

Hemostase anno 2008

R. NIEUWLAND, A.K. STROOBANTS en A. STURK

Hemostase is een fascinerend proces waarin bloedplaatjes, de vaatwand en eiwitten, waaronder stollingsfactoren, samen zorgen voor het gecontroleerd stelpen van een bloeding. Het simultaan vormen van een bloedplaatjesprop en een fibrinenetwerk om die plaatjesprop te verstevigen is van belang voor een efficiënte hemostase. Het feit dat diverse cellen en eiwitten van de hemostase ook een belangrijke rol spelen in afweer, wondherstel en ontstekingen geeft aan dat deze processen sterk met elkaar verbonden zijn.

Hemostase

De hemostase (of bloedstelping) wordt verzorgd door cellen en processen die samen een bloeding gecontroleerd stelpen. Door een wond snel te dichten wordt bloedverlies tegengegaan en wordt de kans op binnendringen van ziekteverwekkers verminderd. Het stelpen van een bloeding is een complex proces waarin bloedplaatjes, stolling, fibrinolyse en de vaatwand een rol spelen. Traditioneel wordt de hemostase onderverdeeld in primaire en secundaire hemostase. Primaire hemostase omvat het hechten van bloedplaatjes aan de beschadigde vaatwand en het vormen van een bloedplaatjesprop. Secundaire hemostase omvat de eigenlijke stolling, welke leidt tot de vorming van trombine en fibrine en uiteindelijk een fibrinenetwerk. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van onze huidige kennis van de hemostase. Uit dit overzicht zal duidelijk worden dat de hiervoor genoemde cellen en processen niet alleen onderling nauw verweven zijn ('crosstalk'), maar ook dat zij belangrijke onderdelen vormen van andere - voor het lichaam belangrijke - processen zoals afweer, wondherstel en ontstekingen.

Stolling

Het doel van de stolling of secundaire hemostase is het omzetten van protrombine (stollingsfactor II) in trombine (IIa). Trombine zet vervolgens het in plasma aanwezige oplosbare fibrinogeen om in onoplosbaar fibrine. De onoplosbare fibrine draden verstevigen de bloedplaatjesprop en samen vormen zij de trombus.

Academisch Medisch Centrum

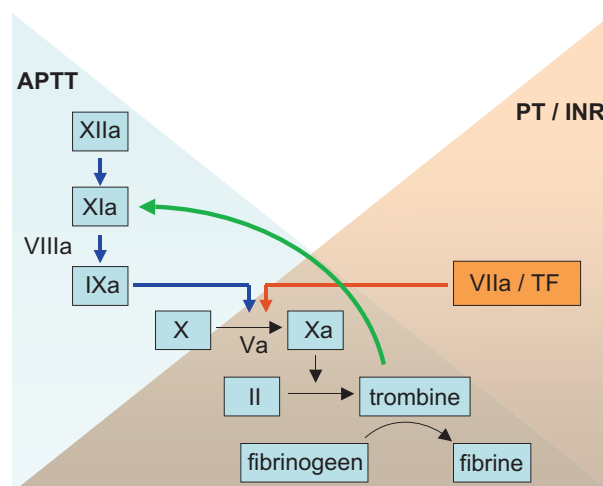
Correspondentie: dr. R. Nieuwland, AMC, Afdeling Klinische Chemie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam
E-mail: r.nieuwland@amc.nl

Dit artikel zal, in iets gewijzigde vorm, ook in Tromnibus (het informatiekanal van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten) verschijnen.

Intrinsieke en extrinsieke stolling: een achterhaald concept maar bruikbaar in het laboratorium

