

wordt de concentratie van 1,25 mg/l aangehouden in de hoogste standaard oplossing om in een goed meetbaar en klinisch relevant gebied te kunnen meten.

Conclusie

Uitgaande van dezelfde protocollen en testcondities geven de verschillende LMWH een duidelijk verschillende activiteit in de anti-Xa-assay. Dit heeft als gevolg dat het essentieel is voor de aanvragers van laboratoriumonderzoek om bij een aanvraag voor een anti-Xa-bepaling de gebruikte heparinesoort te vermelden. Het aanpassen van het standaardprotocol van de anti-Xa-activiteitsbepaling heeft een verbetering van de instelling van therapie tot gevolg gehad. Het is nu, met deze aanpassing op het standaardprotocol, ook mogelijk om de anti-Xa-activiteit van heparinoïde of pentasaccharide te bepalen.

Referentie

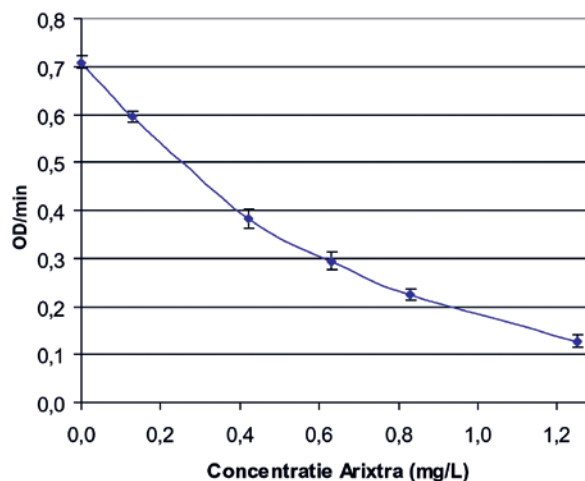
1. Henskens YMC, Stroobants AK, Dool EJ van den, Hamulyak K, Besselaar AMHP van den. Therapiemonitoring van antistollingsbehandeling. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 238-243.

Summary

Dool EJ van der, Henskens YMC, Stroobants AK. Determination of Anti-factorXa activity for several heparines, heparinoid and pentasaccharide. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 244-246.

Therapy to prevent or treat thrombosis with Low Molecular Weight Heparin (LMWH) is monitored using an anti-factor Xa activity assay in case of complications or in specific clinical

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 246-250



Figuur 4. De ijklijn voor een pentasaccharide (Arixtra).

circumstances. For the measurement of anti-Xa activity in plasma, several kits and calibration plasma's are commercially available. When using the calibration plasma's, which do not discriminate between the different LMWH, the results do not lead to a correct interpretation of the effect of therapy. When using heparin specific calibration curves, the differences of the results using different LMWH can be up to 0.3 U/ml at a level of 0.5 U/ml anti-Xa plasma activity. This suggests that separate calibration curves are necessary for the correct analysis of the anti-Xa activity. An anti-Xa assay can be performed in the same way for the monitoring of therapy with pentasaccharide or heparinoid.

Keywords: anti-Xa activity; LMWH; heparinoid; pentasaccharide

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie: een wolf in schaapskleren

C.M. HACKENG¹ en E.M. van WIJK²

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) is een conditie met paradoxaal een hoog risico op trombotische complicaties. In dit artikel wordt het mechanisme achter HIT besproken. Van klinische HIT wordt gesproken wanneer na de start van heparine het trombocytenaantal daalt tot < 100 G/l of < 50 % van de startwaarde en een andere reden voor de trombocytopenie uitgesloten is. Er worden drie types HIT onderscheiden: 'typical onset', 'rapid onset' en 'delayed onset'. Een aantal laboratoriumtesten is beschikbaar voor het aantonen van HIT-antilichamen. De meeste testen zijn echter tijdrovend en/of hebben een lage spe-

cificiteit. Voor snelle uitsluiting van HIT lijkt de gel-agglutinatiesneltest geschikt.

