

SAMENVATTING

Klassieke stollingstesten zoals PT, APTT, INR en fibrinogeen worden in de kliniek vaak gebruikt. Belangrijke nadelen van deze oriënterende stollingsonderzoeken zijn de lange duur tot beschikbaarheid van de uitslag, onvoldoende informatie over de sterkte van het stolsel en het missen van een trombocytendisfunctie. Met behulp van aanvullend trombo-elastometrisch onderzoek kunnen de verschillende stadia van stolselvorming in kaart worden gebracht. Omdat real-time met het ontstaan van het resultaat kan worden meegekeken kan al in een vroeg stadium worden gestart met een eventuele behandeling. Een aanvulling hierop is het gebruik van *platelet function analyzers* (PFA's). Met behulp van PFA's kan niet alleen een eventuele trombocytendisfunctie gediagnosticeerd worden, maar kunnen ook non-responders op trombocytenaggregatieremmers worden geïdentificeerd. In de cardiochirurgie lijkt het gebruik van een PFA te leiden tot een vermindering van het aantal trombocytentransfusies. Het gebruik van een PFA bij (neuro)traumaopvang lijkt vooralsnog niet zinvol voor een te volgen trombocytentransfusiebeleid.

Platelet function analyzers: nuttig of noodzakelijk?

**Stephanie Janssen,
Jan Hofland, Garance van
Rooij, Tim Frenzel**

S.H.V. Janssen, aios anesthesiologie, afdeling Anesthesiologie, Radboudumc, Nijmegen

Dr. J. Hofland, cardio-anesthesioloog, afdeling Anesthesiologie, Radboudumc, Nijmegen

G.M. Van Rooij, cardio-anesthesioloog, afdeling Anesthesiologie, Radboudumc, Nijmegen

Dr. T. Frenzel, anesthesioloog-intensivist, afdeling Intensive Care, Radboudumc, Nijmegen

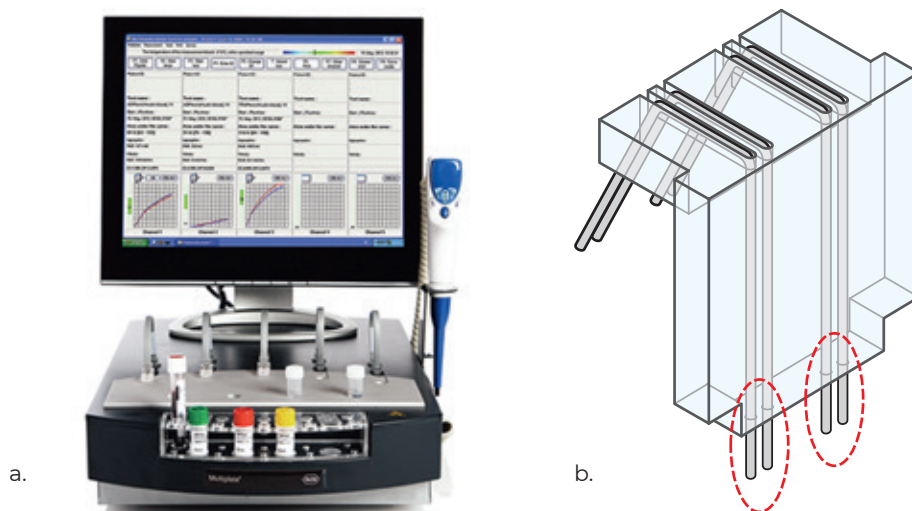
LEERDOELEN

Na het lezen van dit artikel:

- kent u de indicaties voor het gebruik van PFA's;
- bent u op de hoogte van de voor- en nadelen van het gebruik van PFA's;
- weet u hoe u de uitslagen van enkele frequent gebruikte PFA-technieken kunt interpreteren.

Casus

Patiënt A. heeft ruim drie weken geleden een out-of-hospital cardiac arrest doorgemaakt op basis van ventrikelfibrilleren waarbij hij gedurende vier blokken adequaat door omstanders is gereanimeerd. In het ziekenhuis bleek er een ernstige stenose in de linker coronairarterie te bestaan waarvoor een percutane coronairinterventie (PCI) plaatsvond met plaatsing van een drug-eluting stent (DES). De patiënt herstelde vlot van deze procedure en kon binnen enkele dagen naar huis worden ontslagen met duale trombocytenaggregatieremming (acetylsalicylzuur en clopidogrel, dual antiplatelet therapy: DAPT). Tijdens zijn poliklinische hartrevalidatie wordt hij echter opnieuw onwel. Een nieuw coronairangiogram toont een trombose in de stent en progressie van het coronairlijden. De indicatie voor een bypassoperatie wordt gesteld. Vanwege de recente stentplaatsing wordt de DAPT, die de patiënt slikt sinds zijn PCI, gecontinueerd. Peroperatief verloopt de procedure op zowel anesthesiologisch als chirurgisch vlak volgens planning. Tegen het einde van de operatie blijkt de hemostase echter suboptimaal. Stollingsonderzoek (trombocytenaantal, geïoniseerd calcium en trombo-elastometrisch onderzoek door middel van ROTEM) laat bij een normale lichaamstemperatuur geen afwijkingen zien. Een analyse van de trombocyten-



Figuur 1 De Multiplate analyzer (a.) met testcel (b.) waarbij de twee separate sensoren goed zichtbaar zijn (bron: haemoview.com.au/multiplate).

functie met behulp van een Multiplate laat, ondanks het gebruik van DAPT, geen afwijkingen zien. Daarom wordt gekozen voor een afwachtend beleid. Na uitgebreide chirurgische wondverzorging is het operatiegebied droog. Het postoperatieve beloop verloopt ongecompliceerd.

