

# Van bloedstollend naar testminnend

Citation for published version (APA):

Henskens, Y. (2021). *Van bloedstollend naar testminnend*. Maastricht University.  
<https://doi.org/10.26481/spe.20211119yh>

## Document status and date:

Published: 19/11/2021

## DOI:

[10.26481/spe.20211119yh](https://doi.org/10.26481/spe.20211119yh)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



**Prof.dr.ir. Yvonne Henskens**

Faculty of Health, Medicine and Life  
Sciences

Klinische chemie, in het bijzonder Hemostase

## **“Van Bloedstollend naar Testminnend”**

**Prof.dr.ir. Yvonne Henskens**

**Leerstoel: Klinische chemie, in het bijzonder Hemostase.**

**19-11-2021**

Dames en heren, mevrouw de rector magnificus, geacht college van bestuur, leden van mijn begeleidingscommissie en cortège, geachte raad van bestuur, zeer gewaardeerde collega's, studiegenoten, lieve familie en vrienden. Hier live aanwezig of via de livestream. Ik heet u allen van harte welkom en ben zeer verheugd en vereerd dat ik deze openbare les mag uitspreken ter aanvaarding van mijn leerstoel.

Vandaag mag ik u meenemen in de bloedstollende wereld van de hemostase. Ik heb als klinisch chemicus een grote passie voor laboratoriumtesten en hoop met heel mijn hart dat u straks net zo testminnend zult zijn als ik.

De betekenis van het woord bloedstollend is variabel en zal voor iedereen anders zijn, afhankelijk van de plaats, het tijdstip of van de stemming die men op dat moment heeft.

Bloedstollend betekent in eerste instantie: het bloed verstijvend, het hemostase proces wat leidt tot stolling (stase) van het bloed (hemo) waardoor bij een uitwendige of inwendige bloeding zo weinig bloed verloren gaat. Iedereen kent dit proces na het snijden in je vinger in de keuken of het schaven van de knie op het sportveld. Onschuldig, pijnlijk en ongemakkelijk.

We moeten ons echter realiseren dat erfelijke of verworven ziektes, waarbij de hemostase betrokken is wereldwijd een van de belangrijkste oorzaken zijn voor ziekenhuisopname en sterfte. Een op de 4 mensen sterft aan de gevolgen van overmatige bloedstolling, een trombose. In Nederland worden meer dan een half miljoen patiënten voor trombose behandeld met antistollingsmiddelen, in de volksmond ook wel bloedverdunners genoemd.

Aan de andere kant zien we dat het grootste deel van de bloedtransfusies worden uitgegeven aan patiënten met bloedingen ten gevolge van trauma, chirurgie, antistollingsmedicatie en bloedplaatjes te kort bij de behandeling van kanker. Om u een idee te geven, in ons ziekenhuis betreft dit een kostenpost voor bloedtransfusies van 4 tot 5 miljoen euro per jaar. De laboratoriumtesten die gebruikt worden voor de diagnose en behandeling zijn talrijk, maar naar mijn mening nog lang niet optimaal.

Als je kijkt naar de talrijke synoniemen, de woorden waarmee bloedstollend in een adem genoemd wordt dan varieert dit van gruwelijk tot boeiend en van spannend tot huiveringwekkend. Naar mijn mening dekt ook deze definitie alle aspecten van de hemostase, de bloedstolling.

Die gruwelijke maar ingenieuze wijze waarop een mug of teek die met zijn anti stollende eiwitten in het speeksel zich de toegang verschaft tot zijn voedsel, ons bloed. En dan die bloedvlek op de muur als je de mug te pakken hebt en weet...ik ben gestoken.

Of het boeiende gegeven dat een van de meest gebruikte antistollingsmiddelen, wereldwijd, nog steeds op de markt is als rattengif.

Als we het hebben over spannend of huiveringwekkend dan is Professor Freek Vonk, hoogleraar Evolutie Biochemie, een prachtig voorbeeld. Hij weet ook op een bijzonder wijze de stollende en antistollende stoffen die muggen, bloedzuigers en slangen in hun speeksel dragen onder de aandacht te brengen.

Wat Freek Vonk hiermee ook heeft aangetoond is dat het met zijn eigen bloedstollingssysteem wel goed zit. De beste test voor de werking van je eigen bloedstollingssysteem is om een ingreep of trauma zonder problemen te ondergaan.

Mijn eerste intensieve contact met laboratoriumtesten was ten tijde van mijn promotieonderzoek en gaat terug naar 1990. De kaft van mijn proefschrift laat mijn eigen mond zien en de vloeistof die u ziet, u gelooft het niet die staat symbool voor speeksel.

Ik verzamelde speeksels van gezonde studenten en patiënten met ernstige vormen van parodontitis en gingivitis, sommigen van u zullen dit gruwelijk vinden, maar ik voelde geen enkele weerzin.

Ik was 4 jaar lang mijn eigen proefpersoon. Als een Freek Vonk, verzamelde ik mijn eigen speeksels uit de verschillende klieren. Ook poetste ik 3 weken lang mijn tanden niet om het effect van tandvleesontsteking op de speekselsamenstelling te kunnen onderzoeken. Je kunt wel zeggen dat ik toen al testminnend was.

Van Dale vertelde mij als eerste dat het woord testminnend niet bestaat en dat maakt mij de trotse uitvinder van een geheel nieuw begrip. Ik ben van mening dat laboratoriumtesten meer bemind mogen worden. Vaak worden ze alleen gezien als een kostenpost.

