

Verslag Themadag NVTH Werkgroep Hemostase Diagnostiek Nijmegen 22 maart 2018

Programma:

10.00-10.15: Opening van de themadag door de voorzitter Clint van Duren

De voorzitter heet iedereen van harte welkom.

De volgende mededelingen worden besproken:

De volgende themadag is op 21 maart 2019 in het Amphia ziekenhuis, Breda. Het thema is lupus anticoagulans.

Om deel te nemen aan deze dag moet per deelnemend laboratorium moet minimaal 1 persoon lid zijn van de NVTH.

10.15-11.15: State of the Art door dr. Britta Laros en dr. Waander van Heerde (beide Radboud UMC)

Thema: Ziekte van von Willebrand

Deze von Willebrand state of the art presentatie bestaat dit jaar uit 2 onderdelen. Als eerste zal dr. Britta Laros ingaan op de achtergronden, kliniek en laboratorium diagnostiek van de von Willebrandziekte. Aansluitend zal dr. Waander van Heerde verder ingaan op DNA diagnostiek en de von Willebrandziekte.

dr. Britta Laros: achtergronden, kliniek en laboratorium diagnostiek van de von Willebrandziekte

Als eerste wordt nader ingegaan op de structuur, synthese en functie van het von Willebrand eiwit. Vervolgens komt de Willebrand ziekte aanbod, waarbij de prevalentie, bloedingsneiging, de verschillende typen en bijbehorende lab diagnostiek worden besproken. In het bijzonder wordt ingegaan op het gebruik van Bleeding Assessment Tools (BAT). Nadelen hiervan zijn dat deze Leefijd afhankelijk zijn, niet erg specifiek zijn, geen informatie over frequentie van bloedingen geven en veel tijd kost. Voordelen zijn: bloedingsscores correleren met de ernst van VWD en Bloedingscore > 10 is voorspellend voor toekomstige behandeling. Uitgebreid wordt ingegaan dat de diagnostiek van de von Willebrand ziekte niet eenvoudig is. De hoeveelheid von Willebrand is afhankelijk van: Bloedgroep, leeftijd, ras, hormonale invloeden, zwangerschap, Medicatie (b.v. orale anticonceptie), infectie, stress, secretie en clearance.

Aansluitend wordt gesproken over de diverse behandelingen die beschikbaar zijn voor de von Willebrand ziekte. De DDAVP test (desmopressine test) wordt hierbij uitgebreid behandeld. Ook wordt gesproken over een nieuw recombinant von Willebrand concentraat. Daarnaast wordt de behandeling van menorrhagie (Hormonale behandeling, tranexaminezuur, desmopressine, VWF concentraat, endometrium ablatie, hysterectomie) en von Willebrand ziekte tijdens de zwangerschap (Genetic counseling, Kinderhematoloog, VWD 1: Bepaling VWF en FVIII in 3^e trimester: (> 50 IU/dL: geen maatregelen; < 50 IU/dL: stollingscorrectie in HBC), VWD 2 en 3: stollingscorrectie in HBC) besproken. Deze presentatie werd afgesloten met 2 casussen.

dr. Waander van Heerde: DNA diagnostiek von Willebrand disease

Het tweede deel van deze state of the art sessie ging over de rol van DNA diagnostiek in de von Willebrand ziekte.

Radboud Nijmegen is het nationaal referentiecentrum voor von willebrand genotypering, en begonnen werd met de presentatie van de resultaten van whole exome sequencing (WES) (voor vWF) van de afgelopen jaren. Totaal 371 patiënten gescreend, waarvan 52 bekende mutaties in 225 patiënten. 28 Variants of Unknown Significance (VUS) in 41 patiënten en 146 patiënten zonder mutaties in the VWF gen. 54 patiënten zijn drager van het D1472H polymorfisme dat een effect (verlaging heeft) op de von Willebrand ristocetine cofactor bepaling (VWF:Rco assay), terwijl de

patiënt geen bloedingsneiging heeft. De overige von Willebrand activiteits testen laten geen verlaging zien bij dit polymorfisme! Vervolgens werd ingegaan op de verschillende soorten mutaties per von Willebrand type. Genetypering (WES) kan gebruikt worden voor validatie van klinische fenotypen, validatie van laboratorium testen en confirmatie van patiënten diagnose. Als voorbeeld wordt een von Willebrand type 2N casus gepresenteerd.