Inleiding

De hier beschreven casus illustreert het voordeel van de beschikbaarheid van een *platelet function analyzer* (PFA) waarmee binnen korte tijd de functie van trombocyten kan worden bepaald. Oriënterend stollingsonderzoek (o.a. PT, APTT en fibrinogeen) geeft informatie over de primaire en secundaire hemostase, maar is vaak niet snel beschikbaar. Daarnaast ontbreekt informatie over de trombocytenfunctie, is eventuele hyperfibrinolyse moeilijk te beoordelen en kan gebruik van nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) hier niet mee worden gedetecteerd. In dit nascholingsartikel wordt uw kennis over de stollingscascade opgefrist. We bespreken op welke manier de functie van een trombocyt betrouwbaar getest kan worden en welke plaats deze testen naar onze mening dienen in te nemen in de huidige klinische praktijk.

De stollingscascade

Voor de vorming van een stevig stolsel zijn verschillende stappen noodzakelijk.¹ Deze zijn onder te verdelen in de *primaire hemostase* (trombocytenaggregatie op de beschadigde vaatwand) en de *secundaire hemostase*

(waarin activatie van stollingsfactoren plaatsvindt en een fibrineplug ontstaat). Tijdens de vorming van een stolsel vindt tegelijkertijd negatieve feedback plaats om overmatige trombusvorming te voorkomen. De belangrijkste remmers in de stollingscascade zijn antitrombine (AT), proteïne C en proteïne S. Als de vaatwand eenmaal is hersteld kan het stolsel worden afgebroken door fibrinolyse. Inactief plasminogeen bindt op het fibrineoppervlak en wordt door weefselplasminogeenactivator (*tissue plasminogen activator*, tPA) uit endotheelcellen omgezet in plasmine. Dit breekt de gevormde fibrinedraden af. Bij dit afbraakproces komt o.a. D-dimeer vrij.

De primaire hemostase

Zie figuur 1 op pagina 10. Op het moment dat de vaatwand beschadigd raakt vindt allereerst lokale vasoconstrictie plaats om het bloedverlies te beperken. Hierna vinden een drietal processen plaats waarin trombocyten centraal staan: trombocyten-adhesie, trombocyten-activatie en trombocyten-aggregatie.

Adhesie van de trombocyt aan de beschadigde vaatwand gebeurt doordat het endotheel niet meer intact is, waardoor een onregelmatigheid in de vaatwand is ontstaan en het onderliggende collageen blootligt. Circulerend von Willebrandfactor (VWF) is een essentieel eiwit dat zich bindt aan dit collageen en zo een brug vormt tussen het collageen enerzijds en de glycoproteïne-Ib/IX-receptor op de trombocyt anderzijds. Deze verbinding leidt tot activatie en vormverandering van de glycoproteïne-IIb/IIIa-receptor op de trombocyt waardoor deze verschillende stoffen gaat uitscheiden (o.a. VWF, tromboxaan A2 en ADP) en fibrinogeen kan binden. Hierdoor vormt zich

een trombocytenaggregaat. Het stolsel dat in deze fase wordt gevormd is niet stevig genoeg om te zorgen voor adequate hemostase.

De secundaire hemostase

Zie figuur 2 op pagina 11. Het instabiele stolsel dat tijdens de primaire hemostase is gevormd, wordt in de secundaire hemostase verstevigd door een netwerk van fibrinedraden. De intrinsieke route start met de activatie van factor XII waardoor achtereenvolgens factor XI en factor IX geactiveerd raken. Deze laatste fungeert als katalysator voor de omzetting van factor X tot geactiveerd factor Xa. Factor XII is overigens niet noodzakelijk om de intrinsieke route te starten. Bij een deficiëntie zal factor XI geactiveerd worden door geactiveerd factor II. De extrinsieke route is korter en start als tissuefactor (TF, stollingsfactor III) vrijkomt uit de beschadigde endotheelcel in de vaatwand. TF activeert op zijn beurt stollingsfactor VII en het gevormde TF-VIIa-complex activeert factor X.

Beide routes leiden dus tot vorming van geactiveerd factor X en gaan vanaf dat punt samen verder; de 'common pathway'. Er wordt dan trombine (geactiveerde stollingsfactor II) gevormd, dat zorgt voor de omzetting van fibrinogeen in fibrine. Uiteindelijk ontstaat zo een stevige fibrineplug.