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) is een voorbijgaande protrombotische toestand geïnitieerd door heparines. HIT kenmerkt zich door trombocytopenie ten gevolge van antilichaam-gemedieerde plaatjesactivatie. De specificiteit van HIT-antilichamen is gericht tegen neo-epitopen op plaatjesfactor-4(PF4)-heparinecomplexen. Hoewel PF4-heparine-antilichamen veelvuldig voorkomen na heparinegebruik heeft slechts een klein deel een HIT tot gevolg. Bij een verdenking op HIT is haast echter geboden en dient op een alternatief antistolbeleid overgegaan te worden. Een HIT met trombose (HITT) heeft namelijk een hoog risico op morbiditeit en mortaliteit. Klinisch-chemische laboratoria kunnen een bijdrage leveren in het juist inschatten van de waarschijnlijkheid van een HIT.

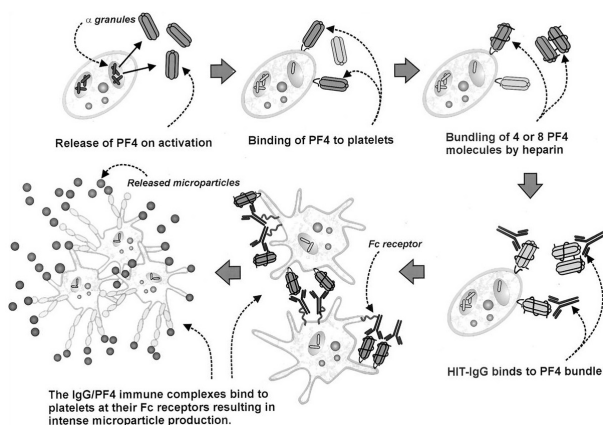
Klinisch Chemisch Laboratorium, St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein en Mesos Medisch Centrum, Utrecht¹; Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium, TweeStedenziekenhuis en Elisabeth ziekenhuis, Tilburg²

E-mail: c.hackeng@antonius.net

Pathogenese

Het mechanisme achter HIT is een veelbesproken onderwerp. Heparine is een glycosaminoglycaan dat bestaat uit lineaire polymeren van disacchariden, variabel in lengte. Hiernaast bevat het een pentasaccharidesequentie verantwoordelijk voor de katalytische werking op antitrombine. PF4, afkomstig uit de α -granula van bloedplaatjes, heeft een hoge affiniteit voor glycosaminoglycanen zoals heparines. In vivo is een groot deel van het extratrombocytair deel van PF4 gebonden aan endotheliale heparansulfaten. Door heparinetoediening (ongefractioneerd (UFH) maar ook laagmoleculairgewichtheparine (LMWH)) stijgt de PF4-concentratie, normaal ca. 3 ng/ml, een factor 15-30 door verdringing van het endotheliale oppervlak (1). PF4 vormt tetrameren, waaromheen een 'ring van positieve lading', bestaande uit lysine en arginine gepositioneerd is. Deze positieve ring gaat een interactie aan met het negatief geladen heparine waarna de neo-epitopen tot expressie komen.

PF4-heparinecomplexen hebben een hoge affiniteit voor trombocyten. Eenmaal gebonden zullen HIT-antistoffen (IgG) via dit complex binden aan trombocyten. Deze gesensibiliseerde trombocyten zullen versneld geklaard worden waarmee een eerste mogelijke verklaring voor de trombocytopenie geboren is. Echter, de aanwezigheid van IgG op deze trombocyten maakt het mogelijk om, via het Fc-deel van IgG, de Fc γ RIIIa-receptor op hetzelfde of naburige bloedplaatjes te clusteren, waarna plaatjesactivatie over fosfolipase C γ 2 plaats kan vinden. Deze activatie leidt tot de vorming van procoagulante 'microparticles' en een uitstoot van nieuw PF4 waarmee een vicieuze cirkel betreden wordt (figuur 1) (2). Via dit mechanisme vindt systemische bloedplaatjesactivatie plaats met een sterk risico op trombotische complicaties. Naast het bovenstaande algemeen geaccepteerde



Figuur 1. Mechanisme bloedplaatjessensibilisering en -activatie door HIT-antistoffen.