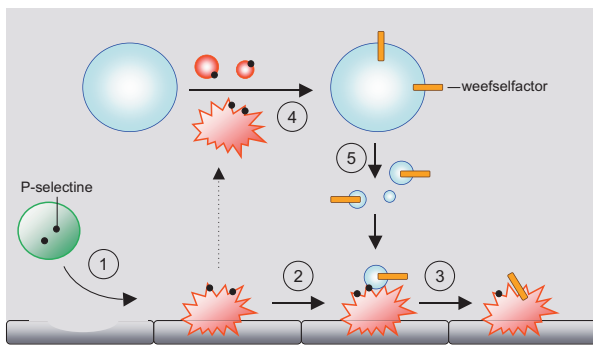
Van oudsher wordt de stolling onderverdeeld in een intrinsieke en een extrinsieke route (figuur 1). Beide routes worden afzonderlijk bepaald op het laboratorium in een 'activated partial thromboplastin time' (APTT) en een 'prothrombin time' (PT). In de stollingscascade staan twee enzymreacties centraal, die beide op een membraanoppervlak plaatsvinden. Dit zijn de omzetting van factor X door het (intrinsieke) tenasecomplex in factor Xa en de omzetting van protrombine (II) in trombine (IIa) door het protrombinasecomplex. Het tenasecomplex bestaat uit de factoren IXa en VIIIa en het protrombinasecomplex uit de factoren Xa en Va. De factoren VIIIa en Va zijn cofactoren, welke de eigenlijke substraat omzetting door respectievelijk de factoren IXa en Xa versnellen.

In de APTT wordt de stolling geïnitieerd door het toevoegen van een activator van stollingsfactor XII, bijvoorbeeld kaoline. Activatie van factor XII tot XIIa leidt tot activatie van factor XI tot XIa, wat uiteindelijk factor IX, dus het onderdeel van het (intrinsieke) tenasecomplex, activeert. In de PT daarentegen wordt de stolling geïnitieerd door weefselfactor, de fysiologische initiator van de bloedstolling in ons lichaam.



Figuur 1. De stolling.

De intrinsieke stolling is weergegeven in de blauwe driehoek (links), de extrinsieke stolling is weergegeven in de oranje driehoek (rechts). Het gemeenschappelijke deel van de stolling is de overlap van beide driehoeken. De groene pijl geeft de activatie van factor XI door trombine aan. De intrinsieke stolling wordt gemeten met de APTT, de extrinsieke stolling met de PT en bij orale antistolling uitgedrukt INR. TF: weefselfactor ('tissue factor').



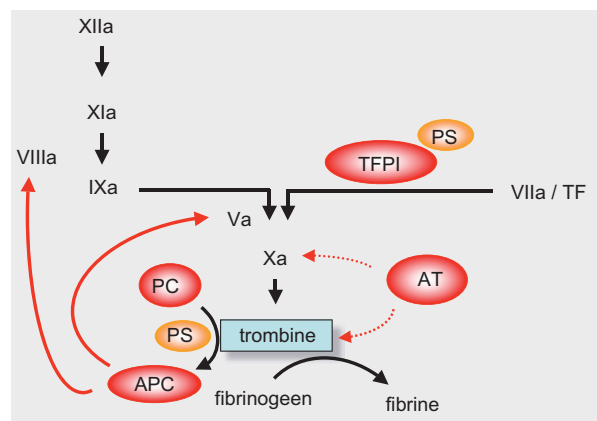
Figuur 2. Intravasculaire ('blood-borne') weefselfactor.

1. Een rustend bloedplaatje (groen) wordt geactiveerd (rood) door een vaatwandbeschadiging en hecht aan het (sub-)endothel. Het P-selectine, een adhesiereceptor voor o.a. monocytten, bevindt zich in rustende bloedplaatjes in de membraan van secretiegranula, maar wordt geëxposeerd op geactiveerde bloedplaatjes door de versmelting van de granulaire membraan met de buitenmembraan van het bloedplaatje tijdens de secretiereactie van de granulaire inhoud. 2. Het gehechte bloedplaatje kan de in het bloed aanwezige blaasjes (micropartikels) van witte bloedcellen (blauw) binden middels een interactie tussen P-selectine (bloedplaatjes) en het bijbehorende ligand PSGL-1 (micropartikels). Deze micropartikels exposeren weefselfactor. 3. Membranen van micropartikels en geactiveerde bloedplaatjes fuseren, waardoor de weefselfactor in de membraan van het bloedplaatje zelf wordt opgenomen. 4. Geactiveerde bloedplaatjes die P-selectine exposeren en micropartikels afkomstig van deze bloedplaatjes kunnen binden aan witte bloedcellen en de expressie van o.a. weefselfactor induceren. 5. De witte bloedcellen snoeren weefselfactor-exposerende micropartikels af.