PFA's: een kort overzicht

Voorafgaand aan of tijdens een operatie kan er behoefte bestaan aan meer informatie over de trombocytenfunctie van de patiënt. In de acute setting is het van belang dat deze informatie snel beschikbaar is en dat de uitslagen eenvoudig te interpreteren zijn. Enkele indicaties voor het inzetten van deze vorm van aanvullend stollingsonderzoek zijn het identificeren van patiënten met een bloedingsziekte, monitoring van het effect van ingestelde DAPT, evaluatie van perioperatieve stolling en, in de transfusiegeneskunde, het zo gericht mogelijk toedienen van trombocytentransfusies.

Om de trombocytenfunctie in kaart te brengen kan gebruik gemaakt worden van verschillende PFA's zoals de Multiplate Analyzer, PFA-100, VerifyNow, ROTEM platelet en TEG platelet mapping.^{3,4} Al in 1962 werd de basis voor deze technieken beschreven in het blad *Nature*.⁵

De diverse trombocytenfunctietesten werken elk net op een iets andere manier en verschillen van elkaar in preanalytische condities en gebruikersgemak. Voor elk van hen geldt dat de agonist adenosinedifosfaat (ADP) in contact wordt gebracht met trombocyten (ofwel in trombocytenrijk citraatplasma, ofwel in citraat- of

hirudine-geanticoaguleerd volbloed). Door het ADP vindt aggregatie plaats, die op verschillende manieren gedetecteerd en grafisch weergegeven kan worden. Een review van Paniccia et al. uit 2015⁴ zet de verschillende methoden om de trombocytenfunctie te testen met hun voor- en nadelen overzichtelijk op een rij.

De testmethoden kunnen globaal worden onderverdeeld in testen gebaseerd op *trombocytenaggregatie* (LTA, Multiplate, Plateletworks) en testen gebaseerd op *trombocytenadhesie*, ('shear stress', door stroming van bloed over het oppervlak van een trombocyt, te meten met o.a. de PFA-100). Daarnaast kunnen trombocytenfunctietesten worden gecombineerd met visco-elastometrie zoals TEG platelet mapping en ROTEM platelet.

De gouden standaard voor het bepalen van de trombocytenfunctie is lichttrombocytenaggregatie (LTA), een methode waarbij een lichtstraal door trombocytenrijk plasma valt in plaats van door volbloed. Dit licht weerkaatst op de vrije trombocyten in het plasma. Indien een activator zoals ADP wordt toegevoegd zal trombocytenaggregatie plaatsvinden, waardoor minder lichtverstrooiing optreedt. Het verschil in lichttransmissie wordt gemeten en op basis hiervan wordt de maximale trombocytenaggregatie bepaald. De test is echter bewerkelijk en arbeidsintensief.

PFA gebaseerd op trombocytenaggregatie: Multiplate

Het testmechanisme van de Multiplate berust op elektrische impedantieaggregometrie, waarbij verandering in de elektrische weerstand (impedantie) wordt gemeten. De Multiplate analyzer (figuur 1a) maakt voor analyse gebruik van een kleine hoeveelheid volbloed (300 µl), waardoor de test ook geschikt is voor gebruik bij kinderen. In een cupje (de zogeheten test-cel, figuur 1b) wordt volbloed gepipetteerd, waarna een korte incubatieperiode volgt. Tijdens deze periode zal het fibrinogeen uit het plasma van de patiënt zich hechten aan de met zilver gecoate koperen elektroden van de testcel. Wanneer een activator wordt toegevoegd zullen de trombocyten geactiveerd raken, van vorm veranderen en binden aan het fibrinogeen. Hierdoor verandert de impedantie, een maat voor de trombocytenfunctie. Deze toename in weerstand wordt gedurende zes minuten gemeten. De testcel heeft zijn eigen interne controlemechanisme: beide sensoren meten onafhankelijk van elkaar de weerstandsverhoging en deze twee metingen moeten voldoende overeenkomen voor een geldige uitslag. Het uitvoeren van een meting is relatief eenvoudig en goedkoop (rond de 150 euro per meting) en de uitslag is binnen 15 minuten beschikbaar. Zowel erfelijke als verworven trombocytendisfuncties kunnen ermee gediagnosticeerd worden.

Tabel 1 De diverse testen die uitgevoerd kunnen worden met de Multiplate

assay	stimulatie van de trombocyt d.m.v. reagens ...	detecteert gebruik van ...	AUC-referentiewaarden*
ASPI-test	arachidonzuur	ASA, NSAID's, overige COX-1-remmers	71 - 115 U
ADP-test	adenosine diphosphate	Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor en andere P2Y ₁₂ -receptorantagonisten	57 - 113 U
TRAP-test	thrombine-receptor-activating peptide	GP IIb/IIIa-receptorantagonisten als abciximab en tirofiban; GP IIb/IIIa-receptordeficiëntie	94 - 156 U
COL-test	collageen; activatie van de collageenreceptor leidt tot vrijkomen van arachidonzuur, dat wordt omgezet in TXA ₂ en zo leidt tot trombocytenactivatie	aspirine (althoewel minder gevoelig dan ASPI-test)	46 - 116 U
RISTO-test	ristocetine en andere specifieke agonisten	o.a. om von Willebrand te diagnosticeren	90 - 201 U

