



Stollingsonderzoek: PT en APTT

Wat te doen met een afwijkende PT en APTT? In dit artikel wordt het stollingsonderzoek onder loep genomen en implicaties voor de klinische praktijk besproken.

CASUS 1 **Patiënt A**, een 71-jarige vrouw, heeft pijn op de borst, wat na grondig onderzoek wordt geduid als atypische thoracale pijn zonder cardiale oorzaak. Bij laboratoriumonderzoek blijkt de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) bij herhaling maximaal verlengd tot 240 s (referentiewaarde: 24-37). De stollingsanamnese levert geen aanwijzingen op voor een verhoogde bloedingsneiging. Op de Spoedeisende Hulp is geen heparine toegediend. Tabel 1 geeft een overzicht van het aangevraagde laboratoriumonderzoek.

WAT IS DE MEEST VOOR DE HAND LIGGENDE

BEPALING DIE NIET IN TABEL 1 WORDT VERMELD?

- 1a Von-willebrandfactor.
- 1b APTT-mengproef (1 deel plasma van de patiënt en 1 deel gepoold plasma van patiënten met een niet afwijkende APTT).
- 1c Lupusanticoagulans in combinatie met anti- β_2 -glycoproteïne -I-antistoffen en anti-cardiolipine-antistoffen.
- 1d Stollingsfactor VIII-activiteit.

TABEL 1 Laboratoriumuitslagen van patiënt A

bepaling	referentiewaarde*	uitslag
Hb	7,5-10,0 mmol/l	8,2
erythrocyten	$4,00-5,00 \times 10^{12}/l$	4,21
leukocyten	$4,0-10,0 \times 10^9/l$	5,5
trombocyten	$150-400 \times 10^9/l$	211
PT	10,0-13,5 s	11,2
APTT	24-37 s	>240
fibrinogeen	2,00-4,50 g/l	3,41
D-dimeer	<500 ng/ml	288

Hb = hemoglobine; PT = protrombinetijd; APTT = geactiveerde partiële tromboplastine tijd.

* Referentiewaarden afkomstig uit het St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg.

CASUS 2 **Patiënt B**, een 46-jarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis, wordt opgenomen met een nefrotisch syndroom. Zij heeft een proteïnurie van 6 g/24 h (referentiewaarde: < 150 mg/24 h) en een hypoalbuminemie van 23 g/l (referentiewaarde: 35-55). Omdat bij het laboratoriumonderzoek aanwijzingen voor een auto-immuunziekte worden gevonden, wordt besloten om een nierbiopsie te doen. A-priori stollingsonderzoek levert alleen een matig verlengde APTT van 44,2 s op (referentiewaarde: 24-37), die niet normaliseert met een APTT-mengproef. De stollingsanamnese levert verder geen aanknopingspunten op. De arts-assistent die de biopsie zal uitvoeren, is in dubio en overweegt de ingreep af te blazen.

DE ANAMNESE EN DE RESULTATEN VAN DE MENGPROEF IN ACHT NEMEND, DEELT U DEZE OVERWEGING?

- 2a Nee, een matig verlengde APTT leidt nooit tot een verhoogde bloedingsneiging.
- 2b Nee, het geheel is suggestief voor lupusanticoagulans waarbij een verhoogde bloedingsneiging is uitgesloten.
- 2c Ja, het geheel is suggestief voor een stollingsfactordeficiëntie waarbij er een verhoogde bloedingsneiging bestaat.
- 2d Ja, het geheel is suggestief voor een stollingsremmer waarbij er een verhoogde bloedingsneiging bestaat.

