

Verslag Themadag Werkgroep Hemostase Diagnostiek 20 maart 2025 Erasmus MC Rotterdam

Dit jaar stond de jaarlijkse themadag in het teken van von Willebrand.

De dag werd geopend door de voorzitter Coby Wegman

Programma themadag 2025:

10:00-10:15	Opening en mededelingen: Coby Wegman, voorzitter WHD
10:15-11:15	State of the art, Jeroen Eikenboom, internist LUMC Leiden
11:15-12:00	Kwaliteit en ADAMTS-13, dr. Piet Meijer, ECAT Foundation
13:15-14:00	ADAMTS-13, Gerard Jansen, Erasmus MC
14:00-16:00	Interactieve sessie
16:00-16:30	Thema 2026: Trombocyten, Elise Huisman, Erasmus MC

State of the art

Door: Jeroen Eikenboom, Internist LUMC Leiden

De presentatie start met een algemene inleiding over de ziekte van Von Willebrand en het mechanisme hierachter. Vervolgens wordt de classificatie van de vWF en de daarbij behorende laboratorium diagnostiek besproken.

De primaire hemostase is van belang voor het snel stoppen van bloedverlies na vaatbeschadiging door vorming van een plaatjesplug. De adhesie van bloedplaatjes speelt in het primaire proces een belangrijke rol, waarbij bloedplaatjes zich hechten aan de beschadigde vaatwand.

Onder normale omstandigheden circuleert de von Willebrand Factor (vWF) in het bloed. Bij een vaatwand beschadiging raakt het endotheel, beschadigd waardoor vWF wordt geactiveerd en bindt aan het collageen wat bloot komt te liggen na beschadiging. Op dit moment gaan de bloedplaatjes een rol spelen. Op de bloedplaatjes zit een receptor Glycoproteïne Ib (GPIb) die bindt aan het vWF die vastzit aan het collageen. Hierdoor hechten de bloedplaatjes zich stevig aan de vaatwand. Dit is het begin van de vorming van een plaatjesplug die het bloeden stopt. De adhesie via vWF is dus een essentiële eerste stap in de primaire hemostase, het natuurlijke mechanisme waarmee het lichaam snel reageert op bloedverlies.

De synthese van de vWF vindt plaats in de endotheelcellen, de vWF is opgeslagen in de Weibel Palade bodies en in de megakaryocyten.

In het endoplasmatisch reticulum wordt vWF eerst gesynthetiseerd als een monomeer, waarna er twee monomeren aan elkaar gekoppeld worden tot een vWF dimeer. De vWF dimeer wordt in het golgi apparaat gekoppeld tot grote multimeren. vWF wordt afgebroken door ADAMTS13, dat de grote multimeren splitst.

Indien er sprake is van een defect of tekort in de vWF spreekt men van de Ziekte van Von Willebrand (VWD). De classificatie van VWD kan op basis van het defect onderverdeeld worden in verschillende categorieën.

Type 1: Mild tekort aan vWF

Dit is de meest voorkomende vorm. Er is sprake van een mild tekort aan vWF, echter functioneert vWF meestal wel.

Type 2: Defecte werking vWF

Er is sprake van een normaal of verlaagde hoeveelheid vWF, echter met verminderde vWF functie. Type 2 is onder te verdelen in subtypes:

- Type 2A: verlies grote multimeren, er is sprake van een mutatie op de plek van ADAMTS13
- Type 2B: verhoogde binding aan bloedplaatjes
- Type 2M: verminderde binding aan bloedplaatjes zonder verlies van hoge multimeren. Hierbij is er sprake van een foutje in het vWF op de plek van collageen
- Type 2N: verminderde binding aan factor VIII, lijkt op hemofilie A

Type 3: ernstig tekort of afwezigheid van vWF

Komt zeldzaam voor en is ernstig. Er is vaak ook een sterk verlaagd factor VIII met als risico dat gewrichtsbloedingen kunnen optreden

Voor het vaststellen van de ziekte van Von Willebrand dient er laboratorium onderzoek ingezet te worden. Er zijn zogenaamde “first level” vWF assays, oftewel de screeningstesten. De testen die hieronder vallen zijn:

1. von Willebrand Factor Antigeen (vWF:Ag)

