

## Wanneer is het zinvol om laboratoriumonderzoek naar risicofactoren voor trombose aan te vragen en wat vraag je dan aan?

J.D. OOSTING<sup>1</sup>, A.B. MULDER<sup>2</sup>, R.M.J. HOEDEMAKERS<sup>2</sup> en P. van 't SANT<sup>1</sup>

### Inleiding

Trombose is een multifactoriële aandoening die geassocieerd is met verschillende verworven en/of erfelijke risicofactoren. Tot de verworven risicofactoren horen o.a. een operatie, immobilisatie, trauma, maligniteit, pilgebruik, zwangerschap of kraambed. Als deze exogene factoren geen rol spelen spreekt men van een idiopathische trombose. Bij ongeveer 70% van de idiopathische tromboses kunnen tegenwoordig een of meerdere (erfelijke) risicofactoren worden aangetoond (1). De volgende risicofactoren zijn tot nu toe bekend: antitrombine-, proteïne-S- en -C-deficiëntie, factor-V-Leiden-mutatie, protrombine(fII)-genvariant, milde hyperhomocysteinemie en antifosfolipidenantistoffen. Verhoogde waarden van factor VIII zijn ook geassocieerd met trombose, maar of het echt een risicofactor is, is nog niet helemaal duidelijk. Inmiddels is ook bekend dat er een synergistisch effect bestaat tussen trombogene factoren (erfelijk en/of verworven) onderling.

Bij patiënten met een diepe veneuze trombose (DVT) of pulmonale embolie (PE) kunnen één of meerdere van alle genoemde (erfelijke) factoren gevonden worden (2-6). Slechts een deel van deze factoren is ook geassocieerd met onbegrepen recidiverende abortus (7, 8) of arteriële tromboses zoals CVA en myocardinfarct (9, 10).

Het is niet altijd zinvol om laboratoriumdiagnostiek aan te vragen naar risicofactoren voor trombose. De voor- en nadelen van het aanvragen worden hieronder besproken. Indien er overgegaan wordt tot het aanvragen van onderzoek is het handig om voor verschillende patiëntencategorieën verschillende pakketten beschikbaar te hebben. In overleg met de medisch specialisten zijn de klinisch chemici uit de ziekenhuizen van Den Bosch, Oss en Veghel gekomen tot de samenstelling van regionale trombofiliepakketten.

### Bespreking

Of bij idiopathische trombose onderzoek zou moeten worden verricht naar (erfelijke) risicofactoren is afhankelijk van de consequentie van de uitslag. Als de uitslag immers consequenties zou hebben voor bijvoorbeeld het therapeutisch of profylactisch beleid,

zou onderzoek niet alleen zinvol maar zelfs noodzakelijk zijn. De meningen over de vraag of bepaalde uitslagen gevolgen moeten hebben zijn echter verdeeld. Literatuur van de laatste twee jaar laat in het buitenland een trend zien om afhankelijk van de uitkomsten van risicofactorenonderzoek, de lengte van antistollingstherapie vast te stellen (2, 3, 4). In Nederland is dit echter (nog) niet het geval (5). Wel is er een recente Nederlandse publicatie waarin het profylactisch beleid in risicosituaties, bij asymptomatische familieleden, afhankelijk gesteld wordt van welke risicofactoren zijn aangetoond (5).

Een ander argument om wel onderzoek te doen is de wens van de arts of de patiënt om de oorzaak van de trombose te weten. Ten slotte kan het belang van eventuele consequenties die verbonden kunnen worden aan een positieve uitslag met betrekking tot de keuze voor zwangerschap, pilgebruik of hormoontherapie ook een reden zijn om onderzoek te verrichten.

Er zitten zeker ook nadelen aan het testen op risicofactoren. Het aantonen van een erfelijke risicofactor bij een patiënt kan leiden tot onrust bij de asymptomatische familieleden. Het niet aantonen van zo'n risicofactor bij de patiënt kan daarentegen ook een onterecht veilig gevoel geven. In Amerika leidt het hebben van een genetische stollingsstoornis al tot het moeilijk afsluiten van ziektekosten- en levensverzekeringen. Het is niet denkbeeldig dat het in Nederland ook die kant op gaat. Bovendien is laboratoriumdiagnostiek naar risicofactoren voor trombose in het algemeen relatief duur onderzoek.

Als er trombosepatiënten getest worden op risicofactoren, zouden in elk geval de volgende criteria hierbij een rol moeten spelen:

- relatief jonge patiënt (<50jr)
- recidief trombose
- trombose op een ongebruikelijke plaats
- positieve familieanamnese
- recidiverende abortus

Indien er vervolgens na zorgvuldige afweging en overleg met internist, neuroloog, gynaecoloog (afhankelijk van patiëntencategorie) of klinisch chemicus besloten wordt om laboratoriumonderzoek naar risicofactoren uit te voeren is het tijdstip waarop dat onderzoek plaats vindt van groot belang. Vaak wordt tijdens de acute situatie van een trombose laboratoriumdiagnostiek aangevraagd. Dit is in het algemeen niet altijd zinvol omdat het antitrombine-, proteïne C- en -S-gehalte dan fout-verlaagd en factor VIII (acuut-

