

Allogene trombocytengel bij urologische patiënt met een verworven trombocytopathie

Citation for published version (APA):

Curvers, J., Koldewijn, E., Everts, P. A. M., Peters, W. G., & Scharnhorst, V. (2010). Allogene trombocytengel bij urologische patiënt met een verworven trombocytopathie. *Bloedtransfusie*, 3(3), 94-96.

Document status and date:

Gepubliceerd: 01/01/2010

Document Version:

Uitgevers PDF, ook bekend als 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.tue.nl/taverne

Take down policy

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

openaccess@tue.nl

providing details and we will investigate your claim.

Allogene trombocytengel bij urologische patiënt met een verworven trombocytopathie

Auteurs J. Curvers, E. Koldewijn, P.A.M. Everts, W.G. Peters en V. Scharnhorst

Trefwoorden peri-operatief bloedmanagement, trombocytengel, trombocytopathie

Samenvatting

Applicatie van een trombocytengel kan de wondheling versnellen en het risico op complicaties (nabloeden, wondinfectie) verminderen. Deze casus betreft een patiënt met een verworven trombocytopathie, die operatief wordt behandeld voor een vergrote prostaat en blaasstenen, waarbij na de eerste operatie een gecompliceerd beloop optreedt. De patiënt heeft last van persisterende bloedingen, waarvoor enkele malen operatief stolsels uit de blaas worden geëvacueerd. In totaal ontvangt de patiënt 14 eenheden erythrocyten-

concentraat en 7 eenheden vers bevroren plasma. Uiteindelijk wordt bij deze patiënt gebruik gemaakt van een trombocytengel op basis van een allogene product (5 donoren trombocytenconcentraat), waarna geen stolselretentie meer optreedt en de patiënt snel herstelt. Autologe donatie bij patiënten met een verworven trombocytopathie, levert geen goede trombocytengel, het gebruik van allogene trombocyten is dan een goed alternatief.

(Tijdschr Bloedtransfusie 2010;3:94-6)

Inleiding

De applicatie van trombocytengel (ook wel plaatjesgel of plaatjes-leukocytengel (PLG) genoemd) kent steeds meer toepassingen. In Amerika is in de jaren '90 van de vorige eeuw begonnen met de toepassing van trombocytengel bij kaakchirurgische ingrepen.¹ Spoedig werd deze techniek in Nederland geïntroduceerd door onder andere collega Everts (zie overzichtsartikel op pagina 87).² De werking van deze gel is gebaseerd op verscheidene factoren afkomstig van de trombocyten in vivo, die bij de wondheling een rol spelen. De trombocytengel zorgt allereerst voor een snel primair stolsel, wat het nabloeden van/uit het wondbed beperkt. Daarnaast bevorderen de groeifactoren die vrijkomen uit de trombocyt de chemotaxis van mesenchymale voorlopercellen, de proliferatie en de differentiatie.³⁻⁵ Dit alles zorgt voor een sneller herstel van het geopereerde gebied, met een verminderd risico op infecties door de werking van antimicrobiële trombocyttaire peptiden en mogelijk ook door neutrofielactivering.⁶ De trombocyten worden geoogst uit autoloog bloed van de patiënt dat is afgenomen voor operatie. De gel wordt gevormd door de trombocyten te activeren met autoloog bereide trombine (zie artikel Everts et al. op pagina 87).

We beschrijven hier een casus met trombocytopathie waarbij de toepassing van een trombocytengel, gemaakt van een allogene product, uiteindelijk nabloedingscomplicaties verhelpt.

Ziektegeschiedenis

Patiënt P, een 74-jarige man, wordt opgenomen met blaasstenen en een vergrote prostaat. De voorgeschiedenis vermeldt een circumcisie 1 jaar voor huidige presentatie. Na de circumcisie heeft de patiënt nabloedingen, maar destijds wordt hier geen nader onderzoek naar verricht. Op 17 augustus ondergaat de patiënt in ons ziekenhuis een transurethrale resectie van de prostaat en een cystolithotripsie (blaassteenverwijdering). Op 19 augustus vindt een tweede operatie plaats om stolsels te evacueren via de urethra. Bij inspectie blijkt de hoeveelheid fors en de consistentie van de stolsels vast te zijn, zodat bij transurethrale verwijdering gevreesd wordt voor een blaasruptuur. Die middag vindt een laparotomie plaats om de stolsels te verwijderen. Er wordt een groot stolsel aangetroffen van circa 15 cm en tevens wordt een blaasbeschadiging gezien. De prostaatloge wordt à vue geocoaguleerd. Perioperatief verliest de patiënt veel bloed en er vindt transfusie plaats van 6



erythrocyteneenheden. In de herstelweek blijven hemoglobinedalingen voorkomen en de patiënt ontvangt hiervoor 12 erythrocyteneenheden en nog eens 2 eenheden vers bevroren plasma ('fresh frozen plasma'; FFP).

Een week later, op 27 augustus, wordt de patiënt voor een derde maal geopereerd, wederom via een laparotomie waarbij een groot stolsel in de blaas wordt aangetroffen. Ook bij deze operatie verliest de patiënt fors bloed en wordt hemostatisch ondersteund met 2 erythrocyteneenheden en 2 eenheden FFP.

Hierop is besloten om trombopathieonderzoek in te zetten, dat bestaat uit algemeen oriënterend stollingsonderzoek (geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) en protrombinetijd (PT)), meting van concentraties van factor VIII en vonwillebrandantigeen en plaatjesaggregatietesten. Bij dit onderzoek wordt geen afwijking in de secundaire hemostase gevonden, maar er wordt een afwijkend aggregatiepatroon gevonden in afwezigheid van medicatie die de plaatjesfunctie kan storen, passend bij een trombocytopathie. De aggregatie na stimulatie met adenosinedifosfaat en arachidonzuur is sterk verminderd. Tevens is aggregatie afwezig na stimulatie met collageen. De ristocetinegeïnduceerde aggregatie laat een normale respons zien. Dit patroon past bij een glanzmanntrombasthenie.

