

Diagnostics and mechanisms of hemostasis

Citation for published version (APA):

Heubel-Moenen, F. C. J. I. (2022). *Diagnostics and mechanisms of hemostasis: In patients with mild bleeding disorders and thrombocytopenia*. ProefschriftMaken. <https://doi.org/10.26481/dis.20220131fm>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220131fm](https://doi.org/10.26481/dis.20220131fm)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Nederlandse samenvatting

Milde bloedingsziekten (MBD) omvatten onder andere de ziekte van Von Willebrand (VWD), bloedplaatjesfunctiestoornissen (PFD), milde tot matige stollingsfactor deficiënties en afwijkingen in de fibrinolyse. Correcte identificatie en tijdige herkenning van een milde bloedingsziekte is van belang om bloedingen, met name tijdens of na ingrepen of bevallingen, te voorkomen door behandeling of preventieve therapie in te stellen. Bij patiënten met een milde bloedingsziekte zijn de klinische symptomen heterogeen en moeilijk te onderscheiden van normaal. Ook de interpretatie van laboratorium uitslagen is bij deze patiënten niet altijd eenduidig. Daarnaast wordt in ongeveer 50-75% van de patiënten die verwezen worden naar de hematoloog voor analyse bloedingsneiging, ondanks uitvoerig laboratorium-onderzoek, geen diagnose gevonden.

Bij patiënten met een hematologische maligniteit leidt de ziekte of behandeling vaak tot een laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie). Dit lage aantal bloedplaatjes verhoogt het risico op bloedingen. Daarom krijgen deze patiënten bij een bloedplaatjes aantal onder de $10 \times 10^9/L$, een profylactische bloedplaatjes transfusie. Echter, sommige patiënten krijgen ondanks deze behandeling een bloeding, terwijl andere patiënten niet gaan bloeden ook al krijgen ze deze behandeling niet.

Dit proefschrift heeft zich gericht op de waarde van verschillende diagnostische testen om patiënten met milde bloedingsziekten te identificeren (deel I) en op het verhelderen van mechanismen van bloeding bij patiënten met door chemotherapie geïnduceerde trombocytopenie (deel II).

In **Hoofdstuk 2** werd een systematische review uitgevoerd van negen studies die de diagnostische waarde van een bloedingsvragenlijst en score, de zogenaamde 'bleeding assessment tool' (BAT) onderzochten, bij patiënten die verwezen werden naar een tweedelijns zorginstelling voor evaluatie van bloedingssymptomen. De resultaten van deze review toonden aan dat een negatieve BAT score niet in staat is om milde bloedingsziekten uit te sluiten. Bij een positieve BAT score is er sprake van een verhoogde kans op een milde bloedingsziekte, waarbij uitgebreid laboratorium-onderzoek gerechtvaardigd is. De vraag is echter of dit niet altijd al het geval is, als een patiënt met bloedingssymptomen naar een hematoloog verwezen wordt. De conclusie van dit onderzoek was dat de BAT zorgt voor een complete en gestructureerde anamnese van bloedingssymptomen. Als diagnosticum voor milde bloedingsziekten heeft de BAT echter een beperkte aanvullende diagnostische waarde in de klinische praktijk.

In **Hoofdstuk 3** werd de diagnostische waarde van de bloedplaatjesfunctie testen Multiplate en platelet function analyzer (PFA) geëvalueerd, als screeningstest voor plaatjesfunctiestoornissen in verschillende patiënt populaties. De resultaten toonden aan dat bij preoperatieve patiënten en patiënten die verwezen worden voor evaluatie van bloedingssymptomen de Multiplate en PFA niet in staat zijn om onderscheid te maken tussen patiënten met en zonder milde plaatjesfunctiestoornissen. Ze kunnen dus niet gebruikt worden als screeningstest om milde plaatjesfunctiestoornissen in deze populaties uit te sluiten. Zowel Multiplate als PFA zijn in staat om ernstige plaatjesfunctiestoornissen te detecteren in patiënten die al bekend zijn met deze diagnose.

Hoofdstuk 4 beschrijft flowkamerproeven die werden uitgevoerd bij patiënten met een verlengde PFA als enige afwijkende bevinding in hun diagnostisch onderzoek naar bloedingsneiging. De flowkamerproeven lieten zien dat er bij deze patiënten sprake is van minder bloedplaatjes adhesie, aggregatie en activatie en verminderde stolselvorming in vergelijking met gezonde controles. De conclusie was dan ook dat er in deze patiënten sprake lijkt te zijn van een stromingsafhankelijke plaatjesfunctiestoornis, die niet opgepikt wordt door de standaard plaatjesfunctietesten.

In **Hoofdstuk 5** werd een kosteneffectiviteitsanalyse gedaan van twee verschillende diagnostische algoritmes, in patiënten verwezen naar de hematoloog voor analyse bloedingsneiging. Het zorgverbruik, de kosten, de belasting voor de patiënt en de effectiviteit van de standaard stapsgewijze diagnostische benadering, werden vergeleken met een nieuwe 'alles in een' benadering, waarbij bijna alle beschikbare hemostasetesten in een keer gedaan werden. De resultaten toonden aan dat deze 'alles in een' benadering effectiever is en zorgt voor minder belasting voor de patiënt, maar dat deze benadering wel duurder is.

In **Hoofdstuk 6** werd de bloedplaatjesfunctie van patiënten met door chemotherapie geïnduceerde trombocytopenie (CIT) onderzocht. De resultaten lieten zien dat er in deze bloedplaatjes sprake is van verstoring van verschillende processen met als voornaamste bevinding defecte receptor signalering ten gevolge van mitochondriële disfunctie, onafhankelijk van klassieke apoptose.

Hoofdstuk 7 beschrijft het onderzoek naar stolselafbraak bij CIT patiënten, onderzocht met de tPA-ROTEM, en het effect van bloedplaatjestransfusie hierop. Er werd aangetoond dat CIT patiënten zwakkere stolsels hebben die gevoeliger zijn voor stolselafbraak in vergelijking met gezonde personen. In een deel van de patiënten, maar niet bij iedereen, werd het stolsel minder gevoelig voor afbraak na het geven van een bloedplaatjestransfusie. Naast bloedplaatjes zijn er daarom waarschijnlijk andere factoren die de gevoeligheid voor stolselafbraak in CIT patiënten beïnvloeden.

In **Hoofdstuk 8** werden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samengevat, en werden er een aantal stellingen gevormd en bediscussieerd. Ook werden onze toekomstplannen uiteen gezet.