Er zijn verschillende technieken om het antigeen te meten

- ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay).
Een ELISA is een immunologische test die gebruikt maakt van antilichamen die specifiek binden aan vWF en met detectie van een tweede antilichaam gekoppeld met enzym (peroxidase). Na toevoegen van substraat ontstaat er een kleur verandering en wordt de kleurintensiteit gemeten, de concentratie van het vWF in het plasma
- LIA (Latex Immunoassay)
De latex micropartikels zijn gecoat met antilichamen tegen humaan vWF, wanneer vWF in het plasma aanwezig is, agglutineren de latexdeeltjes. De mate van agglutinatie wordt gemeten via optische dichtheid (OD). De OD is recht evenredig aan de concentratie van het vWF:Ag in het plasma

Het vWF antigeen zal verlaagd zijn bij type 1 en 3 VWD en kan normaal zijn bij sommige vormen van type 2 VWD.

2. Von Willebrand activiteit assays (VWF: RCo)

Er zijn verschillende technieken om de functionele activiteit van vWF activiteit te meten

- vWF:RCo (Ristocetine Cofactor Assay): klassieke test
Meet de binding van vWF aan de GPIIb/IIIa receptor in aanwezigheid van ristocetine
- vWF:GPIIbM (Von Willebrand factor Glycoprotein Ib Mutant Activity, turbidimetrische assay)

Meet hoe goed de vWF in het plasma kan binden aan de GPIIb/IIIa receptor op bloedplaatjes. De test maakt gebruik van GPIIb/IIIa die vWF kan binden zonder ristocetine

- vWF:GPIIb/IIIa (Von Willebrand Glycoprotein IIb Recombinant Activity, turbidimetrische assay)

Meet hoe goed de vWF in het plasma kan binden aan recombinant GPIIb/IIIa.

De vWF activiteit is verlaagd bij type 2A, 2B, 2M (ratio vWF:act/vWF:Ag < 0.7) en is afwezig bij type 3 verder kan de vWF act normaal zijn bij type 1 (ratio vWF:act/vWF:Ag ratio ≥ 0.7) mits er geen sprake is van een functioneel defect.

Na het inzetten van de first level testen kan er aanleiding zijn om vervolg onderzoek in te zetten, de zgn. second level testen. De testen die hieronder vallen zijn:

- vWF Multimeren

De technieken die gebruikt worden zijn gebaseerd op gel-elektroforese en/of immunoblotting

De VWD en multimeren patronen worden onderverdeeld in subtypen:

- Type 1: alle multimeren zijn aanwezig
- Type 2A: grote en intermediaire multimeren zijn afwezig
- Type 2B: grote multimeren afwezig
- Type 2M: alle multimeren zijn aanwezig
- Type 2N: alle multimeren zijn aanwezig
- Type 3: geen multimeren aanwezig

- vWF Collageen binding assay

De meest gebruikte techniek is een ELISA gebaseerde Collageen Binding Assay (CBA).

De vWF bindt aan het A3 of A1 domein en is gevoelig voor de afwezigheid van hoog moleculair gewicht multimeren. De vWF:CB/vWF:Ag ratio wordt bij de interpretatie van de uitslagen gebruikt. Bij een ratio <0.7 spreekt men van een functioneel defect (type 2A, 2B, 2M) en bij een ratio van ≥0.7 is er sprake van een normale collageenbinding (type 1, gezonde mensen).

- RIPA

De Ristocetine-Induced Platelet Aggregation (RIPA) test is een gespecialiseerde laboratoriumtest die wordt gebruikt om subtypes van de ziekte van von Willebrand (VWD) te onderscheiden, vooral type 2B en pseudo-VWD (plaatjes-type).

- vWF: FVIII binding

Bij type 2N VWD is er een kwalitatief defect in vWF waardoor het FVIII niet goed kan binden. Dit leidt tot verlaagde FVIII-niveaus, ondanks normale vWF-antigeenwaarden, en kan klinisch lijken op milde hemofilie A.

De vWF:FVIII binding wordt bepaald m.b.v. een ELISA. Een verminderde of geen binding is indicatief voor een type 2N VWD.

Afhankelijk van het type VWD, de ernst van de bloedingsneiging en de klinische situatie zijn er verschillende medicaties en behandelmethodes beschikbaar.

- Desmopressine (DDAVP/Octostim) is een medicijn dat de afgifte van endogeen vWF en FVIII uit endotheelcellen stimuleert en wordt gegeven bij Type 1 VWD en sommige type 2A, 2M en 2N VWD. Een contra indicatie geldt bij type 2B en type 3 VWD vanwege respectievelijk risico op trombocytopenie en geen effect.

