

Titel onderzoeksproject

HEMOSUM: Bloedtesten door dik en dun

Participanten

- Dr. Floor Heubel-Moenen, Prof. Dr. Yvonne Henskens, Dr. Paola van der Meijden, Prof. Dr. Judith Cosemans, Prof. Dr. Henri Spronk, Dr. Fabienne Magdelijns, Dr. Geert-Jan Kuiper, Dr. Bas van Bussel
- PhD studenten: Melanie Acampo-de Jong, Irme Franssen, Tom van de Berg, Amaury Monard, Heleen de Lil, Nienke Meskes, Emma Urlings, Bram Brandt

Beschrijving onderzoek

Bloedstolling is een complex proces waarin vele factoren een rol spelen. Wanneer er iets misgaat, kan dit leiden tot bloedingen of trombose. Momenteel zijn er diverse laboratoriumtesten beschikbaar om de bloedstolling te meten, maar in een groot deel van de patiënten met een bloedingsneiging of trombose blijft een duidelijke oorzaak uit. Bovendien zijn deze testen niet geschikt voor het monitoren van nieuwe antistollingsmedicatie en stollingsbevorderende behandelingen. Het project 'Bloedtesten door dik en dun' richt zich op het verbeteren van laboratoriumtesten voor bloedstolling om beter inzicht te krijgen in de oorzaken van bloedings- en tromboseproblemen. In een multidisciplinaire samenwerking tussen het laboratorium, de klinische afdelingen van het ziekenhuis en onderzoeksafdelingen van de universiteit wordt gewerkt aan innovatieve technieken die de bloedstolling nauwkeuriger en realistischer meten. Daarnaast richt het project zich op de vertaling van de reeds bestaande laboratoriumtesten naar de klinische praktijk. Met andere woorden, hoe kunnen we ervoor zorgen met deze testen dat de zorg voor onze patiënten veilig(er) wordt evenals het gebruik van bepaalde medicamenten. Het project 'Bloedtesten door dik en dun' draagt hiermee bij aan betere diagnostiek en behandeling van patiënten met stollingsproblemen of het gebruik van antistollingsmedicijnen.



'Samenwerking tussen onderzoekers, laboratoria, artsen en patiënten is het beste recept voor verbetering van de zorg voor patiënten met een stollingsprobleem'

Wat is er de afgelopen periode gerealiseerd

In 2023 zijn we gestart als onderzoeksteam HEMOSUM, behorende bij het cardiovasculair onderzoeksinstituut CARIM aan de universiteit Maastricht, en hebben we de aftrap gegeven voor in de vertaling van fundamentele laboratoriumtechnieken naar klinische toepassingen. De Maastricht Flowkamer, een innovatieve testmethode waarin bloed onder fysiologische omstandigheden getest wordt, heeft zijn weg gevonden naar de klinische praktijk en wordt toegepast bij patiënten met een onbekende bloedingsneiging. Amaury Monard heeft laten zien dat deze flowkamer, maar ook andere stollingstesten, een verklaring kan geven voor de klachten van patiënten met een bloedingsneiging. Zij geeft haar resultaten opgeschreven en gepubliceerd en gepresenteerd (Monard et al. 2023, Monard et al 2025 ingediend, Amaury Monard, DHC 2025). Een andere nieuwe test in ontwikkeling is de Intrinsieke Trombine Generatie test. Emma Urlings zal deze test toepassen in verschillende patiënten populaties, om zo de diagnostische waarde te onderzoeken en te valideren. Deze resultaten zijn gepresenteerd op het Internationale Hemostase en Trombose congres (Spronk, ISTH 2024) en op de Nederlands Hematologie Dagen (Urlings, DHC 2025). Ook is de BDUC-iN studie opgestart. Dit is een nationale multicenter studie naar bloedingsmechanismen, kwaliteit van