Beide stoltesten kunnen worden gebruikt om verworven of erfelijke stollingsfactordeficiënties op te sporen, de effectiviteit van antistolling te vervolgen en om de aanwezigheid aan te tonen van verworven remmers van de stolling.

Hoewel het in de praktijk nuttig is om de stolling onder te verdelen in intrinsieke en extrinsieke stolling, is deze tweedeling kunstmatig en doet onvoldoende recht aan wat er daadwerkelijk in het bloed lijkt te gebeuren. Contact met glas of silica, dus een negatief geladen oppervalk, leidt in het laboratorium tot activatie van 'stollingsfactor' XII, maar in het lichaam wordt de stolling geïnitieerd door weefselfactor ('tissue factor' of TF) en niet door contact met glas. De route via activatie van factor XII is daarom meer een laboratoriumfenomeen dan dat dit fysiologische relevantie lijkt te hebben. Een minimale hoeveelheid gevormd trombine kan stollingsfactor XI activeren tot XIa, waardoor een verdere aanmaak van trombine wordt geïnduceerd (1). Deze route, met een groene pijl weergegeven in figuur 1, laat zien dat de intrinsieke en extrinsieke stollingsroute géén afzonderlijke routes zijn. Het bestaan van deze positieve feedbackloop wordt bevestigd doordat stollingsfactor-XII-deficiënte patiënten geen verhoogde bleedingsneiging vertonen en patiënten met factor-XI-deficiëntie wel een milde bleedingsneiging (hemofilie C) hebben. Onlangs zijn echter vraagtekens gezet bij deze route en het laatste woord is hierover dus nog niet gesproken (2).

Weefselfactor, bloedplaatjes en initiatie van de stolling
Zoals hiervoor al is opgemerkt, wordt de stolling in het lichaam geïnitieerd door weefselfactor. Weefselfactor



Figuur 3. Natuurlijke antistolling.

Overzicht van de belangrijkste in het bloed voorkomende remmers van de stolling. APC: geactiveerd proteïne C (activated protein C); AT: antitrombine; PC: proteïne C; PS: proteïne S; TFPI: tissue factor pathway inhibitor. Zie ook figuur 7.

bevindt zich met name in extravasculaire weefsels, dus buiten de bloedvaten. De consequentie hiervan is dat de stolling pas kan worden geïnitieerd als het bloed in aanraking komt met het beschadigde weefsel, bijvoorbeeld in een wond. Recente studies hebben aangetoond dat weefselfactor ook *in* het bloed aanwezig kan zijn. Deze intravasculaire ('blood-borne') weefselfactor is geassocieerd met blaasjes, micropartikels, die door cellen zijn afgesnoerd (figuur 2). Overigens bestaat er ook nog een andere vorm van weefselfactor, de 'alternative-spliced' weefselfactor. Omdat er nog steeds een discussie gaande is over de vraag of deze weefselfactor wel of niet stollingsbevorderende eigenschappen heeft, zal deze vorm verder buiten beschouwing worden gelaten in dit overzichtsartikel.

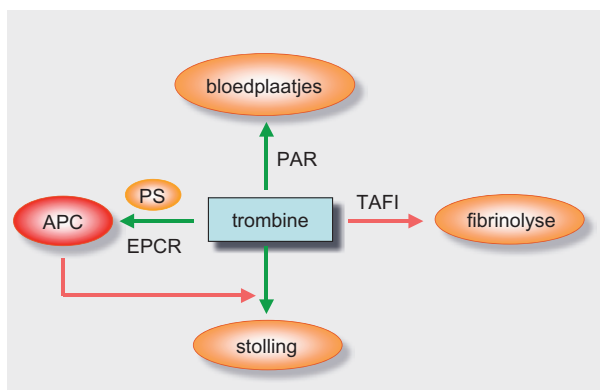
Bij een beschadiging van de vaatwand wordt de 'blood-borne' weefselfactor gemobiliseerd doordat geactiveerde bloedplaatjes hechten aan de vaatwand, welke vervolgens de micropartikels van leukocyten binden en daardoor 'blood-borne' weefselfactor 'vangen' en in feite lokaal concentreren (3, 4). Bovendien zijn er aanwijzingen dat weefselfactor-exposerende micropartikels hun weefselfactor kunnen overdragen op geactiveerde bloedplaatjes, waardoor de bloedplaatjes niet alleen de stolling kunnen bevorderen middels de vorming van tenase- en protrombinasecomplexen door als fosfolipidenoppervalk te fungeren, maar ook daadwerkelijk de stollingscascade middels weefselfactor kunnen initiëren (5). Ook kan de expressie van weefselfactor door diverse celtypen worden gestimuleerd door interactie met geactiveerde bloedplaatjes of hun micropartikels (6). Tenslotte moet worden vermeld dat weefselfactor niet alleen de stolling kan initiëren, maar ook andere functies heeft, zoals het bevorderen van angiogenese, het beschermen van cellen tegen apoptose en communicatie tussen cellen ('cell signalling'). Samengevat, weefselfactor lijkt te kunnen migreren tussen cellen, waarbij weefselfactor-gemedieerde functies, zoals het vermogen om de stolling te initiëren, kunnen worden overgebracht op andere cellen.