[▶ Antwoorden en uitleg elders in dit nummer](#)

ANTWOORDEN OP DE LABQUIZ

Stollingsonderzoek: PT en APTT

Christian Ramakers, Cees van der Heul en Eduard M. van Wijk

ANTWOORD CASUS 1: B. APTT-MENGPROEF

Een 71-jarige vrouw meldde zich op de SEH met thoracale klachten waarvoor uiteindelijk geen cardiale oorzaak werd gevonden. In het laboratoriumonderzoek werd bij herhaling een geïsoleerde maximaal verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) vastgesteld waarvoor de arts-assistent interne geneeskunde in consult werd geroepen. Bij lichamelijk onderzoek zag zij een niet-zieke vrouw in goede voedingstoestand en met een helder bewustzijn. Er werden geen hematomen of petechiën gezien en er waren geen klieren palpabel. De lever en milt waren niet vergroot.

In het verleden was er altijd sprake geweest van een ongestoorde menstruatie en patiënte had bij haar bevallingen geen overmatig bloedverlies gehad. Ze was eerder opgenomen geweest in verband met een varicesoperatie waarbij zich geen problemen met de stolling hadden voorgedaan. De familieanamnese leverde ook geen aanwijzingen op voor een verhoogde bloedingsneiging.

Gezien de afwezige verhoogde bloedingsneiging bij deze vrouw overwoog de arts-assistent diagnostiek in te zetten voor het stellen van de diagnose 'antifosfolipidensyndroom' waarbij er een verhoogde kans op trombose bestaat. Zij wilde daarom onderzoek doen naar lupusanticoagulans, anticardiolipine en anti- β_2 -glycoproteïne-1-antistoffen. Na overleg met de klinisch chemicus in opleiding werd echter besloten om een oriënterende APTT-mengproef in te zetten. Hierbij werd 1 deel plasma van de patiënt gecombineerd met 1 deel gepoold plasma van patiënten met een niet afwijkende APTT. De resultaten van de APTT-mengproef lieten direct na menging een volledige normalisatie van de APTT zien (APTT: 34

s; referentiewaarde: 24-37 s), wat suggestief was voor een stollingsfactordeficiëntie.

Specifiek onderzoek naar de stollingsfactoren VIII, IX en XI leverde licht verlaagde tot niet-afwijkende stollingsfactoractiviteiten op van respectievelijk 102, 73 en 77% (referentiewaarde voor alle factoren: 75-125). De resultaten bij elkaar duiden op een deficiëntie in stollingsfactor XII (hageman-factor), kininogeen met hoogmoleculair gewicht (HMWK) of prekallikreïne. Bij deze patiënt werd uiteindelijk een stollingsfactor XII-activiteit van < 1% gevonden; dit was suggestief voor een homozygote deficiëntie.

Deficiënties in de stollingsfactoren HMWK en prekallikreïne zijn meestal diagnoses per exclusionem, gezien het ontbreken van klinische relevantie en het feit dat bepalingen van HMWK en prekallikreïne alleen worden uitgevoerd in specialistische centra. De HMWK- en prekallikreïne-activiteit werden daarom niet bepaald.

De reden voor het aanvragen van de APTT-bepaling bij deze patiënte was niet geheel duidelijk. In de anamnese stonden de thoracale klachten op de voorgrond en er werden geen aanwijzingen voor een verhoogde bloedingsneiging gezien. Een APTT-bepaling was in dit geval niet geïndiceerd. De sterk afwijkende APTT moest worden vervolgd met, in retrospectief, onnodige en kostbare vervolgdagnostiek. Het uiteindelijk resultaat was dat een klinisch niet relevante stollingsfactordeficiëntie werd vastgesteld.

ANTWOORD CASUS 2: B. NEE, HET GEHEEL IS SUGGESTIEF VOOR LUPUSANTICOAGULANS WAARBIJ EEN VERHOOGDE BLOEDINGSNEIGING IS UITGESLOTEN.

Deze patiënte werd gezien door haar huisarts, aan wie ze vertelde dat ze sinds twee maanden in toenemende mate last had van oedeem vooral in de benen en rond de ogen. Na doorverwijzing stelde de internist-nefroloog de diagnose 'nefrotisch syndroom' op basis van een proteïnurie (6 g/24h) en een hypoalbuminemie (23 g/l). Auto-immuundiagnostiek voor ANA bleek positief (titer: 1:800) en bij screening op extraheerbaar nucleair antigeen (ENA) werden anti-mitochondriële antistoffen aangetoond. Bij een echo van de nieren waren aanwijzingen voor niercelparenchymafwijkingen. Er werd besloten een nierbiopt te nemen om de differentiaaldiagnose verder uit te diepen.

Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg

Afd. Klinisch Chemisch en Hematologisch

Laboratorium en Trombosedienst

dr. C. Ramakers, klinisch chemicus in opleiding

dr. E.M. van Wijk, klinisch chemicus

Afd. Interne Geneeskunde: dr. C. van der Heul,

internist-hematoloog

Contactpersoon: dr. C. Ramakers

(c.ramakers@erasmusmc.nl)

Voorafgaand aan de biopsie werd oriënterend stollingsonderzoek ingezet waarbij alleen een matig verlengde APTT opviel (44,2 s). Deze normaliseerde niet in een APTT-mengproef direct na mengen (APTT gemengd plasma: 41,4 s; APTT gepoold plasma: 28,6 s). Het resultaat sloot een APTT-bepalende stollingsfactordeficiëntie uit en was suggestief voor de aanwezigheid van een stollingsremmer. Bij lichamelijk onderzoek werden geen aanwijzingen gevonden voor een verhoogde bloedingsneiging. Historisch waren hier ook geen aanwijzingen voor. Wel vertelde patiënte dat tijdens haar eerste zwangerschap, 9 jaar eerder, bijna sprake was geweest van het 'haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets' (HELLP)-syndroom. Hoewel de identiteit van de stollingsremmer nog niet was achterhaald, waren de anamnese en de resultaten van het oriënterende stollingsonderzoek suggestief voor de aanwezigheid van lupusanticoagulans. Na overleg met de internist-nefroloog werd daarom besloten om het nierbiopt te nemen. Vervolgdiagnostiek leverde geen APTT-bepalende stol-

lingsfactordeficiënties op, maar wel een sterk positieve uitslag van lupuscoagulans met een sterk positieve anticardiolipine-antistoffentiter voor zowel IgG als IgM. De anti-bèta 2-glycoproteïne-I-antistoffentiter werd niet bepaald. De resultaten van deze onderzoeken maakten de aanwezigheid van een antifosfolipidensyndroom waarschijnlijk. De positieve uitslag van de ENA-screening ondersteunde deze diagnose. Voor een definitieve diagnose ontbraken bij deze patiënte echter de klinische verschijnselen.¹ Het antifosfolipidensyndroom geeft geen verhoogde bloedingsneiging, maar wel een verhoogde kans op trombose. Uiteindelijk werd na pathologisch onderzoek op het nierbiopt de diagnose 'nefrotisch syndroom' op basis van een 'minimal change'-nefropathie gesteld.

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3985

[▶ Voor verdieping en achtergronden, zie \[www.ntvg.nl\]\(http://www.ntvg.nl\), zoeken op A3985](#)

Stollingsonderzoek: PT en APTT

Christian Ramakers, Cees van der Heul en Eduard M. van Wijk

ACHTERGROND

Bij afwijkingen in de hemostase is een grondige anamnese in combinatie met een trombocytentelling, de bepaling van de protrombinetijd (PT) en van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) vaak voldoende om de aanvrager te voorzien van een duidelijke werkdiagnose.

Afwijkingen in de secundaire hemostase verhinderen de efficiënte vorming van fibrine en daarmee de vorming van een stevig onoplosbaar fibrinestolsel. De figuur laat een vereenvoudigd schema zien van de stollingscascade met de verschillende stollingsfactoren en hun invloed op de PT en APTT.

