

Werkgroep hemostase VHL



Doelstellingen

- Diagnostiek trombofilie
- Diagnostiek hemorragische diathese
- Analytische eisen stollingstesten
- Trombocyten funktietesten

Diagnostiek trombofilie

- Aanpak in verschillende centra
- Literatuur trombofiliescreening
- Concept CBO richtlijn
- Inventarisatie lopende studies
- Welke aanvragen/indicaties ontbreken in richtlijn?

Inventarisatie pakketten

	AZM	AMC	UMCG	Tilburg	Catharina	Deventer	MCHaag
						ZH	landen
APTT	16349	47806	17128	16000	ja	6500	13964
PT	31291	39933	14077	34000	ja	2000	11625
AT	*	4719*	7758	460*	ja	294	283
proteine C act	419	550*	1198	260	ja	134	
proteine S vrij/act	209	516*	915	240	ja	134	
FV mutatie	501	547*	967	180	ja	170	46
FII mutatie	501	489*	952	180	ja	130	169
LAC	415	793*	991	320	ja	182	392
ACA	**	677**		380**	ja	177	419
FVIII	*	1248*	1442			147	106
APC ratio			725		ja		
homocysteïne				1060*	ja		
PCP				260			242
TT		535*					
plasminogeen			691				
proteïne c antigeen			791				
proteïne s antigeen			1231				
FII antigeen			62				
Factor X antigeen			62				
FIX			547			54	
FXI			502				
FXII			79			62	

Aanpak diagnostiek trombofilie

- Erfelijk of niet:

- 1: Alleen volgens Nostradamus studie

- 2: Bij idiopathische veneuze trombose <50j,
recidief idiopathische VTE,
idiopath. VTE >50 en
belaste familieanamnese

- Voor/tijdens zwangerschap:

- 1: niet actief screenen

- 2: alleen bij onverklaarde abortus volgens NVOG richtlijn

- Kinderen/familienderzoek:

niet actief screenen

Aanpak diagnostiek trombofilie

- Gebruik orale anticonceptie:
 - 1: afgeraden
- Tijdens gebruik anticoagulantia:
 - 1: aangepast pakket
 - 2: direct na VTE en opstarten OAC alles uitvoeren, bij deficienties later herhalen
- Bij arteriële trombose
 - 1: soms op indicatie LAC (jonge mensen, tekenen van vasculitis)
 - 2: LAC, cardiolipine, ANA, ANCA(?), lipidenprofiel, glucose
- Opmerkingen
 - 1: afname in labaanvragen duidelijk zichtbaar

Zin van sceenen op trombofilie bij patienten met veneuze trombo-embolie

I. Wichers en S. Middeldorp NTvH 2004-2, 42

Bij 70% van patienten met VTE wordt trombofilie defect
aangetoond

Redenen trombofilie onderzoek:

- Therapeutisch of preventief
 - Behandeling van episode VTE
 - Gebruik profylaxe gedurende risicoperiode
 - Staken anticonceptie
- Voordeel voor familieleden

Conclusie artikel

- Onvoldoende bewijs dat een risicofactor leidt tot belangrijk klinisch verhoogd risico op VTE
- Mogelijk voordeel bij vrouwen met kinderwens (profylaxe gerechtvaardigd)
- LAC enige risicofactor die therapeutische consequenties heeft
- Eerste VTE: terughoudendheid voor trombofiliescreening

CBO conceptrichtlijn

- D-dimeren:
 - Geautomatiseerde enzym gebonden (Vidas) of latex immunoassay
 - Geen referentiemethode, geen kalibrator, ECAT
 - Sensitiviteit en NPV van belang
 - Cutoff waarde en klinische validatie
 - Concentratie en sensitiviteit dalen bij heparine/LMWH
 - Waarde DD bij recidief DVT/LE onduidelijk

CBO conceptrichtlijn

test	Sensitiviteit uitsluiten DVT	Sensitiviteit uitsluiten LE
ELISA	94%	95%
Latex	89%	86-90%
Volbloed agglutinatie	87%	82%
Vidas	96%	95%
Tinaquant	96%	93%

CBO conceptrichtlijn

- Algoritme bij verdenking DVT:
klinische beslisregel noodzakelijk, dan pas D-dimeren
- DVT/Longembolie bij kinderen: overweeg onderzoek naar stollingsafwijkingen
- Zwangerschap/kraambed: D-dimeer niet bepalen
- **Patienten met VTE: geen reden voor onderzoek naar erfelijk trombofiliefactoren**
- **LAC/AC antistoffen: verhoogd risico op recidief VTE en mortaliteit**

CBO conceptrichtlijn

- Aanbevelingen LMWH bij zwangerschap, kinderen, nierfunctie verlies
- Operaties bij kinderen: behandelen bij AT, PC, PS deficiëntie, factor V Leiden of factor II mutatie
- Zwangerschap/kraambed: behandelen idem
- Zwangerschapscomplicaties: overweeg te testen op LAC, ACA, β 2-GP1-antistoffen
- Bij bekende trombofilie geen combinatiepil gebruiken. Screening niet aanbevolen

NOSTRADAMUS studie

- Multicenter, gerandomiseerd onderzoek
- Naar nut van trombofilietesten bij eerste onderzochte trombofiliefactoren
 - AT, prot C en S deficiënties
 - Factor V Leiden en protrombine mutatie
 - LAC of anti beta2-GP antistoffen
- Van nov 2006 tot dec 2010
- Follow up /patient tenminste 18 maanden
- Deelname staat nog open voor geïnteresseerde centra

