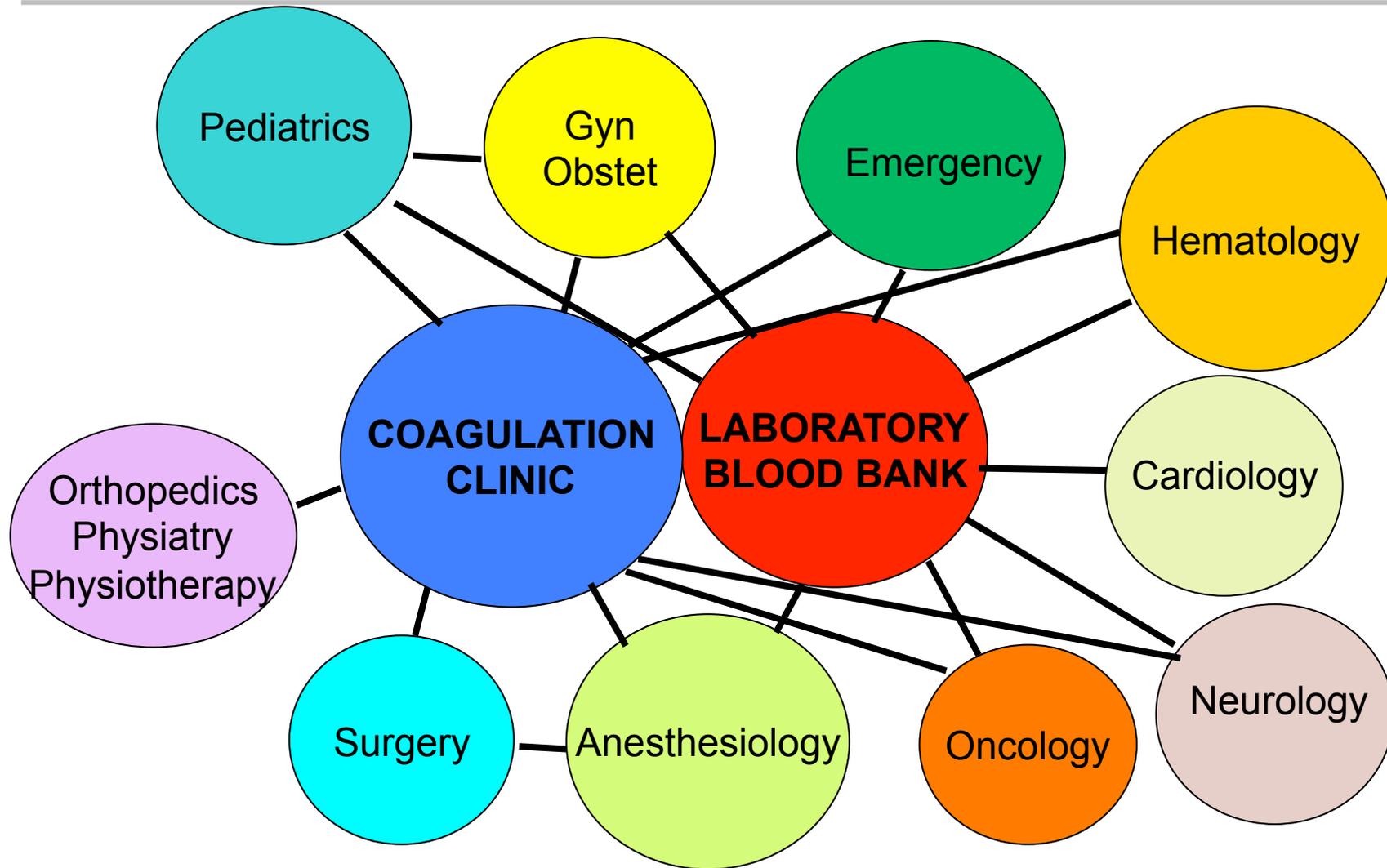
## LABORATORY

- Lotta Joutsu-Korhonen, MD, PhD
- Jari Leinonen, chemist
- Timea Szanto, MD, PhD
- MD / chemist in training
- specialised lab technicians:  
Liisa Tulikallio, Jaana Perholehto, Marja Lemponen, Kirsi Karjalainen, Juulia Toikka
- routine and on-call analytics