In de eerste stap (links boven) komt PF4 vrij uit de α -granulae en bindt opnieuw aan de bloedplaatjes, met of zonder heparine (midden en rechts boven). Waarschijnlijk is voor het vrijkomen van PF4 uit de α -granulae partiële plaatjesactivatie nodig. HIT-IgG bindt aan conformationeel veranderd PF4 (beneden rechts) en deze immuuncomplexen binden aan bloedplaatjes-FcR op naburige bloedplaatjes (midden beneden). Dit initieert bloedplaatjesactivatie en de release van micropartikels (beneden links). Reprint met permissie (2).

mechanisme is mogelijk ook nog een rol weggelegd voor de binding van HIT antilichamen aan endotheliale PF4-heparansulfaten en van PF4-heparine-HIT-IgG-complexen aan monocyten. Endotheelcellen en monocyten raken hierdoor geactiveerd waarna zij weefselfactor (tromboplastine) tot expressie brengen en hiermee de stollingscascade initiëren. Opvallend is de steeds weer terugkerende observatie dat alleen HIT-antilichamen van de IgG-klasse in staat lijken te zijn een klinische HIT(T) te veroorzaken.

Klinische HIT

Algemeen wordt gesproken over een klinische HIT wanneer na start van heparine de trombocyten dalen tot < 100 G/l of < 50 % van de startwaarde en een andere reden voor trombocytopenie uitgesloten is. In principe wordt geen zeer diepe trombocytopenie bereikt en blijven de trombocyten > 20 G/l. Als naast de trombocytopenie ook trombotische complicaties of huidlaesies op de injectieplaats plaatshebben wordt de verdenking hoog.

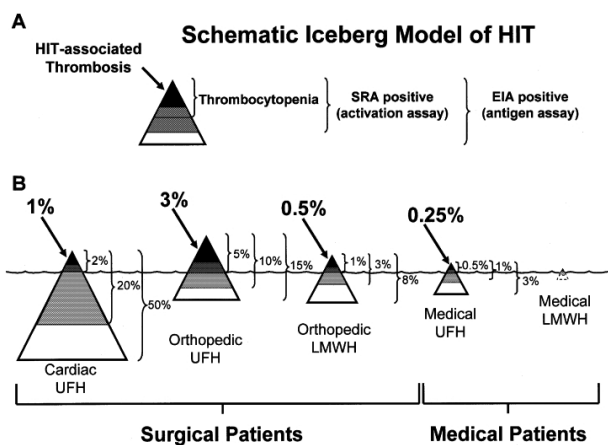
HIT laat zich onderscheiden in 3 subtypes (3).

- 'Typical onset HIT'. Deze behelst 70 % en wordt gekarakteriseerd door een daling in plaatjestellingen 5-10 dagen na start van heparine. Het genoemde tijdsinterval is karakteristiek voor de snelle humorale reactie op PF4-heparine.
- 'Rapid onset HIT'. Deze karakteriseert zich door een snelle daling van trombocyten binnen 24 uur na start heparine. De oorzaak is een expositie aan heparine in de laatste 3 maanden (meestal laatste weken) waardoor nog circulerende HIT-antistoffen aanwezig zijn. 'Rapid onset HIT' vindt plaats in 25-30 % van de diagnoses.
- 'Delayed onset HIT'. Deze vorm komt zelden voor en is herkenbaar aan een daling in circulerende trombocyten enkele dagen nadat de heparinetherapie is gestopt.

Het addendum dat een andere reden voor trombocytopenie uitgesloten dient te worden is van wezenlijk belang. Met name IC-patiënten, die veelvuldig behandeld worden met heparinoiden, kunnen sepsis met trombotische complicaties ontwikkelen die zowel klinisch als laboratoriumtechnisch ten onrechte op een HIT(T) kunnen wijzen. Om een waarschijnlijkheid in te schatten voordat op HIT-antilichamen getest wordt heeft Warkentin een scoresysteem in het leven geroepen (4) (tabel 1).

Immunogeniteit ten gevolge van heparinegebruik.