In-/exclusiecriteria

TABEL 2. In- en exclusiecriteria van het NOSTRADAMUS-onderzoek naar het voordeel van een langere behandelingsduur met anticoagulantia bij patiënten met een eerste veneuze trombo-embolie (VTE) en trombofilie

inclusiecriteria

leeftijd: 18 jaar of ouder

bereid en in staat tot het geven van 'informed consent'

exclusiecriteria

een actieve bloeding of een verhoogde bloedingsneiging, die een contra-indicatie vormt voor het gebruik van behandeling met laag-moleculaire heparine, fondaparinux of orale antistollingsmedicatie

een V.-cavafilter als behandeling van het VTE

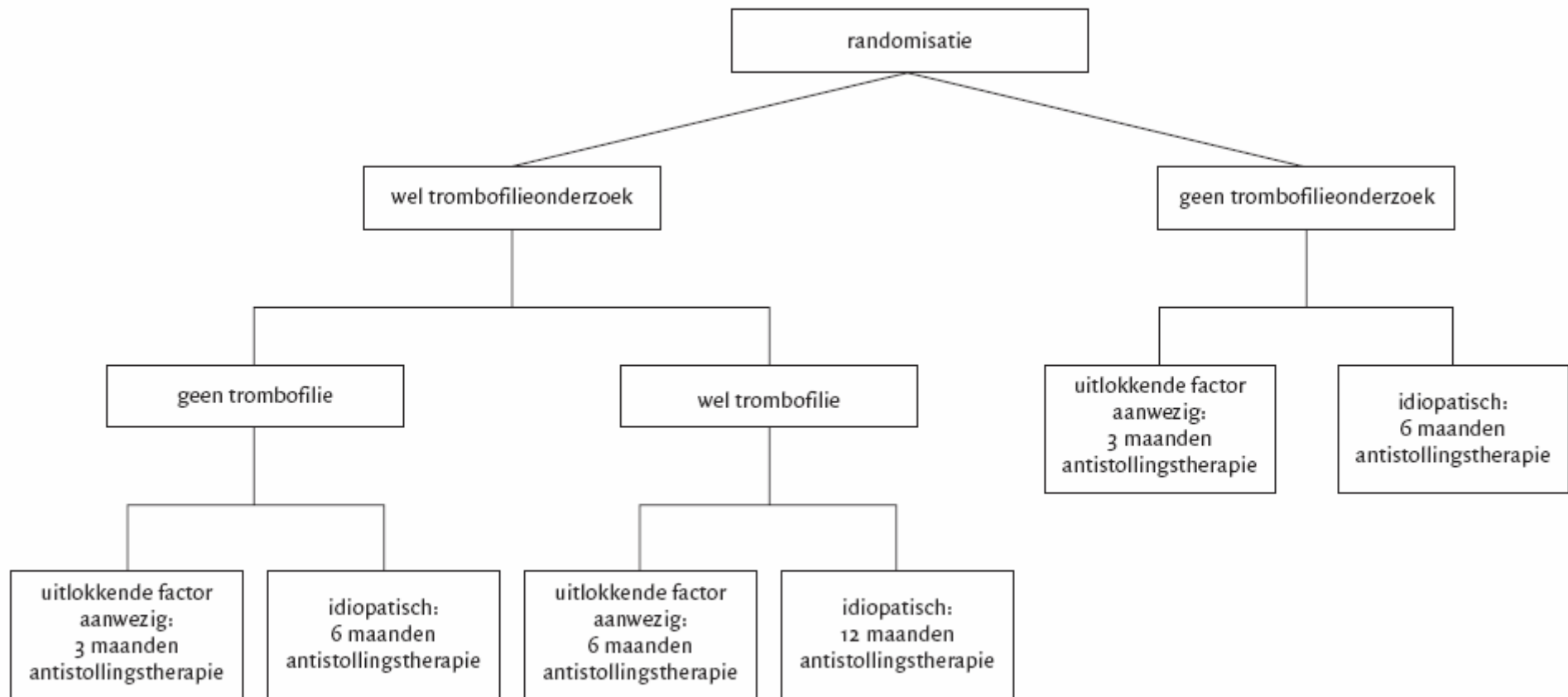
een maligniteit of een behandeling voor een maligniteit 6 maanden voorafgaand aan de diagnose 'VTE'

een levensverwachting van minder dan 18 maanden

arteriële trombotische episoden in het kader van een bevestigd antifosfolipideantistoffensyndroom

naast VTE ook andere indicaties voor antistollingstherapie

Opzet NOSTRADAMUS



Stroomdiagram met de behandelduur met anticoagulantia in het NOSTRADAMUS-onderzoek naar het voordeel van een langere behandelingsduur bij patiënten met een eerste veneuze trombo-embolie (VTE) en trombofilie.

Uitkomsten

- Primaire uitkomst
 - Verschil in recidief tussen patiënten met en zonder verlengde anticoagulatie bij aanwezigheid trombofiliefactoren
- Secundaire uitkomst
 - Weegt afname in recidief VTE op tegen nadelen
 - Verhoogd bloedingsrisico
 - Persoonlijke 'impact' van stollingstesten
 - Kosten stollingstesten

Conclusies

- Huidige trombofilie screenings pakket: APTT, PT, AT, prot C, prot S, factor II en V mutaties, LAC (factor VIII en ACA)
- Trombofilie onderzoek neemt af
- LAC enige risicofactor met therapeutische consequenties
- Screenen bij zwangeren geïndiceerd
- CBO richtlijn geeft enige houvast
- Nostradamus studie uitkomsten belangrijk voor toekomst trombofiliescreening

Akties werkgroep

- Inventarisatie loopt
- Hoe nu verder?