Ik citeer uit de inaugurele rede van collega Kusters, hoogleraar economische effecten van laboratoriumdiagnostiek: "In Nederland gaat 1% van het gezondheidszorg budget naar laboratoriumtesten, in de VS is dit 3%. Per hoofd van de bevolking geven onze Zuiderburen bijna 70% meer uit aan laboratoriumtesten". Voor een prikje op de eerste rang!"

Minnend betekent liefhebben of houden van, mijn liefde voor de Klinische Chemie steek ik niet onder stoelen of banken.

Ons Centraal Diagnostisch Laboratorium in het MUMC+ biedt meer dan 500 verschillende testen aan, meer dan 3 miljoen uitslagen per jaar. We geven jaarlijks 20.000 transfusieproducten uit en bereiden meer dan 100 stamceltransplantaties voor. Om dit proces te borgen zijn we ISO, JACIE en NIAZ geaccrediteerd.

Een van onze adjunct-directeuren omschreef recent, heel typerend: de beschikbaarheid van laboratoriumuitslagen, is net zo vanzelfsprekend als water uit de kraan. Ik zie dit als een groot compliment, de waterkwaliteit in Nederlandse is een beste van de wereld.

Laboratoriumtesten zijn actueler dan ooit. De begrippen PCR- of zelftest, antistof of antigeen, vals-positief of vals-negatief zijn het gesprek van de dag. In mijn aanloop naar deze leerstoel had ik niet kunnen vermoeden hoe bloedstollend, spannend deze titel zou zijn. Covid heeft veel gevolgen, voor de mensheid, voor de patiënt, voor de

zorgmedewerkers maar ook voor de hemostasewereld omdat tromboses en longembolien belangrijke complicaties zijn van het virus.

De noodzaak voor zinvolle laboratoriumtesten om de tromboseneiging in patiënten beter te kunnen aantonen, voorspellen, monitoren en behandelen is actueler dan ooit. De resterende tijd ga u uitleggen waarom, wanneer en hoe we in het laboratorium de bloedstolling meten. Ik neem u mee naar het verleden, het heden en de toekomst aan de hand van voorbeelden.

Vanuit het laboratoriumperspectief kan het niet alleen beter ook anders. Vergeeft u mij dat ik hierbij af en toe een uitstapje maak naar mijn andere passie namelijk KOKEN.

Koken is chemie. Op de dag dat ik mijn toga had opgehaald en spontaan de keuken in liep om hem te showen aan mijn kinderen was de eerste reactie: je lijkt wel een kok. Gezien de overeenkomst tussen de hoofddeksels kon ik het ze niet kwalijk nemen.

Koken is Chemie en de overeenkomsten tussen koken en het voorbereiden, uitvoeren en implementeren van de perfecte stollingstest zijn treffend. De zoektocht naar het beste recept, een mooi kookboek, goede ingrediënten welke leiden een heerlijk diner. Ik wil daarom met u de bereiding van een ei als metafoor voor de definitie van de perfecte methode om de stolling te testen met u doornemen.

Er zijn verschillende wegen naar het stollen van een ei. U kunt het traditioneel bakken of koken. De gevorderden controleren het stollingsproces liever met een eierkoker. De top-kok gebruikt echter een sousvide methode met een waterbad van precies 63 graden Celsius gedurende exact 42 minuten. De jonge generatie gaat voor snelheid en gemak: de Eggmaster. Breek het ei in de opening en 5 minuten later: voilà een gebakken ei.

Ik kan u vertellen elke bereidingsmethode smaakt anders, de smaak is afhankelijk van de combinatie van versheid van het ei, de apparatuur, temperatuur en tijd tot stolselvorming. De definitieve keuze is een kwestie van balans tussen inhoud, tijd, prijs en smaak!

De balans tussen Bloedstollend en Testminnend....

Zowel in de hemostase als in de liefde als in de keuken draait alles om balans. Bij de hemostase gaat het om de balans van het lichaam om enerzijds voldoende te stollen bij een bloeding en anderzijds niet door te schieten in een trombose met alle gevolgen van dien.

Ook mijn liefde voor de stollingstest moet niet uit balans raken, mij niet verblinden om nog meer laboratoriumtesten aan te schaffen die de industrie mij aanbiedt. Want het gaat uiteindelijk om de patiënt. Ik moet mij blijven afvragen wat de toegevoegde waarde is van de oude of van een nieuwe stollingstest voor de patiënt van vandaag en morgen.

Als kok weet ik dat nog meer apparaten mijn kookkunsten niet zullen verbeteren, en dat iets te veel zuur of zout de balans volledig kan ontwrichten. Dit alles brengt mij naar het menu van de dag wat ik voor u wil bereiden.

We beginnen met het soepje, wat de ingrediënten bevat voor het perfecte stolsel

Tijdens het voorgerecht wil ik met u de indicaties voor het aanvragen van een stollingstest doornemen.

Met deze bodem kan ik u meenemen naar het hoofdgerecht: De klinische chemie, in het bijzonder de hemostase. Onze stollingstesten. Welke medische ontwikkelingen raken ons als laboratorium en hoe kunnen wij de gewenste toegevoegde waarden leveren. Welke innovaties moeten wij gaan omarmen?

Tijdens het grand dessert wil ik de samenwerkingsvormen bespreken die nodig zijn om de laboratoriumhemostase te verbeteren.

De kaasplank is voor het onderwijs en opleiding aan onze toekomstige professionals.

Tot slot wil ik u nog enkele tips geven voor de organisatie van het beste diner.

Tijdens de koffie zal ik een uitgebreid friandise arrangement uitdelen. Laat nu vooral de soep niet koud worden.