Vooralsnog bestaat er nog veel onduidelijkheid over het mechanisme achter de vorming van HIT-antistoffen. Hoewel duidelijk is dat UFH een hogere mate van immunogeniteit vertoont dan LMWH zijn er grote verschillen tussen patiëntgroepen waarneembaar. Lee en Warkentin hebben ter verduidelijking hiervan het zg. ijsbergmodel opgesteld, waarbij het 'drijfvermogen' (antistofvorming) van de ijsberg alsmede 'de top' (klinische HIT(T)) bepaald worden door patiëntcategorie, soort heparine en dosering (++) (5). Recent werd dit aan de hand van een stoichiometriegebaseerde studie deels verklaard (8): optimale immunogene complexvorming vond plaats bij profylac-



Figuur 2. Ijsbergmodel volgens Lee en Warkentin. De volledige ijsberg representeert de frequentie van antistofvorming, getest dmv een immunochemische methode. Het lichtgrijze deel is indicatief voor antistoffen die daadwerkelijk in staat zijn om in vivo bloedplaatjes te activeren, terwijl de klinische HIT en HITT respectievelijk door donkergrijs en zwart aangegeven worden. Het probleem van de voorspelbaarheid van HIT laat zich goed illustreren door de eerste twee ijsbergen. In patiënten met coronairchirurgie wordt in de helft van de gevallen antistoffen gevonden, terwijl slechts 2 % een klinische HIT (trombocytopenie) ontwikkelt, waarvan weer de helft met trombotische complicaties. Patiënten die voor knie of heupvervangning gaan vormen veel minder frequent antistoffen (~15 %), maar ondervinden vaker een HIT/HITT dan de coronairgroep (respectievelijk 5 % en 3 %). Therapeutische ('medical') doseringen hebben minder risico op zowel antistofvorming als HIT(T). Reprint met permissie (5).

tische concentraties UFH en hoge PF4-concentraties (i.e. hoge mate van plaatjesactivatie). Hoewel doseringen UFH bij coronairchirurgie meestal hoger zijn, is het denkbaar dat er tijdens deze ingreep een grote hoeveelheid PF4 uit geactiveerde plaatjes vrijkomt.

Hiernaast levert bij een normale PF4-concentratie een profylactische dosis LMWH een betere verhouding dan een therapeutische concentratie. Het pentasaccharide Fondaparinux komt in te lage concentraties voor om een optimale verhouding met PF4 te vormen, wat mede verklaart dat slechts één casus van HIT-antistoffen op dit pentasaccharide beschreven is. Daarbij is het denkbaar dat het molecuul te klein is om een goed complex te vormen met het PF4-tetrameer. Hoewel hiermee mogelijk het verschil in frequentie van antistofvorming verklaard kan worden is het optreden van klinische HIT hiermee nog onopgehelderd. Mogelijk ligt dit in de mobiliteit (vaak laag bij orthopedische patiënten) en hoog risico (bv. oncologische patiënten) van de patiëntcategorieën

Laboratorium-ondersteunde HIT

De voor de hand liggende diagnostiek bij verdenking HIT (al dan niet na gebruik van de beslisregel) is het testen op HIT-antilichamen. Hierbij is het probleem dat, afhankelijk van patiëntcategorie en soort heparine, tot ca 50 % van de patiënten anti-PF4-heparineantistoffen heeft circuleren. Lang niet al deze patiënten zullen daadwerkelijk een HIT ontwikkelen. Hoewel eigenlijk alle beschikbare tests een hoge sensitiviteit kunnen bereiken is de specificiteit punt van discussie. Hierin dient meegenomen te worden dat de tests met hogere specificiteit veelal tijdrovend zijn en het aantonen van HIT-antilichamen een harde cito-indicatie heeft: tenslotte dient bij een bewezen HIT acuut overgestapt te worden op een ander antistofbeleid om ernstige morbiditeit (trombose, amputatie) en mortaliteit te voorkomen. De tests kunnen grofweg onderscheiden worden in twee categorieën: functionele en immunoassays.