Eindconclusie is dat WES een noodzakelijke techniek is waarbij in 63% confirmatie van VWD en in 82% confirmatie van classificatie plaats vindt. Nadelen zijn dat DNA diagnostiek naar von Willebrand type 1 lastig is, omdat een groot deel van type 1 veroorzaakt wordt door een verstoorde secretie van de von Willebrand factor. In de toekomst zal nader onderzoek gedaan worden naar genen die bij dit secretie proces zijn betrokken (andere genen dan het VWF gen). Verder blijft de vraag hoe de rol van een VUS bewezen kan worden.

11.15-11.30: Pauze

11.30-12.30: Externe kwaliteitscontrole resultaten von Willebrand diagnostiek (ECAT) door dr. Piet Meijer

De ECAT organisatie verzorgt al jaren rondzendingen voor von Willebrand diagnostiek waarbij per rondzending een samples opgestuurd wordt om de meest voorkomende von Willebrand assays op uit te voeren. Er is geen ultieme test om de von Willebrandziekte te classificeren. Geadviseerd wordt via een systematische benadering von Willebrand diagnostiek uit te voeren. Een mogelijkheid hiertoe is het artikel van Eikenboom en de Jong in Journal of thrombosis and Hemostasis dat de stapsgewijze diagnose van de von Willebrand ziekte beschrijft. Deze presentatie richt zich op de resultaten van de externe rondzendingen op basis van de eerste stappen van von Willebrand Diagnostiek, namelijk de von Willebrand antigeen (vWF Ag)- en activiteitbepaling (vWF Act) en de daaruit vloeiende ratio berekeningen.

Samengevat: in normaal plasma worden teveel afwijkingen gerapporteerd. De vWF Ag heeft een goede variatie van 5,7%. De functionele testen laten meer variatie zien: ristocetine cofactor assay: 19.5 % en vWF activiteit 8.8%. De Collagen Binding Assay (CBA) laat ook een behoorlijke variatie zien van 19.1%. Vervolgens werd meer aandacht besteed aan de ratio berekeningen die belangrijk zijn om type 1 en type 2 van elkaar te onderscheiden, en vaak gebruikt worden om vervolg onderzoek te indiceren. Het valt op dat verschillende laboratoria niet de juiste conclusie trekken aan de hand van de gevonden ratio's. Bij type 2 monsters wordt een te hoge ratio gevonden (wijst op type 1 i.p.v. 2) , bij ristocetine cofactor assay: 50% en bij CBA 18% is afwijkend voor de ratio in hetzelfde monster. Ook de activiteit bepalingen (zonder ristocetine) missen soms type 2 op basis van de ratio's.

ECAT heeft i.s.m. Australië en Engeland een extra rondzending georganiseerd een aantal jaar geleden waarbij plasma chemisch behandeld is om een deel van de multimeren af te splitsen. Op deze manier zijn verschillende samples gemaakt en rondgestuurd om te analyseren m.b.v. de volledige vWF panels. Stapsgewijze reductie van de hoge multimeren liet bij activiteit bepalingen een verlaging van activiteit zien. Deze techniek is bruikbaar om afwijkende samples te maken.

12.30-13.30 Lunch

Voordat we aan de volgende sessie beginnen, roept de voorzitter Clint van Duren de volgende 3 stuurgroep-leden naar voren: Petra ter Hark, Piette Deutz en Koos Dubbeldam.

Zij nemen helaas afscheid van de werkgroep. Clint bedankt hen voor hun jarenlange inzet voor de WHD-werkgroep en in het bijzonder voor hun werkzaamheden voor de stuurgroep.