De ingrediënten voor het perfecte stolsel. U ziet hier wat er met uw bloed, gebeurt, als het in een kunststof reageerbuis wordt afgenomen en 30 minuten op tafel staat. Lange tijd werd aangenomen dat de verandering in de consistentie van het bloed als het buiten het lichaam treedt, zoals u hier ziet, veroorzaakt werd door afkoelen of lucht.

Hippocrates en Aristoteles benoemden dit al 300 tot 400 jaar voor Christus. Zij herkenden reeds de vorming van het fibrineuze rode materiaal en de heldere vloeistof die zijn uittrede deed bij stolling, het serum.

Tot ver in 1800 werd gedacht dat dat stolling veroorzaakt wordt door afkoeling. De jarenlange indrukwekkende ontdekkingstocht naar de noodzakelijke onderdelen voor bloedstolling heeft tot heden geleid tot de volgende noodzakelijke 3 ingrediënten: De vaatwand, De stroomsnelheid, De bloedsamenstelling.

De basis voor het perfecte stolsel bij een beschadiging is de vaatwand. Een vaatwand levert als eerste vasoconstrictie, samentrekking om bloedverlies tegen te gaan. De bekleding van de vaatwand, het endotheel bevat zowel pro-stollings- als antistollingsfactoren.

Een beschadigde vaatwand levert collageen, in blauw, voor adhesie van bloedplaatjes en weefselfactor als activator van de fibrine vorming. Daarnaast is er een optimale bloedstroomsnelheid noodzakelijk in aders en slagaders. Op plaatsen in het lichaam, waar het bloed langzamer of afwijkend stroomt kunnen makkelijker ongewenste stolsels, trombose, ontstaan.

Om de beschadiging te repareren hebben we een cruciale mix van weefselfactor, pro- en antistollingsfactoren en bloedplaatjes nodig.

Het perfecte primaire stolsel wordt gevormd door het samenspel tussen de bloedplaatjes, afkomstig uit het beenmerg, de vrijgekomen collageenvezels na beschadiging en de interactie met de lijmstof tussen de vaatwand en de bloedplaatjes, de VWF.

VWF wordt door het endotheel aangemaakt en zorgt dat de bloedplaatjes kunnen hechten ondanks de hoge stroomsnelheid. Bloedplaatjes activeren elkaar door uitscheiding van activerende stoffen en worden weer aan elkaar verbonden door fibrinogeen, afkomstig uit de lever.

Dit wordt gevolgd door een activatiecirkel van de stollingsfactoren FII t/m XI, geïnitieerd door weefselfactor, stollingsfactoren die grotendeels in de lever gemaakt worden. Er volgt een explosie van Factor IIa, het enzym trombine. Trombine knipt fibrinogeen en levert hierdoor fibrine draden die het stolsel verder verstevigen.

Om te voorkomen dat de bloedstolling niet doorschiet naar trombose heeft het lichaam een activatiemechanisme van natuurlijke antistolling eiwitten en daarnaast een proces van stolselafbraak, fibrinolyse genaamd.

In principe kan elk of meerdere van de hiergenoemde ingrediënten ontbreken of overmatig aanwezig zijn in het bloed en leiden tot bloedingsneiging of trombose. De oorzaak hiervoor kan erfelijk zijn of later in het leven optreden. Laboratoriumtesten moeten vaststellen of het stolsel perfect is of er ingrediënten ontbreken en vervolgens welke ingrediënten dat zijn.

Dat brengt mij naar het voorgerecht. De indicaties voor het aanvragen van een test bij een patiënt. U moet hierbij weten: De test kan een screenend karakter hebben om het onderscheid te maken in ziek of niet-ziek zonder hierbij direct de oorzaak aan te geven.

Een laboratoriumtest kan vervolgens diagnostisch zijn om exact vast te stellen om welk ziektebeeld het gaat. Een test kan ook een voorspellend karakter hebben en informatie geven over ziekte in de toekomst. Tot slot kan met behulp van een laboratoriumtest de ziekte of de behandeling gemonitord worden.

Bij het daadwerkelijk aanvragen van een stollingstest wordt deze altijd voorafgegaan door een goede klinische anamnese of het uitvoeren van een gestandaardiseerde klinische scorelijst om de klinische verdenking te objectiveren of om bij hoge verdenking de laboratoriumtest zelfs over te slaan en direct ander onderzoek in te zetten of te starten met behandeling.

Er zijn vervolgens 3 hoofdredenen om een of meerdere stollingstesten aan te vragen.  
Bloedingen

Bij de acute bloeding moet de test iets zeggen over de oorzaak van de bloeding Is deze bloeding wel stollingsfactor gerelateerd? Is de bloeding te verhelpen met medicatie? Bloedplaatjes, Stollingsfactoren? Zo ja welke? Of moet de chirurg aan de slag?

Bij de niet-acute bloedingsneiging is de vraag: wat is de oorzaak, is de aandoening erfelijk of verworven? Moet het behandeld worden, wanneer en zo ja hoe? 2.

Trombose

Bij het laboratoriumonderzoek naar tromboseneiging in de acute setting is de meest voorkomende vraag: is er sprake van een trombosebeen of een longembolie; de d-dimeer test wordt hier alleen ingezet ter uitsluiting van het ziektebeeld na het volgen van een klinische beslisregel. Daarnaast kan met laboratoriumtesten onderzocht worden of patiënten met uitzonderlijke trombose of recidief trombose zonder uitlokkende factoren een erfelijke vorm hebben van een tekort aan de natuurlijke remmers van de stolling.