* AUC = area under the curve, referentiewaarden vastgesteld door de fabrikant aan de hand van gezonde personen,
U = aggregation unit

Uit de naam valt de veelzijdigheid van het apparaat af te leiden: *multiple platelet function analyzer*. *Multiple* verwijst zowel naar de meerdere testen die uitgevoerd kunnen worden met 1 disposable cassette als naar de meerdere kanalen in het apparaat en de meerdere elektroden in de testcel. De diverse beschikbare reagentia (tabel 1) richten zich elk op een andere receptor aan het oppervlak van de trombocyt (figuur 2).

De Multiplate berekent aan de hand van de gemeten stijging in weerstand een drietal parameters en geeft deze weer in een grafiek. Het gaat hierbij om het gebied onder de aggregatiecurve ('area under the aggregation curve, AUC'), de snelheid van aggregatie (stijging van de curve, weergegeven in AU/min.) en de mate van aggregatie (de maximale hoogte van de curve, weergegeven in aggregatie units, AU).

In figuur 3 worden verschillende voorbeelden gegeven van Multiplate-uitslagen. De AUC geeft het beste de overall platelet activity weer, omdat deze variabele afhankelijk is van zowel snelheid als mate van aggregatie.

PFA gebaseerd op trombocytenadhesie onder shear stress: PFA-100

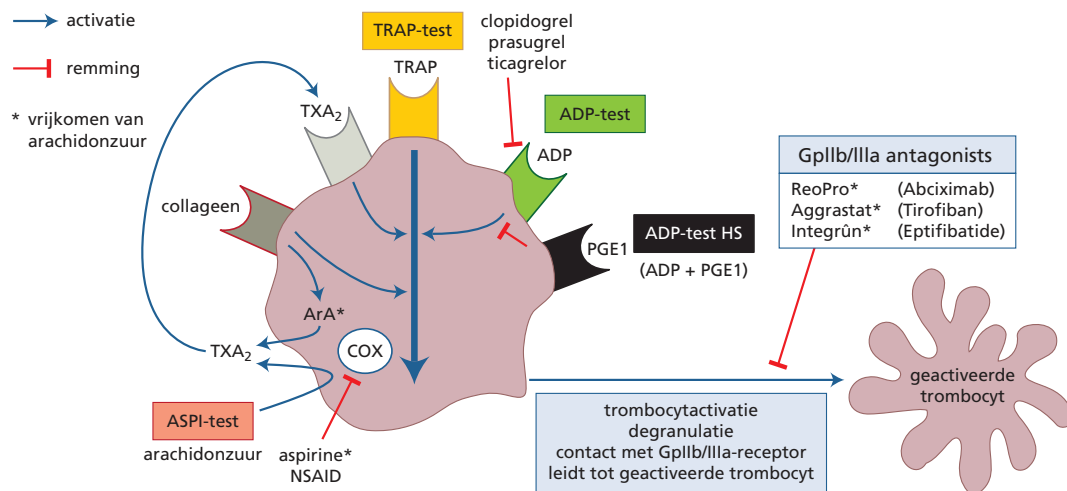
De PFA-100 is eenvoudig in gebruik en bootst de trombocytenadhesie- en aggregatie na in stromend volbloed. Dit bloed wordt met een hoge flowsnelheid door een kleine opening in een met collageen gecoate membraan geleid (figuur 5). Naast collageen bevinden zich ook de agonisten adrenaline (collageen/epinefrine, C-EPI) of adenosinedifosfaat (collageen/adenosine diphosphate, C-ADP) op de membraan. Als de trombocyten geactiveerd

raken door deze agonisten, vindt aggregatie plaats en zal de opening in de cartridge afgesloten worden. De tijd die dit proces in beslag neemt wordt de sluitingstijd ofwel closure time (CT) genoemd. Indien de sluitingstijd binnen de normale waarden valt is de kans op trombocytendisfunctie gering, behoudens enkele uitzonderingen zoals genoemd in tabel 2. Meestal wordt eerst de C-EPI-test ingezet. Als deze uitslag niet afwijkend is, is de kans op een klinisch significante trombocytendisfunctie klein. Als de sluitingstijd bij de C-EPI-test verlengd is (> 180 sec.) wordt de C-ADP-test ingezet. Indien beide testen een verlengde sluitingstijd laten zien kan er sprake zijn van een belangrijke trombocytendisfunctie met een andere oorzaak dan aspirinegebruik.

Net als bij andere PFA's is de uitslag van de PFA-100 minder betrouwbaar in geval van trombocytopenie en een laag hematocriet; deze kunnen een ten onrechte verlengde sluitingstijd geven. De PFA-100 geeft slechts globale informatie. Bij een afwijkende uitslag is vaak verder onderzoek nodig naar de mogelijke oorzaak van de trombocytendisfunctie. De opvolger, PFA-200, is uitgerust met een extra cartridge specifiek voor evaluatie van een eventuele P2Y₁₂-receptorblokkade.