BEPALING

Bepalingen van de PT en de APTT meten de tijd die nodig is om na activatie van de stollingscascade een detecteerbaar fibrinestolsel te vormen. Om deze tijden nauwkeurig in vitro te meten moet de concentratie van een van de belangrijkste activatoren van de stolling, calcium, nauwgezet worden gereguleerd. Om te voorkomen dat de cascade vroegtijdig wordt geactiveerd, wordt voor het bepalen van de PT en de APTT bloed afgenomen in een citraatbuis. Hierdoor wordt het in vivo aanwezige calcium weggevangen door de zwakke chelator citraat. Een goed gevulde citraatbuis bestaat uit 9 delen volbloed en 1 deel citraat. Door na centrifugatie calcium toe te voegen aan het citraatplasma kan de vorming van fibrine alsnog gecontroleerd worden geïnitieerd.

PROTROMBINETIJD (PT)

De PT meet de integriteit van de zogenaamde 'extrinsieke cascade' (zie de figuur). Om deze cascade te activeren, worden er aan het citraatplasma naast calcium ook fosfolipiden en weefselfactor (tromboplastine) toegevoegd. De fosfolipiden dienen als substraatoppervlak voor het laten verlopen van de reactie, terwijl het tromboplastine essentieel is voor de activatie van stollingsfactor VII tot VIIa. Het weefselfactor-VIIa-complex is vervolgens in staat om de extrinsieke cascade te activeren. De PT is de tijd die nodig is om na activatie met tromboplastine in vitro een detecteerbaar stolsel te vormen.

De referentiewaarden kunnen enigszins verschillen tussen laboratoria. Meestal bedraagt een niet-afwijkende PT

11-14 s, maar deze waarden zijn afhankelijk van zowel de gebruikte meetmethode als het gebruikte reagens.

GEACTIVEERDE PARTIËLE TROMBOPLASTINETIJD (APTT)

De APTT meet de integriteit van de zogenaamde 'intrinsieke cascade' (zie de figuur). De reactie verloopt volgens een 2-stapsprincipe. Allereerst worden er aan het citraatplasma fosfolipiden en een zogenaamde 'contactactivator' (kaoline of elaginezuur) toegevoegd. Dit zorgt voor de activatie van stollingsfactor XII in XIIa, die vervolgens stollingsfactor XI activeert in XIa. Toevoeging van calcium leidt er vervolgens toe dat de overige stollingsfactoren worden geactiveerd (zie de figuur). Na het toevoegen van calcium wordt de tijd gemeten die nodig is om een stolsel te vormen.

Net als voor de PT heeft ieder laboratorium zijn eigen referentiewaarden voor de APTT. Meestal is de referentiewaarde 30-40 s. Ook hier is de interlaboratoriumvariatie te wijten aan het gebruik van verschillende meetmethoden en reagentia.

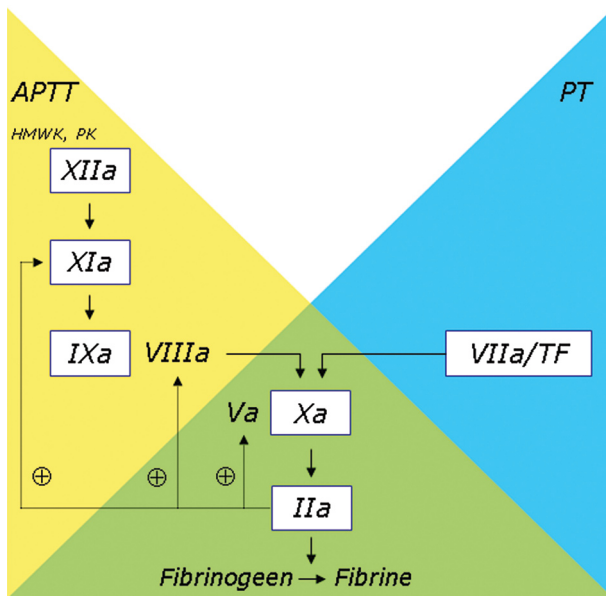
Preanalytische stoorfactoren Bij het bepalen van de PT en APTT is het van belang om rekening te houden met mogelijke preanalytische foutenbronnen. Tabel 2 toont een aantal van de meest voorkomende foutenbronnen.