Antistolling

Voor stolling zijn stollingsfactoren, calciumionen en

een fosfolipidenoppervlak nodig waaraan de (geactiveerde) stollingsfactoren kunnen binden. Ondanks dat onder normale omstandigheden deze componenten in ruime overmaat aanwezig zijn, vindt er geen of nauwelijks ('basale') stolling plaats. Dit komt omdat (i) het bloed diverse stollingsremmers bevat: proteïne C, 'tissue factor pathway inhibitor' (TFPI), antitrombine (AT) en α_2 -macroglobuline, (ii) er geen of weinig weefselfactor intravasculair aanwezig is en (iii) omdat (geactiveerde) stollingsfactoren uitsluitend binden aan membranen die negatief geladen fosfolipiden exposeren. Figuur 3 geeft een overzicht van de belangrijkste remmers van de stolling.

Een aantal stollingsfactoren (protrombine en factoren VII, IX en X), een remmer van de stolling (proteïne C) en de cofactor van zowel proteïne C als TFPI (7) (proteïne S) ondergaan in de lever een vitamine-K-afhankelijke carboxylering (8). Het gebruik van orale antistolling (vitamine-K-antagonisten) en/of het consumeren van voeding die vitamine K bevat of cofactoren die nodig zijn voor de vitamine-K-synthese, beïnvloeden de aanmaak van stollingsfactoren en stollingsremmers. Door een enzymreactie worden Gla-domeinen aan de vermelde eiwitten gekoppeld. Deze Gla-domeinen zijn nodig om –via calciumionen- stollingsfactoren te laten binden aan negatief geladen fosfolipiden. Dergelijke fosfolipiden zijn aanwezig op het celoppervlak van geactiveerde cellen en van cellen die verouderen of apoptose ondergaan en ook op micropartikels die door deze cellen worden afgesnoerd onder deze omstandigheden. De binding van de vitamine-K-afhankelijke eiwitten aan een dergelijk oppervlak heeft als voordeel dat stollingsfactoren geconcentreerd worden op dit oppervlak, waardoor op deze plaats stolling kan plaatsvinden. In afwezigheid van vitamine K worden er geen GLA-domeinen gekoppeld en blijven de stollingsfactoren zogenaamde PIVKA's ('proteins induced by vitamin K absence'). Het gevolg is dat de stolling minder effectief verloopt, wat bij antistollingstherapie met vitamine-K-antagonisten wordt beoogd.



Figuur 4. Trombine: meer dan stolling.

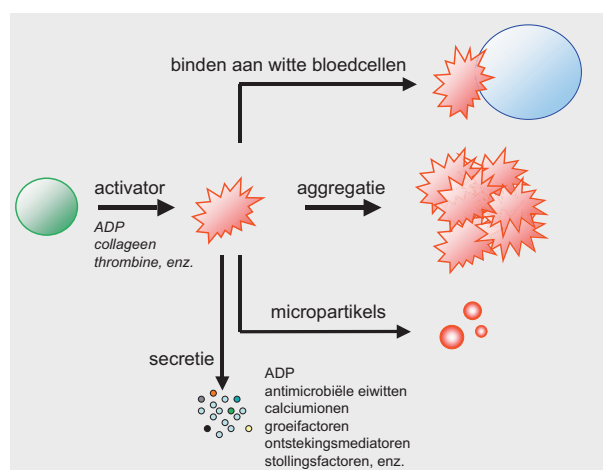
Trombine is niet alleen het uiteindelijke enzym van de stolling dat fibrinogeen in fibrine omzet, maar trombine remt ook de stolling (zie ook figuren 3 en 7), activeert bloedplaatjes en remt de fibrinolyse. APC: geactiveerd proteïne C; EPCR: endotheliale proteïne-C-receptor; PAR: 'protease activated' receptor; PS: proteïne S.

