

## Veneuze trombo-embolie : wanneer zijn laboratoriumtesten voor trombofilie zinvol?

**Citation for published version (APA):**

Kok, de, J. B., Meer, van der, J., Stroobants, A. K., Henskens, Y. M. C., Ponjee, G. A. J., Wijk, van, E. M., Hackeng, C. M., Scharnhorst, V., & Mulder, A. B. (2008). Veneuze trombo-embolie : wanneer zijn laboratoriumtesten voor trombofilie zinvol? *Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde*, 33(4), 228-232.

**Document status and date:**

Published: 01/01/2008

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of Record (includes final page, issue and volume numbers)

**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](http://www.tue.nl/taverne)

**Take down policy**

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

[openaccess@tue.nl](mailto:openaccess@tue.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Veneuze trombo-embolie: wanneer zijn laboratoriumtesten voor trombofilie zinvol?

J.B. de KOK<sup>1</sup>, J. van der MEER<sup>2</sup>, A.K. STROOBANTS<sup>3</sup>, Y.M.C. HENSKENS<sup>4</sup>, G.A.E. PONJEE<sup>5</sup>, E.M. van WIJK<sup>6</sup>, C.M. HACKENG<sup>7</sup>, V. SCHARNHORST<sup>8</sup> en A.B. MULDER<sup>2</sup>

Laboratoriumtesten voor trombofilieonderzoek worden vaak door de kliniek aangevraagd na het optreden van veneuze trombo-embolie. Indien afwijkingen worden gevonden leidt dit niet altijd tot klinische consequenties, zoals verlenging van antistollingstherapie. In de eind 2007 vastgestelde CBO-richtlijn 'diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose' staan wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen beschreven voor situaties waarbij het bepalen van trombofiliefactoren zinvol is en invloed heeft op het klinisch handelen. In dit artikel wordt de consequentie van deze richtlijn voor de laboratoria beschreven. Grofweg komt het erop neer dat voor de meeste patiënten met een eerste of recidief veneuze trombo-embolie het bepalen van trombofiliefactoren anders dan antifosfolipideantistoffen geen therapeutische consequenties heeft en daarom wordt afgeraden. Slechts in uitzonderlijke gevallen wordt het bepalen van trombofiliefactoren wel overwogen. Daarbij is het van belang dat rekening gehouden wordt met preanalytische factoren die de uitslag van trombofilietesten kunnen beïnvloeden.

*Trefwoorden: diepe veneuze trombose; longembolie; trombofilie*

Patiënten die een diepe veneuze trombose of longembolie (samen veneuze trombo-embolie, VTE, genoemd) hebben doorgemaakt, hebben een relatief hoog risico op een recidief. Dit risico blijft jaren bestaan, maar is het hoogst in de eerste 6-12 maanden na de eerste episode. Het is gebruikelijk om patiënten met een eerste VTE gedurende 3-6 maanden te behandelen met (gefractioneerde) heparine en vitamine-K-antagonisten (VKA). De beslissing om de behandeling daarna te continueren is primair afhankelijk van het risico op een recidief na het staken van de behandeling versus het risico op ernstige bloedingen dat geassocieerd is met deze (voortgezette) behandeling.

Voor een objectieve inschatting van de kans op een recidief en daarmee de wenselijkheid van beïnvloeding van verlengde antistollingsbehandeling, kan ge-

bruik worden gemaakt van de aan- of afwezigheid van (meerdere) risicofactoren. Deze risicofactoren omvatten omgevingsfactoren (operatie, trauma, orale anticonceptie, etc.), trombofiele afwijkingen en hogere leeftijd. Trombofilie wordt hierbij gedefinieerd als de aanwezigheid van een afwijking in de hemostase welke bijdraagt aan het optreden van trombose. Trombofiele afwijkingen kunnen zowel erfelijk als verworven zijn (1, 2) (tabel 1). Zij kunnen leiden tot hypercoagulabiliteit. Verworven trombofiele afwijkin-

**Tabel 1.** Erfelijke en verworven trombofiliefactoren (1, 2)

### Primair (erfelijk)

Sterk ondersteunende data:

- Antitrombinedeficiëntie
- Proteïne-C-deficiëntie
- Proteïne-S-deficiëntie
- Factor V Leiden
- Protrombine-G20210A-mutatie