INTERPRETATIE

Bij een verlenging van de PT of APTT dient de aanvrager zich ervan te vergewissen dat deze verlenging past bij de anamnese. Bij een onverwachte uitslag is een herhaling van de afname door gekwalificeerd laboratoriumpersoneel vaak voldoende om een werkelijke verlenging uit te sluiten. Een bij herhaling verlengde PT of APTT is een reden voor het inzetten van vervolgdagnostiek.

VERLENGDE PT EN NIET AFWIJKENDE APTT

Uit de figuur blijkt dat stollingsfactor VII uniek is voor de extrinsieke stollingscascade. Deze factor wordt aangemaakt in de lever en is, evenals de factoren II, IX en X, afhankelijk van vitamine K voor een adequate functie. Daarnaast heeft stollingsfactor VII de kortste halfwaardetijd van alle stollingsfactoren (3-6 h). Deze eigenschappen verklaren de observatie dat de meest voorkomende oorzaak van een geïsoleerde PT-verlenging een beginnende leverziekte, cholestase of een beginnende vitamine



FIGUUR Summiere schematische weergave van de secundaire hemostase met de intrinsieke (geel), extrinsieke (blauw) en gezamenlijke (groen) stollingscascades en de betrokkenheid van de verschillende stollingsfactoren bij de vorming van fibrine. De vorming van trombine (IIa) katalyseert de activatie van stollingsfactor V, VIII en XI. HMWK = kininogeen met hoogmoleculair gewicht; PK = prekallikreïne; APTT = geactiveerde partiële tromboplastine tijd; PT = protrombinetijd; TF = weefselfactor ('tissue factor' of tromboplastine).

K-deficiëntie is. Een vitamine K-deficiëntie ontstaat meestal door onvoldoende inname of opname van vitamine K vaak in combinatie met een verminderde synthese van vitamine K door darmbacteriën ten gevolge van antibioticagebruik. In zeldzame gevallen moet ook gedacht worden aan coumarine-intoxicatie ten gevolge van ingestie van een oraal antistollingsmiddel of van rat-tengif.

Mengproef Als de genoemde oorzaken voor verlenging van de PT zijn uitgesloten, moet aan een factor VII-deficiëntie of aan de aanwezigheid van een stollingsremmer worden gedacht (een remmer van factor VII of lupusanticoagulans). Een PT-mengproef maakt onderscheid tussen deze 2 oorzaken. Bij deze bepaling wordt het plasma van de patiënt in een 1:1-verhouding gemengd met een plasmapool van patiënten met een niet afwijkende PT. Het toevoegen van niet afwijkend plasma aan plasma met een stollingsfactor VII-deficiëntie zal ervoor zorgen dat de PT normaliseert tot binnen of net boven de referentiewaarde. Wanneer de PT niet of maar matig gecorrigeerd ondanks toevoeging van controleplasma, zal er naar alle waarschijnlijkheid een stollingsremmer in het plasma van de patiënt aanwezig zijn.

Door de PT van een mengproef met een niet of maar matig corrigerende PT op 2 tijdstippen te meten (direct na mengen en 1-2 h na mengen), kan een globaal onderscheid worden gemaakt in het type stollingsremmer. Lupusanticoagulans zal direct na mengen en na 1-2 uur een identieke PT-verlenging laten zien. Bij een specifieke stollingsremmer zal er een progressieve verlenging van de PT worden waargenomen.

