

## Overzichten

### Laboratoriumdiagnostiek van hemostase en trombose

J.W.N. AKKERMAN<sup>1</sup>, E.J. HARTHOORN-LASTHUIZEN<sup>2</sup> en J.J.M.L. HOFFMANN<sup>3</sup>

De Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek "VHL", een onderdeel van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en de Nederlandse Vereniging voor Hematologie, heeft de auteurs gevraagd te adviseren over het beleid ten aanzien van laboratoriaaanvragen voor hemostase- en trombose-onderzoek. Redenen hiervoor zijn (i) de grote verschillen hierin tussen de ziekenhuizen onderling en de diverse specialismen binnen een ziekenhuis, (ii) de toenemende druk om vanwege budgettaire redenen het aantal laboratoriumverrichtingen te beperken en (iii) de voortschrijdende computerisering waardoor "de patiënt achter het monsternummer" door het laboratorium niet meer wordt herkend en meedenken door het laboratorium steeds moeilijker wordt. Uiteraard is het advies een compromis tussen wat theoretisch wenselijk is en wat dagelijks praktisch en economisch is. Hierbij is het accent gelegd op een beperkt en ook in de periferie hanteerbaar pakket. Het advies is uitgebreid besproken binnen de VHL en het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Trombose en Hemostase NVTH. Zowel VHL als NVTH ondersteunen het advies. De opstellers zijn erkentelijk voor de vele adviezen van collega's binnen en buiten de VHL en stellen nadere op- of aanmerkingen zeer op prijs.

#### Onderzoek naar een bloedingsneiging

*Volledige anamnese incl. familie-anamnese en geneesmiddelengebruik*

*Oriënterend onderzoek*

- bloedingstijd

---

*Namens de Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek*

*Academisch Ziekenhuis Utrecht, Afdeling Hematologie<sup>1</sup>, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht; Groot Zieken-gasthuis, Laboratorium Hematologie<sup>2</sup>, Nieuwstraat 34, 5211 NL 's Hertogenbosch; Catharina Ziekenhuis, Algemeen Klinisch Laboratorium<sup>3</sup>, Michelangelolaan 2, 5623 EJ Eindhoven*

Correspondentie: Prof. Dr. J.W.N. Akkerman, Afdeling Hematologie, Academisch Ziekenhuis, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.

Ingekomen: 19.08.97

- telling trombocyten
- geactiveerde partiële thromboplastine tijd (APTT)
- protrombinetijd (PT)
- citraat-plasma invriezen voor vervolg onderzoek (-70 °C)

Toelichting: Aard en frequentie van de bloedingen bij de patiënt geven al een eerste indicatie in welk deel van het hemostase mechanisme een afwijking gevonden kan worden. Zeer belangrijk zijn een eventuele erfelijke component en de manier waarop de verhoogde bloedingsneiging wordt overgeërfd.

Interpretatie van een verlengde bloedingstijd is niet mogelijk zonder gegevens over het trombocytenaantal van de patiënt. Indien de bloedingstijd sterker is verlengd dan men op grond van het trombocytenaantal mag verwachten, is er sprake van een gecombineerde trombocytopenie en trombocytopathie.

De combinatie van APTT en PT geeft een grove indicatie van de werking van de meeste stollingsfactoren en het optreden van verworven remmers tegen stollingsfactoren. De testen zijn nauwelijks gevoelig voor afwijkingen in aard en hoeveelheid fibrinogeen, lichte vormen van hemofilie A of B of van de ziekte van von Willebrand of stoornissen in de fibrinolyse.

#### *Aanvullend onderzoek*

Wanneer bovenstaande testen geen afwijkingen aan het licht brengen, is aanvullend onderzoek overbodig tenzij de anamnese dit toch noodzakelijk maakt (zeker bij aangeboren of erfelijke defecten). Nader onderzoek naar trombocytopathieën is in eerste instantie gebaseerd op aggregatie-onderzoek, waarbij door keuze van de juiste stimulators een cyclo-oxygenase deficiëntie (gestoorde arachidonzuur aggregatie), "storage pool deficiency" (gestoorde secundaire aggregatie bij o.a. ADP) en Glanzmann trombasthenie (wel shape change, geen aggregatie) kunnen worden onderscheiden. Een normaal trombocytenaantal met normale aggregaties en toch een verlengde bloedingstijd maken onderzoek naar de ziekte van von Willebrand noodzakelijk. Nader onderzoek naar stollingsafwijkingen dient zich te richten op factordeficiënties (afzonderlijke factorbepalingen) en remmers (titraties). Nader onderzoek naar een verhoogde fibrinolyse vindt plaats met een test op D-dimeren en eventueel fibrinogeen-degradatieproducten (1, 2).

## Onderzoek voorafgaande aan een blinde biopsie in vitale organen en ERCP

*Volledige anamnese incl. familie anamnese en geneesmiddelengebruik*

*Oriënterend onderzoek*

- telling trombocyten
- APTT
- PT

Toelichting: Beoogd wordt slechts ernstige afwijkingen in het hemostasemechanisme aan te tonen. De bloedingstijd is geen bruikbare maat voor schatting van het bloedingsrisico (3, 4). APTT en PT dienen opnieuw als screening van het stollingsmechanisme. Stollingvertragende medicatie dient uiteraard te worden gestaakt.