Ondersteunende data:

- Verhoogde plasmafactoren I (fibrinogeen), II (protrombine), VIII, IX, XI, TAFI
- Hyperhomocysteinemie
- Dysfibrinogenemie
- Verlaagd TFPI

### Secundair (verworven)

Sterk ondersteunende data:

- Actieve maligniteit
- Chemotherapie (L-asparaginase, thalidomide, anti-angiogenese therapie)
- Myeloproliferatieve ziekten
- Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT)
- Diffuse intravasale stolling (DIS)
- Nefrotisch syndroom
- Trombotische trombotische purpura (TTP)
- Sikkelcelziekte
- Orale anticonceptiva
- Langdurige immobiliteit
- Zwangerschap en kraambed
- Trauma
- Postoperatief
- Oestrogentherapie
- Selectieve oestrogenreceptormodulatortherapie (Tamoxifen)
- Antifosfolipideantistoffen: lupus-anticoagulans, anti-cardiolipineantistoffen, anti- $\beta$ -glycoproteïneantistoffen
- PNH
- Centraalveneuze katheter
- Hogere leeftijd
- Obesitas

*Deventer Ziekenhuis, Deventer<sup>1</sup>; UMCG, Groningen<sup>2</sup>; AMC, Amsterdam<sup>3</sup>; AZM, Maastricht<sup>4</sup>; Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag<sup>5</sup>; Tweestedenziekenhuis, Tilburg<sup>6</sup>; Sint Antonius ziekenhuis, Nieuwegein<sup>7</sup>; Catharina Ziekenhuis, Eindhoven<sup>8</sup>*

Correspondentie: dr. ir. J.B. de Kok, klinisch chemicus. Deventer Ziekenhuis, Klinisch Chemisch Laboratorium, Postbus 5001, 7400 GC Deventer.  
E-mail: J.dekok@dz.nl.

Afkortingen: TAFI: 'thrombin-activated fibrinolysis inhibitor'; TFPI: 'tissue-factor pathway inhibitor'; PNH: paroxismale nachtelijke hemoglobinurie

**Tabel 2.** Aanbevelingen voor de duur van antistollingsbehandeling, CBO 2007

Patiëntengroep	Duur van antistolling
Aanwezigheid van tijdelijke risicofactor (o.a. trauma, operatie, immobilisatie)	3 maanden
Aanwezigheid van antifosfolipide antistoffen	1 jaar
Recidiverende VTE	>1 jaar, mogelijk onbepaalde tijd <sup>1</sup>
Alle overige patiënten (ongeacht de aanwezigheid van trombofiliefactoren)	6 maanden

<sup>1</sup> Bij patiënten met een recidief VTE dat optreedt meer dan een jaar na het staken van de behandeling, kan behandeling met VKA gedurende één jaar worden overwogen.

gen kunnen het gevolg zijn van de eerder genoemde omgevingsfactoren. Veelal wordt aangenomen dat de condities die zijn geassocieerd met het optreden van een eerste VTE eveneens risicofactoren zijn voor het optreden van een recidief. Ten aanzien van trombofiele afwijkingen vormt dit echter nog steeds een punt van discussie (3).

Uit twee belangrijke studies, DURAC I en DURAC II, is gebleken dat het risico op een recidief afhankelijk is van de omstandigheden waaronder de eerste episode van VTE is opgetreden, met name de aanwezigheid van tijdelijke of permanente uitlokkende factoren, de leeftijd van de patiënt en de aanwezigheid van trombofiele afwijkingen (4, 5). Daarnaast bleek dat patiënten met voorafgaand meer dan één VTE een zeer hoog risico op een recidief hadden. Draggers van erfelijke trombofiele afwijkingen (deficiëntie van antitrombine, proteïne S of proteïne C, evenals mogelijk een homozygote mutatie van factor V Leiden, compound-heterozygotie voor factor V Leiden en de protrombine-G20210A-mutatie) hebben eveneens een verhoogde kans op een recidief. Overigens is niet aangetoond dat verlengde antistollingsbehandeling bij patiënten met deze laboratoriumafwijkingen resulteert in een vermindering van het risico op een recidief. Klinische interventiestudies hiernaar zijn niet uitgevoerd.