Trombocytenfunctietest gecombineerd met visco-elastometrie: ROTEM platelet mapping

Met behulp van trombo-elastometrie kunnen de visco-elastometrische eigenschappen van volbloed in kaart worden gebracht. Deze techniek wordt ook wel trombo-elastografie of visco-elastometrie genoemd. Waar deze techniek vroeger veel tijd in beslag nam, kan deze inmid-



Figuur 2 Aangrijpingspunt van de diverse testen op receptoren op het oppervlak van de trombocyt (bron: haemoview.com.au/multiplate).

dels point-of-care worden uitgevoerd en het is mogelijk om real-time mee te kijken met het proces van stolselvorming.⁶ Na toevoegen van diverse stollingsactivatoren en -inhibitoren wordt de dynamiek van de stolselvorming bekeken waarbij het ontstaan, de stabilisatie en de afbraak van het stolsel in kaart gebracht worden. De meest gebruikte analysemethoden zijn trombo-elastografie (TEG) en rotationele trombo-elastometrie (ROTEM). Bij beide technieken wordt een bloedmonster van de patiënt in een testcupje op een temperatuur van 37°C gebracht waaraan een stollingsactivator wordt toegevoegd om de stollingscascade in gang te zetten. Vervolgens wordt in het cupje een pinnetje gebracht, waarna het cupje (TEG) of het pinnetje (ROTEM) heen en weer beweegt en de weerstand van elke beweging registreert. In geval van stolselvorming neemt de weerstand toe, die grafisch wordt weergegeven.

Trombo-elastometrie geeft echter geen goed beeld van de primaire hemostase en een trombocytendisfunctie zal hiermee niet gediagnosticeerd kunnen worden.

Er zijn tegenwoordig verschillende modules beschikbaar die de mogelijkheid bieden om aan de standaard TEG- of ROTEM-analyse een trombocytenfunctietest toe te voegen.

ROTEM platelet mapping maakt gebruik van een extra module en analyseert de trombocytenfunctie net als de Multiplate door impedantieaggregometrie.⁷ De testen die kunnen worden uitgevoerd zijn de ARAtem (met arachidonzuur als activator), TRAPtem (thrombine-activating peptide) en de ADPtem (adenosine diphosphate als activator). Deze testen zijn, net als de uitslag en de interpretatie hiervan, vergelijkbaar met de ASPI-, ADP- en TRAP-test van de Multiplate.

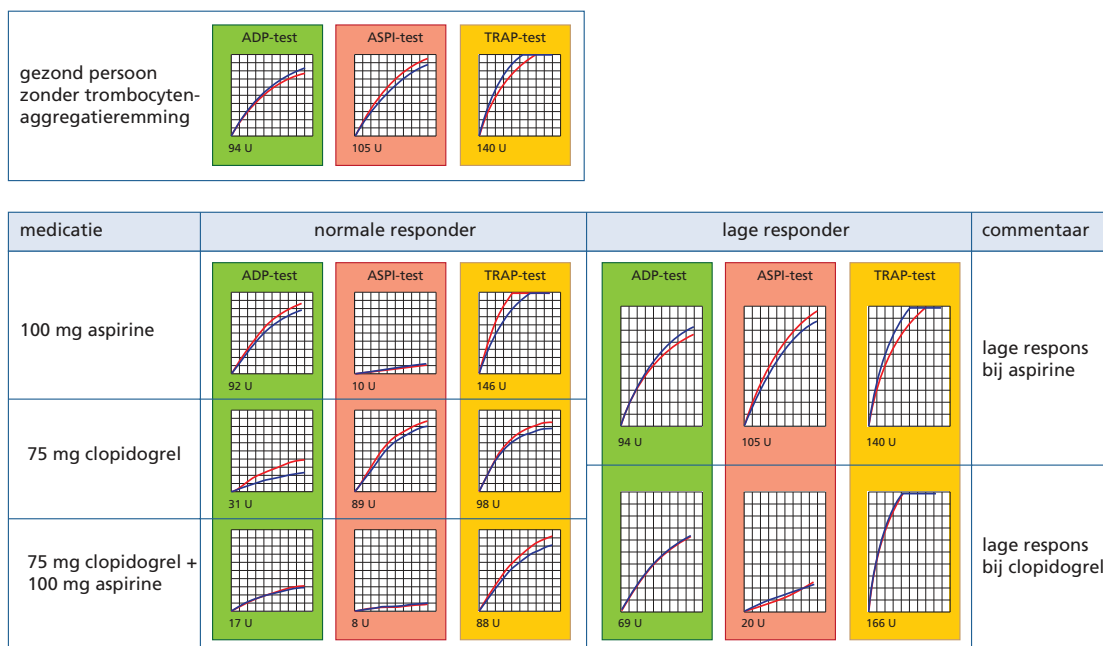
Tabel 2 Interpretatie van PFA-100-uitslagen