Trombine: meer dan stolling alleen

Trombine is een centraal enzym in de hemostase. Het is niet alleen van belang voor het ontstaan van fibrine (figuur 4), maar het remt ook de fibrinolyse via de 'thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor' (TAFI), ook wel carboxypeptidase B genoemd (9). Ook remt trombine de stolling door aan trombomoduline op endothelcellen te binden, waardoor proteïne C, zelf gebonden aan de endotheliale 'proteïne C receptor' (EPCR), wordt omgezet in geactiveerd proteïne C (APC) (10). APC remt vervolgens de geactiveerde stollingsfactoren Va en VIIIa, waardoor verdere aanmaak van trombine wordt tegengegaan. Tenslotte is trombine een krachtige activator van 'protease-activerde receptoren' (PAR's), die op verschillende celtypen –waaronder bloedplaatjes- aanwezig zijn en is trombine een groeifactor voor bepaalde celtypen. Trombine remt dus in lage concentraties zijn eigen vorming, remt in hoge concentraties de fibrinolyse middels de activatie van TAFI, en heeft diverse andere functies.

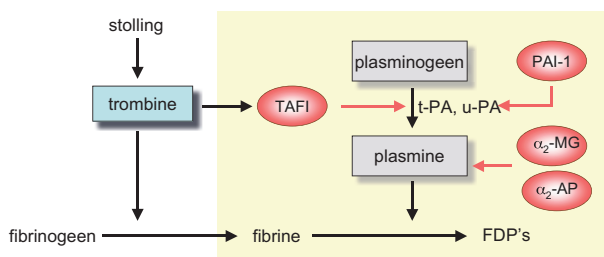
Bloedplaatjes

Al heel lang is bekend dat bloedplaatjes een bloedplaatjesprop vormen, waardoor een bloeding snel stopt. In een wondgebied is dit noodzakelijk, maar het ontstaan van intravasculaire bloedplaatjespropen bij arteriële trombose is levensbedreigend en kan hart- en herseninfarcten veroorzaken. Overigens zijn er steeds meer aanwijzingen dat bloedplaatjes ook een rol spelen bij het ontstaan van veneuze trombose. Zoals weergegeven in figuur 5, kunnen bloedplaatjes door allerlei natuurlijke stimulators, waaronder trombine, worden geactiveerd. Deze activatie leidt echter niet alleen tot het ontstaan van een bloedplaatjesprop. Geactiveerde bloedplaatjes binden niet alleen aan elkaar, maar ook bijvoorbeeld aan monocytten, waardoor de genexpressie van o.a. weefselfactor wordt geïnduceerd (6). Ook snoeren de geactiveerde bloedplaatjes



Figuur 5. Bloedplaatjesactivatie.

Bloedplaatjes (groen, niet gestimuleerd) kunnen door tal van stoffen die vrijkomen, of worden geëxposeerd door de beschadigde vaatwand (collageen), worden geactiveerd. De geactiveerde bloedplaatjes aggregeren en vormen een bloedplaatjesprop. Geactiveerde bloedplaatjes hechten aan witte bloedcellen (zie ook figuur 7), snoeren blaasjes (micropartikels) af en geven de inhoud van (oorspronkelijk intracellulaire) granula af aan de omgeving (secretie).



Figuur 6. De fibrinolyse.

