

41e jaargang
Nummer 3, 2013

Inhoudsopgave

Medisch

- 41 Lange termijn prognose na een acute longembolie
- 46 Diagnostiek van longembolie in de eerste lijn met behulp van de klinische beslisregel van Wells en een D-dimeer sneltest
- 51 Een vergelijkende studie van conventionele en nieuwe, magnesiumarme Vacutainer® bloedafnamebuizen voor bepaling van de protrombinetijd en INR

Algemeen

- 55 De subsidieronde 2013 van de Trombose Stichting Nederland (TSN)

FNT

- 57 Financiële ondersteuning proefschriften door de FNT
- 59 Nieuwe wetenschappelijk eindredacteur: Willem Lijfering

Colofon

Redactie
dr. A.M.H.P. van den Besselaar, biochemicus
drs. A. Horikx, apotheker
drs. M. Piersma, internist
N.F.M. Groenewegen, directeur FNT

Wetenschappelijk eindredacteur
W.M. Lijfering, arts-epidemioloog LUMC

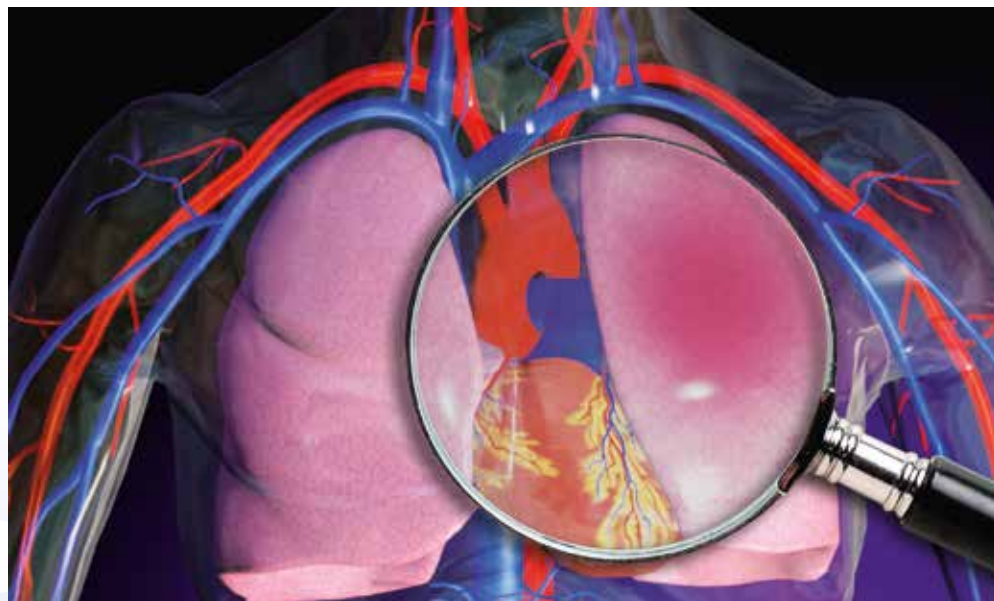
Redactieadres:
Federatie van Nederlandse
Trombosediensten
Postbus 100, 2250 AC VOORSCHOTEN

Sluitingsdatum voor het indienen
Van kopij voor Trombnibus 1-2014
1 maart 2014
ISSN: 1380-2232

Lange termijn prognose na een acute longembolie

Paul L. den Exter, Tom van der Hulle, Menno V. Huisman, Frederikus A. Klok
Afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum,
Leiden, Nederland

Sleutelwoorden: recidief longembolie, vitamine K-antagonisten, veneuze tromboembolie, prognose



41

Introductie

Hoewel acute longembolie over het algemeen wordt beschouwd als een acute, tijdelijke aandoening, doen zich op de lange termijn geregeld complicaties voor bij patiënten die behandeld zijn voor een longembolie^[1]. Niet alleen hebben zij levenslang een aanzienlijke kans dat de ziekte recidiveert, ook kunnen zij, zij het meer zeldzaam, de ernstige ziekte chronisch trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) ontwikkelen^[2,3]. Daarnaast is bekend dat patiënten die een longembolie hebben doorgemaakt een verhoogd risico hebben op atherotrombotische ziekten, waaronder een myocardinfarct of herseninfarct. Ten slotte is de sterftkans onder longemboliepatiënten hoger in vergelijking met de algehele populatie^[4,5].