C-EPI sluitingstijd*	C-ADP sluitingstijd**	betekenis
normaal	normaal	geen trombocytendisfunctie
normaal	normaal	gebruik van clopidogrel, von willebrand type 2N, storage pool disease
verlengd	normaal	aspirinegebruik
normaal of verlengd	verlengd	trombocytendisfunctie, von willebrand ziekte

Referentiewaarden afhankelijk van laboratorium:

* 82-150 seconden, verlengd indien > 180 seconden

** 62-100 seconden, verlengd indien > 120 seconden

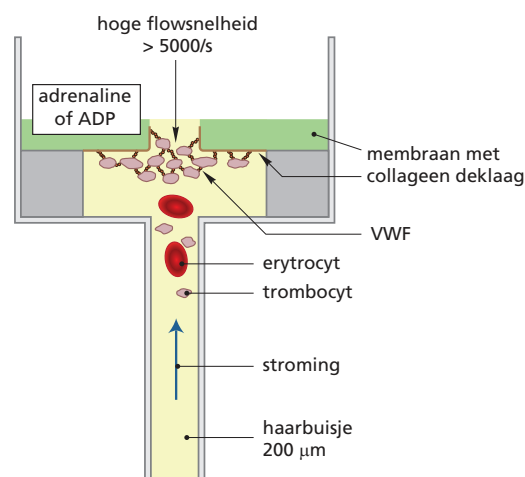


Figuur 3 Multiplate-uitslagen van patiënten zonder trombocytenaggregatieremming, met gebruik van aspirine, met gebruik van clopidogrel en gebruik van dubbele trombocytenaggregatieremming.

PFA's in de kliniek

Rol van PFA's bij het identificeren van non-responders op trombocytenaggregatieremmers

Naast het diagnosticeren van een eventuele trombocyten-disfunctie kunnen PFA's ook gebruikt worden om het effect van trombocytenaggregatieremmers te beoordelen. Zo kunnen (partiële) non-responders op trombocytenaggregatieremming geïdentificeerd worden waardoor het mogelijk wordt om de medicamenteuze therapie te individualiseren. Dit is tot op heden voornamelijk onderzocht bij patiënten die een neurologisch of cardiaal ischemisch event hebben doorgemaakt en er is nog geen duidelijke richtlijn over hoe deze individualisering precies zou moeten plaatsvinden.⁸⁻¹⁰ Ongeveer 20% van de interindividuele variatie in trombocytenreactiviteit wordt veroorzaakt door genetische factoren. De belangrijkste hiervan is een CYP2C19-polymorfisme, waarbij een 'loss of function'-mutatie leidt tot een tragere metabolisatie van clopidogrel tot de actieve metaboliet, waardoor er een lagere werkzame concentratie is met potentieel meer ischemische events tot gevolg. Draggers van de 'gain of function'-mutatie zetten clopidogrel daarentegen juist sneller om in de actieve metaboliet, waardoor er meer trombocytenremming plaatsvindt en er een hoger risico bestaat op bloedingscomplicaties. Ticagrelor is een directe P2Y₁₂-remmer en wordt niet gemetaboliseerd via CYP2C19, waardoor polymorfismen bij dit medicament geen rol spelen.



Figuur 4 Testprincipe van PFA-100.

Onvoldoende trombocytenaggregatieremming bij gebruik van trombocytenaggregatieremmers wordt in de literatuur beschreven als hoge residuele trombocytenreactiviteit (HTR) en wordt gezien als een mogelijk modificeerbare risicofactor voor het ontstaan van trombose. Uit de multicenter, gerandomiseerde ARCTIC-trial en daaropvolgende onderzoeken blijkt dat bij patiënten die een PCI met plaatsing van een DES hebben ondergaan, een intensivering of aanpassing van hun medicamenteuze therapie op basis van trombocytenfunctieonderzoeken tegen de verwachtingen in niet leidt tot een

vermindering van ischemische complicaties. Wel werd bij deze patiënten een groter risico op bloedingscomplicaties gezien.^{11,12} Een belangrijke kanttekening bij deze studies is dat zij patiënten met een relatief laag risico includeerden, en dat de dosis slechts één keer werd aangepast op basis van een eenmalige meting van de trombocytenreactiviteit.

Desalniettemin is de verwachting dat met de trombocytenfunctietesten op dit gebied weinig winst te behalen valt: het risico op een ischemisch event is de afgelopen jaren reeds belangrijk afgenomen door continue ontwikkelingen in de stenttechnologie en door het gebruik van potentere P2Y₁₂-receptorantagonisten als prasugrel en ticagrelor. Hiertegenover staan de patiënten met lage trombocytenreactiviteit (LTR) waardoor potentieel bloedingscomplicaties kunnen ontstaan. De PRECISE-DAPT-score (bestaande uit leeftijd, creatinineklaring, hemoglobinegehalte, leukocytenaantal en eerdere spontaan opgetreden bloedingen) identificeert patiënten met een verhoogd bloedingsrisico tijdens DAPT-gebruik en kan, in combinatie met trombocytenfunctietesten, leiden tot een de-escalatiestrategie (bijvoorbeeld het omzetten van ticagrelor naar clopidogrel) of het aanpassen van de behandelduur.¹³