Clint biedt ze een afscheidscadeau aan en wenst ze alle goeds voor de toekomst.

13.30-15.30: Interactieve sessie

De interactiesessie zal dit jaar uit twee onderdelen bestaan. Als eerste zullen de door de deelnemers ingebrachte onderwerpen (casuïstiek) gepresenteerd worden. Aansluitend zal er een casuïstiek sessie plaats vinden die door de stuurgroep is voorbereid.

Presentaties:

Casus door Jeroen van Dijk (J.Bosch ziekenhuis, Den Bosch)

Jongen 8 jaar met lage VWF spiegels(ca. 30 %)

Normaal multimeren patroon

VWF ratio: 0.68

Zus heeft DNA afwijking passend bij type 2a

Wat is de diagnose?

Meer informatie is nodig om te komen tot een conclusie!

Casus door Wil Kopatz (AMC, Amsterdam)

VWF multimeren bepaling

Een bijzondere patiënt met een extra bandje onder in de gel

Vraag: welk type VWF heeft deze patiënt? Na een goede discussie konden we niet tot een conclusie komen. Dit fenomeen was niemand bekend. In het AMC zal verder onderzoek verricht worden naar dit extra bandje bij deze patiënt.

Casuïstiek sessie:

Alvorens de deelnemers gaan proberen de casuïstiek op te lossen, geeft Clint een korte presentatie over de beschikbare testen voor von Willebrand diagnostiek.

De deelnemers zijn in 4 groepen verdeeld en vervolgens wordt een 4 tal casussen gepresenteerd. Per casus krijgt elke groep 10-15 minuten de tijd om deze op te lossen. Aansluitend presenteert elke groep hun gevonden conclusies en wordt de betreffende casus gezamenlijk besproken.

Het betrof de volgende 4 uitslagen / conclusies:

Casus 1: een type 1 von Willebrand .

Casus 2: type 2b of platelet type von Willebrand.

Casus 3: Verworven variant von Willebrand ziekte.

Casus 4: Deze patiënt bleek compound heterozygoot te zijn voor zowel von Willebrand type I als type 2N.

15.30-15.45: Pauze

15.45-16.30: Aankondiging thema 2019: LAC door dr. Rolf Urbanus, UMCU

Als inleiding naar het thema voor 2019 geeft dr. Rolf Urbanus een mooi overzicht over Lupus Anticoagulans en het antifosfolipiden syndroom.

Hij bespreekt achtereenvolgens, de volgende onderwerpen:

1. Wat is het Antifosfolipide syndroom (APS)?
2. Laboratorium kenmerken van APS.
3. The klinische significantie van Lupus Anticoagulans.
4. Wat is the mechanisme van het in vitro Lupus Anticoagulans fenomeen?
5. Waarom is Lupus Anticoagulans geassocieerd met thrombose?
6. Is bepaling van Lupus Anticoagulans in patienten met een eerste thrombotisch event zinvol?

Nieuwe informatie was o.a.: 1) Anti B2GP 1 antilichamen veroorzaken het lupus Anticoagulans effect op een FV afhankelijke manier (remming van factor V door deze antistoffen, geeft verlengde stoltijden in de dRVVT test). 2) De B2GP 1 antistoffen interfereren met de cofactor functie van factor V tijdens FVIII inactivatie van geactiveerd Proteïne C (APC). 3) Een mogelijk alternatief voor lupus diagnostiek onder gebruik van de DOAC's Rivaroxaban, apixaban, edoxaban, kan de Taipan venom time (screen) en Ecarine venom time (confirm) zijn. Deze testen zijn ongevoelig voor de DOACS die factor X direct remmen.

16.30: Afsluiting:

Afsluiting van de themadag 2018 door de voorzitter Clint van Duren

Deze bedankt alle sprekers en deelnemers voor hun inbreng.

De volgende themadag is op 21 maart 2019 in het Amphia ziekenhuis, Breda (thema Lupus Anticoagulans).

Tot volgend jaar!