Medicatie gebruik

De medicatie of de behandeling van de patiënt met pro- of antistollingsfactoren kan met een test worden gemonitord en/of bijgesteld. De INR test bij het gebruik van de vitamine K antagonisten is hier het bekendste voorbeeld. Voor elk medicijn is een

andere test nodig. Dit alles brengt ons naar het hoofdgerecht. Welke stollingstesten zijn er voor welke indicatie? Dat is een lang verhaal over het vakgebied van de Klinische Chemie, in het bijzonder de Hemostase.

Het Klinisch Chemisch Laboratorium is verantwoordelijk voor het integrale proces van het leveren van de testuitslag. De route vanaf de aanvraag van de test, naar de bloedafname, het transport van het bloed, de verwerking en de opslag, naar de analyse, de vrijgifte van de uitslag.

Bij complexe diagnostiek speelt de klinisch chemicus een adviserende rol bij het interpreteren van de uitslag. Voor de buitenstaander lijkt dit misschien een louter technisch proces is, iets wat zich alleen afspeelt tussen de muren van het laboratorium.

Daar waar mensen zich buigen over erlenmeijers en reageerbuizen, of daar waar de uitslagen uit apparaten of robots rollen. Een plaats waar je als patiënt of arts niet zo vaak komt of niet misschien wel niet mag komen. Niets is minder waar.

Het aanbieden van een pakket van zinvolle laboratoriumtesten, met hoge kwaliteit, op het juiste moment, met de juiste snelheid is alleen mogelijk als er nauwe interactie is tussen de klinisch chemici, medisch specialisten, huisartsen, verloskundigen maar ook contacten met meer fundamentele, basale universitaire onderzoekers en firma's voor apparatuur en medicatie of startups die innovatieve methoden en apparatuur ontwikkelen.

Juist voor de hemostase diagnostiek is de noodzaak en de urgentie voor deze interactie groot. Mijn taak dit te verduidelijken voordat we naar het dessert kunnen gaan.

Stollingstesten zijn er in veel soorten en maten.

De test kan uitgevoerd worden in volbloed, in plasma of in een concentraat van bloedplaatjes.

Een test kan screenend zijn voor een geheel probleem met de bloedstolling, in dat geval is het eindpunt vaak een fibrinestolsel of een volbloedstolsel. De test kan ook bevestigend zijn en bepaalt dan de exacte hoeveelheid van een van de individuele ingrediënten van de bloedstolling.

Een test kan een specifieke stollingsfactor bepalen als de hoeveelheid eiwit die aanwezig is in het bloed (antigeen), als de hoeveelheid actieve stollingsfactor die aanwezig is of gevormd kan worden. Daarnaast kan de test ook screenen op de genetische aanleg om deze stollingsfactor überhaupt te kunnen aanmaken.

Indien de stollingstest een activiteit assay betreft dan kan het stolsel gedetecteerd worden door een mechanische beweging die de verandering van vloeibaar naar gestold bloed kan meten of door lichtverstrooiing of door het uitzenden van geluidsgolven of trillingen die het stolsel laten bewegen.

Een voorbeeld van een screeningstest in volbloed met een mechanisch detectiemechanisme en glas als activator laat ik u zien in de volgende dia.

Ik heb een van de eerste in vitro stollingstesten uit de literatuur recent nagebootst met een eigen druppeltje bloed, een capillair, een stopwatch en een echte witte paardenhaar, verzameld door deze elegante amazone.

Het betreft Vierordt's methode uit 1860. Het is een screenings test in volbloed waarbij op mechanische wijze de stollingstijd wordt vastgelegd door het bewegen van een witte paardenhaar in een capillair. Op het moment dat het stolsel met de paardenhaar geheel uit het capillair komt, spreekt men van de stollingstijd.



Volgens Vierordt ligt de normaalwaarden tussen de 5-14 minuten en dat klopte voor mij. Ik heb dus normale stolling volgens deze screeningsmethode. Maar stel dat mijn stoltijd 30 minuten was?

Wat zegt dat dan over mijn FVIII of over mijn bloedplaatjes?

Veel van de huidige stollingstesten zijn nog steeds gebaseerd op het principe van mechanische detectie van het stolsel en het registreren van de stollingstijd.

U kunt zich voorstellen dat elke methode zijn eigen normaalwaarde heeft en eigen gevoeligheid voor de verschillende ingrediënten van de stolling en dat dit de interpretatie niet vergemakkelijkt.

Kunt u het nog volgen? Denkt u al terug aan het bereiden van een ei?

We zijn nog steeds bij het hoofdgerecht.

Zoals ik eerder aangaf zijn er drie soorten bloedmonsters waar we de stolling in kunnen bepalen. Links het volbloed, met witte, rode bloedcellen en de bloedplaatjes in blauw. Na activatie meten we een volbloed stolsel waar alle componenten uit het bloed aan hebben bijgedragen. Mogelijk de meest realistische manier.

De middelste buis is gecentrifugeerd en we analyseren alleen de bovenstaande gele vloeistof, het plasma. De impact van de eigen bloedplaatjes vervalt (het blauwe laagje). De testen die we hiermee uitvoeren kunnen alleen iets zeggen over de route tot trombine en fibrinevorming.

Tot slot kunnen we de buis zo centrifugeren, rechts, dat alle bloedplaatjes in het plasma achterblijven en op deze wijze het aggregerend vermogen van de bloedplaatjes meten.

Mogelijk denkt u nu al: waar is de stroomsnelheid en waar is het endotheel?

Ik moet u teleurstellen. We roeren vooral en er wordt vrijwel niet gestroomd. We hebben slechts een screeningstest tot onze beschikking waar het bloed stroomt, echter met een veel hogere stroomsnelheid dan in het lichaam. Geen enkele stollingstest neemt de endotheel functie mee (met uitzondering van de endotheel factoren die al uitgescheiden waren in het afgenomen bloed).