Bovenstaand onderzoek wordt nog eenmaal herhaald op 5 september, waarbij vergelijkbare resultaten worden gevonden. Hierbij zijn nog additionele stollingsfactorconcentraties bepaald, die alle normaal/verhoogd waren.

Vervolgens wordt de patiënt nog een vierde maal geopereerd. Er wordt een laparotomie verricht op 7 september om stolsels uit de blaas te verwijderen. Ditmaal wordt er een 5-donoren trombocytenconcentraat gebruikt voor de vervaardiging van een PLG. De eenheid wordt opgewerkt met een zogenoemde table-top mini centrifuge (Angel™, Sorin Group, Mirandola, Italië) tot een hoog geconcentreerd product, waarna groeifactoren worden vrijgezet door toevoeging van autologe trombine. Het autologe trombine is bereid uit plaatjesarm plasma dat na scheiding in de centrifuge als bijproduct geproduceerd wordt. Het wondbed wordt door middel van een aerosoltechniek steriel gesprayed met PLG om nabloeden te voorkomen. Tevens ontvangt de patiënt ditmaal een trombocytenconcentraat (van 5 donoren) als hemostatische ondersteuning. Zonder verdere nabloedingen verlaat de patiënt 35 dagen later de kliniek.

Bespreking

Pre-operatief onderzoek lijkt niet geïndiceerd bij patiënten zonder bleedingsdiathese in het verleden of bij een negatieve familieanamnese.

Trombocytopathieën zijn erg zeldzaam. Er zijn een aantal erfelijke afwijkingen waarvan het bernard-souliersyndroom (kwalitatieve of kwantitatieve afwijkingen in GPIb, waardoor verminderde hechting aan vonwillebrandfactor, geen adhesie/ primaire plug vorming) en glanzmanntrombasthenie (erfelijke of verworven remming van GPIIb/IIIa, waardoor geen binding aan fibrinogeen en geen aggregaatvorming) ongetwijfeld de bekendste vormen zijn.

Het huidige peri- en postoperatief beleid is erop gericht om deze patiënten minimaal te ondersteunen. Het grootste probleem na het geven van trombocytentransfusies aan patiënten met een deficiëntie aan of mutatie in oppervlaktereceptoren lijkt de allo-immunisatie. Mogelijke alternatieven om tandvlees en neusbloedingen te stoppen zijn de toediening van desmopressine (DDAVP). Steeds vaker wordt recombinant factor VIIa toegediend als alternatief voor een transfusie.

Nieuw is de mogelijkheid op topicale toediening van een PLG. Patiënten met een (verworven) trombocytopathie hebben een gestoorde hemostase, welke kan leiden tot ernstige post-operatieve bleedingscomplicaties, zoals hierboven beschreven. Bij deze patiënten zou het gebruik van een trombocytengel mogelijk het bloedverbruik kunnen verminderen door een snellere wonddichting.

Bij patiënten met een gestoorde trombocytengenfunctie kunnen (zoals in het geval van een glanzmann-trombasthenie) de autologe trombocyten geen goede gel vormen. Hierbij kan de concentratie van een allogene trombocyteneenheid soelaas bieden. Het product kan worden geactiveerd met (autoloog) trombine. De allogene trombocytengenconcentraten vormen een nieuwe bron voor de toepassing van trombocytengel bij OK-patiënten met een trombopathie danwel trombopenie.

Conclusie

Het gebruik van een trombocytengel voor snelle wonddichting en -genezing kent steeds meer toepassingen. Het kan helpen bij de reductie van het risico op nabloedingen bij patiënten. Bij onverwachte of hevige nabloedingen is nader onderzoek naar bleedingsneiging geïndiceerd.

Daarbij zou het gebruik van een allogene trombocytengenproduct, als standaard product

verkrijgbaar bij de bloedbank, uitkomst kunnen bieden bij patiënten met een (verworven) trombocytopathie of -penie. Er is nog erg weinig onderzoek waarbij de toepassing en het klinische effect van allogene producten voor de bereiding van een trombocytengel is bekeken.

Referenties

1. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638-46.
2. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schönberger JP, Hoffmann J, Overdevest EP, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol* 2006;38:174-87.
3. Yang M, Li K, Lam AC, Yuen PM, Fok TF, Chesterman CN, et al. Platelet derived growth factor enhances granulopoiesis via bone marrow stromal cells. *Int J Hematol* 2001;73:327-34.
4. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004;91:4-15.
5. Rozman P, Bolta Z. Use of platelet growthfactors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatoven APA* 2007;16:156-65.
6. Moojen DJ, Everts PA, Schure RM, Overdevest EP, Van Zundert A, Knape JT, et al. Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res* 2008;26:404-10.

Ontvangen 11 december 2009, geaccepteerd 18 februari 2010.

Correspondentieadres

Mw. dr. J. Curvers, klinisch chemicus i.o.
Dhr. dr. V. Scharnhorst, klinisch chemicus

Catharina-ziekenhuis
Afdeling Algemeen Klinisch Laboratorium
Michelangelolaan 2
5623 EJ Eindhoven
Tel.: 040 239 86 39
E-mailadres: joyce.curvers@cze.nl

Dhr. dr. E. Koldewijn, uroloog

Afdeling Urologie

Dhr. dr. P.A.M. Everts, klinisch perfusionist

Afdeling Bloedmanagement

Dhr. dr. W.G. Peters, internist-hematoloog

Afdeling Interne geneeskunde

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.