Een erfelijke deficiëntie van stollingsfactor VII is zeldzaam. De prevalentie wordt geschat op 1:500 000² en het vóórkomen wordt onder meer in verband gebracht met maligniteiten.³ De meest voor de hand liggende stollingsremmer bij een geïsoleerde PT-verlenging is lupusanticoagulans.^{4,5} Hoewel lupusanticoagulans bij de meeste patiënten leidt tot een geïsoleerde APTT-verlenging, zijn er patiënten bekend bij wie alleen de PT is verlengd.⁶

VERLENDE APTT EN NIET AFWIJKENDE PT

Omdat de APTT vele malen gevoeliger is voor heparine dan de PT, is een veel voorkomende oorzaak van een geïsoleerde APTT-verlenging het gebruik van lage concentraties van heparine voor ontstolling. Bij hoge heparineconcentraties zullen echter zowel de APTT als de PT verlengd zijn. De trombinetijd kan gebruikt worden om heparinegebruik uit te sluiten. De trombinetijd is een stollingstest die alleen de omzetting van fibrinogeen naar fibrine meet. Deze test is wel gevoelig voor heparine, maar niet voor stollingsfactordeficiënties of stollingsremmers.

Niet elk laboratorium beschikt echter over de mogelijkheden om de trombinetijd te bepalen. In de dagelijkse klinische praktijk zal heparinegebruik meestal snel te achterhalen zijn door een grondige anamnese en kan zo de APTT-verlenging verklaren. Overigens bestaat er bij een incorrecte bloedafname uit een katheter een aanzienlijke kans op heparinecontaminatie (zie tabel 2).

Een geïsoleerde verlengde APTT die niet veroorzaakt wordt door heparinegebruik kan vaak verklaard worden door een stollingsremmer, een APTT-bepalende stollingsfactordeficiëntie of de ziekte van Von Willebrand. APTT-bepalende stollingsfactoren zijn stollingsfactor VIII, IX, XI, XII, kininogeen met een hoogmoleculair gewicht (HMWK) en prekallikreïne (zie de figuur).

Mengproef Centraal in het ontrafelen van de oorzaak van een geïsoleerde APTT-verlenging is de APTT-mengproef. Wanneer er in de APTT-mengproef een volledige of bijna volledige correctie van de APTT wordt gezien en er in de anamnese een verhoogde bloedingneiging is vastgesteld, dient de aanvrager, achtereenvolgens, een deficiëntie van de stollingsfactoren VIII (hemofilie A; incidentie: 1 op 5000), IX (hemofilie B; incidentie: 1 op 30 000) of XI (incidentie: 1 op 250.000) te overwegen.^{2,7,8}

Bij een verlaagde activiteit van stollingsfactor VIII dient men rekening te houden met de ziekte van Von Willebrand. Von-willebrandfactor (vWF) vormt namelijk een complex met stollingsfactor VIII waardoor stollingsfactor VIII wordt gestabiliseerd. Een deficiëntie van vWF kan leiden tot verlaagde activiteit van stollingsfactor VIII. Onderscheid tussen hemofilie A en de ziekte van Von Willebrand kan worden gemaakt door afzonderlijk de factoren VIII, vWF-antigeen en de ristocetine-cofactoractiviteit te bepalen.⁹ Patiënten met hemofilie A zullen een verlaagde concentratie factor VIII hebben bij een niet afwijkende concentratie vWF-antigeen en ristocetine-cofactoractiviteit.

Een volledige of bijna volledige correctie van de APTT in de mengproef bij afwezigheid van een bloedingsneiging is suggestief voor een deficiëntie van stollingsfactoren XII, HMWK of prekallikreïne (zoals bij patiënt A met stollingsfactor XII-deficiëntie). Omdat deficiënties in deze stollingsfactoren geen klinische consequenties voor de patiënt hebben, is diagnostiek naar deze stollingsfactoren meestal overbodig.

Lupusanticoagulans Bij een patiënt bij wie er aanwijzingen zijn voor een stollingsremmer, wordt meestal diagnostiek ingezet om lupusanticoagulans aan te tonen. In de zeldzame gevallen dat lupusanticoagulans wordt uitgesloten, bestaat de mogelijkheid om de titer van anti-

stoffen tegen stollingsfactoren VIII of IX te laten bepalen in gespecialiseerde hemostaselaboratoria (deze titers worden uitgedrukt in zogenaamde 'bethesda eenheden'). Er zijn overigens sterke verschillen in de gevoeligheid van de verschillende APTT-reagentia voor lupusanticoagulans. Voor inzetten van het vervolgdagnostiek naar lupusanticoagulans, dient de aanvrager zich er dan ook eerst van te vergewissen welke reagentia gebruikt worden voor de APTT-bepaling.