Het ontbreken van overtuigend bewijs voor de klinische consequenties van afwijkende laboratoriumuitslagen wordt gereflecteerd door variaties in het aanvraagbeleid van trombofiliefactoren tussen verschillende ziekenhuizen. Een recente inventarisatie van het trombofiliepakket onder zeven leden van de werkgroep Hemostase van de Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek (VHL) liet zien dat alle laboratoria antitrombineactiviteit, lupus-anticoagulans, factor V Leiden en protrombine G20210A bepaalden. Zes van de zeven laboratoria analyseerden proteïne-C- en proteïne-S-activiteit en vijf testten tevens op de aanwezigheid van anti-fosfolipideantistoffen en factor-VIII-activiteit. In twee ziekenhuizen werden andere bepalingen, zoals activiteit van factor IX en XI en de homocysteïneconcentratie uitgevoerd. Daarnaast ontbrak in het merendeel van de ziekenhuizen een eenduidig protocol waarin de klinische implicaties van afwijkende laboratoriumtesten worden beschreven, hetgeen op grond van het voorgaande begrijpelijk is.

In de eind 2007 vastgestelde CBO-consensus 'Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose' (6) staan wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen beschreven voor situaties waarin het bepa-

len van trombofiliefactoren zinvol is en invloed heeft op het klinisch handelen. Het doel van dit artikel is de consequenties van de implementatie van deze richtlijn voor de laboratoria te beschrijven. Aandacht zal worden besteed aan de indicaties voor het bepalen van trombofiliefactoren in de gehele populatie en bij vrouwen tijdens de zwangerschap en in het kraambed.

### VTE in de gehele populatie

In de CBO-richtlijn worden de volgende groepen onderscheiden naar recidiefstatus:

1. Patiënten met een eerste episode van VTE in aanwezigheid van een tijdelijke risicofactor (o.a. trauma, operatie, immobilisatie).
  2. Patiënten met een eerste idiopatische episode van VTE, waarbij geen uitlokkende factoren aanwijsbaar zijn.
  3. Patiënten met een eerste episode van VTE in aanwezigheid van één of meerdere trombofiele afwijkingen (factor V Leiden en/of protrombine-G20210A-mutatie, deficiëntie van antitrombine, proteïne C of proteïne S, verhoogd factor VIII, anti-fosfolipideantistoffen) of patiënten met resttrombose bij herhaalde echografie of een verhoogd D-dimeergehalte na het staken van de behandeling met VKA.
  4. Recidiverende VTE (twee of meer VTE-episodes). Vastgesteld wordt dat er momenteel onvoldoende wetenschappelijk bewijs is dat verlengde antistollingsbehandeling van patiënten in groep 3 ten opzichte van patiënten in groep 2 werkelijk leidt tot een reductie van het risico op recidief (6). Ook bij patiënten met homozygote protrombotische genmutaties, dubbele heterozygotie of resttrombose is dit effect niet aangetoond of, beter, niet onderzocht. Een uitzondering wordt gemaakt voor de aanwezigheid van antifosfolipideantistoffen omdat deze geassocieerd zijn met een verhoogd risico op recidief VTE en daarmee geassocieerde sterfte. Derhalve is er geen reden om bij patiënten met een eerste episode van VTE of een recidief onderzoek te doen naar trombofiliefactoren uitgezonderd antifosfolipideantistoffen (lupus-anticoagulans, anticardiolipineantistoffen en/of anti- $\beta$ 2-glycoproteïneantistoffen). Dit heeft geleid tot aanbevelingen voor de duur van antistollingsbehandeling (tabel 2).
- In vergelijking met de CBO-richtlijn wordt in de richtlijn van de American College of Chest Physicians (7), ondanks de geringe of afwezige wetenschappelijke bewijsvoering, meer waarde toegekend aan trombofiliefactoren bij de beoordeling van de duur van de antistollingsbehandeling na een eerste VTE. Evenals bij

de CBO-consensus wordt bij de groep met een tijdelijke risicofactor drie maanden behandeling met VKA aanbevolen. Hierentegen wordt voor de idiopathische groep behandeling gedurende tenminste zes tot twaalf maanden aanbevolen, voor patiënten met antifosfolipideantistoffen of twee of meer trombofiele afwijkingen behandeling met VKA gedurende twaalf maanden en voor patiënten met een solitaire deficiëntie van antitrombine, proteïne C of S of factor V Leiden, de protrombine-G20210A-mutatie, hyperhomocysteinemie of hoge FVIII-waarden, behandeling gedurende zes tot twaalf maanden. Dit betekent dat voor het vaststellen van de aanwezigheid van twee of meer trombofiele afwijkingen alle patiënten met VTE uitgebreid zouden moeten worden getest.