- vWF/FVIII-concentraten worden toegediend bij type 3 VWD, ernstige type 1 of 2 met onvoldoende DDAVP-respons, of bij contra-indicatie voor DDAVP.
- Tranexaminezuur / cyklokapron, valt onder de antifibrinolytica en remt de afbraak van fibrine. Het medicijn wordt toegediend bij slijmvliesbloedingen, tandheelkundige ingrepen en menorrhagie

De behandeling van de VWD bestaat uit twee methodes: profylactisch en on-demand.

De keuze tussen deze behandelmethoden hangt af van het type VWD, de ernst en frequentie van bloedingen en de patiënt. De profylactische behandeling bestaat uit het regelmatig toedienen van vWF concentraat en wordt vaak toegepast bij type 3 VWD en ernstige type 1 of 2 VWD met frequente bloedingen. Bij de on-demand behandeling is er sprake van actieve bloedingen of voorafgaand aan ingrepen.

Omdat de behandeling van VWD patiënten complex is, worden deze patiënten behandeld in gespecialiseerde hemofiliebehandelcentra. Deze centra bieden multidisciplinaire zorg en zijn verantwoordelijk voor zowel de diagnostiek als behandeling.

Kwaliteit en ADAMTS-13

Door: Onze vaste spreker, Piet Meijer van de ECAT Foundation

De presentatie start met een algemene inleiding over de ADAMTS-13 en het mechanisme hierachter. Hierna wordt de tussen lab variatie besproken van de verschillende ADAMTS13 assays en wordt gekeken naar performance van longitudinale EQA (de long term evaluatie) van de verschillende technieken /assays.

Algemene inleiding:

De ADAMTS13 is een metalloproteïnase die ultra grote multimeren vWF knipt. Bij een ernstig tekort (<10% activiteit) ontstaan micro vasculaire trombi, wat leidt tot Trombotische Trombocytopenische Purpura (TTP) een levensbedreigende vorm van trombotische microangiopathie (TMA).

Er kan sprake zijn van congenitale TTP (cTTP) en Immun-gerelateerde TTP (iTTP). cTTP wordt veroorzaakt door erfelijke mutaties in het ADAMTS13 gen en kan chronisch, recidiverend zijn. iTTP wordt veroorzaakt door auto-antilichamen tegen ADAMTS13 en komt voor in acute fase en is potentieel reciverend. In beide gevallen is de ADAMTS13 activiteit <10%, echter bij iTTP zijn er positieve anti-ADAMTS13 IgG antilichamen aantoonbaar. Bij de behandeling van cTTP is het doel om het ontbrekende enzym ADAMTS13 te vervangen. Dit kan door middel van plasma-infusies en toedienen van recombinant ADAMTS13. De behandeling van iTTP richt zich op het verwijderen van autoantilichamen en herstel van ADAMTS13 activiteit met als behandeling plasmaferese, corticosteroïden, rituximab en caplacizumab (vWF-GPIb remmer).

In het laboratorium worden verschillende technieken en assays gebruikt om ADAMTS13 te bepalen.

- ADAMTS13- activiteit
Met deze techniek wordt de enzymatische activiteit van de ADAMTS13 in plasma gemeten. Dit kan m.b.v. een FRET-gebaseerde assay (Fluor Resonance Energy Transfer) of chemiluminiscentie
- ADAMTS13 inhibitor assay (functioneel)

Detectie van neutraliserende autoantilichamen bij immuun-gemedieerde TTP. De hiervoor gebruikte techniek is gebaseerd op de bethesda-assay (mengen van patiënten plasma met normaal plasma)

- ADAMTS13 autoantilichaam ELISA (niet functioneel: Technozym ADAMTS13 inhibitor ELISA van Technoclone)

Detectie van IgG antistoffen m.b.v. ELISA techniek

- ADAMTS13 antigeenbepaling

Metten van de hoeveelheid ADAMTS13 eiwit in plasma m.b.v. ELISA

De diagnose wordt bepaald m.b.v. een scoremodel en wordt in combinatie met de ADAMTS uitslagen vastgesteld. Indien de ADAMTS13 <10% is, is een TTP waarschijnlijk. Bij een TTP>10% kan er sprake zijn van een andere oorzaak zoals een TMA achtig beeld. iTTP wordt bevestigd met een positieve ADAMTS13 remmer test en in het geval van een combinatie van een negatieve remmertest en genetische test, kan wijzen op een cTTP.