Een andere vermelding bij deze 3 buizen bloed die ik moet maken betreft de praktijkvariatie in de pre-analyse stollingstesten. Dit maakt uitwisselbaarheid van uitslagen tussen ziekenhuizen moeilijk en kan leiden tot herhalingen van onderzoek.. Recent hebben we middels een SKMS subsidie een FMS een richtlijn opgesteld als VHL/NVKC over pre-analytische adviezen voor stollingstesten. Het betrof adviezen rondom 20 pre-analytische variabelen bij de top 10 van meest aangevraagd stollingstesten Honderden papers werden geïnccludeerd en we constateerden 80 Kennishiaten. Er is dus werk aan de winkel. Met deze kennis gaan we naar ons wagenpark van het stollingslaboratorium.

Anno 2021 ziet ons arsenaal van de stollingstesten er zo uit: U ziet 12 verschillende apparaten. Hiermee leveren we 50 verschillende laboratoriumuitslagen die nodig zijn voor de eerdergenoemde indicaties.

Sommige apparaten of testen kunnen gebruikt worden voor meerdere indicaties andere voor slechts een indicatie. Tien jaar geleden waren dit er nog maar 35 testen.

De toename kan grotendeels verklaard worden door de snel stijgende nieuwe soorten antistollingsmedicatie, de zogenaamde DOACs. Anderzijds door ontwikkelingen van nieuwe pro-stollingsmedicatie waardoor de behandeling van acute bloedingen en aangeboren bloedingsziekten zoals hemofilie en VWD grote stappen maakt. Goed nieuws voor de patiënt en daar moeten wij als laboratorium op in spelen.

Echter, elk nieuw middel vereist op dat moment, volgens de richtlijnen, een nieuwe, bevestigende test. Dit terwijl de nieuwe medicatie zich juist kenmerkt door minder of geen structurele monitoring iets wat ideaal is voor de patiënt. Echter, als de patiënt toch bloeding krijgt of een onverwachte recidief trombose of een ingreep moet ondergaan, dan worden deze testen alsnog aangevraagd en dan meestal met spoed. De bevestigende testen zeggen alleen iets over de hoeveelheid van het toegediende medicijn, ze zeggen niets over het daadwerkelijke stimulerende of remmende effect op de stolselvorming. De prangende vraag is: zijn nog we zinvol bezig zijn. De introductie van elke nieuwe stollingstest vraagt namelijk een technische en klinische validatie, normaalwaarden en bijbehorende procedures. Tijd en geld. De Technische kwaliteit is geborgd maar wat is de toegevoegde waarde? Meten we wel echt wat we willen weten?

Een sprekend en zeer actueel voorbeeld komt uit de hemofilie A behandeling voor patiënten die Factor VIII missen. We zijn sinds jaar en dag gewend om de behandeling met FVIII te monitoren met een bevestigend assay waarbij we de FVIII meten m.b.v. een kalibratie.

De verschillende FVIII testen die wereldwijd gebruikt worden staan in de blauwe kolom, ja, het zijn er echt 19.

De verschillende nieuwe hemofilie A medicijnen die in deze tabel genummerd zijn met 1 t/m 6 hebben bijzondere eigenschappen, ze zijn gemodificeerd waardoor ze langer in de bloedbaan aanwezig blijven. Het grote voordeel voor patiënten is dat ze minder vaak FVIII hoeven te spuiten, dat hun spiegels langer hoog blijven met minder bloedingsrisico tot gevolg.

De gemodificeerde FVIII-medicatie gedraagt zich echter anders dan de klassieke medicatie in de verschillende testen. AIOs Klinisch Chemie Sanna Rijpma bereidt een handreiking voor namens de Vereniging Hematologische Laboratoria waarbij ze in kaart heeft gebracht waar de verschillen zich bevinden. Voor alle rode vakjes geldt dat we met deze FVIII-assay een van de medicijnen niet betrouwbaar kunnen meten. Opvallend is dat medicijn 6 met geen enkele test betrouwbaar bepaald kon worden. Dit medicijn is geen verlengd FVIII-molecuul maar een zogenaamd bispecifiek antilichaam wat de werking van FVIII nabootst. Onze huidige testen kunnen er niets mee.

Gevolg: implementatie van 3 extra testen die 24/7 nodig zijn. Een globale test die niet de factor meet maar het effect op een eindproduct van de stolling, het effect op trombinegeneratie zou alle single factor bepalingen (19 stuks) kunnen vervangen en mogelijk veel meer informatie geven over de daadwerkelijk bijdrage aan de hemostase.

Een ander voorbeeld van alle routes, bloedafnames, arts bezoeken, labtesten die een patiënt moet ondergaan bij de analyse bloedingsneiging. Het betreft patiënten die bij de internist-hematoloog van een hemofiliebehandelcentrum komen met een historie van bloedingen. Het is niet mijn bedoeling om dit schema met u te doorlopen.

Het illustreert echter wel de complexiteit van het proces om te komen tot de juiste diagnose en behandelplan. Samen met de afdeling KEMTA onderzoeken we of dit sneller, beter en goedkoper kan. Een bijkomend probleem is dat na het doorlopen van dit schema, we in 40 % van de patiënten met een reële verdenking geen oorzaak vinden met de huidige testen. In samenwerking met de CARIM-onderzoekers proberen we met innovatieve technieken deze oorzaken achterhalen. Misschien denkt u. Kunnen we deze testvariatie niet bypassen door eerst het gen te onderzoeken? Terug naar het genotype in plaats van het fenotype en geen last van stollend bloed in een buis..