# Coagulation Disorders

## TEAM WORK between **CLINIC** & **LABORATORY**



---

- Coagulation Disorders Unit, Helsinki

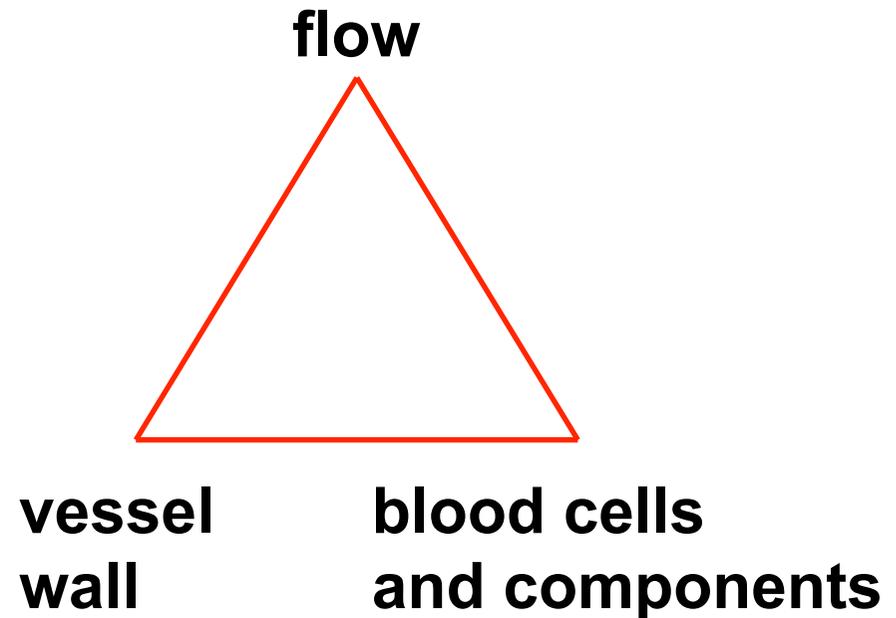
- **Coagulation disorder**

- Hemostasis & Thrombosis
- Clinical investigation
- Laboratory investigation

# Hemostasis & thrombosis

---

- **Local pathological process**
  - Endothelium
  - Platelet count and function
  - Coagulation factors
  - Fibrinolysis
- **ACUTE and CHRONIC (ELECTIVE)**
- Preamanalytical factors