Dit overzichtsartikel beschrijft de epidemiologische aspecten van deze verschillende complicaties en gaat in op de behandel-mogelijkheden om deze te voorkomen. Naast de vitamine K-antagonisten (VKA) komen ook aspirine en de nieuwe directe orale anticoagulantia (DOACs) aan bod. Dit artikel betreft een samenvatting van een eerder gepubliceerd artikel verschenen in Blood Reviews.

Lange termijn uitkomsten na een acute longembolie

Recidief veneuze trombo-embolie (VTE)

Om de optimale behandelduur van een patiënt met longembolie te bepalen is het van cruciaal belang een inschatting te kunnen maken van de kans dat de ziekte

recidiveert. De resultaten van een recente meta-analyse geven ons hier enig inzicht in^[2]. In deze meta-analyse werden 869 longembolie patiënten ingesloten, voor wie het risico op recidief VTE gedurende de eerste vijf jaar na het stellen van de diagnose 22% bedroeg. Over het algemeen ligt het recidiefrisico het hoogst tijdens de eerste zes tot twaalf maanden na diagnose^[2,6].

Het staat onomstotelijk vast dat de belangrijkste determinant voor het krijgen van een recidief longembolie de aanwezigheid (uitgelokt) of afwezigheid (niet-uitgelokt) van reversibele risicofactoren is, waaronder chirurgie, immobilisatie, trauma, gebruik van orale anticonceptie en zwangerschap^[7,8,9].

Voor patiënten met niet-uitgelokte longembolie ligt het recidiefrisico zeker tweemaal hoger in vergelijking met patiënten die een longembolie doormaken na een duidelijk aanwijsbare uitlokkende factor^[1,7,9,10]. Het wordt daarom aangeraden om patiënten met een uitgelokte longembolie niet langer dan drie maanden te behandelen^[11]. De optimale behandelduur voor patiënten met niet-uitgelokte longembolie is echter het onderwerp van een veel gevoerde discussie. De afgelopen jaren hebben verschillende onderzoekers pogingen ondernomen om prognostische markers te identificeren of beslismodellen op te stellen, met als ultiem doel die patiënten met niet-uitgelokte longembolie te identificeren bij wie het recidiefrisico het gebruik van langdurige antistollingsbehandeling rechtvaardigt. Een factor waarvan herhaaldelijk is aangetoond dat deze geassocieerd is met hogere kans op het ontwikkelen van recidief VTE is het mannelijk geslacht. Mannelijke patiënten met longembolie hebben een bijna viermaal hoger risico op een recidief dan vrouwen^[12].

De D-dimeer test, die met name van waarde is in de diagnostiek van VTE, lijkt ook in staat patiënten met VTE te identificeren bij wie het waarschijnlijker is dat ziekte recidiveert^[13-15]. Een meta-analyse liet zien dat een abnormale D-dimeer waarde na staken van antistollingstherapie een 2,6 maal verhoogd risico op recidief VTE voorspelt^[14].

Idealiter zou een gestandaardiseerd prognostisch model, waarin zowel klinische karakteristieken als laboratoriumwaarden worden geïncorporeerd, in staat zijn artsen een gefundeerde, op de patiënt afgestelde, beslissing te doen nemen over duur van de antistollingstherapie. Een voorstel voor zo'n model kwam recentelijk van een onderzoeksgroep uit Wenen^[16]. In dit model werden de items geslacht, locatie van de initiële VTE en D-dimeerwaarde na staken van de antistollingsbehandeling meegenomen. Middels een nomogram kan voor iedere patiënt een individuele score worden berekend. Bij een score van ≤ 180 punten bedroeg het recidief risico het eerste jaar 4,4%. Bij een score van tenminste 300 punten bedroeg dit risico 15%. De klinische bruikbaarheid van dit model wordt op dit moment onderzocht in een prospectieve trial (NCT01972243), we zullen op de uitkomsten van deze studie moeten wachten alvorens we de definitieve plaats van dit model in de patiëntenzorg van longembolie patiënten kunnen bepalen.

Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH)

Wanneer longembolieën na behandeling niet volledig resorberen kan een zeldzame maar ernstige complicatie optreden: CTEPH. Het precieze onderliggende pathofysiologische mechanisme van CTEPH is nog niet volledig opgehelderd, maar remodelering van de vaatwand door een langdurig verhoogde bloeddruk in de pulmonale arteriën, zowel op plaatsen die wel als niet zijn aangedaan door trombo-embolie, lijkt hierin een belangrijke rol te spelen. Onbehandeld heeft CTEPH een hoog risico op mortaliteit^[3]. Overigens heeft opmerkelijk genoeg 25-40% van de patiënten met CTEPH nooit (symptomatisch) VTE doorgemaakt^[10,17].

