

Themadag NVTH Werkgroep Hemostase Diagnostiek 24 Maart 2011

De jaarlijkse Themadag vond dit jaar plaats in het AMC te Amsterdam en had als thema 'Trombocyten'. Er waren 33 deelnemers afkomstig van 15 instellingen.

Als gastsprekers waren aanwezig Prof. Dr. Flip de Groot (UMCU), Dr. Thomas Bergmeijer (St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein) en Dr. Bert Verbruggen (ECAT).

Als inleiding op het onderwerp voor de volgende themadag (15 Maart 2012, Erasmus MC Rotterdam) waarin vWF centraal zal staan, heeft Dr. Pieter Willem Kamphuisen (AMC) als gastspreker een presentatie gegeven.

9.30-10.00 Ontvangst met koffie.

10.00-10.15 Welkom en mededelingen door de voorzitter (Paul Verhezen).

- Paul Verhezen heeft het voorzitterschap van Petra ter Hark overgenomen. Petra is, iom de NVTH, nog wel verbonden aan de stuurgroep met een adviserende rol.
- Bas van Haren neemt nu deel aan de stuurgroep vanuit UMC St. Radboud.
- Er is een link geplaatst op de NVTH website (www.nvth.nl) naar de WHD (Werkgroep Hemostase Diagnostiek) waar het programma en verslag teruggelezen kunnen worden. Op deze website staat tevens staat het e-mail adres (WHD@mumc.nl) waarop vragen gesteld kunnen worden die weer beantwoord zullen worden vanuit de stuurgroep.
- Aanwezigen dienen lid te zijn van de NVTH aangezien wij een subgroep van de NVTH zijn.
- Volgende themadag is op 15 maart 2012 in het Erasmus MC te Rotterdam met als thema Von Willebrand Diagnostiek.

10.15-11.00 *State of the art: Diagnostiek van bloedplaatjes functie (Prof. Dr. Ph. de Groot UMCU te Utrecht)*

Interessant en uitgebreid overzicht waarin in eerste instantie duidelijk werd uitgelegd wát een bloedplaatje is en wat zijn functie is. De werking van een bloedplaatje is ingewikkeld met zijn vele receptoren, activatoren en remmers waarbij calcium steeds een cruciale rol speelt. De hemostatische balans bestaat uit bloeding en trombose dus stolling, en ook de bloedplaatjes, moeten in balans zijn. De variabiliteit in het meten van de functie (activiteit) van bloedplaatjes is echter enorm. Echt goede testen zijn er niet, wel enige alternatieven zoals plaatjes aantal, bloedingstijd, PFA, TEG, flowcytometrie, aggregometrie.

Een aantal labtesten is verder uitgebreid aan bod gekomen zoals:

- Aantal bloedplaatjes verlaagd → petechieën.
- Grootte van de bloedplaatjes (MPV) verhoogd → bv Bernard Soulier.
- Bloedingstijd → dit zóu een 'ideale' test kunnen zijn echter geen enkele voorspellende waarde voor bleedingsrisico na OK.
- VerifyNow → speciaal ontwikkeld voor anti plaatjesfunctie therapie (Plavix, Aspirine, Abciximab).
- Platelet Works → weinig data mbt relatie kliniek, geen relatie met aggregatie.
- PFA → goede correlatie met vWF levels maar beperkte voorspellende waarde bloedingen en plaatjes functie defecten.
- CPA (Impact Cone and Platelet Analyser) → met name voor research, weinig data mbt kliniek.
- Sonoclot → lijkt op de TEG, meet de kwaliteit van stolsels in volbloed. Betekenis mbt de kliniek nooit bekeken.
- TEG → meet kwaliteit stolsels volbloed, relatief ongevoelig voor plaatjesfunctie.
- Aggregatie Lichttransmissie → is de gouden standaard omdat klassieke bleedingsneigingen hiermee goed te onderscheiden zijn. Bewerkelijk, duur en niet gestandaardiseerd mbt beoordeling.

- flowcytometrie → meet cellulaire activatiemarkers na activatie. Gevoelig voor artefacten, dus lastig. Wél geschikt om een diagnose, bv Bernard Soulier, te bevestigen.
- Soluble Release Markers → eiwitten in plasma meten mbv ELISA techniek die oorspronkelijk alléén in plaatjes zitten, bv Beta TG. Helaas geeft een bloedafname ook al geactiveerde plaatjes.
- Tromboxaanproductie meten in plasma/urine → complexe ELISA, lijkt goed te correleren met in vivo plaatjes activatie. Nadeel zijn de vele storende stoffen in urine, dus eerst dient er gezuiverd te worden.