De EQA performance van de beschikbare assays (FRET, CLIA en EIA) is in kaart gebracht.

De tussen lab variatie 2023-2024 laat zien dat er in de FRET methode tussen de labs gebruikmakend van de Ceveron ($\pm 13\%$) en de manuele methode ($\pm 35\%$) meer variatie is.

Om de performance van een assay op langere termijn te monitoren, kan de analytische variatie coëfficiënt (LCVa) en het Analytical Critical Difference (ACD), het verschil tussen meting 1 en 2 van één patiënt, worden berekend m.b.v. het long-term evaluatie model. Er zijn 8 punten nodig voor de berekening.

Er worden twee voorbeelden over een periode van 2 jaar gepresenteerd voor de FRET, EIA, LIA en CLIA assay m.b.v. een sample met een waarde van gemiddeld 15-20%. Voor de Acustar is n=5 waardoor de berekening (nog) niet mogelijk is. De Ceveron lijkt wat lagere CV's te hebben en binnen het geautomatiseerde systeem lijkt er wat meer variatie tussen de deelnemers. Een voorbeeld van mogelijke oorzaak kan zijn dat er een verschil is tussen de verschillende batches, ook de pre-analyse kan een rol spelen.

Intra-assay CV%	Expanded uncertainty (IU/dL)	Greyzone (IU/dL)
1.0	0.2	9.8 – 10.2
2.5	0.5	9.5 – 10.5
5.0	1.0	9 - 11

Omdat een uitslag van ADAMTS13 <10% klinische consequenties heeft voor de patiënt is het van belang dat de gemeten waarde een zo klein mogelijke meetonzekerheid heeft, zodat er geen over-of onder behandeling van de patiënt plaatsvindt. Een belangrijke vraag is daar in de toekomst mee om wordt gegaan.

ADAMTS-13

Door Gerard Jansen Erasmus MC Rotterdam

De presentatie start met een korte inleiding en achtergrond info mbt de ziekte van von Willebrand (vWD), waarbij focus ligt op functie vWF, symptomen en behandeling van de ziekte van von Willebrand. Aansluitend wordt een casus gepresenteerd m.b.t. vWD. Deze casus gaat over een vrouwelijke patiënt met vWD type 1. Deze casus beschrijft haar ziekte gedurende meerdere levensfasen. Op 26 jarige leeftijd krijgt zij een nabloeding na tonsillectomie, DDAVP is de standaardbehandeling. Echter krijgt de patiënte last van bloeddruk daling, misselijkheid en hoofdpijn. DDAVP is hierdoor gecontra-indiceerd, en patiënt krijgt een indicatie voor plasma FVIII/VWF/recombinant vWF concentraat.

Op 30 jarige leeftijd was er een zwangerschapswens. Risico voor deze patiënte zijn forse fluxus bij bevalling en 50% kans op een kind met vWD. VwF stijgt tijdens de zwangerschap. Als von Willebrand factor (vWF) goed stijgt in moeder is dit meestal ook bij het kind het geval. VWF en Factor VIII (FVIII) dienen > 80% te zijn bij 30 weken. Geen maatregelen voor de moeder, behoudens tranexaminezuur. Het kind wordt vanaf 6 maanden gecontroleerd op vWD.

Bij controle op 70 jarige leeftijd zijn de factor VIII en vWF inmiddels gestegen naar 70%. Uitgelegd wordt dat vWF stijgt met de leeftijd. Ondanks normalisatie blijft kans op bloeding bij ingrepen. Diagnose vWD type 1 blijft bestaan en patiënt blijft bij ingrepen behandeld worden met vWF producten. Wel alert blijven dat spiegels niet te hoog doorstijgen met risico op trombose.

Het tweede deel van de presentatie gaat over de ziekte TTP, en betreft 3 verschillende casussen.

Casus1: Vrouwelijke patiënt 67 jaar met duidelijk neurologische symptomen (Recidiverende TIA's). Daarnaast last van epistaxis, melaena en spontane bloedingen en ecchymose. Lab laat anemie, trombocytopenie en nierinsufficiëntie zien. Deze symptomen wijzen op Trombotische Trombopenische Purpura (TTP). Aansluitend volgt een korte verdieping over TTP waarin de klinische symptomen, oorzaken, (lab) diagnostiek en behandeling van TTP worden uitgelegd. De patiënt was positief voor antistoffen tegen ADAMTS13. Had een complete respons na 7X plasmaferese, in 14 dagen prednison afbouwen, waarna ADAMTS13 normaliseert. TTP is zeldzaam maar potentieel levensbedreigend. Belangrijk is dat snel gestart wordt met plasmaferese. Daarnaast steroïden, caplacizumab en eventueel rituximab.

