

Trombofilie

Kok JB de, Meer J van der, Stroobants AK, Henkskens YMC, Ponjee GAE, Wijk EM van, e.a. Veneuze trombo-embolie: wanneer zijn laboratoriumtesten voor trombofilie zinvol? Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 228-32

Middeldorp S, Hylckama Vlieg A van. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? Br J Haematol 2008; 143: 321-35

Overzicht trombofiliën

I. Erfelijk

A. stoornis in de anticoagulante factoren (relatief zeldzaam)

- a. antitrombine deficiëntie
- b. proteïne C deficiëntie
- c. proteïne S deficiëntie

B. stoornis in de procoagulante factoren (relatief frequent)

- a. APCresistentie = factor V Leiden = F5 R506Q
- b. protrombine 20210A mutatie

II. Verworven

- a. antifosfolipide syndroom: (3 soorten: lupus anticoagulans of anticardiolipine antistoffen of anti-beta2-glycoroteine-I antistoffen 2x gemeten met tussenpoos 12 weken; lupus anticoagulans geeft ruim het grootste risico) + klinische criteria (1 of meer keer VTE of 1 of meer keer onverklaarde foetale dood >10 wk of 3 of meer keer spontane abortus <10 wk)
- b. verhoogd factor VIII gehalte

Verband tussen trombofilie en eerste DVT

DVT is multifactorieel, trombofilie is daarbij één van de risicofactoren. Gemiddeld neemt de kans op een DVT met factor 5 toe bij trombofilie. Bij lupus anticoagulans ligt dat wat hoger.

De overige risicofactoren zijn onder andere: roken, obesitas, immobilisatie, zwangerschap en kraambed, actieve maligniteit, OAC, hogere leeftijd.

Verband tussen trombofilie en recidiverende DVT

Het blijkt dat antitrombine, proteïne C of S deficiëntie en factor V Leiden slechts een gering hoger risico op recidief hebben t.o.v. andere patiënten die een DVT hebben doorgemaakt (uitzondering: als DVT ontstond door een duidelijke tijdelijke klinische risicofactor [trauma, operatie, immobilisatie] dan is kans op recidief heel laag, anders is deze 30% in 8 jaar).

Alleen het risico bij antifosfolipide syndroom is volgens meeste studies wel duidelijk verhoogd nl tussen de 2-6x.

Verband tussen trombofilie en arteriële trombose

Er is nauwelijks enig verband aangetoond.

Verband tussen trombofilie en zwangerschapscomplicaties

Er is een duidelijke relatie (per definitie) met het antifosfolipiden syndroom (verworven trombofilie), er is geen duidelijke relatie met de erfelijke trombofiliën.

Implicaties voor het klinisch beleid

risico op 'major bleeding' is 2% per jaar. Dit moet afgewogen worden tegenover het risico op (recidief) VTE.

Bij een VTE

*tijdelijke risicofactor 3 maanden antistolling

*aanwezigheid van lupus anticoagulans 1 jaar antistolling

*recidief VTE >1 jaar antistolling, gewoonlijk levenslang. Evt. als recidief >1 jaar na eerste VTE dan kan behandeling van 1 jaar worden overwogen

*alle overige patiënten met VTE (ongeacht evt trombofilie) 6 maanden

Bij een zwangerschap

*asymptomatische dragers van erfelijke trombofilie: antepartum geen profylaxe, postpartum profylaxe kan worden overwogen (zie ook 'wat zijn de absolute risico's?')

*eenmalige VTE in voorgeschiedenis geassocieerd met tijdelijke risicofactor: antepartum geen profylaxe (tenzij deze VTE in een vorige zwangerschap, oestrogeengerelateerd was of er zijn extra risicofactoren zoals obesitas dan kan profylaxe overwogen worden), postpartum profylaxe is aangewezen

*eenmalige VTE in voorgeschiedenis, idiopathisch: antepartum overweeg tromboseprofylaxe met LMWH of afwachtend beleid met laagdrempelige diagnostiek, postpartum: profylaxe kan worden overwogen

*eenmalige VTE en trombofilie of sterk belaste familieanamnese : antepartum profylaxe met LMWH kan overwogen worden en postpartum idem

*patiënten met 2 of meer keer VTE in de voorgeschiedenis en/of vrouwen die langdurig anticoagulantia gebruiken: antepartum therapeutische! dosering met LMWH kan overwogen worden en postpartum therapeutische! dosering kan worden overwogen.

*bij vrouwen met antifosfolipiden syndroom: antepartum ASA en LMWH, postpartum is mij niet duidelijk, ik denk alleen profylaxe LMWH

Wat zijn de absolute risico's?

antepartum bij categorie Ia 1.2%, bij categorie Ib 0.4%

postpartum bij categorie Ia 3%, bij categorie Ib 1.8%

NNT bij categorie Ia 25 en bij categorie Ib 50

Het is dus heel belangrijk om dit relatief lage risico goed af te wegen t.o.v. de risico's van antistolling

Wanneer trombofilie onderzoek?

Nadelen:

-kosten bij compleet onderzoek 500 euro (overigens wat onder compleet wordt verstaan wisselt in Nederland per laboratorium: alle lab's bepalen antitrombineactiviteit, lupus-anticoagulans, factor V Leiden en protrombine G20210A. Slechts een deel bepaalt ook proteïne C en S activiteit en antifosfolipiden antilichamen en factor VIII activiteit)

-psychologische impact en verzekeringsconsequenties

Er wordt alleen getest als dit leidt tot een verandering in het beleid

1. asymptomatische vrouwen in de fertile leeftijd met een familie waarin VTE voorkomt en een bekende trombofilie aanwezig is.
2. patiënten met VTE of recidief VTE op jonge leeftijd (<45 jaar)
3. patiënten met een voor VTE sterk belaste familieanamnese, waarbij een zeldzame ernstige

trombofilieafwijking wordt vermoed (dus niet elke familie waarin VTE voorkomt)

Bij 1 t/m 3 zijn er namelijk klinische consequenties:

bij een positieve test kan besloten worden tot postpartum profylaxe en eventueel het niet gebruiken van OAC's

waar moet op getest worden? AT3 (antitrombine3), proteïne C en S, onderzoek naar DNA afwijkingen voor FV en FII en antifosfolipide antistoffen.

4. Bij patiënten met een VTE of de gedefinieerde zwangerschapscomplicaties en ook bij arteriële trombose.

Gevolgen voor beleid:

-bij antifosfolipiden syndroom bij een eerste VTE 1 jaar behandelen

-bij antifosfolipiden syndroom bij een arteriële trombose vitamine K antagonisten in plaats van ASA

-bij antifosfolipiden syndroom bij een zwangerschap ASA en LWMH

testen op antifosfolipide antistoffen (bij HAL lupus anticoagulans en anticardiolipine)