### VTE bij zwangeren en in het kraambed

De incidentie van VTE tijdens de zwangerschap wordt geschat op 0,5–1 per 1000. Dit is een 5-voudige verhoging van het risico vergeleken met niet-zwangere vrouwen op dezelfde leeftijd. Tijdens het kraambed (tot 6 weken postpartum) is dit risico nog hoger (2-3 per 1000). Mogelijk beschermt preëxistente of tijdens de zwangerschap verworven trombofilie de vrouw tegen ernstig bloedverlies tijdens de partus. Echter, vrouwen met preëxistente trombofilie hebben daarmee een verhoogde kans op VTE tijdens de zwangerschap en in het kraambed, in de westerse wereld een belangrijke oorzaak van maternale sterfte. Daarnaast is trombofilie geassocieerd met een verhoogde kans op vasculaire zwangerschapscomplicaties, zoals abruptio placentae, preëclampsie, intra-uteriene groeivertraging, intra-uteriene vruchtdood en meerdere miskramen. Evenals in de gewone populatie is het belang van anticoagulante profylaxe in de zwangerschap afhankelijk van het tromboserisico (tabel 3). Behandeling met laagmoleculairgewichtsheparine (LMWH) tijdens de gehele zwangerschap of een deel hiervan moet worden afgewogen tegen de potentiële complicaties van deze behandeling, in het bijzonder bloedingen. Weliswaar is het relatieve risico op VTE in aanwezigheid van trombofilie verhoogd, het absolute risico is nog steeds laag. Het is moeilijk 'evidence-based' richtlijnen op te

**Tabel 3.** Kans op VTE bij zwangeren en vrouwen in het kraambed, CBO 2007

---

#### Laag risico (0,5-2%)

Asymptomatische vrouwen met bekend dragerschap van factor V Leiden, protrombine-G20210A-mutatie, milde hyperhomocysteinemie, hoog factor VIII  
Vrouwen met één eerdere episode van uitgelokte VTE (incl. orale anticonceptiva)

#### Intermediair risico (2-5%)

Asymptomatische vrouwen met deficiënties van antitrombine, proteïne C en -S, gecombineerde of homozygote defecten  
Vrouwen met één eerdere episode van idiopathische VTE  
Vrouwen met antifosfolipidensyndroom zonder VTE (b.v. herhaalde miskramen)

#### Hoog risico (>5%)

Vrouwen met één eerdere episode van VTE en bekende erfelijke of verworven trombofilie  
Vrouwen met recidiverende episodes van VTE

---

stellen omdat er geen gerandomiseerde studies zijn uitgevoerd naar de effectiviteit van anticoagulante profylaxe in de zwangerschap bij vrouwen met trombofilie. In de CBO-richtlijn wordt in algemene zin aangeraden tijdens de zwangerschap geen tromboseprofylaxe toe te passen bij asymptomatische dragers van trombofilie; dit zijn zwangeren, die geen trombose hebben doorgemaakt maar om een of andere reden wel getest zijn op trombofilie. In geval van trombofiele afwijkingen, die geassocieerd zijn met een hoog VTE-risico en/of een belaste familieanamnese (met ten minste één eerstegraads familielid met VTE vóór het 45<sup>e</sup> levensjaar) kan hierop een uitzondering worden gemaakt als de patiënte dit wenst. Tromboseprofylaxe tijdens de zwangerschap kan worden overwogen bij vrouwen met eerder eenmalig idiopathische VTE of eerder eenmalig VTE tijdens een zwangerschap of oestrogeengerelateerd (anticonceptie). Therapeutische dosering tijdens de zwangerschap wordt aanbevolen bij vrouwen met recidiverende episodes van VTE in de voorgeschiedenis, ongeacht de aan- of afwezigheid van risicofactoren voor trombose (tabel 4).