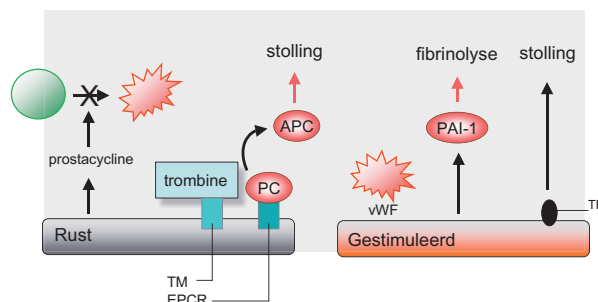
Een overzicht van de fibrinolyse, inclusief de belangrijkste natuurlijke remmers. α_2 -MG: α_2 -macroglobuline; α_2 -AP: α_2 -antiplasmin; FDP's: fibrinedegradatieproducten; PAI-1: plasminogenactivatorinhibitor 1; TAFI: 'thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor'; t-PA: 'tissue-plasminogen activator'; u-PA: urokinase 'plasminogen activator'.

micropartikels af, welke zelf stollingsbevorderend zijn. Een van de belangrijkste processen die optreedt tijdens bloedplaatjesactivatie is secretie, waarbij de inhoud van de intracellulaire granula wordt uitgescheiden. Dergelijke granula bevatten honderden verschillende stoffen. Veel van deze stoffen bevorderen het ontstaan van een trombus, zoals ADP, stollingsfactoren en fibrinogeen, of stimuleren wondherstel, zoals groeifactoren, stoffen die een anti-bacteriële werking hebben en ontstekingsmediatoren (11).

Momenteel is de klinische interesse in bloedplaatjes sterk aan het toenemen. Hiervoor zijn drie oorzaken. In de eerste plaats wordt steeds duidelijker dat bloedplaatjes een belangrijke rol spelen bij uitgroeien en/of metastaseren van tumoren (12), de pathogenese van arteriosclerose (13), ontstekingsreacties, enz. In de tweede plaats is er een nieuwe en meer effectieve generatie van anti-bloedplaatjesmedicijnen beschikbaar. Bekende voorbeelden zijn de ADP-receptorantagonist clopidogrel dat de activeerbaarheid van de bloedplaatjes remt, of abciximab dat niet de activatie van bloedplaatjes maar wel het binden van fibrinogeen aan (geactiveerd) glycoproteïne IIb-IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) tegengaat. Ten derde zijn de laatste jaren tal van nieuwe bloedplaatjesfunctietesten op de markt gekomen, die momenteel wereldwijd worden gebruikt om de effectiviteit van antibloedplaatjesmedicatie te meten (14). Al deze nieuwe ontwikkelingen samen hebben geleid tot een 'revival' van het klinische bloedplaatjesonderzoek.

Fibrinolyse

In de fibrinolyse wordt fibrine afgebroken door plasmin tot fibrinedegradatieproducten (figuur 6). Plasmin wordt gevormd uit plasminogeen door 'tissue-plasminogen activator' (t-PA) of 'urokinase-plasminogen activator' (u-PA). Plasmin bevordert de eigen aanmaak door zowel t-PA als u-PA te knippen, waardoor 'two-chain' t-PA en u-PA ontstaan, die beide actiever zijn dan hun 'single-chain' vorm (15, 16). Lokaal wordt de vorming van plasmin bevorderd doordat zowel plasminogeen als t-PA binden aan fibrine en doordat de t-PA-activiteit wordt versterkt door deze binding. Zowel plasminogeen als t-PA worden, na binding aan fibrine, beschermd tegen inactivatie door respectievelijk α_2 -antiplasmin (α_2 -AP) en 'plasminogen-activator inhibitor-1' (PAI-1). Overigens is PAI-1, dat



Figuur 7. De vaatwand.

Links is schematisch te zien dat rustende, niet gestimuleerde endothelcellen zowel de activatie van bloedplaatjes (door afgifte van prostacycline) als de stolling (door het binden van trombine en proteïne C aan TM en EPCR) remmen. Rechts is te zien dat endothelcellen de adhesie (en daardoor activatie) van bloedplaatjes kunnen bevorderen door secretie van VWF, de fibrinolyse remmen door secretie van PAI-1 en de stolling stimuleren door aanmaak van weefselfactor (TF). APC: geactiveerd proteïne C; EPCR: endotheliale proteïne-C-receptor; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1; PC: proteïne C; TF: 'tissue factor' (weefselfactor); TM: trombomoduline; VWF: vonwillebrandfactor.

wordt aangemaakt en uitgescheiden door o.a. endothelcellen, monocyt en macrofagen, de belangrijkste fysiologische remmer van zowel t-PA als u-PA en komt ca. 50% van het PAI-1 in het bloed opgeslagen in de α -granula van het bloedplaatje voor en de rest in het plasma. Plasminogeen wordt overigens ook nog geremd door het in plasma aanwezige α_2 -macroglobuline.