- ¹⁴C-serotonine release (SRA). Donorplaatjes wor-

Tabel 1. Inschatting van de pretestwaarschijnlijkheid op HIT; de vier 'T's' (volgens Heddle en Warkentin (4))

	Punten
Trombocytopenie	
> 50 % daling t.o.v. baseline OF laagst bereikte trombocytengetal $20-100 \times 10^9/l$	2
30-50 % daling t.o.v. baseline OF laagst bereikte trombocytengetal $10-19 \times 10^9/l$	1
< 30 % daling t.o.v. baseline OF laagst bereikte trombocytengetal $<10 \times 10^9/l$	0
Tijd van plaatjesdaling of andere uitingen van HIT*	
Evidente start tussen dag 5-10: of < 24 hr als de laatste 100 dagen heparine is toegediend	2
Vermoeden van immunologische respons, maar niet zeker (i.e. basale plaatjestelling ontbreekt of trombocytendaling start na dag 10)	1
Te vroege daling plaatjesaantal (zonder heparinetoediening in het recente verleden)	0
Trombose of andere bijwerkingen (i.e. huidlaesies)	
Nieuwe trombose, huidnecrose, acute systemische reactie na heparinebolus	2
Progressieve of recidief trombose, erythemateuze huidlaesies, niet-bevestigde verdenking op trombose	1
Geen	0
Andere (oTher) oorzaak van trombocytopenie niet duidelijk	
Geen duidelijke andere oorzaak voor plaatjesdaling	2
Mogelijk andere oorzaak aanwezig	1
Zeker andere oorzaak voor plaatjesdaling	0
Pretestwaarschijnlijkheidsscore: 6-8 = hoog; 4-5 = intermediair; 0-3 = laag	

* De eerste dag van heparine toediening wordt beschouwd als dag 0. De dag dat de trombocyten beginnen te dalen is de hier bedoelde start. Meestal zijn nog 1-3 dagen extra nodig voordat de laagste waarden gehaald worden.

den geïncubeerd met radioactief serotonine (5-hydroxytryptamine) en vervolgens gewassen, waarna ze met patiëntplasma en heparine (0,1-0,3 IU/ml) worden geïncubeerd. De hoeveelheid radioactiviteit in het supernatant (5-HT uit de dense granula van het bloedplaatje) is een maat voor de activerende potentie van de antilichamen. Deze test wordt beschouwd als de gouden standaard, maar voor zover ons bekend niet in Nederland uitgevoerd ten behoeve van HIT-diagnostiek. Verzending naar buitenlandse laboratoria kost veel tijd en is kostbaar. Hiernaast is de 'heparin induced platelet activation' (HIPA)-test in de literatuur veel gebruikt, welke ook een functionele test op gewassen plaatjes is en gebaseerd op aggregatie.

- Immunoassays. Enkele commerciële immunoassays met PF4-heparine als capture-antigeen zijn op de markt. Het nadeel van deze assays is dat ze geen onderscheid maken tussen IgG, IgA en IgM, terwijl er sterke aanwijzingen zijn dat slechts IgG-antilichamen pathologisch van aard zijn (zie ook onder). Hierdoor boeten deze tests aan specificiteit in. Tevens is er een 'particle gel immuno assay' (PaGIA, Diamed) op de markt welke binnen 15 minuten een antwoord geeft. Ook deze assay is niet specifiek voor IgG.

In een groep met 448 patiënten op verschillende heparinetherapie, waarvan 14 een klinische HIT ontwikkelden, werden de SRA, een commerciële EIA (enzym immunoassay) die IgG, IgM en IgA herkent (GTI), en 3 in-house-EIA's specifiek voor respectievelijk IgG, IgM, IgA getest. De sensitiviteit liep volgens verwachting af in de volgorde SRA (100%), EIA-IgG (100%), EIA-GTI (100%) > EIA-IgA (43%) > EIA-IgM (21%). De specificiteit voor respectievelijk UFH en LMWH was het best in de SRA (95%; 97%) en was vergelijkbaar voor de andere testen variërend tussen de 74% en 95% (6). Een recenter studie in 1650 patiënten laat ook zien dat de EIA een sensitiviteit van 99% bereikt, maar concludeert dat slechts de helft van de EIA-positieve patiënten een waarschijnlijkheid van HIT hebben (9). De hoge sensitiviteit van deze assays maakt dat de clinicus met een gerust hart HIT kan uitsluiten en het ingezette antistolbeleid kan voortzetten. Echter, bij een verdenking op HIT is de tijd die overwegend nodig is om een EIA uit te voeren (daarin meegenomen de voorkeur deze batchgewijs uit te voeren) te lang om klinische beslissingen te ondersteunen.