Lupusanticoagulans is een verzamelnaam voor autoantilichamen gericht tegen eiwitten die binden aan fosfolipiden. Voorbeelden van deze autoantilichamen zijn anti-cardiolipine en anti- β 2-glycoproteïne-I-antilichamen. Door binding van deze autoantilichamen aan de fosfolipide-eiwitten ontstaat er een competitie met stollingsfactoren voor binding aan het fosfolipidesubstraatoppervlak. Het resultaat is een verlenging van de stollingstijd. Volgens de diagnostische richtlijn omvat het onderzoek naar lupusanticoagulans een screenings-, een meng- en een confirmatietest.^{10,11}

VERLENGDE PT EN VERLENGDE APTT

Bij patiënten bij wie zowel de PT als de APTT is verlengd, moet het langdurige gebruik van coumarinederivaten (acenocoumarol, fenprocoumon) en hoge concentraties van heparine worden uitgesloten. Ook hier is een grondige anamnese van belang alvorens vervolgdagnostiek in te zetten om de etiologie van de verlengingen te achterhalen. Andere oorzaken die in de differentiaaldiagnose van een verlengde PT en APTT staan zijn onder andere een langdurig bestaande vitamine K-deficiëntie of leverziekte, diffuse intravasale stolling (DIS), lupusanticoagulans, en een stollingsfactorremmer of -deficiëntie.

Vitamine K Bij een voortdurende vitamine K-deficiëntie, hetzij door onvoldoende inname, opname of bacteriële synthese in de darmen, zal de aanmaak van alle vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren in het geding komen met als gevolg een verlenging van zowel de PT als de APTT. Met uitzondering van stollingsfactor VIII worden alle stollingsfactoren aangemaakt in de lever. Chronische leverziekten beperken de eiwitsynthetiserende capaciteit van de lever met als gevolg een tekort aan stollingsfactoren en een verlenging van zowel de PT als APTT.

Diffuse intravasale stolling Bij ernstige DIS blijft bij de meeste patiënten de aanmaak van stollingsfactoren achter bij het verbruik waardoor zowel de PT als de APTT zal verlengen. Het onderscheid tussen de oorzaak van een afwijkende PT en APTT bij chronische leverziekte en DIS is klinisch vaak moeilijk te maken. In tegenstelling tot chronische leverziekte is er bij patiënten met DIS ten gevolge van de geactiveerde fibrinolyse vaak een positieve

TABEL 2 Overzicht van veel voorkomende preanalytische stoorfactoren en oplossingen bij het bepalen van de protrombintijd (PT) en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT)

contaminatie met endogene weefselfactor

- weefselfactor is een potente in-vitro-activator van de secundaire hemostase
- door de citraatbuis als eerste af te nemen in de reeks van bloedafnamebuizen wordt contaminatie beperkt

contaminatie met heparine

- heparine wordt onder andere gebruikt om verstopping van katheters tegen te gaan; suprafysiologische concentraties verlengen de PT en de APTT
- aanbevolen wordt om bloedbuizen voor stollingsdiagnostiek niet af te nemen uit een katheter of de katheter goed te spoelen met fysiologisch zout alvorens bloed af te nemen

contaminatie met bloedcellen

- bloedcellen zijn potente in-vitro-activatoren van de secundaire hemostase
- door een centrifugatietijd van > 15 min en een centrifugatiesnelheid van >1500 g aan te houden kunnen geen bloedcellen in het plasma achterblijven

verstoorde verhouding citraat en bloed in citraatbuis

- bij een Ht < 20% is er een overmaat aan calcium met als resultaat een vroegtijdige activatie van de secundaire hemostase; de PT en de APTT zijn foutief normaal of verkort
- bij een Ht > 55% is er een overmaat aan citraat waardoor na toevoeging van calcium de secundaire hemostase niet direct zal worden geactiveerd; de PT en de APTT zijn foutief verlengd
- bij ondervulling van de citraatbuis is er een overmaat aan citraat waardoor na toevoeging van calcium de secundaire hemostase niet direct zal worden geactiveerd; de PT en de APTT zijn foutief verlengd