Zowel plasminogeen als t-PA binden aan lysineresiduen en de fibrinolyse kan worden geremd door lysineanaloga, bijvoorbeeld ϵ -aminocapronzuur en tranexaminezuur. Een natuurlijke remmer van de fibrinolyse die door trombine wordt geactiveerd, is TAFI. De fysiologische activator van TAFI is overigens waarschijnlijk niet trombine zelf maar het trombine-trombomoduline-complex, omdat de activatie van TAFI door trombine ongeveer 1000 keer wordt versterkt in aanwezigheid van trombomoduline (17). Geactiveerd TAFI verwijdert de C-terminale lysines van fibrine, waardoor verdere plasminvorming wordt tegengegaan.

Fibrinolyse vindt niet alleen plaats op fibrine, maar ook op de celmembraan van endothelcellen, monocyt, macrofagen, tumorcellen en bloedplaatjes. Deze cellen exposeren specifieke receptoren voor plasminogeen en t-PA of u-PA. Zo exposeren endothelcellen annexine 2, dat plasminogeen en t-PA bindt, en exposeren bloedplaatjes het glycoproteïne-II-IIIa (integrine $\alpha_{IIb}\beta_3$)-complex dat plasminogeen bindt. Overigens kunnen ook van endothelcellen afkomstige micropartikels de omzetting van plasminogeen in plasmin bevorderen (18).

Er bestaat uiteraard een sterke samenhang met de overige componenten van de hemostase. Stolling (trombine) remt fibrinolyse. Plasmin activeert (gewassen) bloedplaatjes. Bloedplaatjes secreteren een plasminogen-activator. Endothelcellen produceren t-PA dat wordt geactiveerd o.i.v. bijvoorbeeld trombine. Plasminogeen wordt geactiveerd door kallikreïne en stollingsfactoren XIa en XIIa. PAI-1 wordt gesecreteerd door endothelcellen, monocyt en bloedplaatjes. Deze secretie wordt geïnduceerd door o.a. cytokinen, enz.

De nauwe interactie tussen stolling en fibrinolyse wordt mogelijk het duidelijkst geïllustreerd door 'premature lysis'. Nadat plasma is gestold in aanwezigheid van t-PA, treedt een snellere lysis op van een stolsel in plasma van hemofilie-A (deficiëntie stollingsfactor VIII) of -B-(deficiëntie stollingsfactor IX)patiënten. Deze versnelde fibrinolyse wordt veroorzaakt door verminderde trombinevorming, waardoor TAFI onvoldoende wordt geactiveerd en de fibrinolyse onvoldoende wordt geremd. De consequentie hiervan zou kunnen zijn dat het bloeden van hemofiliepatiënten niet alleen het gevolg is van onvoldoende stolling, maar ook van te veel fibrinolyse (19).

Vaatwand

Contractie van bloedvaten draagt in belangrijke mate bij aan het stelpen van een bloeding. Onder normale omstandigheden, dus als bloedvaten intact zijn, produceren endotheelcellen prostacycline, een remmer van bloedplaatjesactivatie, en bieden endotheelcellen een efficiënt oppervlak voor het remmen van de stolling door EPCR en trombomoduline te exposeren. Activatie van endotheelcellen leidt tot secretie van o.a. vonwillebrandfactor (VWF), dat een belangrijke rol speelt bij de adhesie van bloedplaatjes bij een vaatwandbeschadiging en secretie van PAI-1 waardoor de fibrinolyse wordt geremd. Zoals eerder genoemd, hechten bloedplaatjes aan een beschadigde vaatwand, waardoor ('blood-borne') weefselfactor -aanwezig op in het bloed circulerende micropartikels- kan worden gevangen. Daarnaast kunnen endotheelcellen ook zelf weefselfactor aanmaken, bijvoorbeeld tijdens een ernstige ontstekingsrespons. Kortom, endotheelcellen zijn een essentiële component van de hemostase.