Het risico op CTEPH bedraagt ongeveer 0,5-1,5% voor alle patiënten met longembolie, en 1,5-3,0% voor patiënten met niet-uitgelokte longembolie^[18-21]. Een tijdige herkenning van CTEPH wordt bemoeilijkt door de aspecifieke en vaak subtiele klachtenpresentatie. Wanneer de ziekte vroeg wordt vastgesteld, en de uitgebreidheid van de afwijkingen nog beperkt is, is het echter wel waarschijnlijk dat de behandeluitkomsten en kans op overleving het meest gunstig zijn^[3]. Toch is nooit vastgesteld dat een vroege diagnose geassocieerd is met een gunstigere prognose. Het routinematig uitvoeren van echocardiografie bij alle patiënten met longembolie om CTEPH vroegtijdig te detecteren lijkt weinig zinvol^[19,22]. Een screeningprogramma dat zich richt op hoogrisico patiënten met specifieke klachten of ECG-afwijkingen passend bij CTEPH, lijkt effectiever te zijn^[23,24]. Bij een klinische verdenking op CTEPH begint het diagnostisch traject met het vervaardigen van een echocardiogram^[25].

Op basis van de uitslag hiervan dient nadere diagnostiek plaats te vinden middels een ventilatie/perfusie scan. De gouden standaard voor het vaststellen van CTEPH blijft de combinatie van rechterhart katheterisatie en klassieke invasieve a. pulmonalis angiografie^[3,25]. De behandeling van eerste keus is pulmonale thrombo-endarterectomie, waarbij het obstructieve trombo-embolische materiaal operatief wordt verwijderd.^[25,26] Wanneer chirurgie niet tot de mogelijkheden behoort kan behandeling met vasodilerende medicatie een uitkomst bieden^[3,25].

Arteriële trombose

Traditioneel worden VTE en atherotrombotische ziekten beschouwd als twee verschillende ziektebeelden. Studies hebben echter herhaaldelijk aangetoond dat patiënten met VTE een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van symptomatische atherotrombose. Vergeleken met gezonde controles ontwikkelen patiënten die een DVT of longembolie hebben doorgemaakt 1.9 maal zo vaak een atherotrombotische ziekte, zo liet een recente meta-analyse zien^[27]. Verondersteld wordt dat gelijke mechanismen kunnen leiden tot zowel trombose in de veneuze als de arteriële circulatie. Zo zijn klassieke risicofactoren voor atherotrombotische ziekten zoals hypertensie, diabetes en obesitas ook geassocieerd met VTE. Andersom zijn risicofactoren voor VTE, zoals zwangerschap, anticonceptiepill gebruik en trombofilie, ook in verband gebracht met atherotrombotische ziekten, zij het in minder sterke mate^[28-30]. Het lijkt derhalve onwaar-



schijnlijk dat er een direct causaal verband bestaat tussen het optreden van VTE en arteriële trombose. Het is meer plausibel dat de risicofactoren voor beide ziektebeelden overlappen. Aanvullende studies zijn nodig om aan te tonen of het zinvol is patiënten na een longembolie preventief te behandelen voor atherotrombotische ziekten.

Strategieën om de prognose van longembolie patiënten te verbeteren

Vitamine K-antagonisten

Vitamine K-antagonisten (VKA) vormen reeds meer dan 60 jaar de hoeksteen van de behandeling van acute VTE. Zoals eerder gezegd vormt de behandelduur van patiënten met niet-uitgelokte longembolie voor veel artsen een dilemma. Enerzijds zijn VKA zeer effectief in het voorkomen van VTE, anderzijds zijn zij geassocieerd met een intrinsiek risico op bloedingen wat geschat wordt op 2,8% per jaar^[31]. Verschillende trials hebben aangetoond dat verlengde therapie met VKA in staat is het relatieve risico op recidief VTE met circa 90% te verminderen^[32-34]. Hierbij dient te worden opgemerkt dat ongeacht de behandelduur het risico op recidief VTE na staken van de behandeling hoog blijft. Dit werd voor het eerst aangetoond in een Italiaanse studie waarin patiënten na drie maanden antistollingsbehandeling gerandomiseerd werden tussen het staken van de behandeling of doorgaan voor een periode van 3 maanden (in geval van uitgelokte longembolie) of negen maanden (in geval van niet-uitgelokte longembolie)^[35]. Na staken van de behandeling trad bij 9,1% van de patiënten die kortdurend behandeld werden een recidief op, versus 11,2% van de patiënten met een verlengde behandelduur, met een event ratio van 0,81 (95%BI 0,42-1,56). Hieruit kan worden geconcludeerd dat door de recidieven die vroegtijdig optreden na de behandeling het netto benefit van langdurige behandeling slechts marginaal is, tenzij de antistollingsbehandeling levenslang wordt gecontinueerd^[36].