Casus2: Beschrijft een casus van HUS/TTP bij sepsis en gastro-enteritis. TTP wordt uitgesloten, patiënt verslechterd en komt op IC. Bloedkweek blijft positief voor Streptococcus Angius. Daarnaast heeft de patiënt een vitamine B12 foliumzuur deficiëntie. Vitamine B12 deficiëntie kan een pseudo TTP geven (incidentie: 2.5%). Na behandeling van de infectie en vitamine deficiënties, knapte de patiënt weer op.

Casus 3: Betreft een vrouw met meerde malen TTP (4X) in de voorgeschiedenis. In 2024 5de episode TTP. Voorstel was voor splenectomie. Dit levert echter geen response op. Besloten wordt daratumumab te geven. Dit anti CD38 schakelt de plasmavellen uit die antistoffen produceren. Bij deze patiënte levert dit een complete remissie op.

Interactieve Sessie:

Validatie vWF-FVIIIb Elisa Asserachrom, Stago, Naam Sallah Bekkar EMC, Rotterdam:

Er is er door een stagiaire een vergelijking gedaan tussen de ELISA van de bepaling van FVIII bindingsactiviteit aan VWF en de Asserachrom kit van Stago. Momenteel wordt in het EMC De Normandy bepaling nog gedaan door 2 parallele ELISA's in te zetten maar er zijn problemen met de kwaliteit van het benodigde recombinant Factor VIII waardoor de kleuring te lang duurt en de test niet meer binnen een werkdag af kan zijn. Na een korte introductie over het werkingsprincipe tussen de 2 methodes werd de sampleselectie toegelicht:

1. Monsters van patiënten met type 2N VWF met een r854q mutatie.
2. Andere vWF monsters
3. Controleplasma's

Voordat er iets over de resultaten gezegd kon worden moest de r^2 van de ijklijn >0.99 zijn. De conclusie was dat beide methodes vergelijkbare resultaten geven.

Het voordeel van de Asserachrom kit is dat de bepaling snel en makkelijk uitvoerbaar is maar een nadeel is de hoge prijs van deze kit. Er hoeft echter niet een hele plaat gebruikt te worden, er kan gewerkt worden met 1/3 plaat. Er zijn 3 laboratoria die de FVIII binding assay aanbieden, vanuit deze 3 is er wel behoefte aan een EQC en dit gaat opgepakt worden door de ECAT.

Casus LPL deficiëntie, Naam ????? Radboud UMC Nijmegen:

Het betrof een 40-jarig vrouw met hematomen, ernstig menstrueel bloedverlies en een lpl deficiëntie. Het plasma had de kleur van koffiemelk en de patiënte had extreem hoge triglyceriden. Hierdoor was er geen stoltest mogelijk, behalve een PFA welke verlengd was. De FXIII was 127% en de VWFRFCF was 49%, Ag 45% en CBA 42%.

De APTT is uiteindelijk mechanisch bepaald en deze was 38 sec, de Factor VIII was laag (One Stage 9% en Chromogeen 5%). De vWF-multimeren moesten in kaart gebracht worden, echter was dit uitdagend door het koffiemelk plasma en de standaard 1:6 verdunning was niet te beoordelen. Er werden verdere verdunningen ingezet, waarbij bij een 1:8 verdunning wat bandjes zichtbaar werden, maar dit beeld was niet beter naarmate er meer verdund werd. Het plasma was vervolgens verder afgedraaid bij 15000rpm voor 15minuten om zoveel mogelijk triglyceriden kwijt te raken.

De multimeren werden herhaald en deze waren nu goed te bepalen. De conclusie was dat de allerhoogste multimeren relatief verminderd aanwezig waren, echter geen typische vWD 2a of vWD 2b beeld. De vWF waarden zijn weer gemeten en deze waren nu 1.5 tot 2x zo laag. Het advies vanuit de zaal was om de VWF antigeen m.b.v. een elisa te meten, echter was er nog weinig materiaal en vanwege sociaal economische redenen wil mevrouw zich niet nog een keer laten prikken. Het experimentele vasculaire lab van het Amsterdam UMC heeft aangeboden met het weinige spijtmateriaal alsnog een VWF-antigeen m.b.v. een elisa in te zetten.

Proteïne S deficiëntie bij Purpura Fulminans, Rudi de Jong, Certe zkh Leeuwarden:

Na een korte introductie en uitleg betreffende de Proteïne S antigeen deficiëntie en de gevolgen daarvan werd er verteld over de casus. Het betrof een man van 40 welke voor trombofilie onderzoek kwam in het kader van een trombosebeen en verdenking van purpura fulminans. Van het trombofiliepakket was er alleen een Proteïne S van 5 % gevonden als afwijking. Rest van het onderzoek was normaal. Er is vervolgens een mengproef gedaan voor de proteïne S deficiëntie en dit leek erg suggestief voor een remmer. Uit literatuur blijkt dat antistoffen tegen Proteïne S kunnen ontstaan na een infectie van bijvoorbeeld humaan herpes virus 6. Idiopathische PF is een

postinfectieuze vorm veroorzaakt door antistoffen tegen PS/C. Het is een zeldzame vorm waarbij meer dan de helft antistoffen heeft tegen Prot.S. Het komt ook bij jonge kinderen voor 7 dagen na een infectie, echter dan vaak geen verlaging van Prot.S, geen antistoffen en geen trombose. De oorzaak is onbekend, maar waterpokken en de zesde ziekte komen veel voor. Vraag uit de zaal is of de AS vanzelf zijn weggegaan, dit was het geval. Mogelijk heeft de patiënt prednisolon gekregen. Bovenstaande is in het VUMC ook wel eens gezien bij hele jonge kinderen na een waterpokken infectie.

GLIA, Groot consortium Amsterdam, Caroline Klopper, Amsterdam UMC:

De laboratoria van vier Amsterdamse zorginstellingen (Amsterdam UMC, OLVG Lab, GGD Amsterdam en Sanquin Diagnostiek) zijn onder de naam Glia Diagnostiek samen gaan werken om in de regio Groot-Amsterdam grootschalige én complexe laboratoriumdiagnostiek aan te bieden via één digitaal loket.

Waar komt de naam GLIA vandaan?

In de hersenen zijn naast zenuwcellen ook andere cellen, gliacellen. De gliacellen bestaan uit verschillende typen met elk eigen bijdrage aan het geheel. Glia Diagnostiek heeft vergelijkbare kenmerken in gezondheidszorg in regio Groot-Amsterdam:

- Verzorgen toegang tot diagnostiek vanuit netwerk van expertlabs en via één geschakeld digitaal platform.
- 'Eén-loket-gedachte' : Optimale integratie van diagnostiek en het beste advies vanuit hun eigen specifieke bijdrage aan het geheel.
- Uiteindelijk: Versteving van de zorg, het efficiënter inrichten van de diagnostiek en ook het voeden van de wetenschap om te komen tot nog betere zorg.

Na verschillende opstartfasen en van een kleine naar steeds grotere monsterstroom vanuit Sanquin worden nu in het hemostase lab van het Amsterdam UMC vrijwel alle diagnostische hemostasebepalingen uitgevoerd. Vanaf begin januari 2025 is ook het trombocyten aggregatie onderzoek van OLVG overgenomen.

Gevolgen voor het hemostase lab Amsterdam UMC:

- Uitbreiding expertise bij analisten hemostase lab (aparte casussen, zoals bv FV-remmer, FXI/FXII deficiëntie door LAC, meer afwijkingen in aggregaties (SPD) enz.
- Glia casuïstiek overleg 1x/maand met 2 onderzoekers van Sanquin, KC's en HA AUMC en KC's OLVG om de stollingsexpertise te onderhouden.
- Hogere productie stollingsbepalingen, meer kosten reagentia en analisten én meer inkomsten(voor het aannemen van extra analisten (3x).
- Meer administratieve werkzaamheden, meer email én telefonisch contact met zowel Sanquin als andere aanvragende instellingen.
- Actie o.a. bij nabepalingen of onbruikbaar materiaal (gestold)
- Meer bloedplaatjes (trombocyten) functie testen; op afspraak, waarvan het hemostaselab zelf de speciale bloedafname verzorgd. min 2x/week, max 4x/week (Vóór GLIA gemiddeld 1x/week). Hierdoor hogere werkdruk

Evaluatie tot nu toe wat betreft GLIA: Goede resultaten, goede samenwerking en de eerste reacties van klanten zijn goed (tevreden, ook over doorlooptijd). Er zal een continue verbetering en verfijning zijn van monsterstroom, communicatie aanvragers, bijsturing waar mogelijk en er volgen wrsch meer lab's in de nabije toekomst.

FV remmer, Caroline Klopper, Amsterdam UMC:

Casus van een man met een geïsoleerde PT verlenging, waarbij na een PT mengproef alle PT factoren zijn bepaald: FII, FVII en FX hadden normale waarden en de FV < 5 %. Er is m.b.v. FV deficiënt plasma

en poolplasma een BE test ingezet, waarbij de verdunningen slechts 15 min bij 37 °C in een waterbad hebben gestaan. Direct daarna is de FV gemeten. Er kwam uiteindelijk een FV remmer uit van ± 15 BE. Deze test is niet gevalideerd in het Amsterdam UMC en de uitslag is ook niet doorgegeven in BE. Er is alleen een indicatie doorgegeven dat er een remmer in het plasma zit tegen FV. Er zijn wel academische ziekenhuis laboratoria in de zaal aanwezig die de FV remmer bepalen, maar niet voor externe aanvragers.

Casus Mastocytose en (anti)stolling, Jeroen van Dijk, Jeroen Bosch zkh, Den Bosch:

Als laatste is er een interessante casus besproken welke in het Jeroen Bosch ziekenhuis heeft gespeeld. Er kwam een Amerikaanse man van 49 met anafylactische shock om 18h op de SEH. Na een volledige lab afname was alleen de APTT >200 en de PT 33sec. het vermoeden was dat er heparine contaminatie was, er volgde een nieuwe afname en de APTT was weer >200.

Om 22.30 was er een nieuwe afname met dezelfde uitslagen, de PT was echter gedaald naar 24, patiënt ging naar de IC. In de nacht nog een afname en weer vergelijkbare resultaten, de volgende ochtend is er een trombinetijd gemeten, deze was 62 sec. Patiënt kreeg geen heparine. Vanwege de shock en het feit dat patiënt hier op vakantie is, was er geen geschiedenis bekend. Het plasma was ingevroren en de factoren werden gemeten, alles was afwijkend.

Toen de patiënt weer bij was werd er bekend dat deze een NSAID allergie heeft en tevens een mastocytose. De patiënt had toch NSAID gekregen. Door de shock zijn de mestcellen heparine gaan produceren. Het beeld wat deze patiënt uiteindelijk had, kan passen bij een heparine like anticoagulans tgv anafylaxie en mastocytose.

Inleiding Thema 2026:Trombocyten

Door: Elise Huisman, Erasmus MC Rotterdam

Trombocyten kunnen worden beschouwd als de vreemde eend in de bijt op het gebied van bloedstolling. Anders dan andere stoffactoren, zoals von Willebrand Factor en Factor VIII, zijn trombocyten namelijk geen eiwitten maar kleine cellen zonder celkern.

De vorming van trombocyten gebeurt vanuit stamcellen. In het beenmerg worden vanuit deze stamcellen megakaryocyten gevormd, welke uiteindelijk uitrijpen tot trombocyten. Wanneer de trombocyten uitgerijpt zijn verplaatsen zij zich in grote getalen naar de bloedbaan. De trombocyten, dan nog in inactieve staat verkerend, scannen dan als het ware continu de vaatwand af op zoek naar kleine beschadigingen. Wanneer een trombocyt vervolgens een beschadiging opmerkt zal deze aan de vaatwand binden om de beschadiging te herstellen, een proces dat we vasculaire integriteit noemen. Bij een sterke daling van het aantal trombocyten in het bloed komt dan ook niet alleen de complexere bloedstolling in gevaar maar ook de vasculaire integriteit, waardoor de bloedingsneiging toeneemt.

Trombocyten activeren onder invloed van collageen. De activatie wordt versterkt doordat een vormverandering plaatsvindt op het oppervlak van de trombocyt, waardoor andere trombocyten activeren en aan elkaar vasthaken. Zo kan een wond snel afgedicht worden. Bij de activatie van trombocyten komen α - en δ -granula vrij. Deze granules zorgen voor de verdere activatie van de stollingscascade middels stoffactoren, zoals Von Willebrandfactor en factor VIII. Hierdoor versterkt het primair gevormde stolsel en worden er fibrinedraden gevormd.