leven en kwaliteit van zorg in patiënten met een bloedingsneiging van onbekende oorzaak. Bram Brandt zal de komende 4 jaar de kartrekker zijn van deze studie. Nienke Meskes is gestart als promovendus op het project analyse bloedingsneiging. Zij coördineert de vorming van een nationale richtlijn analyse bloedingsneiging en zal onderzoeken hoe we dit proces kunnen verbeteren en implementeren binnen de verschillende medische disciplines. Binnen onze andere tak, waarin met name naar de veiligheid van het gebruik van antistollingsmedicijnen in ouderen wordt onderzocht, is vanuit de ouderen-geneeskunde de DOAC-FRAIL studie gestart. In het eerste onderdeel van deze studie is gekeken naar de hoogte van de spiegels van antistollingsmedicatie bij oudere en kwetsbare patiënten. Melanie Acampo-de Jong heeft laten zien dat er niet alleen grote interindividuele variatie is in spiegels van antistollingsmedicijnen in ouderen, maar ook dat er veel kwetsbare ouderen zijn met afwijkende (vaak te hoge) spiegels. Deze resultaten zijn gepresenteerd op nationale (Acampo, Geriatriedagen 2024 en 2025) en internationale congressen (ISTH 2024). Of we met behulp van spiegelbepalingen en het aanpassen van de antistollingsmedicatie op basis van deze spiegels veiliger gebruik van deze middelen kunnen bewerkstelligen zal verder onderzocht worden in een grote internationale studie (de DOAC-FRAIL RCT studie). Verder zijn er nieuwe samenwerkingen opgezet zowel nationaal als internationaal (BDUC-iN werkgroep, samenwerkende klinische laboratoria, SYMPHONY Consortium, Sanquin research, ISTH, Trombosestichting). Hiermee willen we ons draagvlak vergroten en (inter)nationaal aandacht vragen voor ons onderzoek.

Wat zijn de plannen voor de komende periode

De komende periode zal in het teken staan van de opstart van de BDUC-iN studie en de DOAC FRAIL-RCT studie. Ook zullen Amaury Monard, Tom van de Berg en Melanie Acampo-de Jong hun proefschrift indienen en verdedigen, waarmee ze hun onderzoekstaken afronden. Deze taken worden overgenomen door Irme Franssen, Bram Brandt en nog een nieuw aan te stellen PhD kandidaat. Daarnaast zal de komende 2 jaar gewerkt worden aan de richtlijn analyse bloedingsneiging en zal Heleen de Lil, in samenwerking met Nienke Meskes, starten met haar onderzoek naar bloedingsneiging bij patiënten met kankerbehandeling. Er wordt verder gewerkt aan de implementatie van de Flowkamer en de Intrinsieke Trombine Generatie test waarmee alle componenten van de bloedstolling gezamenlijk getest kunnen worden in stromend bloed. Ook zal Jan Krumeich samen met Geert-Jan Kuiper vanuit de anesthesiologie onderzoeken hoe snelle testen, ingezet aan het bed van de patiënt, ons kunnen helpen om bloedingen (bij bijvoorbeeld hartoperaties) te kunnen behandelen of zelfs te voorkomen bij patiënten die bijvoorbeeld bloedplaatjes remmers gebruiken. Verder zal het platform HEMOSUM worden ingezet om kennis en samenwerking op dit vlak te versterken. Er wordt tevens gefocust op fondsenwerving om de onderzoeksactiviteiten voort te zetten en innovatieve laboratoriumtesten in de klinische praktijk te implementeren.

Wetenschappelijke output

- de Jong MJ, Saadan H, van der Hooft BHM, Hellenbrand DLS, Brüggemann RAG, Ten Cate H, van Kuijk SMJ, van Geel RMJM, Henskens YMC, Winckers K, Magdelijns FJH. Intra-Individual Variability of Direct Oral Anticoagulant Levels in Frail Older Patients upon, during, and after Acute Hospitalization: the DOAC-FRAIL Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2024 Dec;25(12):105280. doi: 10.1016/j.jamda.2024.105280. PMID: 39343419.
- de Jong MJ, Saadan H, Hellenbrand DLS, Ten Cate H, Spaetgens B, Brüggemann RAG, van Kuijk SMJ, Winckers K, Henskens YMC, Magdelijns FJH. The DOAC-FRAIL study, evaluation of direct oral anticoagulant-levels in acutely admitted frail older patients: An exploratory study. *J Am Geriatr Soc*. 2024 Jul;72(7):2249-2253. doi: 10.1111/jgs.18894. PMID: 38553825.