Nieuwe ontwikkelingen

Hemostase is zonder enige twijfel een complexe serie gebeurtenissen die leidt tot het gecontroleerd stelpen van een bloeding. Om de verschillende deelaspecten van dit proces te bestuderen zijn in het verleden tal van laboratoriumbepalingen ontwikkeld, die vrijwel zonder uitzondering slechts inzicht geven in deelfacetten van de hemostase, zoals intrinsieke of extrinsieke stolling, bloedplaatjes of fibrinolyse. Bovendien zijn deze bepalingen vaak rigoreus gestandaardiseerd, wat de betrouwbaarheid van de resultaten ten goede komt, maar waarvan de (patho)fysiologische relevantie daarmee nog niet altijd even duidelijk is. Momenteel is er dan ook een duidelijk streven naar bepalingen die (i) meer inzicht geven in de hemostase als geheel, (ii) onder meer 'natuurlijke omstandigheden' en (iii) 'point of care' kunnen worden uitgevoerd. Voorbeelden hiervan zijn de trombo-elastografie, die inzicht geeft in het samenspel tussen stolling, bloedplaatjes en fibrinolyse, trombinegeneratietesten die inzicht in de stolling als geheel geven en de nieuwe (vobloed)-bloedplaatjesfunctietesten (20).

Referenties

1. Gailani D, Broze GJ, Jr. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science* 1991; 253: 909-912.

2. Pedicord DL, Seiffert D, Blat Y. Feedback activation of factor XI by thrombin does not occur in plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 12855-12860.
3. Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, Kling D, Roque M, Fallon JT, Himber J. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2311-2315.
4. Sim D, Flaumenhaft R, Furie B, Furie B. Interactions of platelets, blood-borne tissue factor, and fibrin during arteriolar thrombus formation in vivo. *Microcirculation* 2005; 12: 301-311.
5. Del Conde I, Shrimpton CN, Thiagarajan P, Lopez JA. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood* 2005; 106: 1604-1611.
6. Celi A, Pellegrini G, Lorenzet R, De Blasi A, Ready N, Furie BC, Furie B. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8767-8771.
7. Hackeng TM, Sere KM, Tans G, Rosing J. Protein S stimulates inhibition of the tissue factor pathway by tissue factor pathway inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 3106-3111.
8. Oldenburg J, Watzka M, Rost S, Muller CR. VKORC1: molecular target of coumarins. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1: 1-6.
9. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270: 14477-14484.
10. Griffin JH, Fernandez JA, Gale AJ, Mosnier LO. Activated protein C. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1: 73-80.
11. Coppinger JA, Maguire PB. Insights into the platelet releasate. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 2640-2646.
12. Foss B, Bruserud O. Platelet functions and clinical effects in acute myelogenous leukemia. *Thromb Haemost* 2008; 99: 27-37.
13. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482-2494.
14. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhilber SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1822-1834.
15. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol* 2005; 129: 307-321.
16. Rau JC, Beaulieu LM, Huntington JA, Church FC. Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1: 102-115.
17. Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996; 271: 16603-16608.
18. Lacroix R, Sabatier F, Mialhe A, Basire A, Pannell R, Borghi H, Robert S, et al. Activation of plasminogen into plasmin at the surface of endothelial microparticles: a mechanism that modulates angiogenic properties of endothelial progenitor cells in vitro. *Blood* 2007; 110: 2432-2439.
19. Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis. *Chest* 2003; 124: 33S-39S.
20. Stroobants AK, Oerle R van, Berends F, Sturk A, Spronk H, Henskens YMC. Oude technieken in een nieuw jasje. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 260-265.

Summary

Nieuwland R, Stroobants AK, Sturk A. Haemostasis anno 2008. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 223-228.

Haemostasis is a fascinating process, in which platelets, the vessel wall and proteins such as clotting factors all contribute to control and stop bleeding. Efficient haemostasis requires concurrent formation of a platelet plug and a fibrin network to strengthen this plug. The fact that several cells and proteins not only play a role in haemostasis, but also in the immune response, wound healing and inflammation, reflects the close interaction between these processes.