In tegenstelling tot de zwangerschap is het kraambed slechts kortdurend (6 weken) en zijn de risico's van behandeling met VKA of LMWH gedurende deze periode relatief klein. Tijdens het kraambed wordt tromboseprofylaxe geadviseerd na eerdere eenmalige VTE met een tijdelijke risicofactor en, in therapeutische dosering, bij vrouwen met eerder tweemaal of vaker VTE en/of langdurige VKA-behandeling. Tromboseprofylaxe tijdens het kraambed kan worden overwogen bij vrouwen met asymptomatische trombofilie, welke geassocieerd is met een hoog VTE-risico, of een sterk belaste familieanamnese, evenals bij vrouwen met eerder eenmalige idiopathische VTE en bij vrouwen met eerder eenmalige VTE in combinatie met trombofilie en/of een sterk belaste familieanamnese (tabel 4).

Vergelijken we de aanbevelingen van het CBO met die van de NVOG-standaard uit 2003 (8) dan zijn de eerstgenoemde terughoudender in het adviseren van profylaxe. Dit verschil kan worden verklaard door voortschrijdend inzicht, maar er is nog steeds geen overtuigend bewijs voor de optimale duur en dosering van tromboseprofylaxe. Omdat de prevalentie van trombofiele afwijkingen, die geassocieerd zijn met het hoogste risico, laag is, zal het beleid bij vrouwen met deze afwijkingen voornamelijk op basis van een individuele risicoschatting worden bepaald. Anderzijds zijn de meest voorkomende trombofiele afwijkingen geassocieerd met een laag VTE-risico en wordt het beleid tijdens zwangerschap en kraambed vooral bepaald door voorgeschiedenis en familie anamnese.

### Optimale tijdstip bloedafname voor testen trombofiliefactoren

Met name metingen van antitrombine, proteïne C en proteïne S kunnen beïnvloed worden door condities die zich kunnen voordoen bij patiënten met VTE. Zo worden tijdens behandeling met VKA verlaagde waarden gevonden van de vitamine K-afhankelijke eiwitten proteïne C en S. Eveneens komen verlaagde waarden van deze eiwitten en antitrombine voor als gevolg

**Tabel 4.** Aanbevelingen ten aanzien van beleid profylaxe VTE rondom zwangerschap, CBO 2007

	Antepartum	Postpartum
Asymptomatische draagsters van trombofilie	Geen profylaxe <sup>1</sup>	Profylaxe kan worden overwogen <sup>1</sup>
Eenmalige VTE in voorgeschiedenis geassocieerd met tijdelijke risicofactor	Geen profylaxe <sup>2</sup>	Profylaxe wordt geadviseerd
Eenmalig idiopatische VTE in voorgeschiedenis	Tromboseprofylaxe met LMWH kan worden overwogen of afwachtend beleid met laagdrempelige diagnostiek bij klachten	Profylaxe kan worden overwogen
Eenmalige VTE en trombofilie of sterk belaste familianaamnese	Profylaxe met LMWH kan worden overwogen	Profylaxe kan worden overwogen
Patiënten met $\geq 2$ VTE in voorgeschiedenis en/of vrouwen die langdurig anticoagulantia gebruiken	Therapeutische dosering LMWH kan worden overwogen	Therapeutische dosering kan worden overwogen

<sup>1</sup> Afhankelijk van familiegeschiedenis, wens patiënte en aanwezigheid defecten met intermediair risico (deficiënties van proteïne C, -S en antitrombine, homozygote FV mutatie en compound heterozygotie voor FV- en FII-mutaties).

<sup>2</sup> Indien eerste VTE tijdens zwangerschap optrad, oestrogeen-gerelateerd is of indien aanvullende risicofactoren aanwezig zijn (b.v. obesitas) kan profylaxe worden overwogen.

van leverfunctiestoornissen en verlaagde waarden van proteïne S tijdens de zwangerschap. In dit kader is het vermeldenswaard dat uit recent onderzoek gebleken is dat meting van vrij proteïne S, in tegenstelling tot totaal proteïne S, onvoldoende nauwkeurig is om personen met een verhoogd VTE-risico op basis van erfelijke proteïne-S-deficiëntie te identificeren (9). Andere intrinsieke en extrinsieke factoren die de resultaten van trombofilietesten kunnen beïnvloeden zijn:

- Verlaagd proteïne C en proteïne S en verhoogd FVIII kan optreden als gevolg van een acutefase-reactie, ondermeer bij patiënten met VTE.
- LMWH kan de antitrombineactiviteit verlagen.
- VKA kunnen interfereren met testen op lupus-anticoagulans.
- Tijdens het gebruik van orale anticonceptiva kunnen verlaagde waarden van proteïne S worden gevonden.
- Verlaagde waarden van antitrombine, proteïne C en proteïne S komen voor tijdens behandeling met asparaginase, eveneens bij diffuse intravasale stolling.
- DNA-testen op factor V Leiden en de protrombine-G20210A-mutatie kunnen veranderen na beenmergtransplantatie en de expressie van deze mutaties na levertransplantatie.