# Hemostasis

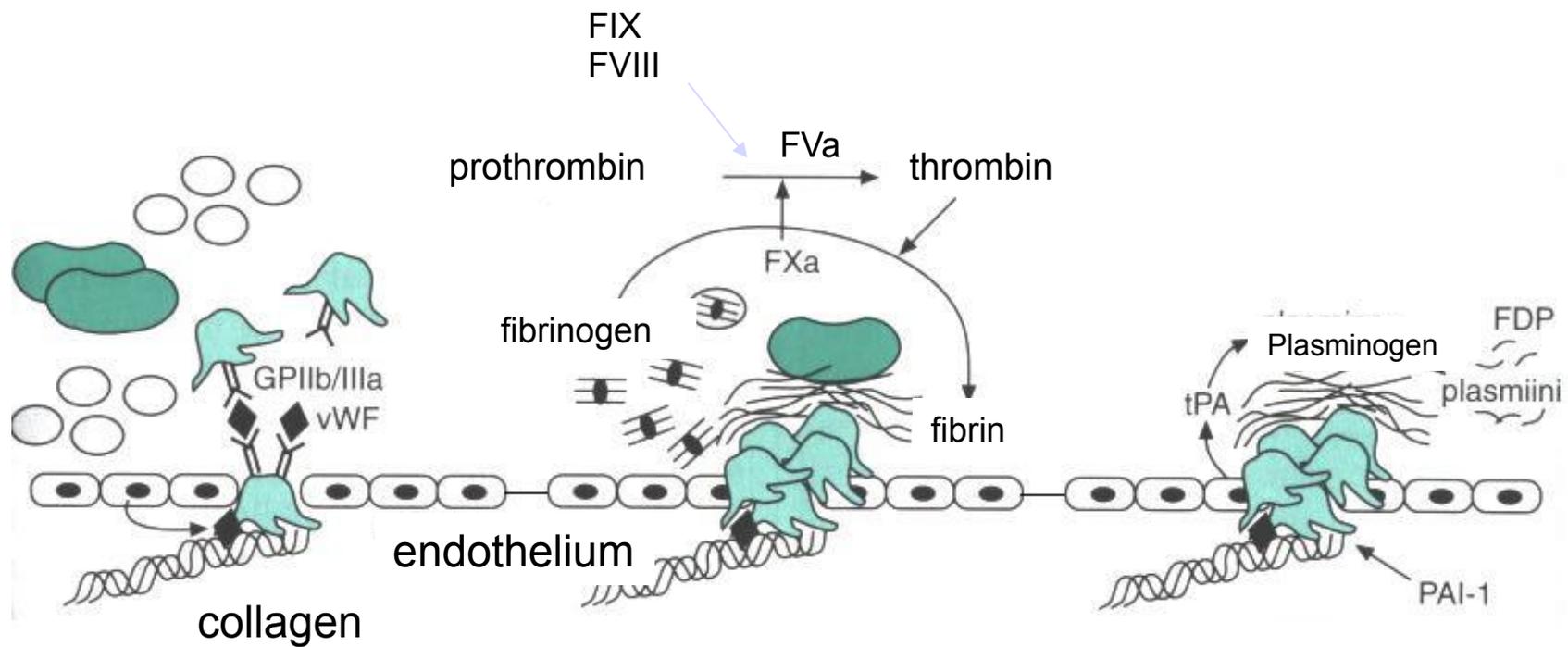
## PRIMARY HEMOSTASIS

platelets,  
von Willebrand factor,  
red blood cells

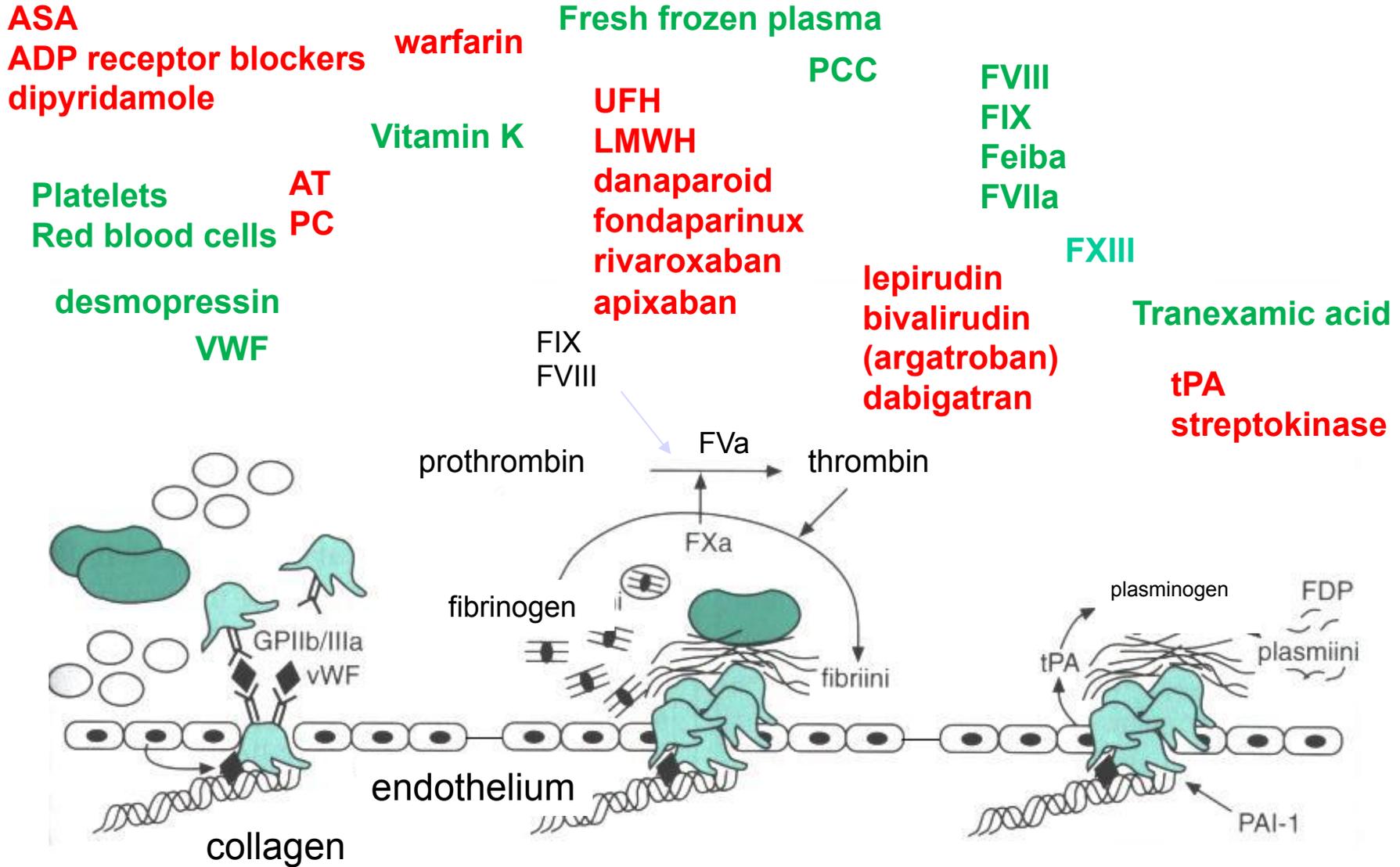
## COAGULATION

factors

## FIBRINOLYSIS



# Therapies affecting coagulation



# Laboratory tests of hemostasis

## PRIMARY HEMOSTASIS

Platelet count & function  
(PFA, Multiplate)  
Red cells (Hb)

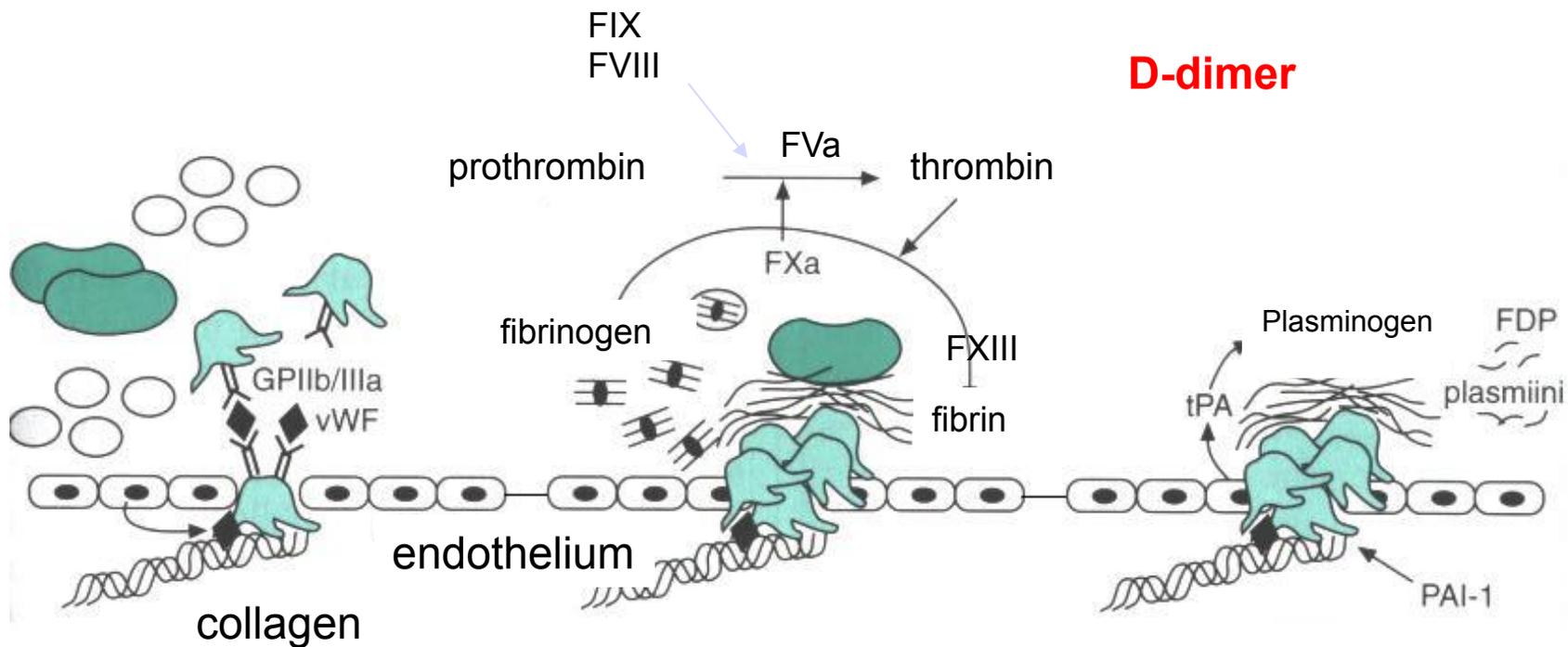
VWF (activity, antigen)

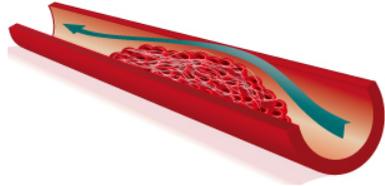
## COAGULATION

TT / INR, APTT,  
thrombin time  
Fibrinogen, VIII, FIX  
II, V, VII, X, XI, XII, XIII  
AT, PC, PS  
FV and FII mutations

## FIBRINOLYSIS

TEG/ROTEM





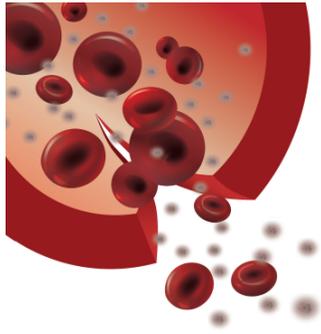
# Laboratory evaluation of the thrombotic risk

---

- **ACUTE: D-dimer**
- **ELECTIVE:** thrombophilia testing if  
young VTE (venous thromboembolism) patient (<50 yrs), recurrent or unprovoked VTE, VTE in unusual site, both arterial and venous thrombosis, strong family history, recurrent miscarriages

## **Thrombophilia panel (inherited or acquired):**

- **FV** (FV Leiden) and **prothrombin gene** (F2G20210A) mutation
- deficiency of **antithrombin, protein C, protein S**
- phospholipid antibodies: **lupus anticoagulant, anticardiolipin, anti-B2GPI antibodies**
- **elevated FVIII activity**
- **dysfibrinogenemia**



# Evaluation of the bleeding risk

---

## CLINICAL

### Bleeding history questionnaire

#### Other **diseases**:

- renal dysfunction
- liver function
- alcohol consumption
- vit K def
- hypertension
- vascular defects

**Drugs:** anticoagulation, antithrombotics, NSAID, SSRI

## LABORATORY

### Screen / exclude:

- Anemia: **Hgb, Hkr**
- Thrombocytopenia: **Platelet count**
- Renal dysfunction: **Crea, GFR<sub>e</sub>**
- Liver disease: **PT, ALAT, AFOS, Bil**
- Coagulation defect: **PT, APTT, Fibr, Thrombin time**
- anticoagulation: **INR, APTT, Anti-FXa, Trombai, Dabi, Riva, Apixa**
- platelet defect: **PFA, Multiplate**
- antiplatelet therapy: **PFA, Multiplate, VerifyNow**

### Bleeding panel:

vWF:Act, vWF:Ag, coag factors (Fibr, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII)

## Yleistyneen vuototaipumuksen arviointi (vuoto-oiretaulukko)

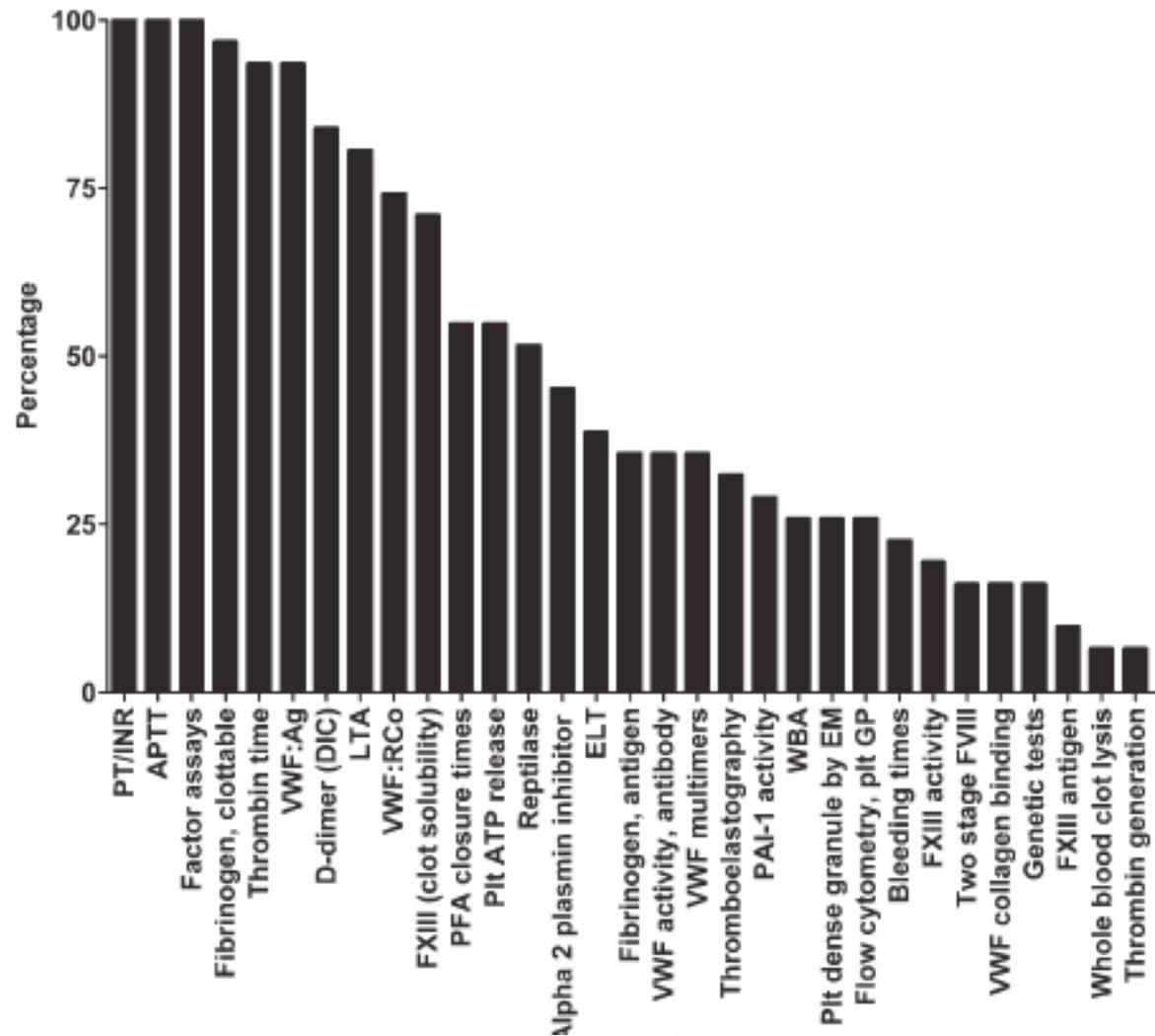
	0 pistettä	1 piste	2 pistettä	3 pistettä	4 pistettä	Pisteet
Nenäverenvuodot	Ei ollenkaan tai merkityksettömän harvoin (< 5 x / v) tai vain toisesta sieraimesta	> 1 cm > 5 min		Tamponointi, muu paikallishoito ja/tai antifibrinolyttinen hoito	Veri- tai hyytymistekijävalmiste, desmopressiini	
Mustelmataipumus	Ei ollenkaan tai merkityksettömän pieniä (< 1 cm)	>1 cm vartalon alueella spontaanisti	Yhteydenotto lääkäriin	Tummia suuria (> 5 cm) ja resistenssi		
Vuodot pienistä haavoista	Ei ollenkaan tai merkityksettömän harvoin	Usein tai kerrallaan > 5 min kesto	Yhteydenotto lääkäriin	Kirurginen vuodon tyrehtyttäminen ja/tai antifibrinolyttinen hoito	Veri- tai hyytymistekijävalmiste, desmopressiini	
Iän- ja suunlimakalvo- vuodot *)	Ei	Harvoin	Usein tai spontaanisti, yhteydenotto lääkäriin	Kirurginen vuodon tyrehtyttäminen ja/tai antifibrinolyttinen hoito	Veri- tai hyytymistekijävalmiste, desmopressiini	
Vuoto hampaanpoiston jälkeen	Ei poistoja tai ei vuotoa 1 poiston yhteydessä	Lisääntynyt/pitkittynyt vuoto 1 poiston jälkeen. Hakeutuminen hoitoon	Lisääntynyt vuoto 2 poiston jälkeen. Hakeutuminen hoitoon	(Uudelleen) ompelu, tamponointi ja/tai antifibrinolyttinen hoito	Veri- tai hyytymistekijävalmiste, desmopressiini	
GI-kanavan vuodot	Ei	Paikallisesta syystä johtuva	Spontaani	Kirurginen vuodon tyrehtyttäminen ja/tai antifibrinolyttinen hoito	Veri- tai hyytymistekijävalmiste, desmopressiini	
Leikkausvuodot	Ei leikkauksia tai ei vuotoa 1 leikkauksen yhteydessä	Lisääntynyt/pitkittynyt vuoto 1 leikkauksen jälkeen. Hakeutuminen hoitoon	Lisääntynyt/pitkittynyt vuoto 2 leikkauksen jälkeen. Hakeutuminen hoitoon	Kirurginen vuodon tyrehtyttäminen ja/tai antifibrinolyttinen hoito	Veri- tai hyytymistekijävalmiste, desmopressiini	
Lihassetäruvuodot	Ei koskaan	Vamman jälkeen, ei toimenpiteitä	Spontaani, ei toimenpiteitä		Veri- tai hyytymistekijävalmiste tai desmopressiini ja/tai kirurginen hoito	
Nivelsetäruvuodot	Ei koskaan	Vamman jälkeen, ei toimenpiteitä	Spontaani, ei toimenpiteitä	Veri- tai hyytymistekijävalmiste tai desmopressiini ja/tai kirurginen hoito		
Keskushermostovuodot	Ei koskaan		Trauman tai muun selittävän syyn yhteydessä		Spontaani	
NAISILLE Runsas kuukautiset > 7 päivää, kuukautissuojan vaihto usein/öisin	Ei	Yhteydenotto lääkäriin	Antifibrinolyttinen hoito, rautalääkitys, hormoni- valmiste	Kaavinta tai muu paikallistoimenpide	Veri- tai hyytymistekijävalmiste, desmopressiini, hysterektomia	
Poikkeava synnytyksen jälkivuoto	Ei synnytystä tai ei vuotoa synnytyksen yhteydessä	Yhteydenotto lääkäriin	Kaavinta tai muu paikallistoimenpide, antifibrinolyttinen hoito		Veri- tai hyytymistekijävalmiste, desmopressiini	
					<b>Pisteet yhteensä</b>	

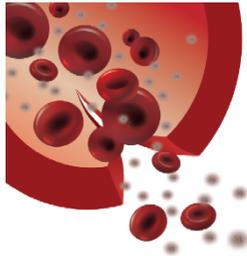
\*) Vuoto-oireitten kokonaisvaltainen selvittely auttaa arvioimaan verenvuototaipumuksen vaikeusastetta (ISTH).

# Laboratory tests of the bleeding disorder

(NASCOLA: North American Specialized Coagulation Laboratory Association)

- aim: to assess diagnostics of bleeding disorders in different labs
- survey for 81 labs, participated 31/81 (38%)
- all labs:
  - **PT/INR**
  - **APTT**
  - **II, V, VII, VIII, IX, X, XI**
- other tests:
  - **Fibrinogen**
  - **Thrombin time**
  - **VWF:Ag**
  - **D-dimer**
  - **platelet aggregation**
  - **vWF:Act**
  - **XIII**
  - **PFA...**





# Hereditary and acquired bleeding disorders

## Clinical and laboratory diagnostics

### HEREDITARY

#### von Willebrand disease (VWD)

3 different types (type 2 subtypes)

- **vWF activity (low) and antigen, FVIII activity**
- **platelet count, PFA (bleeding time), VWF multimers, ristocetin-induced platelet aggregation, genetics**

#### Platelet defects

- **platelet count, morphology, platelet function**
- **genetics**

#### Hemophilia A and hemophilia B

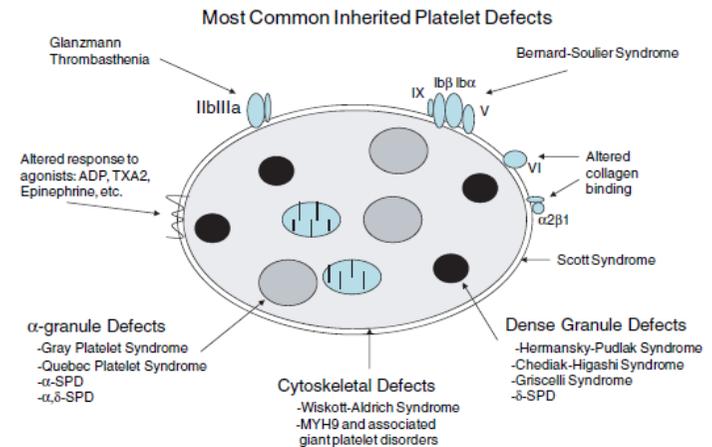
severe – moderate - mild

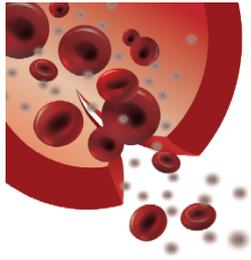
- **APTT, FVIII or FIX activity low, genetics**
- **platelet count, PT and PFA normal**

### ACQUIRED

• **Diseases:** hepatic or renal disease, infection, hematological disease, hypertension, anemia, DIC, malignancy, autoimmune disease, vascular disease...

• **Drugs:** warfarin, heparins, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, anti-platelet drugs (ASA, ADP receptor blockers), NSAID, SSRI, omega-3...





# Hereditary bleeding disorders

## Management

---

- **Coagulation factor replacement therapy**
  - FVIII, FIX, VWF, FXIII
  - On demand vs prophylaxis
- **DDAVP (desmopressin)**
  - releases VWF from endothelium (FVIII increases)
  - releases tPA – increased fibrinolysis
  - individual differences in responses, response should be tested
- **Antifibrinolytics, tranexamic acid**
  - often in combination with desmopressin or with coagulation factor
- **blood management**

# Patient management

## Preparing for **BLOOD TRANSFUSIONS**

---

1. Possible **requirements for special blood products**
  - e.g. antibodies
2. **Samples** before transfusion – patient identification
  - **ABORh blood group** (if not done earlier)
  - **crossmatching, antibody detection**
3. Ordering for and issuing the blood components
  - preparation times
    - **lab testing**
    - **RBC: emergency release**
    - **delivery**

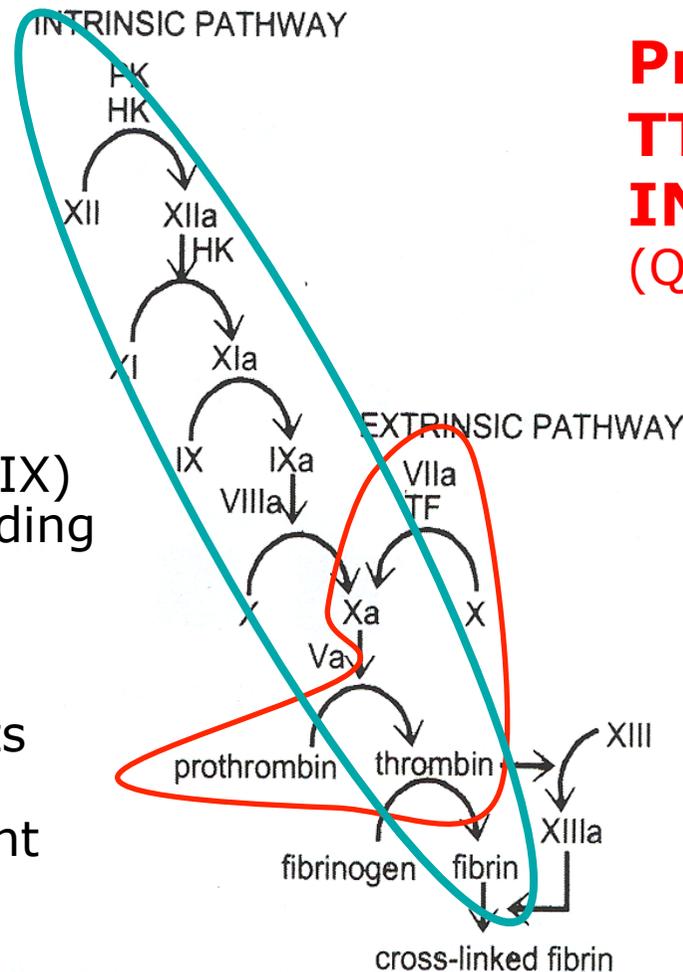


*Close communication with hospital blood bank*

# Coagulation screening tests

## APTT ↑

- hemophilia (VIII, IX)
- acute severe bleeding
- severe VWD
- liver dysfunction
- heparin
- oral anticoagulants
- DIC
- lupus anticoagulant



