

Casuïstiek en externe kwaliteitscontrole

SKS symposium 30 oktober 2008

Ad Castel

Ton van den Besselaar



Stichting Kwaliteitsbevordering Stollingsonderzoek

Conclusies uit 2006:

- De indicatie tot, en de interpretatie van laboratoriumonderzoek zijn wezenlijke onderdelen van ons vak!
- Laboratoriumdiagnostiek is een klinisch ondersteunend specialisme.
- Het gaat uiteraard om meer dan het produceren van het juiste getal!
- Casussen voorzien in >80% in behoefte.



Conclusies uit 2006:

- Beperking van de mogelijkheden:
 - Alleen plasma, geen trombocyten
 - Slechts 1 ml plasma
- Zeer tijdrovende verwerking uitslagen
 - Aanpassing uitslagenformulier?
- Lastig om resultaten te 'scoren'



Casus 1: Maart 2006

- Resultaten gepresenteerd op symposium 2006.
- Resultatenformulier weinig gestructureerd. (“open” vragen).
- Patiënt met sterk lupus anticoagulans.
- Resultaten ontvangen van 78 deelnemers.
- Grote verscheidenheid in interpretaties.
- 18 deelnemers gaven geen interpretatie



Casus 2: januari 2007

- Resultatenformulier meer gestructureerd (mogelijke stollingstesten en interpretaties voorgedrukt in tabelvorm).
- Casus gebaseerd op publicatie van congenitale factor V deficiëntie in patiënt met veneuze trombo-embolie.
- Artificieel monster met verlaagd factor V gehalte.



Casus 2: januari 2007

Beschrijving van de casus:

- Een 62-jarige man: opname in ziekenhuis i.v.m. DVT in rechterbeen en longembolie
- Alvorens therapie met heparine en orale antistolling wordt stollingsonderzoek uitgevoerd in bijgevoegde plasma ter verkrijging van uitgangswaarden PT en APTT



Casus 2: januari 2007

Voorgeschiedenis:

Sedert 10-jarige leeftijd oppervlakkige tromboflebitis in beide onderbenen

Geen bloedingen bekend uit verleden, zelfs niet na chirurgische ingreep ter verwijdering van grote oppervlakkige huidader in het bovenbeen (saphenectomie)



Casus 2: januari 2007

Vraagstelling:

Er wordt nadrukkelijk gevraagd om stollingsonderzoek en géén trombofilie-onderzoek te verrichten.

Als aanvullende gegevens kunt u ervan uitgaan dat het aantal trombocyten normaal is en dat er sprake is van een normale hoeveelheid, respectievelijk activiteit van zowel Proteïne C als Proteïne S.

Er is sprake van de volgende vragen:

1. Welk laboratoriumonderzoek voert u uit?
2. Hoe interpreteert u de gevonden uitslagen?
3. Stelt u vervolgonderzoek voor en zo ja waarom?



Casus 2: uitgevoerde bepalingen

Test	N	↑	↓	?	→
APTT	1	77		2	
PT	1	72		3	
Fibrinogeen	51		3	3	1
AT	23		9		6
Mengproef	31	10		1	5
Lupus anti-c.	16	2			17
Factor V			18	1	14

Casus 2: conclusies van de deelnemers

Deficiëntie van Factor V	19
Factor deficiëntie (?)	18
Circulerend (lupus-)anticoagulans (?)	13
Deficiëntie van Factor II, V of X	6
Remmer van Factor?	5
Leverinsufficiëntie (?)	5
D.I.S.	2
Verbruikscoagulopathie	2
Vitamine K-deficiëntie	2
Geen interpretatie mogelijk	13

Casus 2: Slotconclusie

- 81 inzendingen
- 1 deelnemer heeft op basis van anamnese geen stollingsonderzoek verricht
- 42 deelnemers doen mengproef
- 19 deelnemers (24%) vinden Factor V ↓
- Resultaten redelijk, maar aard, uitvoering en interpretatie van vervolgonderzoek kunnen beter



Casus 3: Mei 2008

Beschrijving van de casus:

Een 56-jarige vrouw meldde zich bij de huisarts vanwege een plotselinge pijn in de linker lies bij het opstaan. De huisarts dacht aan een DVT.

De echo vertoonde geen afwijkingen.

Later kreeg de patiënte een onbestemd gevoel in haar linker been, vertoonde het onderbeen een groot hematoom en volgde een ernstige parese van het gehele been.

De patiënte werd opgenomen in het ziekenhuis, waar o.a. een oriënterend stollingsonderzoek werd uitgevoerd.

De PT en APTT waren respectievelijk weinig en sterk verlengd. De bloedingstijd was normaal.



Casus 3: Mei 2008

Voorgeschiedenis:

Vier jaar eerder werd een melanoom gediagnosticeerd, waarvoor twee jaar nabehandeling met interferon.

In hetzelfde jaar vond een okselklierdissectie plaats gevolgd door een nabloeding, waarvoor een bloedtransfusie nodig was.

De menses waren in het verleden altijd normaal.

Patiënte heeft alle gebitselementen laten trekken zonder complicaties.



Casus 3: Mei 2008

Materiaal:

Gevriesdroogd plasma, bewaren bij 2-8 °C, oplossen in 1 ml water bij kamertemperatuur;
Behandelen als regulier patiëntenmonster;
Het opgeloste monster mag worden ingevroren.