Wij kregen de kans om te participeren in een internationaal consortium olv Prof. Willem Ouwehand en dr. Kate Downes te Cambridge. Thrombogenomics is een WES panel voor 94 genen en 78 ziektebeelden op het hemostase gebied. Onze promovenda Minke Vries mocht haar cohort van preoperatieve patiënten met bloedingsneiging includeren. Uiteindelijk werden op basis van ruim 2000 patiënten conclusies getrokken over de waarde van een WES-panel in vergelijking met de, huidige gouden standaard methodiek voor de diagnose. Deze grafiek zegt veel over deze benadering.

U ziet dat er verschillen zijn in detectie per ziektebeeld. Voor Coagulation, (stollingsfactor afwijkingen) is er een hogere pakkans met het WES panel dan voor Platelet function (bloedplaatjesafwijkingen). Voor patiënten zonder diagnose, (unexplained bleeding), levert het huidige WES panel geen oplossingen. Wij zijn bezig om deze benadering nader te evalueren in onze kosten-effectiviteitsstudie.

Ik ben van mening dat we naar een nieuwe aanpak moeten in de hemostase diagnostiek. De explosieve toename van testmethoden door nieuwe en betere medicatie moet laboratorium technisch een andere benadering krijgen om dit toekomstbestendig te maken.

Hierbij moeten we de bevestigende testen reduceren en bewaren voor de diagnose. Mijn doel is om meer te gaan screenen aan de voordeur, de rode rij, ziek of niet ziek, en te screenen met een globaal test bij medicatiemonitoring, de groene rij. Dit vergt echter stollingstesten die de werkelijkheid van de stolselvorming beter benaderen en de juiste gevoeligheid hebben.

De 3 globale stollingstesten met de potentie om dit waar te maken zijn:

Een door ons een aangepaste visco-elastische volbloed test voor stolselsterkte (aan de linkerkant) een bestaande test die door ons zelf werd gemodificeerd en gevalideerd.

Onderzoek naar stolselsterkte staat centraal bij Chemokuur geïnduceerde trombopenie, Covid trombose en behandeling, en bij grote bloedingen bij bevallingen. Floor Heubel-Moenen, Anne-Marije Hulshof, Pim Schol en Natascha de Lange wijden hier hun proefschrift aan.

De trombinegeneratie test, waarbij het potentiaal om trombine te genereren bepaald wordt, Maastricht is de bakermat voor deze test en ism Henri Spronk en Tilman Hackeng hoop ik deze test te laten landen in het diagnostisch lab.

Trombinegeneratie bij trombose, hemofilie, DOAC-screening en Covid staan centraal bij het onderzoek van de promovendi Tom van de Berg en Anouk Gulpen.

Tot slot de flowkamer, de test die de werkelijkheid het meest benaderd omdat het bloedstolsel gevormd wordt onder veneuze of arteriële stroomsnelheid.

Johan Heemskerk heeft deze test op de kaart gezet, en samenwerking met Paola van der Meijden, Frauke Swieringa en Patric Machiels heeft geresulteerd in een flowkamer voor patiënten onderzoek op het CDL.

Promovenda Natalie Jooss helpt ons bij de opzet van de flowkamer voor patiënten met bloedingsneiging zonder diagnose.

Dit alles brengt mij tot 5 zogenaamde tegeltjesspreuken waarop we moeten inzetten:

- Van Roeren naar Stromen, want dat is de werkelijkheid.
- Trombinegeneratie: een belangrijke sleutel.
- Stolselsterkte: de vergeten groente.
- Harmonisatie en duiding: de taak van de klinisch chemicus.
- Pro-actief in medische innovaties: eerder aan tafel om ons voor te bereiden op wat op ons af komt.

Mijn vraag is nu: Bent u klaar voor het dessert?

Alleen door samen te werken en de krachten te bundelen kunnen we antwoorden vinden op alle kennishiaten. U ziet hier de partners die hiervoor nodig zijn.

Binnen het MUMC+ wil ik de 3 globaal testen verder onderzoeken met alle medische disciplines die stollingstesten nodig hebben voor hun beleid.

Samen met de onderzoekers van CARIM kunnen we tegelijkertijd de vertaalslag maken van basaal onderzoek naar testkenmerken. Samen kunnen we de ontwikkeling van technologische innovaties toespitsen op het daadwerkelijk gebruik en toegevoegde waarde in de zorg.

Met de partners van de wetenschappelijke verenigingen, de middenzuil moeten we ons hard maken voor onderzoek naar kwaliteitsverbetering, de pre-analytische aspecten, harmonisatie en de normaalwaarden. Dit soort onderzoek is niet hip, het is niet bloedstollend spannend en je haalt hiermee niet de hoogste impact cijfers bij publicatie. Maar juist dat onderzoek zal bijdragen aan veilige, zinvolle en zuinige zorg. Ik roep test-minnend Nederland om samen te werken met het platform van de Vereniging Hematologische Laboratoria om de kennishiaten gerelateerd zijn aan stollingstesten stap voor stap op te lossen. Een schrale troost is dat dit onderzoek uiteindelijk vaak wordt geciteerd.

Voor de klinische toepasbaarheid, de 3<sup>e</sup> zuil, en de daadwerkelijke impact op relevante klinische eindpunten zoals bloeding of trombose moeten we samenwerken in consortia onvoldoende power in onze studies te krijgen. Consortia zoals Symphony en de HIN zijn voorbeelden van studies waar nieuwe technieken op grotere schaal onderzocht kunnen worden.