Om de TAT aanzienlijk te verkorten is DiaMed op de markt gekomen met een geltest waarin PF4-heparinegecoate bolletjes na crosslinking door HIT-antilichamen niet meer door een gel gedraaid kunnen worden. Theoretisch gezien is dit een niet functionele test op HIT-antilichamen. Eichler et al. (7) beschreven 100 patiënten met klinische HIT tijdens heparinetherapie. Plasma van deze patiënten werd getest met twee functionele tests (SRA, HIPA), twee commerciële EIA's (pan-Ig) en de Diamed ID-PaGIA-test. Tevens werden materialen van 20 serologisch negatieve van HIT-verdachte patiënten alsmede van 20 gezonde bloeddonors getest. De sensitiviteit van de ID-PaGIA was 94% (94/100), de sensitiviteit van de EIA's 100% en

van de beide functionele assays 87%. De ID-PaGIA behaalde een specificiteit van 95% (19/20) op de negatieve patiënten en van 100% op de gezonde bloeddonors. Conform resultaten uit de literatuur waren de functionele testen hoogspecifiek (100%) met een redelijke specificiteit voor de EIA's (55 en 90% voor de negatieve patiënten, 70 en 95% voor de bloeddonors). Uit verschillende testen komt naar voren dat een hoge testuitslag de waarschijnlijkheid op HIT vergroot.

Combinatie pretestwaarschijnlijkheid (PTP) en HIT-testen

De 4T-score (tabel I) is in een tweetal studies klinisch gevalideerd. In een cohort van 213 patiënten met verdenking HIT bleek een lage PTP (74/213) in combinatie met een negatieve PaGIA een negatief-voorspellende waarde (NPV) van 99,4% te hebben (SRA als gouden standaard). De 'intermediate risk'-groep liet een sterke daling zien in de waarschijnlijkheid op HIT in combinatie met een negatieve PaGIA, terwijl een positieve PaGIA geen bijdrage leverde aan de kans op HIT in de hoogrisicogroep (10). In een gecombineerde studie leverde de 4T-score verschillende resultaten op: in een cohort van 100 patiënten was de NPV van een lage PTP 98,5% bij een PPV van een hoge PTP van 100%. In het tweede cohort van 236 patiënten werden een NPV en PPV van respectievelijk 100% en 21% gevonden. Deze lage PPV werd verklaart met het feit dat het een multicenterstudie betrof en het scoringsstelsel niet geheel waterdicht is (11).

Conclusie

HIT is een verworven immunologische ziekte gericht tegen heparine met een paradoxaal hoog risico op trombotische complicaties. Het is belangrijk dat de clinicus alert is op het optreden hiervan, en zondig een ander antistolbeleid volgt (i.e. danaparoid, directe trombineremmers). Gezien de lange bepalingstijd van de functionele testen kan het laboratorium slechts retrospectief een goede uitspraak doen of het een HIT betreft. Echter, voor snelle uitsluiting van HIT, en daarmee de beslissing of de huidige therapie kan worden gecontinueerd, lijkt de gelagglutinatiesneltest geschikt. De combinatie met een lage PTP sluit een HIT vrijwel zeker uit. Bij een positieve test, zeker met een hoge pretestwaarschijnlijkheid, is het wijs te veranderen van antistolbeleid.

Referenties

1. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003; 121: 535-555.
2. Kelton JG. The pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005; 127: 9S-20S.
3. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *New Engl J Med* 2001; 344: 1286-1292.
4. Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Haematol Rep* 2003; 2: 148-157.
5. Lee DH, Warkentin TE. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, eds. *Heparin-induced thrombocytopenia*. 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker, 2004; 107-148.