*Klinisch-chemisch laboratorium, ziekenhuis Bernhoven, Veghel-Oss<sup>1</sup>; Laboratorium Klinische Chemie en Hematologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis Den Bosch<sup>2</sup>*

fase-eiwit) dan fout-verhoogd kan zijn. Een eventueel gevonden deficiëntie zou dan in ieder geval later bevestigd moeten worden, om verlengingen ten gevolge van verbruik uit te sluiten. Tijdens de periode van antistollingstherapie die daar op volgt moet zeker geen onderzoek (m.u.v. DNA-diagnostiek) worden aangevraagd, omdat de therapie de uitslag van alle stollingstesten sterk beïnvloedt. Het is dus aan te raden om pas na het staken van antistollingstherapie te gaan testen. Voor patiënten met een antitrombine-deficiëntie is dit echter wel een praktisch probleem, omdat veel specialisten deze patiënten toch levenslang willen ontstollen, hoewel daar nog geen consensus over bestaat. In dat geval zou toch in de acute fase getest moeten worden en als de antitrombine normaal is kan een deficiëntie wel uitgesloten worden. Een deficiëntie bevestigen is in die fase echter lastig. Voor de indicatie recidiverende abortus geldt dat de zwangerschap minstens 10 weken geleden moet zijn beëindigd.

Welke van de in de inleiding genoemde risicofactoren vervolgens onderzocht moeten worden is in elk geval afhankelijk van het soort trombose, maar is verder onderwerp van discussie. Met name over de vraag of het bepalen van de factor-VIII-concentratie zinvol is zijn de meningen verdeeld, mede omdat de specificiteit voor trombose niet zo groot is en er bepalingstechnisch haken en ogen aan zitten (11). De indicatie voor het bepalen van (nuchtere) homocysteïne lijkt vooralsnog meer te liggen bij patiënten met een arteriële trombose of recidiverende abortus dan bij DVT en PE (2). Het uitvoeren van een methioninebelastingstest lijkt in elk geval, zeker in eerste instantie, niet meer nodig. Voor arteriële trombose kan in geval van een CVA verder nog gedacht worden aan antifosfolipiden antistoffen (lupus anticoagulans; LAC en anticardiolipine-antistoffen; aCL). Dit geldt ook voor recidiverende abortus, waarbij bovendien factor-V-Leiden een plaats heeft. In de laatste NVOG-richtlijn staat factor XII hier ook nog bij genoemd (8, 12), maar mogelijk vervalt dat in de nieuwe versie. In elk geval wordt daar automatisch op gescreend door een APTT te bepalen. Dit alles leidt tot de regionaal afgesproken trombofiliepakketten die weergegeven zijn in tabel 1.

### Conclusie

In het algemeen kan worden gesteld dat terughoudend moet worden omgegaan met het aanvragen van laboratoriumdiagnostiek naar risicofactoren bij idiopathische trombose. Gezien de complexiteit kunnen aanvragers uit de eerste lijn alleen in overleg met de medisch specialist of klinisch chemicus een pakket van risicofactoren laten onderzoeken.

**Tabel 1.** Regionaal afgesproken trombofiliepakketten per patiëntencategorie (DVT=diepe veneuze trombose, PE = pulmonale embolie, LAC = lupus anticoagulans, aCL = anticardiolipine-antistoffen).

Patiëntencategorie	Onderzoekspakket
I. DVT/PE<50 jr., of recidiverende DVT/PE	PT, APTT, prot. C, prot. S, antitrombine, f-II-mutatie, f-V-Leiden, LAC, aCL
II. Bekende familiale trombofilie	PT, APTT, familiair afwijkende factor; indien normaal: stop; als fam.afw. f. abnormaal of onbekend is: pakket I
III. CVA<50 jaar	PT, APTT, LAC, aCL, homocysteïne (nuchter)
IV. Habituele abortus	PT, APTT, f-V-Leiden, LAC, aCL, homocysteïne (nuchter)

### Literatuur

- Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1-6.
- Martinelli I. Risk factors in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 395-403.
- Hirsh J, Lee AYY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 2002; 99: 3102-3110.
- Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 16: 1222-1231.
- Jie GKS, Leebeek FWG. Is het nuttig om bij idiopathische trombose naar erfelijke stollingsstoornissen te zoeken? *Internisten vademecum* 2002; 7.
- Middeldorp S, Prins MH, Buller HR. Geen indicatie voor trombofilieonderzoek bij patiënten met idiopathische veneuze trombo-embolie en hun familieleden. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 22: 1047-1051.
- Eldor A. Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2001; 86: 104-111.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie Richtlijn januari 1999; 20: 1-7.
- Huisman MV. Welke stollingsziekten moeten worden uitgesloten bij een patient, jonger dan 50 jaar met een CVA? *Internisten vademecum* 2001.
- Reiner AP, Siscovick DS, Rosendaal FR. Hemostatic risk factors and arterial thrombotic disease. *Thromb Haemost* 2001; 85: 584-595.
- Kamphuisen PW, Eikenboom HCJ, Rosendaal FR, Bertina RM. Hoge concentratie van stollingsfactor VIII als risicofactor voor trombose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 46: 2213-2217.
- Younis JS, Ohel G, Brenner B, Ben-Ami M. Familial thrombophilia – the scientific rationale for thrombophilia in recurrent pregnancy loss? *Hum Reprod* 1997; 12: 1389-1390.