De kaasplank is gereserveerd voor onze hoop en toekomst, de studenten. Het centraal diagnostisch laboratorium van de klinische chemie is een mooie plek om allerlei soorten studenten samen te laten komen.

We deden dat al, maar deze leerstoel geeft een extra impuls om tijdens de stages, geneeskunde- en biomedische studenten samen aan een opdracht te laten werken om kruisbestuiving te bevorderen. Dit geldt ook voor de wetenschapsstages in de medische vervolgoopleidingen. Op dit wijze betreden zij al vroeg een netwerk van alle disciplines “van bench to bed”.

Dat brengt bij mij de Tips voor het Perfecte Diner, Het diner waarbij alles klopt, het menu, het eten, de omgeving, de gedekte tafel, de wijnkeuze en het gezelschap! In 2009 implementeerde ik met de anesthesiologie een globale stollingstest in volbloed ter monitoring en behandeling van acute, grote bloedingen. Doel: snel onderscheid maken tussen een stollingsstoornis of een chirurgisch probleem en hierdoor gericht behandelen met bloedproducten. Het betreft een visco-elastische test waarbij een draaiende pin het stolsel detecteert in volbloed en waarbij de stolling visueel wordt weergegeven als sigaren.

De test geeft informatie in een buisje bloed over de stollingsfactoren en trombinevorming, bloedplaatjes aantal, het fibrinogeen, de stolselstevigheid en de fibrinolyse en kan hierdoor diverse traditionele testen vervangen.

Op het moment van de introductie leefden we in een wereld van believers en non-believers. We schreven protocollen en deden prospectief onderzoek, Marcus Lance en Geert Jan Kuiper, beide anesthesiologen, promoveerden op dit onderwerp en Geert Jan ontving de NVB Proefschriftprijs en samen bemachtigden we de VHL-samenwerkingsprijs.

De implementatie van deze methode heeft in ons ziekenhuis het beleid en de uitkomsten bij grote bloedingen veranderd, minder transfusies, minder re-ok's en kortere ligduur bij cardiochirurgie.

De vraag is dan: komt dit door de test of door de implementatie van een gehele nieuwe benadering van de behandeling van bloedingen? Ik geloof heilig in dat laatste. Tijdens de recente herziening van de richtlijn bloedtransfusie kreeg ik de vraag toebedeeld of de visco-elastische test beter was dan de traditionele methode.

Op basis van de Pubmed search heb ik 100-en papers beoordeeld. Slechts 10 waren geschikt op basis van de criteria voor gerandomiseerde gecontroleerde trials. Ze werden laag gegradeerd en waren bewijzend voor een licht voordeel voor de nieuwe methode. RCT's zijn belangrijk maar zeggen weinig over de uiteindelijke bruikbaarheid in de zorgketen.

Mijn conclusie is dan ook: alleen testminnend zijn is niet voldoende! Met de juiste mensen aan tafel, met diversiteit in opinie, in een positief, opbouwende, kritische omgeving kan de implementatie van een nieuwe laboratoriumtest een succes worden.

Recent heeft een bachelor student de werkwijze rondom deze test opnieuw geëvalueerd, we gaan de protocollen bijstellen, opnieuw opleiden en trainen. Net als bij mijn kookclub, het kan altijd beter!

Aan het einde van deze les wil ik overgaan tot het uitdelen de friandises

Koken met vrienden is veel inspirerender dan koken alleen.

Deze persoonlijk leerstoel was onmogelijk geweest zonder de bijdragen van ontelbare mensen in elke fase van mijn leven.

Zeer erkentelijk ben ik het College van bestuur en het bestuur van de FHML van de Universiteit van Maastricht alsmede de RvB van het MUMC+. Het bestuur van CARIM wil ik danken voor de ondersteuning en samenwerking voor mijn onderzoek.

In het bijzonder wil ik Professoren Tilman Hackeng en Hugo ten Cate dankzeggen voor de mij geboden kansen en constructieve samenwerking op het grensvlak van kliniek, basaal onderzoek en diagnostiek.

Prof. Otto Bekers, als hoofd van het CDL, dank voor jouw steun, vrijheid en het vertrouwen.

Prof. Marja van Dieijen, voormalig hoofd van het CDL, jij hebt mij aangenomen in 2003 en gaf mij de kans om mij te profileren in de laboratorium transfusie, hematologie en hemostase van het MUMC+.

Mijn directe collega's, de stafleden van het CDL, wat een mooi en fijn team hebben wij, een toplaboratorium en dat wordt gezien. Dank aan Lucie en Jessica voor de secretariële ondersteuning.

Prof. Willem Ouwehand, Prof. Steve Watson and Prof Johan Heemskerk. You are my platelet experts, I enjoy every inspiring moment of working with you.

Mijn eerste onderzoeksplannen in 2009 kregen echt vorm door de klinische samenwerking met de anesthesiologie en later de gynaecologie. Prof. Marco Marcus, dr. Marcus Lancé en dr. Liesbeth Scheepers. Heel veel dank voor jullie vertrouwen in mij als onderzoekspartner.

Prof. Erik Beckers, onze leerstoelen hebben veel raakvlakken en ik kijk uit naar nog meer gezamenlijke output.

De Maastrichtse collega's van de Intensive Care, Nefrologie, Kinderhematologie, Gynaecologie, Vasculaire Geneeskunde, Neurochirurgie en de collega's uit Nijmegen en Veldhoven van het HBC-NEM dank ik voor onze professionele samenwerking.

Collega klinisch chemici van de OOR-ZON, de VHL en het NVKC concilium wil ik danken voor het vertrouwen wat jullie mij geven als voorzitter.