Over het algemeen wordt ontraden trombofilietesten uit te voeren tijdens de initiële behandeling van VTE met LMWH en tijdens VKA-behandeling om acute-effecten en interferenties met VKA te vermijden. Afhankelijk van de halfwaardetijd van VKA kunnen proteïne C en S pas 7-14 dagen na het stoppen van de VKA-behandeling betrouwbaar worden gemeten. Indien verlengde behandeling van VTE hiervan afhankelijk is, kan de behandeling met VKA worden onderbroken en tijdelijk worden vervangen door behandeling met LMWH. Om een erfelijke deficiëntie van antitrombine, proteïne C of proteïne S vast te stellen, is bevestiging van een verlaagde waarde in een tweede monster verplicht, evenals het testen van (symptomatische) eerstegraadsverwanten om de erfelijkheid hiervan aan te tonen. Gelijktijdig verworven deficiënties dienen te worden uitgesloten. Voor antifosfolipiden-antistoffen geldt dat deze in een tweede monster, met een interval van tenminste 12 weken, moeten worden

bevestigd voordat de diagnose van het antifosfolipiden-syndroom mag worden overwogen.

### Conclusies en aanbevelingen

Van de momenteel bekende trombofiele afwijkingen zijn erfelijke deficiënties van antitrombine, proteïne C en proteïne S sterke risicofactoren voor het krijgen van VTE. Factor V Leiden en protrombine G20210A zijn milde erfelijke risicofactoren, evenals een verhoogde FVIII-waarde die genetisch en/of verworven kan zijn. Lupus-anticoagulans is een sterke verworven risicofactor. Hoge waarden van FIX, FXI en TAFI zijn geen onafhankelijke risicofactoren, evenals hyperhomocysteïnemie. Indien trombofilietesten worden uitgevoerd om genetische aanleg voor VTE aan te tonen, gelden strikte criteria voor metingen van eiwitpiegels of activiteit, zoals eerder genoemd (reproduceerbare afwijking in tenminste twee afzonderlijke monsters, niet te verklaren door verworven condities en eveneens aangetoond in tenminste één eerstegraadsfamilielid). Aan erfelijke trombofiele afwijkingen kunnen belangrijke consequenties worden verbonden, zoals verlengde behandeling met VKA na VTE en tromboseprofylaxe tijdens expositie aan risicofactoren, zoals zwangerschap. Ook kan een dergelijke bevinding een psychische belasting zijn voor de betrokken patiënt of een getest asymptomatisch familielid. Tenslotte kan een positief testresultaat invloed hebben op de hoogte van de premie of de toelating tot diverse verzekeringen. Als uitgangspunt voor trombofilietesten geldt daarom dat deze alleen dienen te worden uitgevoerd indien hieraan klinische consequenties ten aanzien van profylaxe en behandeling van VTE zijn verbonden.

Vooralsnog is er geen of onvoldoende wetenschappelijk bewijs op grond waarvan de behandeling van een eerste of recidief VTE beïnvloed wordt door aan- of afwezigheid van trombofiliefactoren. Een uitzondering hierop vormt de aanwezigheid van antifosfolipidenantistoffen, mits voldaan wordt aan de daarvoor geldende klinische en laboratoriumcriteria. Afgezien van testen op lupus-anticoagulans, anticardiolipine-antistoffen en anti- $\beta$ 2-glycoproteïneantistoffen, heeft het bepalen van andere trombofiliefactoren (nog) geen

therapeutische consequenties en wordt daarom in de CBO-richtlijn ontraden. Dit geldt ook voor vrouwen waarbij deze testen worden gebruikt om het risico op VTE tijdens de zwangerschap of in het kraambed te beoordelen. Vooral de voorgeschiedenis en familieanamnese zijn doorslaggevend bij de overweging om vrouwen om deze reden te testen.