- Mansouritorghabeh H, Monard A, Heubel-Moenen F, Leentjens J, Stroobants A, Henskens Y. The Utility of Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS) in the Thrombosis and Hemostasis Field: A Scoping Review. *Int J Lab Hematol*. 2024 Dec 10. doi: 10.1111/ijlh.14403. PMID: 39659111.
- Monard ALL, Mussert CMA, van Duijl TT, Kruip MJHA, Henskens YMC, van den Biggelaar M, Schutgens REG, Schols SEM, Fijnvandraat KJ, Meijer K, den Exter PL, Nieuwenhuizen L, van Moort I, Baker RI, O'Donnell JS, Cnossen MH, Heubel-Moenen FCJl. Bleeding disorder of unknown cause: an illustrated review on current practice, knowledge gaps, and future perspectives. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Nov 13;8(8):102625. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102625. PMID: 39687924
- Monard A, Castoldi E, De Simone I, Wichapong K, van Duijl T, van den Biggelaar M, Spada S, van Doorn W, Hellenbrand D, van der Meijden P, Swieringa F, Stork A, Ten Cate H, Beckers E, Heubel-Moenen F, Henskens Y. Case Report: Laboratory detection of a thrombotic tendency in a family with hypodysfibrinogenemia and a novel FGG mutation. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Oct 15;11:1488602. doi: 10.3389/fcvm.2024.1488602. PMID: 39473893;
- Baker RI, Choi P, Curry N, Gebhart J, Gomez K, Henskens Y, Heubel-Moenen F, James P, Kadir RA, Kouides P, Lavin M, Lordkipanidze M, Lowe G, Mumford A, Mutch, N, Nagler M, Othman M, Pabinger I, Sidonio R, Thomas W, O'Donnell JS; ISTH SSC Von Willebrand Factor, Platelet Physiology, and Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis. Standardization of definition and management for bleeding disorder of unknown cause: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2024 Jul;22(7):2059-2070. doi: 10.1016/j.jtha.2024.03.005. PMID: 38518896.
- Monard A, Thomas W, Heubel-Moenen F. Bleeding disorders of unknown cause; the role of physiological anticoagulants. *Thromb Res*. 2024 May;237:216-217. doi: 10.1016/j.thromres.2024.02.025. Epub 2024 Feb 26. PMID: 38423879.
- Van de Berg TW, Beckers EAM, Heubel-Moenen FCJl, Henskens YMC, Thomassen MCLGD, Hackeng TM. Sensitive Measurement of Clinically Relevant Factor VIII Levels in Thrombin Generation Assays Requires Presence of Factor XIa. *Thromb Haemost*. 2023 Nov;123(11):1034-1041. doi: 10.1055/a-2101-7961. PMID: 37236229
- Willers V, Krumeich JRL, Hulshof AM, Buise MP, van der Horst ICC, Henskens YMC, van Bussel BCT, Kuiper GJAJM. Comparison of the Quantra QPlus and ROTEM Goal-Directed Transfusion Protocols in Cardiothoracic Surgery Patients: A Prospective Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024 Nov;38(11):2559-2566. doi: 10.1053/j.jvca.2024.07.046. Epub 2024 Aug 7. PMID: 39256077.
- Lemmens TP, Bröker V, Rijpkema M, Hughes CCW, Schurgers LJ, Cossemans JMEM. Fundamental considerations for designing endothelialized in vitro models of thrombosis. *Thromb Res*. 2024;236:179-190. doi: 10.1016/j.thromres.2024.03.004.
- Lemmens TP, Luo Q, Wielders SJH, Scheijen JLJM, Al-Nasiry S, Koenen RR, Wenzel P, Cossemans JMEM. Platelet collagen receptors and their role in modulating platelet adhesion patterns and activation on alternatively processed collagen substrates. *Thromb Res*. 2024;244:109201. doi: 10.1016/j.thromres.2024.109201.

Conclusie

Het project 'Bloedtesten door dik en dun' brengt innovatieve laboratoriumtechnieken een stap dichterbij de klinische praktijk. Door de bloedstolling realistischer en dynamischer te meten, wordt het mogelijk om preciezere diagnoses te stellen en behandelingen te optimaliseren. De samenwerking tussen onderzoekers, laboratoria, artsen en patiënten binnen HEMOSUM, is

het beste recept voor het ontwikkelen van gepersonaliseerde zorg voor patiënten met stollingsproblemen. Verdere financiering en samenwerking zijn cruciaal zijn om deze vooruitgang te realiseren en de diagnostiek en behandeling van bloedings- en tromboseproblemen te verbeteren.