TABEL 3 Tarieven voor 2011 van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZA) voor het bepalen van stollingsparameters

parameter	NZA-tarief in €
protrombintijd (PT)	4,69
geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT)	3,35
mengproef	4,69
lupusanticoagulans	26,78 (2 x 13,39)
anticardiolipine-antistoffen	40,19 (tarief Sanquin)
anti- β 2-glycoproteïne-I-antistoffen	46,89 (tarief Sanquin)
factor VIII	20,09
von-willebrandfactor-antigeen	10,05
von-willebrandfactor-ristocetine-cofactor	10,05
D-dimeer	2,28

D-dimeeruitslag en een verlaagde stollingsfactor VIII-activiteit.

De stollingsfactoren die zowel invloed hebben op de PT als op de APTT zijn factor I (fibrinogeen), II, V en X (zie de figuur). Het onderscheid tussen een stollingsfactor-deficiëntie en een stollingsfactorremmer wordt gemaakt met een PT- of APTT-mengproef. Een volledige of bijna volledige correctie in de mengproef is suggestief voor een deficiëntie terwijl een matige of zelfs geen correctie suggestief is voor een stollingsfactorremmer. Ook hierbij is lupuscoagulans veruit de meest voorkomende stollingsfactorremmer. De diagnostische strategie voor de identi-

ficatie van de stollingsfactorremmer is beschreven in de vorige paragraaf.

KOSTEN

In tabel 3 staan de tarieven van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZA) van de meest aangevraagde stollingsbepalingen (bron: <http://www.nza.nl/regelgeving/tarieven/>).

CONCLUSIE

Een goede anamnese moet altijd leidend zijn voor het aanvragen van laboratoriumdiagnostiek en oriënterend stollingsonderzoek. Het aanvragen van een PT en APTT zonder goede indicatie kan in geval van onverwachte afwijkingen resulteren in onnodig en kostbaar vervolgonderzoek. In het geval van een afwijkende PT of APTT kan men met een mengproef snel en goedkoop differentiëren tussen een stollingsfactordeficiëntie en de aanwezigheid van een stollingsremmer.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 9 november 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2011;155:A3985

[Meer op www.ntvg.nl/verdiepinglabquiz](http://www.ntvg.nl/verdiepinglabquiz)

LITERATUUR

- Miyakis S, Lockshin MD, Branch DW, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
- Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood.* 2004;104:1243-52.
- Campbell E, Sanal S, Mattson J, et al. Factor VII inhibitors. *Am J Med.* 1980;68:962-4.
- Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood.* 1995;86:3685-91.
- Out HJ, Bruinse HW, Christiaense GC, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with fetal loss. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:553-7.
- Janssen MJW, van de Dool EJ, Berends F. Casuïstiek: een lupus anticoagulans met bijzondere *eigenschappen*. *Ned Tijdschr Klin Chem.* 2002;27:281-3.
- Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med.* 1994;330:38-47.
- Kling S, Ljung R, Sjorin E, et al. Origin of mutation in sporadic cases of haemophilia-B. *Eur J Haematol.* 1992;48:142-5.
- de Lange DW, Fijnheer R, Wittebol S. Het verworven Von-Willebrand-syndroom. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003;147:1808-11.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. New guidelines for lupus-anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1737-40.
- Janssen MJW, Heuvelmans CTM, Melssen MMA, et al. Nieuwe richtlijn voor de lupus-anticoagulansbepaling: vertaling naar de praktijk. *Ned Tijdschr Klin Chem.* 2011;36:2-5