Op grond van de huidige inzichten blijven trombofilietesten beperkt tot patiënten met trombofilie in de oorspronkelijke klinische betekenis: ernstige tromboseneiging. Het betreft patiënten met VTE op jonge leeftijd (<45 jaar), recidiverende VTE (op jonge leeftijd) en een voor VTE sterk belaste familieanamnese, waarbij een zeldzame, ernstige trombofiele afwijking wordt vermoed. Uiteraard geldt deze restrictieve benadering in afwachting van de resultaten van wetenschappelijk onderzoek gerelateerd aan de klinische implicaties hiervan.

Aangezien momenteel een uitgebreide trombofilie-screening gebruikelijk is in Nederland, zal dit nieuwe beleid enige gewinning vergen in de kliniek en de laboratoria.

#### Literatuur

1. Merriman L, Greaves M. Testing for thrombophilia: an evidence-based approach. *Postgrad Med J* 2006; 82: 699-704.
2. Heit JA. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology* 2007: 127-135.
3. Palareti G, Cosmi B. Predicting the risk of recurrence of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 192-197.
4. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, Loogna E, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-1665.
5. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-398.

*Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2007; 33: 232-238

## De diagnostische waarde van de D-dimeerbepaling

F.J.L.M. HAAS<sup>1</sup>, E.M. van WIJK<sup>2</sup> en G.A.E. PONJEE<sup>3</sup>

De D-dimeertest speelt een rol bij de diagnose van diepe veneuze trombose en longembolie. In dit overzicht wordt ingegaan op de verschillende typen D-dimeertesten, die beschikbaar zijn op de markt, met hun voor- en nadelen. Op grond van de be-

---

*Klinisch Chemisch Laboratorium, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein<sup>1</sup>, Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium, Elisabeth Ziekenhuis en TweeSteden ziekenhuis, Tilburg<sup>2</sup> en Klinisch Chemisch Laboratorium, MC Haaglanden, Den Haag<sup>3</sup>*

6. CBO richtlijn: Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose, 2007.
7. Büller HR, Agnelli G, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 401s-428s.
8. Richtlijn diepe veneuze trombose, longembolie en zwangerschap. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie 2003.
9. Brouwer JP, Veeger NJGM, Schaaf W van der, Kluin-Neleman HC, Meer J van der. Difference in absolute risk of venous and arterial thrombosis between familial protein S deficiency type I and type III. Results from a family cohort study to assess the clinical impact of a laboratory test-based classification. *Br J Hematol* 2005; 128: 703-710.

#### Summary

Kok JB de, Meer J van der, Stroobants AK, Henskens YMC, Ponjee GAE, Wijk EM van, Hackeng CM, Scharnhorst V, Mulder AB. Venous thromboembolism: when are laboratory tests for thrombophilia useful? *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 228-232.

After venous thromboembolism laboratory tests for thrombophilia are often ordered. However, when results are abnormal, clinical consequences (i.e. prolonged treatment with anticoagulants) are not always clear. In the new Dutch guideline on 'diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism and secondary prevention of arterial thrombosis' recommendations are given for situations where laboratory testing for thrombophilia is useful and affects clinical decisions. In this article the consequences of this guideline for the clinical laboratories are summarised. Generally, for most patients with primary or recurrent venous thromboembolism, tests for thrombophilia other than anti-phospholipid antibodies are not recommended. In exceptional cases where thrombophilia tests can be considered, one should realise that preanalytical parameters can influence test results.

*Keywords: deep venous thrombosis; pulmonay embolism; thrombophilia*

schikbare literatuur wordt geconcludeerd, dat de D-dimeertest alleen gebruikt kan worden ter uitsluiting van diepe veneuze trombose en longembolie en dan alleen wanneer de tegelijkertijd toegepaste Wells-score het resultaat 'onwaarschijnlijk' geeft. Bij een Wells-score 'waarschijnlijk' dient altijd vervolgonderzoek middels een beeldvormende techniek plaats te vinden. Verder wordt ingegaan op de mogelijke rol van de D-dimeertest bij het inschatten van het risico op een recidief VTE na het staken van orale antistolling.

*Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008, vol. 33, no. 4