Mijn opleiders Klinische Chemie van het Reinier de Graaf Gasthuis Delft. Daar ging mijn grote wens in vervulling om de laboratoriumdiagnostiek te combineren met patiëntenzorg. Dr. Gabrielle Ponjee, bedankt!

Mijn collega's van het Amsterdam Medisch Centrum, in het bijzonder dr. Johan Fischer, Professoren Gerard Sanders en Guus Sturk. Jullie hebben mij in 2000 voor het eerst eindverantwoordelijk gemaakt voor een stollingslaboratorium.

In 1994, promoveerde ik bij Professoren Arie van Nieuw Amerongen en Enno Veerman. Jullie gaven mij de kans om met patiënten, tandartsen en kaakchirurgen te mogen werken. De opmaat voor mijn latere opleidingsplaats.

Ook wil ik de promovendi bedanken. Het is een feest om met jullie te werken.

Daarnaast dank aan de studenten van de Hogeschool Zuyd en de FHML, zij zijn onmisbaar bij ons onderzoek.

Vervolgens wil ik deze taart symbolisch uitreiken aan alle analisten van de laboratoria waar ik sinds 1990 gewerkt heb. Vanaf mijn promotietraject in Amsterdam tot vandaag de dag zijn biochemische en medische analisten onmisbare schakels geweest in mijn loopbaan. Tijdens het promotieonderzoek leerden zij mij het echte labwerk. Tijdens mijn opleiding tot klinisch chemicus in Delft verzorgden ze een groot deel van de opleiding. Jullie zijn het non-stop hart van de diagnostiek, degenen die de waterkraan bedienen. Een bijzonder woord van dank voor de analisten van cluster 1 en 3, die de afgelopen 18 jaar telkens weer met mij op de rijdende trein der verandering springen, in het bijzonder Paul Verhezen, Rene Van Oerle, Rick Wetzels en Dave Hellenbrand.

Deze mondjes wil ik uitdelen aan al mijn Kook, Yoga, Geulsche, Wageningse, Amstelveense, Amsterdamse vrienden, vriendinnen. Dank voor jullie lieve belangstelling.

Extra chocolaatjes voor mijn kookvriendin Myreen, wij zijn een ontroerendlekker stel en voor Maggy Kooman, you are my natural coach.

A special thankyou to Nils and Iben, from Copenhagen, my former Botswana travel mates and always around to celebrate a special occasion.

Serge ik wil jou bedanken voor ons teamwork in de zorg voor onze 3 jongens in de drukste fase van ons leven.

Maar liefst 4 jonge vrouwen deden hun intrede in de afgelopen 2 jaar.

Wat een openbaring na meer dan 20 jaar mannengezin, en wat ontzettend leuk, Judith, Hella, Lisa Vera, dat jullie hier vandaag zijn en Vera bedankt voor het paardenhaar!

Op schrikveldag 2020, de vooravond van de Corona epidemie, had ik een bloedstollende ontmoeting met jou, René. Een samenloop van toevalligheden bracht ons samen,

Jij luistert met zoveel oprechte belangstelling en geduld naar mijn waterval van onderzoeksverhalen dat jij de titel voor mijn rede kon bedenken. Die eer komt jou toe. Je gebruikt jouw keuken als een laboratorium, met smaak. Passender kan het niet. Hoe bevoorrecht ben ik dat ik jouw experimenten als eerste mag uittesten, U ziet hier links gegrilde paprika, en als u goed kijkt: gevuld met chips.... Naast het koken delen we onze passies voor de zee en de fiets, ook al foetel ik veel meer dan jij. De laatste foto, rechts laat zien hoe bijzonder jij bent.

Tot slot, de bloedband, 6 chocolade hartjes, de kers op de taart .

Lieve Jolanda, wij zijn zo verschillend maar ook zo hetzelfde, wij kunnen onze creativiteit en passie voor de dingen die we omarmen niet verbergen. De manier waarop jij jouw vak uitoefent inspireert mij.

Dan mijn lieve ouders, Nettie en Huub, een vader als chemicus en een moeder die de sterren van de hemel kookt. Hoe het kant het ook anders! Wat voel ik mij bevoorrecht dat jullie hier vandaag bij mij zijn. Jullie huis was en is een warm nest. Het onvoorwaardelijke vertrouwen in mij is bewonderingswaardig. Jullie bijdrage aan de zorg voor de kleinkinderen was onmisbaar. Op de basisschool kende iedereen Opa Huub met friet en broodje knakworst. Huub, als voormalig directeur van het Polychemlab DSM stond je mij bij met raad en mooie cartoons. Netty, je hebt me altijd gestimuleerd om te gaan studeren, net 18 toen ik het huis verliet naar Wageningen. Ik volgde het advies van de reclamecampagne in 1983, mijn eindexamenjaar en werd ingenieur.

Tot slot mijn 3 jongens, mijn gasten, heerlijke, flexibele zonen. Dank voor jullie relativerende, beschouwende en kurkdroge blik op de wereld. Dank voor jullie bemoedigende conclusie dat een werkende moeder het beste in jullie naar boven gehaald heeft. Het blijft bijzonder als je ziet dat jouw kinderen parallelle paden gaan bewandelen, Rik als bioloog pur sang nu begonnen aan je master Toxicologie in Utrecht, Floris als filosofisch en enthousiaste biomedische student in Maastricht, en Roel onze laatste middelbare scholier, dierenvriend, voor jou zal het nog een moeilijke studie keuze worden tussen de mens of het dier of toch liever een carrière als Formule 1 expert! Jullie zijn de toekomst en ik heb daar alle vertrouwen in.

Ik heb gezegd.

