

Verslag Themadag Werkgroep Hemostase Diagnostiek 13 mei 2022 Amsterdam UMC

Dit jaar stond de jaarlijkse themadag in het teken van het 25 jarig jubileum van de Werkgroep Hemostase Diagnostiek. Onze jaarlijkse themadagen en ook dit jubileum waren even uitgesteld vanwege de coronapandemie. Het was dan ook fijn om elkaar weer na ruim 2 jaar in levende lijve te treffen en bij te praten. Na ontvangst met koffie en gebak om het jubileum te vieren en aansluitend de opening door de voorzitter Caroline Klopper-Tol, startte het wetenschappelijk programma.



Programma themadag 2022:

10:00-10:15	Opening en mededelingen: Caroline Klopper, voorzitter WHD
10:15-11:00	25 jaar Werkgroep Hemostase Diagnostiek en research hemostase (vesicles): dr. René Berckmans, Amsterdam UMC
11:00-11:45	Hemofilie (m.n. heden/toekomst), dr. Samantha Gouw, kinderhematoloog, Amsterdam UMC
11:45-12:30	Antistolling naar de toekomst toe, prof.dr. Yvonne Henskens, KC, Maastricht UMC
12:30-13:30	LUNCH
13:30-14:15	Kwaliteit (enkele) stollingsbepalingen door de jaren heen, dr. Piet Meijer, ECAT
14:15-16:15	Interactieve sessie, allen
16:15-16:30	Afsluiting

dr. René Berckmans: 25 jaar Hemostase Diagnostiek en research Hemostase.

René begon zijn presentatie, hoe hij als chef-analist van het AMC stollingslaboratorium opmerkte dat een grote diversiteit aan technieken voor hemostase diagnostiek beschikbaar was, maar weinig standaardisatie van deze testen. Hierdoor ontstond het idee om regelmatig met andere Hemostase laboratoria bijeen te komen om gezamenlijk van gedachten te wisselen over commerciële of zelf opgezette bepalingen. Daarnaast wilde hij een lijst aanmaken waarin duidelijk werd wie welke bepaling en techniek uitvoert, zodat bij problemen sneller onderling contact kon worden gelegd. Hiervoor begon hij in 1991 een enquête waarbij hij 13 ziekenhuislaboratoria aanschreef die zich bezig hielden met de gespecialiseerde hemostase diagnostiek. Een eerste bijeenkomst in 1992, werd als zeer nuttig ervaren. Door deze bijeenkomsten konden bepalingen beter op elkaar afgestemd worden, maar ook efficiëntie, kwaliteit en kosten besproken worden. Dit resulteerde in een terugkerend “stollingsuurtje” wat uiteindelijk de basis was van wat we nu kennen als de Werkgroep Hemostase Diagnostiek. In de praktijk bleek het lastig te zijn om regelmatig het stollingsuurtje te organiseren. Omdat men overtuigd was van het nut van deze besprekingen, werd getracht om de club een officieel karakter te geven. Dit lukte uiteindelijk door aansluiting te vinden als officiële werkgroep bij de Nederlandse Vereniging van Trombose en Hemostase (NVTH). Op 18 juni 1997 was de eerste bijeenkomst onder de nieuwe naam “ Werkgroep Hemostase Diagnostiek” een feit.

René Berckmans zelf had inmiddels de overstap gemaakt van hemostase diagnostiek naar hemostase research. Het tweede deel van zijn presentatie gaat over zijn research ervaringen op het gebied van vesicles. Na een korte introductie over vesicles en veel gebruikte technieken om deze te bepalen (Flowcytometrie, trombinegeneratie en fibrinegeneratie) gaf René een overzicht van de patiënten populaties waarin hun researchgroep vesicles gemeten heeft. Dit betrof een lange lijst, o.a. patiënten met meningococcen sepsis, patiënten met reumatoïde artritis, patiënten met pre-

eclampsie, patiënten met type 2 diabetes en nog veel meer patiënt groepen. Hij ging wat dieper in op metingen van gezonde vrijwilligers, vesicles in diverse materialen en als laatste standaardisatie en optimalisatie van vesicles. Metingen van vesicles in gezonde vrijwilligers in 2001 vergeleken met metingen in gezonde vrijwilligers lieten grote verschillen zien in trombinegeneratie. Deze verschillen werden met name veroorzaakt doordat in 2001 in *glazen* buizen bloed was afgenomen en in 2018 in *plastic* afname buizen. Onderzoeken in speeksel, lieten zien dat er vesicles aanwezig zijn in speeksel die ook fibrinegeneratie geven als de contact pathway geblokkeerd wordt met anti-Factor XII. Een ander experiment liet zien dat als je speeksel toevoegt aan bloed, dat de clotting time in de Rotem korter wordt. Verder werd aangetoond dat humane melk stolling activeert door aanwezige vesicles. Daarnaast zijn er veel bijdragen geweest in het standaardiseren van de flowcytometrie bepalingen.

Dr. Samantha Gouw: Hemofilie behandeling: verleden, heden en toekomst.

Samantha Gouw, kinderhematoloog in het Amsterdam UMC, vertelde over het verleden, het heden maar met name ook over de toekomst van hemofilie behandeling en diagnostiek. Dit is tevens het thema voor volgend jaar, waarmee dit een mooie inleiding is op de themadag van 2023. Na een goede uitleg over de hemofiliebehandeling in het verleden m.b.v. o.a. verzamelde gegevens uit de grote hemofilie studie in Nederland, HIN-6, ging het overgrote deel van haar presentatie over de huidige en toekomstige behandelingen voor hemofilie. Hierbij was baby Piet van 9 maanden met hemofilie A de spil van de hele presentatie. De huidige extended half-life producten van FVIII en FIX werden besproken, waarna al snel Emicizumab aan bod kwam. Hierbij werden de resultaten getoond vanuit de fase III studie Haven 1-4. Uiteraard de voordelen van behandeling met Emicizumab (o.a. minder vaak injecteren) maar ook enkele nadelen passeerden de revue. Een van de grootste nadelen is dat bij een bloeding de kennis / bekwaamheid niet meer aanwezig is om zelf factor VIII toe te dienen. Zeker bij ouders van kinderen met hemofilie speelt dit een rol bij de keuze dit middel al dan niet te gebruiken voor hun kind. Daarnaast zijn er voor de monitoring van factor VIII preparaten in aanwezigheid van Emicizumab specifieke testen nodig (*bovine* chromogene Factor VIII). Ook werd stilgestaan bij toekomstige ontwikkelingen zoals rebalancing agents. Deze middelen brengen de hemostase balans weer op orde door de natuurlijke remmers van de stolling zoals antitrombine te verlagen. Tenslotte kwamen de laatste ontwikkelingen van gentherapie aan bod. O.a. de voordelen van de nieuwe vectoren, waardoor het mogelijk is om factor VIII gen therapie toe te passen. Daarnaast zijn de eerste lange termijn ervaringen van hemofiie B gentherapie bekend, die er veel belovend uitzien. De take home messages van deze presentatie van Samantha:

- Sterk verbeterde levenskwaliteit over de jaren, met significante burden of treatment
- Nieuw tijdperk
 - Subcutane behandeling
 - Gentherapie
 - Gene editing..

Prof.dr Yvonne Henskens (MUMC): Antistolling naar de toekomst toe

De laatste presentatie van het ochtend programma ging over stollingsdiagnostiek door de jaren heen en antistolling naar de toekomst toe. Een zeer uitgebreide en interactieve presentatie waarin begonnen werd met een kort historisch overzicht van de ontwikkelingen op stollingsgebied dat overging in de tijdlijn, die de ontwikkeling van antistollingsmedicatie heeft gemaakt. Als eerste werden de vitamine K antagonisten besproken, inclusief hun werking, de afname in het gebruik hiervan door de komst van DOAC's, maar ook de grote verschillen in gevoeligheid van reagentia om

de INR te bepalen werden besproken. Vervolgens werden de verschillende heparinesoorten besproken, inclusief hun werking en de diagnostische waarde hiervan. Bijzondere aandacht was er voor heparine resistentie (o.a. bij COVID) waardoor een anti-FXa spiegel soms meer nut heeft dan monitoring via de aPTT. Het verschil in molecuulgewicht met daarbij het effect op anti-FXa en anti-FIIa ratio van verschillende laag moleculaire heparines werd besproken. Het meten van anti-FXa activiteit met en zonder toevoeging van antitrombine kwam ook aan bod. Uiteraard werd gesproken over de DOAC's zelf als preferente antistollingsmedicatie en het feit dat in sommige situaties monitoring van de DOAC spiegel toch gewenst is. Verschillen in gevoeligheid van reagentia voor de diverse DOAC's blijven een probleem, waarbij als sneltest voor uitsluiting een universele anti-FXa test kan dienen. De Rotem kan een alternatief zijn voor snelle screening bij rivaroxaban en dabigatran gebruik. Er is nog altijd een kennis hiaat m.b.t. hoe, wanneer en bij wie te testen voor DOAC's! Daarnaast zijn de huidige anti-FXa testen ongeschikt om DOAC spiegels in aanwezigheid van het antidotum Adaxanet te meten. Trombinegeneratie test kan hier wel een rol in gaan spelen, maar er is nog veel standaardisatie noodzakelijk voor deze test.

Het laatste deel van de presentatie ging over trombocytenaggregatieremmers. Een overzicht volgde over de vele soorten en werking van deze middelen en daarbij de situaties waarin monitoring noodzakelijk kan zijn. Echter is er nog onvoldoende bewijs dat testen op de middelen toegevoegde waarde heeft. Daarbij is weinig overeenstemming tussen de diverse beschikbare testen. De toekomstige rol van genotypegeleide trombocytenaggregatieremming: Hierbij wordt voorafgaand aan clopidogrel CYP genotypering uitgevoerd. Uiteraard zijn er nieuwe ontwikkelingen m.b.t. antistolling onderweg. Denk hierbij aan remming van de plasmatische stolling via Factor XIa, Factor XIIa, en de remming van stolling door bloedplaatjes via P2Y1 en GPVI. Nieuwe ontwikkelingen die nieuwe uitdagingen voor het laboratorium betekenen.

Dr. Piet Meijer, ECAT Foundation: Rondzending hemostase bepalingen door de jaren heen

Onze vaste spreker, Piet Meijer van de ECAT Foundation, heeft uitgebreid stilgestaan bij de externe rondzending van hemostase bepalingen in de afgelopen jaren. Hij vertelde over een natte workshop, waarbij de FVIII remmer bepaling door verschillende afgevaardigden (analisten) van Nederlandse Hemostase laboratoria bij elkaar waren gekomen op één laboratorium om deze bepaling in te zetten op verschillende wijzen: Met eigen reagentia, buffers en eigen calibrator, maar ook allen met dezelfde reagentia, buffers en calibrator. Bij deze laatste methode kwam duidelijk naar voren, dat de inter-lab variatie sterk afnam t.o.v. de eerste methode, waarbij ieder zijn eigen reagentia e.d. gebruikt. Take home message was dan ook destijds om meer te harmoniseren onderling, maar dat is uiteindelijk niet gebeurd, waardoor de inter-lab variatie in de externe rondzending voor de FVIII remmer alsnog hoog is gebleven. Verder opvallend is dat het goede nieuw, dat we op de laatste themadag in 2019 kregen van Piet, alweer verleden tijd is. Toen had hij de positieve boodschap dat we allen met het meten van LAC bepalingen steeds beter werden en dichter bij elkaar kwamen met de uitslagen van de individuele LAC testen. Echter is dat in de afgelopen 3 jaar weer een stuk minder geworden. Conclusie: We zouden onze stollingstesten meer kunnen standaardiseren en onze testen blijven verbeteren.

Interactieve Sessie:

De eerste presentatie werd gegeven door Bart Vinke (UMCG) en Rudi de Jong (Certe). Zij vertelden over de verregaande samenwerking tussen het laboratorium van UMC Groningen en de laboratoria van Certe van Ziekenhuis Leeuwarden plus nog 7 ziekenhuizen in Noord-Nederland. Zij lieten ons meekijken in het proces wat ze doorlopen hebben.

Zo was de impact voor Certe:

- verlies van specifieke stollingsbepalingen
- logistieke uitdagingen
- ICT

De impact voor UMCG:

- productieverhoging maar geen extra personeel, is meer werkdruk in o.a. het hemostase laboratorium
- logistieke uitdagingen
- ICT
- bepalingsmethodes harmoniseren

Dit complexe proces verliep moeizaam, maar in goede harmonie en de gezamenlijke presentatie is hier een mooi bewijs van. Belangrijkste tip voor mensen die dit in de toekomst ook moeten ondergaan: Zorg dat in de coördinatie beide partijen vertegenwoordigd zijn, zodat er van twee kanten gekeken wordt naar alle opties.

Het was fijn om te horen dat Rudi en zijn collega's, ondanks het verlies van de specifieke stolling, toch in staat worden gesteld regelmatig (virtueel) aan te schuiven bij de stollingsbespreking.

De tweede presentatie werd gegeven door Judith Heymerikx en Mariska Platje, Isala-kliniek Zwolle/Meppel. Zij bespraken een casus waarbij een onbegrepen onmeetbare PT was gevonden. Een later afgenomen monster lag wel weer in lijn met eerdere metingen van deze patiënt. Hierop vroegen kliniek/lab zich af of de eerdere meting wel klopte. Na herbeoordeling van de grafiek en plasma-aspect ontstond er twijfel of de buis wel goed was afgedraaid. Die dag was er namelijk een storing geweest met de buizenpost waardoor er heel veel monsters waren opgehoopt. Het vermoeden was nu dat de buis naast de centrifuge had gestaan om afgedraaid te worden, maar doordat deze was uitgezakt iemand abusievelijk deze als afgedraaid heeft meegenomen.

Monsterbuis alsnog afgedraaid: Nu werd inderdaad een PT gemeten die wel paste in de historie. Hierop is de buis opnieuw gemengd en 2 uur weggezet om uit te zakken. Toen de PT vervolgens gemeten werd was deze weer onmeetbaar. Hiermee was het vermoeden bevestigd. Wat trouwens opvallend was in deze casus is dat het niet afdraaien van het monster heel veel effect had op de PT, terwijl op de APTT maar een klein verschil werd gezien.

De derde presentatie werd gegeven door Wideke Barteling, Radboud UMC Nijmegen. Zij zochten een snelle methode om ADAMTS13 te bepalen voor de diagnostiek bij Trombotische Trombocytopenische Purpura. Hiervoor hebben zij 2 bepalingsmethoden gevalideerd:

- ADAMTS13 op de Acustar (Werfen)
- ADAMTS13 op de Ceveron (Technoclone)

Aangezien de vergelijking van Ceveron met de FRETs-techniek van Sanquin voldeed (25 monsters) en prijstechnisch voordeliger is, hebben zij voor de Ceveron gekozen. De validatie van de Acustar wordt nog wel afgemaakt.

Het interactieve deel werd afgesloten met een spectaculaire Ren-je-rot-quiz. In eerste instantie leken de deelnemers dit op te vatten als slof-op-je-gemak-naar-de-juiste-hoek-quiz. Maar na dreigend aftellen door de organisatie kwam er toch de juiste spirit in. Het niveau van de kandidaten was hoog,

het niveau van deze razende reporter helaas wat minder want ik moet de naam van de winnaar schuldig blijven.

Met zeer veel dank aan alle fantastische sprekers en enthousiaste deelnemers van de Werkgroep Hemostase Diagnostiek van de NVTH voor deze interessante, leerzame en leuke jubileum Themadag!



De volgende themadag is 23 maart 2023 in UMC Utrecht met als thema:
Hemofilie