**Prothrombin time ↑**  
**TT% ↓**  
**INR ↑**  
(Quick vs Owren)

- acute bleeding
- warfarin
- oral anticoagulants
- vit K deficiency
- liver dysfunction
- factor deficiency

# Platelet function analyzer PFA®

Collagen/adrenaline: 82-150 s

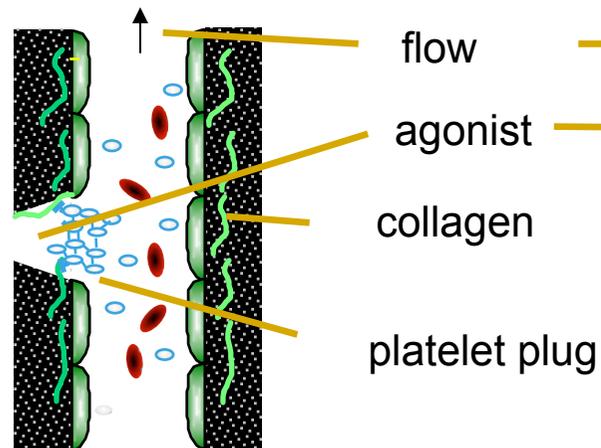
Collagen/ADP: 62-100 s

## Indications:

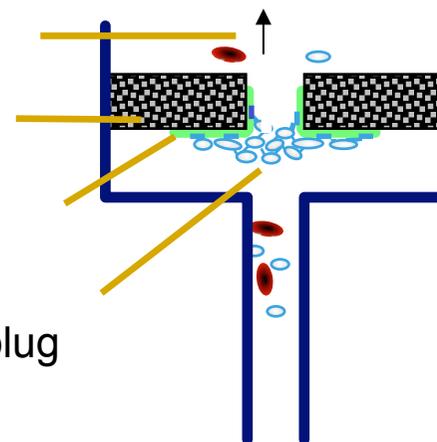
**Primary hemostasis and platelet function (in vitro bleeding time):** VWD, platelet defects, ASA (anti-platelet drugs)



## Vessel injury



## PFA® cartridge



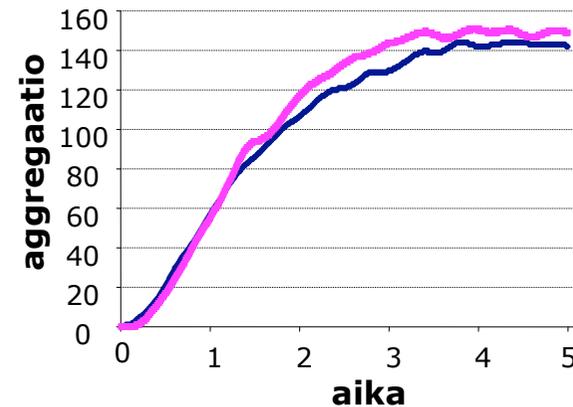
# Multiplate®

## Multiple Platelet Function Analyzer

- platelet aggregation
- whole blood
- agonists:
  - **Ristocetin** 0.77 and 0.2 mg/ml
  - **ADP** 6.5  $\mu$ M
  - **ASPI** (aracidonic acid) 0.5 mM
  - **TRAP** 32  $\mu$ M
  - **collagen** 3.2  $\mu$ g/ml

### Indications:

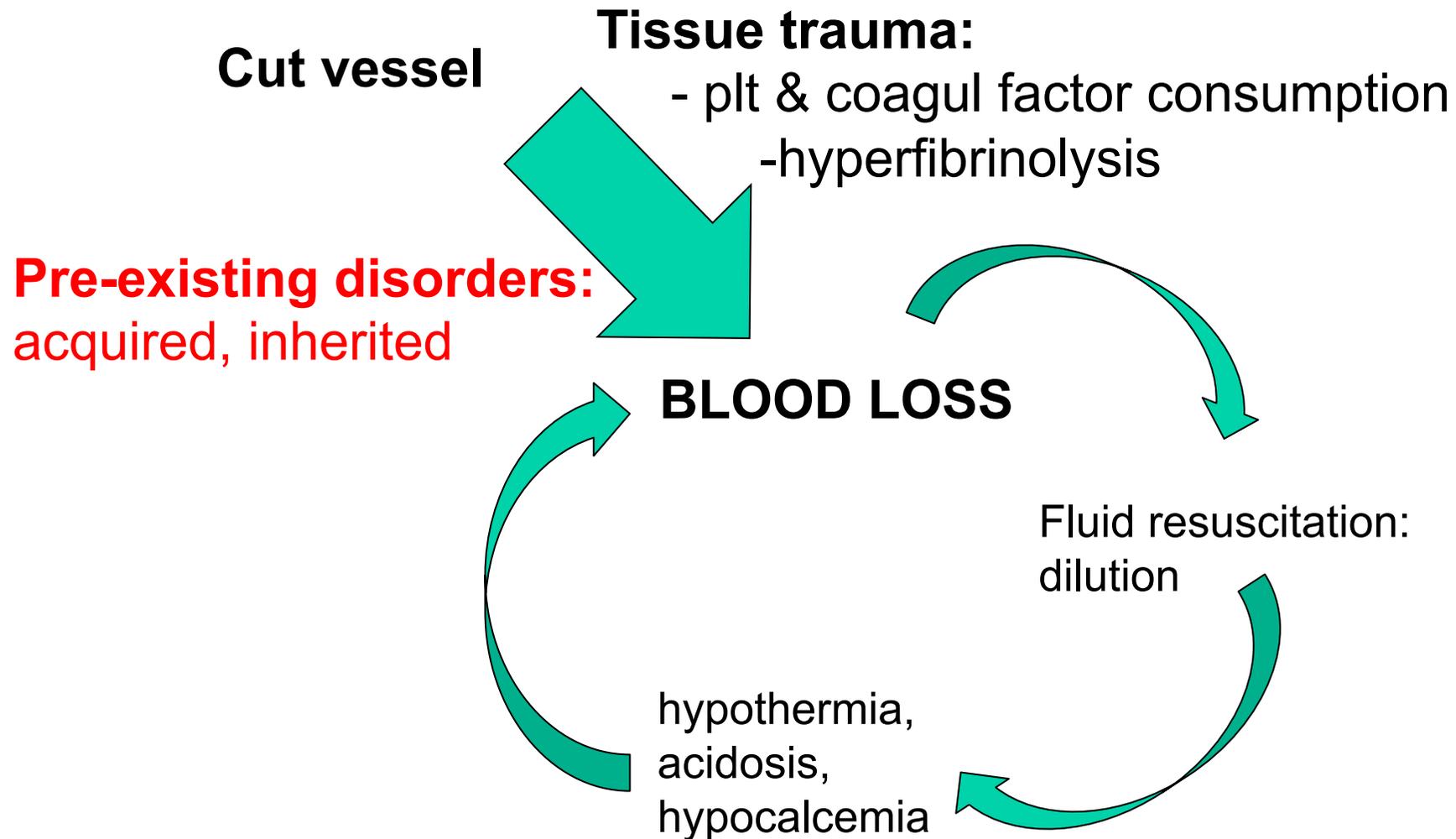
platelet defect, anti-platelet drugs, VWD