Casus 3: Mei 2008

Vraagstelling:

Er wordt nadrukkelijk gevraagd om stollingsonderzoek en geen trombofilie-onderzoek te verrichten.

Als aanvullende gegevens kunt u ervan uitgaan dat het aantal trombocyten normaal is en dat er sprake is van een normale hoeveelheid, respectievelijk activiteit van zowel Proteïne C als Proteïne S.

Er is sprake van de volgende vragen:

1. Welk laboratoriumonderzoek voert u uit?
2. Hoe interpreteert u de gevonden uitslagen?
3. Stelt u vervolgonderzoek voor en zo ja waarom?



Casus 3: uitgevoerde bepalingen

Test	N	↑	↓	→
APTT		79	1	
PT	31	33	1	
PT-INR	33	10	1	
Fibrinogeen	49	1		1
Trombinetijd	4			2
Antitrombine	11			

Casus 3: uitgevoerde bepalingen

Test	N	↑	↓	→
Factor XII	8			16
Factor XI	8			19
Factor X	3			5
Factor IX	18			24
Factor VIII act.			30	24
F VIII antigeen			1	7



Casus 3: uitgevoerde bepalingen

Test	N	↑	↓	→
VWF activiteit	2			9
VWF antigeen	2			5
Factor VII act.	2			2
Factor II act.	2			1
LAC	Geen: 7			9
Anticardiolipine				4



Casus 3: uitgevoerde bepalingen

Test	N	↑	↓	→
Remmer F VIII	Geen: 2	8		
Mengproef: APTT	23	21	1	12
Mengproef: PT	3	3		
APC-ratio	1			
D-dimeren	3			
HMWK				1

Casus 3: testuitslagen

Test	aantal	minimum	maximum	gemiddeld
PT-INR	55	1.08	1.50	1.20
Fibrinogeen (g/L)	55	2.60	3.97	3.08
Antitrombine (%)	11	84.6	113.1	96.9
Factor VII (%)	2	62	67	64.5
Factor V (%)	5	53	66	59.4
Factor II (%)	2	88	99	93.5



Casus 3: testuitslagen

Test	aantal	minimum	maximum	gemiddeld
Factor XII (%)	8	56	95	75.1
Factor XI (%)	10	56	93	67.5
Factor X (%)	3	65	81	71
Factor IX (%)	21	62	102	76.6
Factor VIII:C (%)	28	1	8	4.1
Remmer F VIII (Bethesda U/ml)	8	0.7	1.6	1.08



Casus 3: conclusies van de deelnemers

Conclusie	stellig	mogelijk
Deficiëntie van een stollingsfactor	9	4
Deficiëntie van Factor VIII	14	2
Deficiëntie factor intrinsieke route	7	1
Remmer van Factor VIII	10	2
Niet nader aangeduide remmer	4	1
Def. Factor VIII + remmer VIII	7	



Casus 3: conclusies van de deelnemers

Conclusie	stellig	mogelijk
Circulerend (lupus) anticoagulans	1	1
Diffuse intravasale stolling (DIS)	1	
Leverinsufficiëntie	3	1
Ziekte van Von Willebrand		2
Geen interpretatie mogelijk	17	
Niet ingevuld	12	



Casus 3: commentaar van een deelnemer (1)

- De bepaling van Factor VIII gaf in verschillende verdunningen hetzelfde resultaat (5%).
- Dit maakt een remmer onwaarschijnlijk.
- Er was onvoldoende materiaal voor nader onderzoek.



Casus 3: commentaar van een deelnemer (2)

- Mengproef corrigeert wel grotendeels maar niet volledig. Dus zeer waarschijnlijk een factor deficiëntie, maar ook een remmer is niet uitgesloten.
- Factor VIII bepaling in zes verschillende verdunningen: 4 – 25%: beeld van een remmer (anti-Factor VIII).
- Gezien het verleden van de patiënt: een verworven hemofilie A en dus een type II remmer.



Casus 3: commentaar van een deelnemer (3)

- Anamnese pleit voor verworven afwijking.
- Mengproef na 2 uur incubatie bij 37°C geeft geen verlenging van de APTT, en pleit tegen een verworven afwijking.
- Mogelijke interpretaties:
 1. Draagster hemofilie A met laag F. VIII.
 2. VWD type Normandie.
 3. Verworven hemofilie A a.g.v. inhibitor.



Casus 3: Conclusies

- De patiënte had een verworven FVIII:C deficiëntie en een remmer tegen FVIII:C.
- Niet alle deelnemers konden een remmer aantonen met een mengproef.
- De titer van de remmer was laag (gemiddeld 1.08 Bethesda unit/ml).
- Met de Nijmegen modificatie van de Bethesda FVIII:C inhibitor assay werd een titer 1,2-1,6 NBU/ml gevonden.

Nabeschouwing

Casuïstiek rondzending nuttig, maar niet eenvoudig:

- Onmogelijk om cellulair materiaal rond te sturen
- Veel plasma nodig: 150 ml
- Vaak te weinig natief plasma en noodzaak tot samenstellen van te onderzoeken plasma, waardoor men soms op het verkeerde been kan worden gezet



Nabeschouwing

Redenen om door te gaan:

- leidt tot de noodzaak om aan de hand van de beschikbare gegevens te besluiten tot het meest zinvolle onderzoek in het beperkte beschikbare materiaal
- de sterk uiteenlopende resultaten geven aan, dat er nog veel bereikt kan worden
- Verreweg de meeste deelnemers zijn enthousiast!