Wanneer de functie van trombocyten verstoord is ontstaan er problemen met de primaire stolling. We spreken dan van een trombopathie. Veelvoorkomende symptomen hiervan zijn blauwe plekken, bloedneuzen, slijmvliesbloedingen en nabloedingen na een operatie. Deze symptomen zijn gelijk aan

de symptomen passend bij de ziekte van von Willebrand, waardoor laboratoriumbepalingen nodig zijn voor het stellen van een diagnose. Wanneer er wel goed werkende trombocyten in het bloed aanwezig zijn, maar deze niet in voldoende mate zijn om voor een goede stollingsreactie te zorgen, dan spreken we van een trombopenie.

Vanuit het beenmerg worden continu nieuwe bloedcellen gevormd, en dus ook trombocyten. Trombocyten blijven gewoonlijk 8 tot 10 dagen in de bloedbaan aanwezig. Een trombocytentekort (trombopenie) is hierdoor dan ook niet gebruikelijk. Toch kan dit voorkomen, bijvoorbeeld wanneer de aanmaak van trombocyten verstoord is of in het geval van sepsis. Naast de rol in de bloedstolling zijn trombocyten namelijk ook betrokken in het afweerproces tegen bepaalde bacteriën. Bij sepsis wordt daarom vaak een sterke daling van het aantal trombocyten waargenomen, wat kan leiden tot een verhoogde bloedingsneiging.

Trombopathiën en trombopeniën kunnen beide ontstaan vanuit een gendefect. Wanneer dit gendefect al aanwezig is in de stamcellen, kunnen deze ook van invloed zijn op andere lichaamscellen. Hierdoor worden afwijkingen aan de trombocyten vaak samen gezien met bepaalde syndromen zoals het syndroom van Noonan of Hermansky-Pudlak (albinisme).

Wanneer het gendefect, verantwoordelijk voor een trombopenie, ook leidt tot een verandering in de transcriptie van bepaalde genen kan dit hele andere gevolgen met zich meebrengen. Celdeling kan hierdoor verstoord raken, waardoor bepaalde trombopeniën gepaard gaan met een verhoogde kans tot het ontwikkelen van leukemie.

Al jarenlang wordt Light Transmission Aggregometry (LTA) beschouwd als de gouden standaard als het gaat om trombopathieonderzoek. Nadelen van deze analysemethode zijn echter dat er veel vers bloed nodig is om de bepaling te kunnen uitvoeren, wat de test ongeschikt maakt voor jonge kinderen en dat enkel een eenduidig beeld wordt gezien voor de Glanzmann en Bernard Soulier ziektebeelden. Hierdoor worden anderen afwijkingen opgemerkt, maar kan hier geen directe diagnose aan worden gekoppeld.

Naast de LTA kan middels flowcytometrie de trombocytenfunctie worden geanalyseerd. Hierbij wordt gekeken naar glycoproteïnen. Kenmerkend voor de ziekte van Glanzmann is bijvoorbeeld een afwijkend glycoproteïne IIb/IIIa, waardoor geen goede fibrinogeenbinding kan plaatsvinden.

Ook door middel van het analyseren van de genetica van een patiënt kunnen bepaalde afwijkingen aan de trombocyten worden geconstateerd. Zo kan bijvoorbeeld een trombopenie veroorzaakt door een mutatie op het WAS-gen van het X-chromosoom worden vastgesteld. Een mutatie aan het TUB-1-gen veroorzaakt een milde trombopenie gecombineerd met een verhoogde MPV. Mutaties aan het TUB-1-gen veroorzaken vaak een milde bloedingsneiging en kunnen door middel van genetische tests worden aangetoond.

Genetisch testen kan door het volledige exoom te analyseren. Hierbij bestaat de kans dat allerlei nevenbevindingen worden gedaan, die wellicht een enorme impact kunnen hebben op het leven van de patiënt. Door gebruik te maken van een oriënterend panel waarbij er gericht gekeken wordt naar een aantal specifieke genen bepaalde genen gerelateerd aan de trombocytenfunctie wordt de kans op nevenbevindingen geminimaliseerd.

In de toekomst kan massaspectrometrie een verrijking bieden op het gebied van diagnostische tests voor trombopeniën en -pathiën.

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 Themadag!

De volgende themadag is 19 maart 2026 in het UMCG in Groningen met als thema:

Trombocyten