Toth et al. Thromb Haemost 2006;96:781-8.  
Scharbert et al. Anesth Analg 2006;102:1280-4.  
Seyfert et al. Platelets 2007;18(3):199-206.

# Trauma-associated coagulopathy

---



# Coagulopathy in surgery/trauma/bleeding

---

- **Coagulation defects**

- Consumption

- Acquired: anticoagulation, liver disease, vit K def
- Inherited: VWD, hemophilia, other factor def

- **Thrombocytopenia, platelet function defects**

- Activation and consecutive exhaustion of platelets, consumption

- Acquired: antiplatelet drugs, renal or hepatic insufficiency
- Inherited

- **Anemia, low hematocrit (<30%)**

- RBCs contribute to the margination of platelets against the vessel

# Viscoelastic hemostatic assays

Thromboelastography TEG® or rotation thromboelastometry ROTEM®

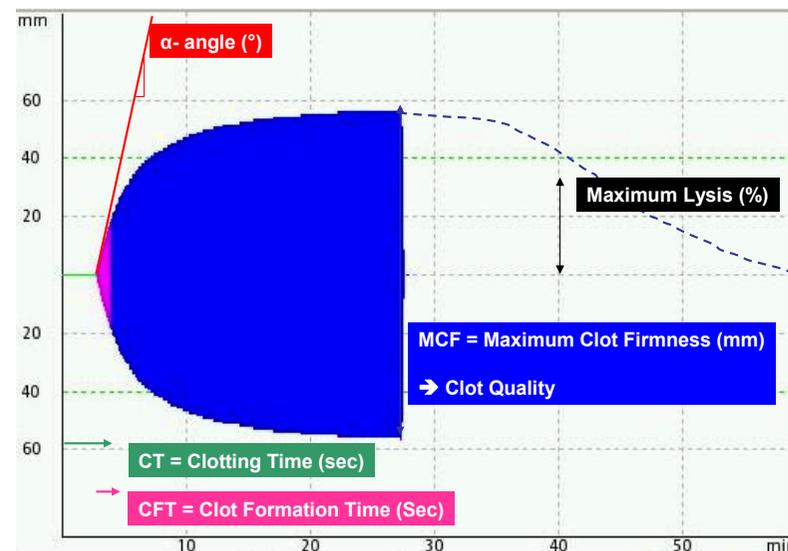
real-time, whole blood measurements

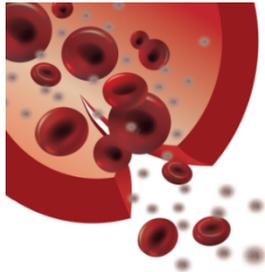
⇒ measures **clot formation and dissolution**

⇒ identifies **coagulopathies** secondary to dilution, consumption, deficiencies, hyperfibrinolysis



Clotting time kinetics strength lysis

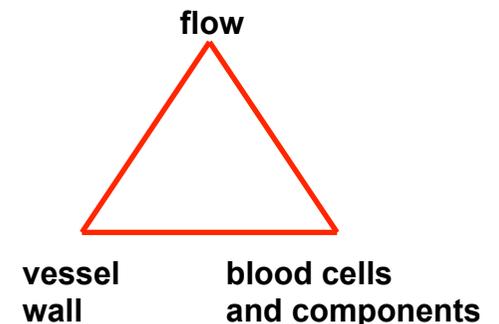




# Coagulation disorders: summary

---

- **ACUTELY:** **Conventional coagulation labs** (i.e. PT/INR, APTT, Fibr, Hb and platelet count) are useful - especially 24/7
- More **global, real-time** measurement of hemostasis (blood cells, coagulation, fibrinolysis) is desirable
- **ELECTIVELY:** Lab test panels (thrombophilia, bleeding) help to assess the risk
- **Expertise** is needed in order to *diagnose, treat and manage* patients – both in the clinic and lab
- Clinical and laboratory assessment as well as **communication between with the clinic, the lab and the blood bank** are needed



# Thank you!

---