Rol van PFA's bij het voorspellen van bloedingscomplicaties bij (neuro)trauma en electieve cardiochirurgie

Bij ruim een derde van de patiënten met traumatisch hersenletsel (TBI, traumatic brain injury) of subarachnoïdale dan wel intracerebrale bloedingen blijken bij opname al stollingsstoornissen aanwezig te zijn. Dit is deels te verklaren door gebruik van anticoagulantia. Activatie van de stollingscascade gebeurt echter ook door het trauma zelf: de *trauma-induced coagulopathy*.¹⁴ De oorzaak hiervan is nog niet geheel opgehelderd. Wel is duidelijk dat er sprake is van een multifactorieel beeld, dat deels kan worden verklaard uit bloedverlies, verbruik dan wel dilutie van stollingsfactoren, versterkte fibrinolyse, hypothermie en metabole acidose secundair aan weefselischemie.

De eerste uren na een trauma is vaak sprake van een hypocoaguleerbare status waardoor bloedingen kunnen optreden. Na enkele uren tot dagen treedt hypercoagulabiliteit op, waardoor veneuze trombo-embolieën en multi-organafalen kunnen ontstaan. In beide situaties kan sprake zijn van trombocytendisfunctie. Er zijn verschillende studies gedaan naar de effectiviteit van het gestandaardiseerd inzetten van PFA's bij de opvang van een (neuro)trauma. Opvallend is dat vooral bij neurotraumapatiënten en bij patiënten met een verlaagde EMV-score (< 6) bij presentatie op de Spoedeisende Hulp

sprake bleek van een trombocytendisfunctie. Deze disfunctie neemt toe naarmate het hersenletsel ernstiger is. Studies hierover rapporteren dat een kleine vermindering van de trombocytfunctie bij opname op de SEH al een teken lijkt te zijn van coagulopathie die samengaat met een tot wel tien keer hogere mortaliteit. Daarnaast zou er, indien er een trombocytendisfunctie bestaat, vaker sprake zijn van bloedingen en van noodzaak tot chirurgisch ingrijpen.^{15,16}

Een beperking van de huidige literatuur is dat er kleine patiëntenaantallen zijn bestudeerd en dat de patiëntgroepen heterogeen, niet goed vergelijkbaar en niet gerandomiseerd zijn. Geen enkele studie beschrijft of een ingestelde behandeling naar aanleiding van bloedsuitslagen (bijvoorbeeld wel of geen (trombocyten)transfusie) heeft geleid tot een afname in morbiditeit of mortaliteit. Een recent gepubliceerde multicenter, randomized controlled trial (ITACTIC-studie) toont bij volwassen traumapatiënten geen verschil in overleving of noodzaak tot massale transfusie als het transfusiebeleid werd aangepast op geleide van een visco-elastometrisch stollingsonderzoek.¹⁷ Op basis van een beperkt aantal klinische studies bestaat er vooralsnog geen indicatie voor het gestandaardiseerd toedienen van trombocytentransfusies aan patiënten met een intraparenchymateuze bloeding (al dan niet ten gevolge van een trauma) en gebruik van trombocytenaggregatieremmers. Dit leidt namelijk niet tot een betere klinische uitkomst, maar wel tot een hogere in-hospital-mortaliteit en tot een toename in complicaties zoals ARDS.¹⁸

De etiologie van per- en postoperatief bloedverlies bij cardiochirurgische patiënten is niet geheel vergelijkbaar met die van de 'gewone' bloedende patiënt. Deels is dit te verklaren door het peroperatief gebruik van de hart-longmachine die nodig is voor de cardiopulmonale bypass van de bloedstroom, die zorgt voor activatie van de stollingscascade via zowel de intrinsieke als de extrinsieke route. Trombocytendestructie kan optreden door mechanische beschadiging doordat trombocyten in contact komen met materiaal (slangen, pompen, filters e.d.) van de hart-longmachine. Postoperatieve coagulopathie kan ook ontstaan door een lange pomprun (> 2 uur), excessief bloedverlies tijdens de ingreep, hemodilutie, hypothermie en een lage pH van de patiënt. Het gebruik van trombo-elastometrie en PFA's is in de cardiochirurgie uitgebreid onderzocht.¹⁹⁻²¹ Er is echter slechts beperkt bewijs voor het gestandaardiseerd uitvoeren van een trombocytenfunctieanalyse voorafgaand aan een electieve cardiochirurgische ingreep. Dit wordt in de EACTS/EACTA-richtlijn voor volwassen cardiochirurgie wel aangeraden indien trombocytenaggregatieremmers gebruikt worden.²² Op deze manier kunnen patiënten met een verhoogd risico op bloedingen

geïdentificeerd worden en kan de timing van de ingreep geoptimaliseerd worden bij patiënten die recent P2Y₁₂-remmers hebben gebruikt, of DAPT gebruiken.²³⁻²⁵ Perioperatief POC-testen lijkt zinvol om onnodige trombocytentransfusies te vermijden, hoewel er nog geen consensus bestaat over de optimale afkapwaarden en uitslagen van trombocytentestten waarop een interventie zou moeten volgen. Een ander aandachtspunt is dat de verschillende testen die gebruikt kunnen worden voor het detecteren van trombocytentaggregatieremmers zoals aspirine, clopidogrel en diclofenac variëren in sensitiviteit van 43-100%. De specificiteit varieert – in studies met lage patiëntaantallen – eveneens sterk, van 30-100%.²⁶