Kortom, er is geen algemene assay beschikbaar die de vragen mbt de plaatjes functie beantwoordt. Nieuwe ontwikkelingen zijn dan toch wel richting de Flowcytometrie, Soluble Plasma markers en Realtime Perfusion (kijken naar flow-stroom van het bloed en hoe hechten plaatjes aan het oppervlak).

Het blijkt dat bloedplaatjes ook een andere functie hebben op met name het gebied van afweer zoals blijkt bij een malaria infectie. Het aantal bloedplaatjes daalt tot wel 50% op het moment dat de parasiet de lever verlaat maar nog niet aantoonbaar is in de rode bloedcellen.

Concluderend kan gezegd worden dat er geen algemene assay is waarin alle aspecten van een plaatjesfunctie te meten zijn. De huidige assays richten zich op specifieke functies.

11.00-11.15 Pauze

11.15-12.00 *Trombocytenreactiviteit onder anti-plaatjes therapie (Dr. T. Bergmeijer, arts onderzoeker Cardiologie, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein)*
De vraag is, moeten we routinematig het effect van antistollingstherapie (Plavix/ Clopidogrel) meten?

De reden dat we plaatjesfunctie willen testen is dat iedereen heel anders reageert op Plavix. De richtlijn zoals die bestaat 'One fits all' werkt niet. Maar wat moeten we dan meten, response? resistentie? Welke test moet je gebruiken? Hiertoe is de POPular Studie opgezet. Hierin zijn meerdere testen naast elkaar gezet waaronder:

- LTA (Light Transmissiom Aggregometry)
- VerifyNow
- PlateletWorks
- PFA
- Impact-R

1070 patiënten zijn met alle testen bepaald en na een jaar is in deze populatie gekeken naar overlijden, myocard infarct, stent trombose en stroke. Afhankelijk waar je naar gaat kijken vind je de geschiktheid van je apparaat. De plaatjesreactiviteit geeft een voorspellende waarde high risk/ low risk. Het deel van de populatie dat niet goed reageert krijgt een ander (duurder) medicijn (Prasugrel), meer bijwerkingen/ bloedingen dus niet voor iedereen geschikt.

Op basis van deze POPularstudie is een risk score systeem ontwikkeld dat rekening houdt met het resultaat van de VerifyNow, een klinische risico score en de CYP2C19 genetics. Uit dit systeem vloeit een risicoscore op een trombotisch event voort waarbij een laag risico pleit voor Clopidogrel en een hoog risico voor Prasugrel.

Belangrijk is wel dat er die plaatjesfunctietest wordt uitgevoerd die gevalideerd is in relatie met de kliniek! (ROC validated test).

12.00-12.30 *Questionnaire Trombocyten (Erik Jan van den Dool, AMC Amsterdam).*

12.30-13.30 Lunch

13.30-14.10 *Questionnaire Trombocyten (Erik Jan van den Dool, AMC Amsterdam).*
De besproken resultaten werden ter discussie gesteld.

In de WHD worden de resultaten nog nader besproken. De antwoorden op met name de vragen hoe er pre-analytisch wordt gewerkt verdient nog de aandacht. Er moet iets mee gebeuren, er zijn nu zoveel variabelen.

14.10-14.55 *Results of the workshop on Platelet Function Testing (Dr. H. Verbruggen, ECAT).*

Op dit moment worden plaatjesfunctie testen met name uitgevoerd op een aggregometer mbv licht transmissie. Er zijn echter nieuwe apparaten mbt een volbloedmeting die ook wat zeggen over de plaatjes functie, te weten:

- Chronolog (impedantie)
- Multiplate (impedantie)
- PFA
- VerifyNow

De vier apparaten zijn getest in de ECAT workshop November 2010, als volgt:

De 20 deelnemers zijn verdeeld over 5 groepen. Acht patiënten zijn uitgenodigd en bij hen is bloed geprikt in het LUMC. Per groep kreeg men 4 á 5 patiëntenmonsters om uit te werken en uit deze uitslagen een conclusie te verbinden. De groepen hadden geen gegevens mbt plaatjes aantal, vWF enz.

Hierna zijn nogmaals kort de principes van de vier apparaten en de acht casussen besproken. De casussen betroffen:

- vWF 2A (2 patiënten)
- vWF 2B
- Glanzmann
- Aspirine (2 patiënten)
- Cangrelor
- Normaal

Concluderend:

- Chronolog/Multiplate → Gevoelig voor vWF 2A/2B (met name door ristocetine). Gevoelig voor Glanzmann. Aspirine wordt alleen gezien als de arachidonzuur uitgevoerd wordt.
- PFA → Gevoelig voor alle casussen, met name de vWF en Glanzmann. De aspirine wordt alleen teruggezien in de epinefrine.
- VerifyNow → Niet gevoelig voor vWF, wel voor Aspirine en Clopidogrel. Dat klopt ook want de VerifyNow is speciaal gemaakt voor de anti-plaatjes therapie.

14.55-15.30 *Vervolg Questionnaire Trombocyten (Erik Jan van den Dool, AMC Amsterdam).*

De besproken resultaten werden ter levendige discussie gesteld. Hieruit bleek dat er veel verschillende werkwijzes gebruikt worden, om evenveel verschillende redenen.

15.30-15.45 Pauze

15.45-16.30 *Hemofilie en M von Willebrand (Dr. T.P.W. Kamphuisen, Internist AMC Amsterdam)*

Mooi klinisch verhaal over Hemofilie en M von Willebrand qua ziektebeeld, labdiagnostiek en behandeling. Hemofilie A en B is X geslachtsgebonden en het voorkomen in Nederland bedraagt voor Hemofilie A circa 1:10000 personen (1600 patiënten) en voor Hemofilie B 1:30000 personen. vWDF komt veel vaker voor, mede omdat het een autosomaal dominante aandoening is. Indien men uitgaat van een ondergrens van 30-40% vWF zijn er in Nederland hiervan zo'n 16000 patiënten (1:1000). Uitgebreid werd de primaire hemostase en de rol van vWF besproken. De stoornissen in de primaire hemostase zijn ook aan bod geweest, zowel aangeboren (Glanzmann, Storage Pool disease, vWF) als verworven (ITP, medicijnen, uremie). Stoornissen in de secundaire hemostase bestaan uit aangeboren stoornissen (Hemofilie A/B en geïsoleerde stollingsdeficiënties) en verworven stoornissen (Vitamine K deficiëntie, leverinsufficiëntie, medicamenteus).

De kliniek voor Hemofilie bestaat uit secundaire hemostase stoornissen en uit zich met name met nabloedingen en hematurie.

Er is er een verdeling in de ernst:

< 1% = ernstig (spontane gewricht en spierbloedingen)

1-4% = matig ernstig

>4% = mild

De kliniek van vWD bestaat uit primaire hemostase stoornissen en uit zich in slijmvliesbloedingen, blauwe plekken en direct nabloeden bij zowel mannen als vrouwen.

Van vWD bestaan subtypes:

- Kwantitatief = type 1
- Kwalitatief = type 2A, 2B, 2M, 2N
- Afwezigheid van vWF = type 3

De labdiagnostiek voor Hemofilie A/B of vWD bestaat uit een screenend onderzoek van PFA (Bloedingstijd), plaatjes aantal, APTT en PT.

Indien sprake is van een primaire hemostase stoornis volgt nog trombocytenuitstrooming, vWF act/ ag en Factoren.

De behandeling van Hemofilie omvat:

- Substitutie van de ontbrekende factoren
- FVIII/FIX concentraat (plasma of recombinant)
- Afhankelijk van de situatie wordt er 'on demand' of profylactisch behandeld.

De behandeling van vWD omvat:

- Substitutie van de ontbrekende factor
- DDAVP, infuus of neusdruppels (verhoogt vWF 2 tot 4 keer)
- Hemate-P, stollingsconcentraat, bevat vWF

16.30-16.35 Paul blikt terug op een interessante dag mbt bloedplaatjes functie. Hij bedankt Erik Jan voor de goede organisatie. Verder wordt iedereen bedankt voor de komst, een goede terugreis en tot volgend jaar (15 Maart 2012 Erasmus MC Rotterdam).