6. Warkentin TE, Sheppard J-A, Moore JC, Moore KM, Sigouin CS, Kelton JG. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: How much class do we need? *J Lab Clin Med* 2005; 146: 341-346.
7. Eichler P, Raschke R, Lubenow N, Meyer O, Schwind P, Greinacher A. The new ID-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparin-induced antibodies in comparison with functional and antigenic assays. *Br J Haematol* 2002; 116: 887-891.
8. Greinacher A, Alban S, Omer-Adam MA, Weitschies W, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: A stoichiometry-based model to explain the differing immunogenicities of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and fondaparinux in different clinical settings. *Thromb Res* 2008; 122: 211-220.
9. Greinacher A, Juhl D, Strobel U, Wessel A, Lubenow N, Selleng K, Eichler P, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1666-1673.
10. Pouplard C, Gueret P, Fouassier M, Ternisien C, Trossaert M, Régina S, Gruel Y. Prospective evaluation of the '4Ts'

score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1373-1379.

11. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of the pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759-765.

Summary

Hackeng CM, Wijk EM van. Heparin induced thrombocytopenia: what do we have to test? Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 246-250.

Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is a condition with paradoxically a high risk on thrombotic complications. In this paper the mechanism behind HIT is discussed. A clinical HIT is likely whenever the thrombocyt count drops to < 100 G/l or < 0 % of its initial value and another reason for the thrombocytopenia is excluded. Three types of HIT exist: typical onset, rapid onset and delayed onset HIT. Several laboratory tests are available to detect HIT antibodies. However most tests are labour intensive and/or have a low specificity. As a fast test to exclude HIT the gel-agglutination test seems suited.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 250-254

Gevoeligheid van verschillende APTT-reagentia

A.K. STROOBANTS, M. HECKMAN, B. BAKKER, E.J. van den DOOL en A. STURK

Het is essentieel voor de patiëntenzorg dat de APTT (geactiveerde partiële tromboplastinetijd)-resultaten die een laboratorium genereert correct geïnterpreteerd kunnen worden. Daarom is het van belang dat de eigenschappen van het in gebruik zijnde APTT-reagens bekend zijn bij zowel klinisch chemici als bij aanvragers van laboratoriumonderzoek. Vijf commercieel verkrijgbare APTT-reagentia zijn vergeleken voor wat betreft hun gevoeligheid voor factordeficiënties, lupus-anticoagulans en antistollingstherapie: het in het algemeen gevoelige STA APTT-reagens, de gemiddeld gevoelige STA Cephascreen en Actin FS-reagentia, het factorconcentratie-gevoelige HemosIL SynthASil en het relatief ongevoelige HemosIL SynthAFax-reagens.

Het is essentieel voor de patiëntenzorg dat de APTT-resultaten die een laboratorium genereert correct gemeten, maar ook correct geïnterpreteerd worden. Over de juistheid van APTT-bepalingen, gebruik makend

Laboratorium voor Algemene Klinische Chemie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie: A.K. Stroobants, AMC, LAKC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.
E-mail: a.k.stroobants@amc.nl.

van diverse reagentia en stollingsapparatuur, wordt frequent gepubliceerd (1-3). Ook aan de effecten van preanalytische variabelen wordt in de literatuur aandacht besteed (4, 5). Er wordt zelfs bediscussieerd wat de waarde is van de APTT-bepaling bij het monitoren van heparinetherapie, waarbij de conclusie getrokken wordt dat deze test, vanwege de snelle en wijdverbreide beschikbaarheid en bekendheid bij klinici, het niet snel zal verliezen van andere opties als een anti-Xa-activiteitstest of het bepalen van de heparineconcentratie (6). De voorspellende waarde van een verlengde APTT voor de aanwezigheid van een bloedingstoornis is bestudeerd bij kinderen (7). De positief-voorspellende waarde blijkt 60% te bedragen, waarbij het belang van een combinatie van de testuitslag met klinische symptomen en familiehistorie benadrukt wordt.

Er zijn vele APTT-reagentia commercieel verkrijgbaar. Deze verschillende reagentia kunnen vanwege hun samenstelling grote verschillen vertonen in gevoeligheid voor factordeficiënties en voor de aanwezigheid van ongefractioneerde en gefractioneerde heparine. Ook kunnen ze verschillen in lipidsamenstelling, waardoor ze in wisselende mate gevoelig zijn voor lupus-anticoagulans (LAC) en remmers die bijvoorbeeld verworven hemofilie veroorzaken. Voor de interpretatie van APTT-uitslagen is het van belang dat deze eigen-