Als praktisch advies voor een transfusiestrategie rondom cardiochirurgische ingrepen wordt aangeraden om een trombocytentransfusie toe te dienen aan patiënten die bloeden en bij wie het trombocytengetal kleiner is dan $100 \times 10^9/l$, of die trombocytentaggregatieremming gebruiken en klinisch slecht stollen.^{27,28} Een afwijkende Multiplate-uitslag is op zichzelf geen reden om een trombocytentransfusie toe te dienen indien er klinisch geen sprake is van slechte stolselvorming.

Aandachtspunten bij het gebruik van PFA's in het algemeen

Allereerst zijn PFA's niet in elk ziekenhuis beschikbaar en indien de mogelijkheid wel bestaat om de trombocyt-functie te testen, zijn er vaak verschillen in de beschikbare testmogelijkheden (Multiplate Analyzer, PFA-100, VerifyNow, ROTEM platelet of TEG platelet mapping). Al deze testen meten de trombocytreactiviteit, maar de correlatie tussen deze testen is matig en directe vergelijkingen tussen verschillende testen is nog niet goed mogelijk. Alle testen geven redelijk vlot een uitslag maar er zijn wel verschillen in de kosten (VerifyNow is duurder), het gebruiksgemak (met name Plateletworks, PFA-100 en Multiplate zijn simpel in gebruik), de benodigde hoeveelheid bloed en het type bloedbuis voor analyse. Over het algemeen zijn PFA's minder betrouwbaar in het geval van trombocytopenie en hemodilutie. In die gevallen kan ten onrechte een trombocytendisfunctie gediagnosticeerd worden. Daarnaast is de timing van het onderzoek van belang: de trombocytreactiviteit na een myocardiinfarct is bijvoorbeeld binnen een maand na het event sterk verhoogd doordat ten tijde van acute stollingsactivatie en inflammatie de trombocytten geactiveerd zijn. Daarnaast is in de acute fase ook sprake van een verhoogde trombocytenturnover, wat er in combinatie met de relatief korte halfwaardetijd van aspirine en P2Y₁₂-receptorantagonisten voor zorgt dat de nieuw aangemaakte trombocytten niet meer geremd worden.

Het te vroeg uitvoeren van trombocytentestten om de effectiviteit van antiplaatjetherapie te monitoren kan in de acute fase dus ten onrechte een beeld geven dat past bij onvoldoende trombocytentaggregatieremming.

Conclusie

PFA's zoals bijvoorbeeld de Multiplate en PFA-100 zijn nuttig, maar niet noodzakelijk. Tot op heden lijkt het gebruik van PFA's vooral een plek te hebben in de electieve cardiochirurgie om patiënten met een verhoogde kans op per- en postoperatief bloedverlies te identificeren. Daarnaast kunnen PFA's richting geven aan het trombocytentransfusiebeleid, waarbij opgemerkt moet worden dat het klinisch beeld van goede of slechte stolselvorming zwaarder zou moeten wegen in de besluitvorming voor een transfusie dan een trombocytendisfunctie gediagnosticeerd met behulp van een PFA. PFA's kunnen tevens ingezet worden bij patiënten die DAPT gebruiken en bij wie sprake is van een recidief ischemisch event onder DAPT, bij ernstige onverwachte bloedingen en bij twijfel aan therapietrouw.

Vooralsnog lijkt er onvoldoende bewijs te zijn om het gestandaardiseerd gebruik van PFA's bij (neuro)trauma-opvang te rechtvaardigen. Het valt te overwegen om een trombocytentest in te zetten bij patiënten die een acute ingreep moeten ondergaan om zo te bepalen of er sprake is van gebruik van P2Y₁₂-receptorantagonisten. Wel moet dan rekening worden gehouden met de beperkingen hiervan, zoals de verminderde betrouwbaarheid in het geval van trombocytopenie en hemodilutie, en het ontbreken van afkapwaarden waarbij een transfusie al dan niet gerechtvaardigd blijkt.

Literatuur

3. Fenger-Eriksen C. Perioperative coagulation monitoring. *Anesthesiol Clin* 2021; 39(3): 525-35.
4. Panicia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 133-48.
11. Lattuca B, Silvain J, Yan Y, et al. Reasons for the failure of platelet function testing to adjust antiplatelet therapy: pharmacodynamic insights from the ARCTIC Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12(11): e007749.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.a-en-i.nl.

De auteurs hebben geen financiële banden met de farmaceutische industrie, ontvangen geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en hebben geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp.