

Als de bloedstollings

Het probleem bij een bloedstollingsstoornis is dat de afwijking heel moeilijk met zekerheid is vast te stellen. Er bestaat geen eenduidig patroon van klachten of symptomen en voor laboratoriumtests zijn er geen tabellen met normaalwaarden. Alertheid op omgevingsfactoren en familieomstandigheden van de patiënt is geboden. "Geslacht, leeftijd, bloedgroep, zwangerschap, pilgebruik, stress, erfelijke aanleg.....allemaal factoren die van invloed zijn," zo weet prof. Jan van der Meer, hematoloog in het Academisch Ziekenhuis in Groningen. "Combineer het verhaal van de patiënt met de uitslag van het lab," luidt zijn advies.

Hematologie is al ruim twintig jaar het vakgebied van de Groningse hoogleraar en internist Jan van der Meer. Hij maakt deel uit van de staf hematologie van het Academisch Ziekenhuis Groningen en bloedstollingsziekten behoren tot zijn specialisme. In zijn werkkamer tussen de stapelhoge dossiers en pal voor zijn vakantie, neemt hij toch rustig de tijd om de complexe materie van bloedstolling, bloedstollingsstoornissen, grote individuele verschillen en talloze factoren die van invloed zijn, uit de doeken te doen. Voordat de stollingsarts ingaat op de stoornissen geeft hij eerst een korte uitwijding over functie en werking van het stollingsstelsel, het systeem dat ervoor zorgt dat bloed stolt als het buiten de vaatwand komt, maar

vloeibaar blijft binnen de vaten. "Onder normale omstandigheden is er een evenwichtssituatie, maar bij een verstoord evenwicht wil of het bloed niet stollen en treden bloedingen op of het bloed stolt te sterk en er ontstaan stolsels in de bloedbaan." De belangrijkste ingrediënten in het bloed voor de bloedstolling zijn de trombocyten (bloedplaatjes), stollingsfactoren en stollingsremmers. Van der Meer vat het proces samen in drie stappen. "De bloedplaatjes spelen een hoofdrol in de eerste verdedigingslinie. Als er in een vaatwand een gat ontstaat, klonteren de plaatjes samen tot een plug, waarmee het gat wordt gedicht. Dit heet primaire hemostase. Vervolgens worden de stollingsfactoren geactiveerd en in een cascade van opeenvolgende

reacties gaat fibrinogeen over in fibrine en ontstaat er een onoplosbaar fibrinenetwerk. Onder invloed van de antistollingsfactoren stopt het stolproces en het gevormde hechte stolsel zorgt voor de definitieve afdichting van het gat. Na heling van het gat, moet uiteindelijk het fibrinenetwerk weer worden afgebroken. Dat gebeurt in de derde stap, de fibrinolyse, waardoor het bloed vrij kan stromen in de bloedcirculatie."

Stoornissen

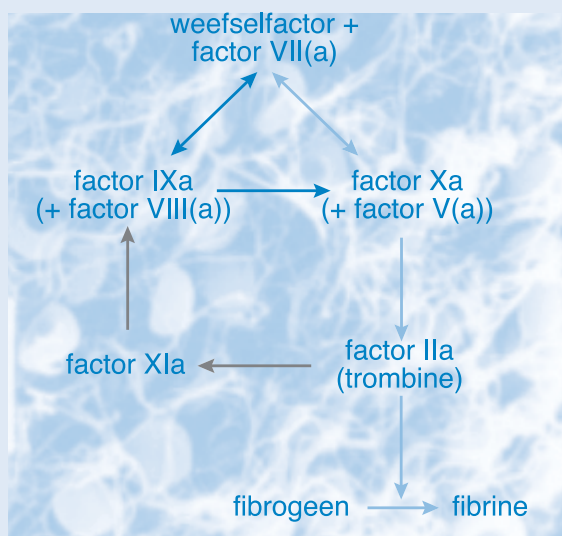
Het stollingsproces is een aaneenschakeling van gekoppelde reacties die als in elkaar grijpende radertjes de stollingsmachine in werking zetten. Als er ergens een radertje hapert, gaat het mis. De bloedplaatjes, die in het beenmerg worden aangemaakt, moeten in voldoende hoeveelheid aanwezig zijn en goed functioneren. Hetzelfde geldt voor alle typen stollingsfactoren en antistollingsfactoren. De stollingsbalans kan op twee manieren uit evenwicht zijn. De ene kant van de onbalans leidt tot te weinig stolling met bijbehorende verschijnselen als blauwe plekken, erg lange en hevige bloedingen, ook bij lichte verwondingen, of interne bloedingen in spieren, organen en gewrichten. De andere kant van de onbalans leidt tot te veel stolling en trombose. Hematoloog Van der Meer heeft in



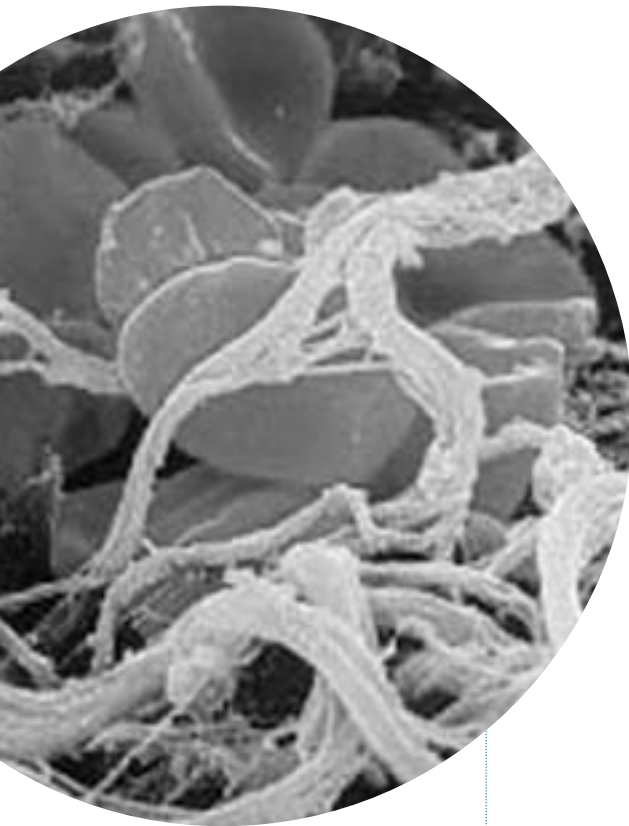
Het bloedstollingsproces

De verschillende stollingsfactoren worden met een Romeins cijfer onderscheiden. In vloeibaar bloed zijn ze in inactieve vorm aanwezig. Tijdens het stollingsproces gaan ze over in de actieve vorm, aangeduid met 'a'. Weefselfactor (tromboplastine) start de reactie na binding van factor VIIa, waarvan al spoortjes aanwezig zijn. Factor VII activeert vervolgens: (1) zichzelf (versterking); (2) factor X tot Xa, waarbij factor V een co-factor is; (3) factor IX tot IXa, waarbij factor VIII een co-factor is. Het XaV(a)-fosfolipidencomplex activeert factor II (protrombine) tot trombine. Dit zet fibrinogeen om in fibrine.

Het proces wordt enorm versneld door de positieve terugkoppeling. Een krachtige rem, in de vorm van factor TFPI (tissue factor pathway inhibitor) die bindt met factor Xa, houdt samen met andere remmende systemen de stolling in toom.



balans verstoord is



Bloedplaatjes gevangen in een fibrinenetwerk.

zijn dagelijkse praktijk met beide zijden van het verstoorde evenwicht te maken. "Als we het over bloedstollingsstoornissen hebben, worden de ziekten met een te lage stolling bedoeld. Hierdoor kunnen bloedingen optreden, spontaan maar ook vaak overmatige bloedingen na een trauma, bij een chirurgische ingreep of bij een bevalling. Bloedtransfusie kan noodzakelijk zijn om het bloedverlies te compenseren. Maar we moeten altijd alert zijn. Als diezelfde patiënt bijvoorbeeld in het verleden een amandeloperatie heeft ondergaan, zonder dat daarbij bloeding complicaties zijn opgetreden, is een aangeboren stollingsdefect niet aannemelijk en moet er een andere oorzaak zijn."

Interpretatie laboratoriumtests vergt expertise

Stollingsstoornissen kunnen erfelijk zijn, maar ook het gevolg zijn van medicijngebruik, stress of leeftijd. Van der Meer: "Dat maakt het vaak moeilijk een verschijnsel te duiden. Zo kan het slikken van aspirine leiden tot het gemakkelijker krijgen van blauwe plekken, lopen kleine kinderen sowieso een verhoogde kans een blauwe plek op te lopen en hebben pilgebruik, zwangerschap en leeftijd invloed op de natuurlijke hoeveelheid stollingsfactoren in het bloed en dus op de werking van het stollingsproces." Van der Meer wil graag benadrukken dat behalve een goed geoutilleerd stollingslaboratorium, hematologisch onderzoek veel specialisme en ervaring vereist. "Een testje bij de huisarts is absoluut onvoldoende voor een juiste diagnose en behandeling. Iemand met verschijnselen van bloedstollingsstoornis, moet worden doorverwezen naar een hematoloog."

Onvoldoende stolling

Voorbeelden van stollingsstoornissen, die men in de kliniek veel tegenkomt, zijn een tekort aan bloedplaatjes (trombocytopenie) of een tekort aan stollingsfactoren. Trombocytopenie is meestal een zogeheten verworven aandoening die optreedt als gevolg van bijvoorbeeld kanker en leukemie waarbij het beenmerg wordt aangetast en de trombocytenaanmaak wordt verstoord. Ook een tekort aan stollingsfactor kan een verworven aandoening zijn bijvoorbeeld als gevolg van een falende lever en daardoor verstoorde productie van stollingsfactoren of na een bacteriële bloedvergiftiging, een zogeheten sepsis die leidt tot extra verbruik van stollingsfactoren in de bloedbaan. Wel erfelijk zijn bloederziekten waaraan een defect gen ten grondslag ligt waardoor een bepaalde stollingsfactor niet of onvoldoende aanwezig is. Bij hemofilie is dat stollingsfactor VIII (hemofilie A) of stollingsfactor IX (hemofilie B) en bij de ziekte van Von Willebrand is het de Von Willebrand factor (VWF). De VWF speelt een rol in de primaire

hemostase bij de adhesie van bloedplaatjes, maar ook bij de fibrinevorming als 'carrier' en stabilisator voor factor VIII. Van der Meer: "Op zich zijn deze bloederziekten tegenwoordig goed te behandelen, maar een hematoloog moet wel achterhalen om welke aandoening het gaat en hoe ernstig die is. Bij de ziekte van Von Willebrand onderscheiden we bijvoorbeeld drie typen. Bij type 1 is de VWF wel aanwezig maar in te kleine hoeveelheid. Bij type 2 is er voldoende VWF maar het functio-

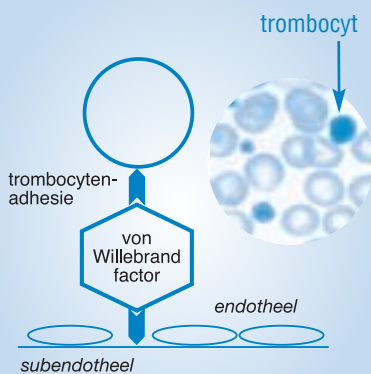
Combineer het verhaal van de patiënt met de uitslag van het lab

neert niet goed. Bij de meest zeldzame vorm, type 3, ontbreekt VWF." Afhankelijk van de aard en de ernst van de stoornis, bestaat de behandeling uit medicatie die de productie van de deficiënte factor verhoogt of het (regelmatig) toedienen van de bloedplaatjes of stollingsfactor. Zowel over- als onderbehandeling gaat gepaard met risico's en moet worden voorkomen. Dat vergt zorgvuldig en deskundig onderzoek. Van der Meer: "Het begint met een uitgebreide vragenlijst. Treden de bloedingen geregeld op, en zo ja met welke frequentie en op welke plaatsen? Wat lokt de bloedingen uit en/of treden deze spontaan op? Bestaat er na een verwonding of een prik langdurig nabloeden? Bij vrouwen: hoe is de menstruatie, hevig of langdurig of beide; en ook hoe verliepen zwangerschap en bevalling, hoe ernstig was het bloedverlies? Wat gebeurde er tijdens of na ingrepen, zoals een kies trekken of een operatie?" Ook het type bloeding dat bij een patiënt voorkomt, kan een aanwijzing geven over de aard van het stollingsdefect. Zo komen bij hemofilie vaak spontane spier- en gewrichtsbloedingen voor en bij trombocytopenie

nie treden frequent kleinere blauwe plekken op en vertoont de huid puntvormige bloedingen. Overmatige slijmvliesbloedingen (tandvles, huid, menstruatie) zijn kenmerkend voor de ziekte van Von Willebrand.

Het laboratoriumonderzoek is daarnaast een onmisbaar middel om de diagnose te bevestigen, of om de effecten van een behandeling te volgen. Het begint met een algemeen oriënterend laboratoriumonderzoek: bloedingstijd, trombocytentelling en stoltijdmetingen zoals de protrombinetijd (PT) en partiële tromboplastinetijd (aPTT). Daarna volgt op indicatie een meer diepgaande analyse van ondermeer stollingsfactoren zoals factor VIII, IX en VWF. Ook DNA-analyse kan noodzakelijk zijn. Van der Meer: "De kwaliteit van al deze laboratoriumtests is tegenwoordig uitstekend, de crux is de uitslag van het laboratoriumonderzoek op de juiste manier te interpreteren."

Eerste stap in bloedstelping



Het bloed bevat $150-350 \times 10^9/l$ trombocyt en bloedplaatjes en die zorgen voor de eerste bloedstelping. Als er een gat in de bloedwand is, worden de plaatjes in stelling gebracht. Eerst is er adhesie en activatie en vervolgens klonten ze samen tot een plug. Bij de adhesie speelt de Von Willebrand factor (VWF) een belangrijke rol. In geactiveerde toestand laten de bloedplaatjes eiwitten vrij die het stollingsproces activeren, de heling van de wond bevorderen en de afbraak van het stolsel regelen.

Te sterke stolling

Dan komt de Groningse hematoloog op de andere kant van de stollingsbalans: te veel stolling. Van der Meer legt uit hoe gevaarlijk dat kan zijn: "Een stolsel in een ader, een veneuze trombose, kan afbreken en in de longen komen en op die manier een longembolie veroorzaken. Door stolsel kan ook een slagader in het hart of in de hersenen verstopt raken, waarbij een hart- of herseninfarct kan optreden." Trombose is soms het gevolg van toegenomen kleverigheid van de bloedplaatjes of van een trage bloedsomloop bijvoorbeeld door teveel rode bloedlichaampjes of door een langdurige immobiliteit. Het kan ook een aangeboren ziekte zijn door een tekort aan stollingsremmer bijvoorbeeld antitrombine, proteïne C of proteïne S. Een andere erfelijke vorm van trombose is Factor V Leiden. Hierbij wordt een abnormale vorm van stollingsfactor V geproduceerd, waardoor de remming op de stolling afneemt. Het is zaak trombose zo snel mogelijk op te sporen en te behandelen. Van der Meer wijst ook hier weer op het belang van het verhaal van de patiënt: "Een stollingsarts dient de toestand van de patiënt en de omstandigheden uiterst zorgvuldig te inventariseren. Te veel stollingsfactor VIII geeft bijvoorbeeld een verhoogde kans op trombose, maar we moeten erop bedacht zijn dat met het stijgen der jaren, factor VIII toeneemt. Ook stress leidt tot verhoging van factor VIII. Dus een verhoogde factor VIII is onvoldoende om een trombosebehandeling in te stellen." De gouden standaard om een trombus op te sporen is venografie. De patiënt krijgt een contrastvloeistof ingespoten waarna met behulp van röntgenstraling de bloedsomloop en eventuele stolsels zichtbaar worden. Daarnaast wordt echografie toegepast en tegenwoordig ook steeds vaker de D-dimeer test. Dat is een eenvoudige en goedkope test om trombose uit te sluiten (zie Diagned, juni 1999, p.12). Een antistollingstherapie moet vorming van stolsel voorkomen. Om de klontering van bloedplaatjes tegen te gaan wordt vaak aspirine voorgeschreven. Coumarines en heparine worden voorgeschreven om de vorming van fibrinestol-

Bij te veel stolling neigt de balans door te slaan naar trombose, bij te weinig naar bloeding

sel tegen te gaan. Bij gebruik van deze twee laatste antistollingsmiddelen is de dosis van cruciaal belang. Een te hoge dosis leidt tot bloedingen en te lage dosis tot trombose. De dosis wordt bepaald en zonodig bijgesteld aan de hand van regelmatige metingen van de bloedstoltijd. Chronische trombosepatiënten staan daarom onder controle van een trombosedienst, dat tegenwoordig steeds vaker 'op afstand' gebeurt, waarbij de patiënt zelf de test uitvoert (zie ook 'Pass the pen', p 19) en via digitale communicatie de dosis wordt vastgesteld.

Het 'gekkenboek'

Behalve een gespecialiseerde patiëntenpraktijk, leidt Van der Meer in het Academisch Ziekenhuis van Groningen ook een onderzoeksafdeling. "Wij komen in de praktijk nog altijd gevallen tegen waar we niet uitkomen. We zeggen dat ook eerlijk tegen de patiënt en schrijven een voor dat moment beste therapie voor. We nemen de casus op in wat we noemen het 'gekkenboek' en hopen via onderzoek meer inzicht te krijgen en uiteindelijk oorzaak en ernst van het stollingsdefect vast te stellen. Als het zover is, nemen we contact op met de patiënt en gaan we op zoek naar een adequate behandeling. De praktijk leert dat iedereen die in dit gekkenboek terecht komt er ook weer uit verdwijnt, al kan het soms wel een tijdje duren. Het record staat op 10 jaar. Met dit praktijk gerelateerde onderzoek breiden onze kennis en expertise gestaag uit en versterken we ons expertisecentrum." ●

Marian van Opstal

Bronmateriaal: College Hematologie Blok 3, prof. Marcel Levi, Amsterdam (www.slz.nl/hora/college)