### Pre-operatieve screening

Toelichting: Bij een blanco anamnese is er *geen* indicatie voor hemostaseonderzoek.

### Diffuse intravasale stolling

*Oriënterend onderzoek*

- telling trombocyten
- fibrinogeen
- D-dimeren
- fibrinemonomeren (optioneel als D-dimeren negatief zijn)

Toelichting: Het oriënterend onderzoek is in eerste instantie gericht op het aantonen van verhoogde fibrinolyse en de mate van verbruik in het hemostase systeem, met name van trombocyten en fibrinogeen. Vervolgonderzoek is gericht op de fase waarin de intravasale stolling zich bevindt.

*Vervolgonderzoek*

- Factor V
- Antitrombine III

Toelichting: In de beginfase van de intravasale stolling (activatie fase) is de Factor V activiteit dikwijls abnormaal hoog. In deze fase zijn nog weinig fibrineafbraakproducten in circulatie. In de verbruiksfase (consumptie coagulopathie) dalen de stollingsfactoren beneden de normale waarden. Factor V en met name antitrombine III zijn dan verlaagd en de D-dimeer test is sterk positief.

### Therapie-controle

*Controle coumarine therapie*

- PT, uitgedrukt als INR, of
- Trombotest, uitgedrukt als INR

Toelichting: De uitslagen worden uitgedrukt als International Normalized Ratio waardoor de testen onafhankelijk worden van de gebruikte reagentia (5, 6). Nadelen van de PT zijn de gevoeligheid voor Factor

V en fibrinogeen/fibrine-afbraakproducten. Interferentie door heparine dient te worden uitgesloten indien het gebruikte reagens gevoelig is voor heparine. De Trombotest blijft een nauwkeurige methode om de mate van ontstolling door coumarine-derivaten vast te leggen, mits een stabiel niveau van ontstolling is verkregen. De test is ongevoelig voor schommelingen in Factor V of de aanwezigheid van fibrinogeen/fibrine-afbraakproducten. Heparine ( $\leq 2$  U/ml) stoort de test niet in een mate, die de klinische interpretatie beïnvloedt.

*Controle heparine therapie*

- APTT
- bepaling heparine-activiteit

Toelichting: Naarmate de reagentia voor de APTT beter gestandaardiseerd worden, leidt heparinecontrole m.b.v. de APTT minder tot onverwachte variaties. Uiteraard is de test gevoelig voor andere factoren dan de heparinespiegel, zoals een verlaging van stollingsfactoren of het verschijnen van fibrinogeen/fibrineafbraakproducten zoals die vooral bij diffuse intravasale stolling worden aangetroffen. Ook bij de overgang van heparine op coumarinetherapie dient met deze interferentie rekening te worden gehouden. Bij subcutane heparinisatie is controle door het laboratorium niet nodig. Voor controle van "low molecular weight heparins" is laboratoriumonderzoek eveneens niet noodzakelijk.

*Controle van acetylsalicylzuur en gerelateerde medicamenten*

Geen routinematige controle geïndiceerd.

*Controle op trombolytica*

- kortdurende behandeling met relatief hoge doses: geen laboratoriumcontrole geïndiceerd
- langdurige behandeling met lagere doses: fibrinogeen stolbepaling

Toelichting: Een hoge dosis streptokinase of urokinase leidt tot volledige uitputting van fibrinogeen en andere stollingsfactoren en laboratoriumcontrole is weinig zinvol. Bij de meeste protocollen liggen dosis en duur van toediening van trombolytica vast en worden niet aangepast aan stollings- of fibrinolyseparameters.

### Onderzoek naar een tromboseneiging

Geïndiceerd laboratoriumonderzoek:

- telling trombocyten
- PT en APTT
- fibrinogeen stolbepaling
- antitrombine III activiteit
- proteïne C en S (eventueel als ratio t.o.v. Factor II antigeen)
- resistentie tegen geactiveerd proteïne C/S (APC resistentie, indien positief of niet mogelijk door coumarinetherapie: Factor V-PCR)
- lupus anticoagulans

Toelichting: Een tromboseneiging kan het gevolg zijn van een verhoogd aantal trombocyten. PT en APTT

worden geadviseerd als controle op anticoagulantia-therapie en afwijkingen in het stollingsmechanisme die de APC-resistentietest beïnvloeden. Bij de verschillende activiteitsbepalingen kan bij afwijkende waarden immunologische detectie volgen.

#### **Literatuur**

1. Nieuwenhuis HK, Sixma JJ, Harker LA and Zimmerman TS (eds). Measurements of platelet function. Churchill Livingstone New York 1983; 26-45.
2. George JN, Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *N Engl J Med* 1991; 324: 27-39.
3. Channing Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Sem Thromb Haemostas* 1990; 16: 1-20.
4. Lind SE . The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991; 77: 2547-2552.
5. Editorial. Oral anticoagulant control. *The Lancet* 1987; August 29: 488-489.
6. Hirsch J. Oral anticoagulant drugs. *New Engl J Med* 1991; 324: 1865-1875.