De ontwikkeling van “point of care” testen om het INR te bepalen heeft het mogelijk gemaakt dat patiënten die met VKA worden behandeld thuis hun INR monitoren, hetgeen het gebruiksgemak van deze medicatie aanzienlijk verbetert. Een meta-analyse waarin 6417 patiënten uit 11 trials werden bestudeerd toonde een 50% reductie in het risico op VTE events in de thuis-monitoring groep, terwijl het risico op bloedingen niet verschillend was^[37].

Een ander therapeutisch concept is gebaseerd op snelle farmaco-genetische testen welke het mogelijk maken de voorspelbaarheid van VKA doseringen te optimaliseren, omdat twee genen verantwoordelijk zijn voor meer dan een derde van de doserings-variabiliteit^[38,39]. Momenteel zijn er tenminste vier gerandomiseerde trials gaande die het effect van farmaco-genetische testen om de VKA dosis te bepalen onderzoeken.

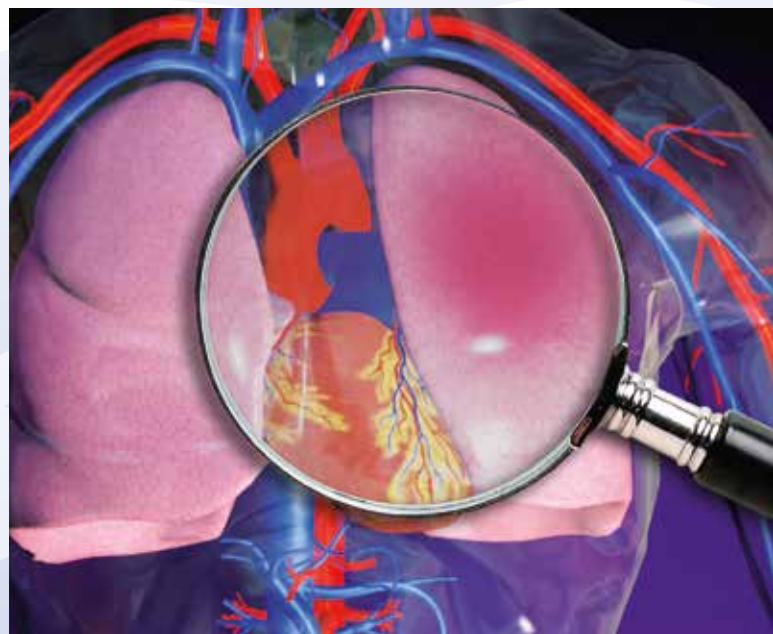
Directe orale anticoagulantia

Het afgelopen decennium is er een nieuwe generatie directe, orale antistollingsmiddelen ontwikkeld, die over voorspelbare farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen

beschikken en minder interacties hebben met voeding en andere medicatie dan VKA. Een voordeel van deze nieuwe orale anticoagulantia (DOACs) is dat laboratorium monitoring niet noodzakelijk is en deze in vaste dosering kunnen worden toegediend. Verschillende trials hebben aangetoond dat DOACs even effectief en veilig zijn in de behandeling van VTE als VKA. Voor drie van deze DOACs werd tevens onderzocht hoe effectief en veilig zij waren in de langetermijns preventie van recidief VTE, na een initiële succesvolle behandelperiode voor een episode van acute VTE. Deze lieten alle een duidelijke afname zien (absolute risico reductie 5.2-7.2%) in het risico op recidief VTE in vergelijking met placebo, terwijl het risico op bloedingen onder behandeling in alle studies laag was^[40-42]. Bij het op grote schaal invoeren van DOACs voor de lange termijns preventie van recidief VTE dienen op dit moment toch enkele kanttekeningen te worden geplaatst. Ten eerste doen de studies weinig uitspraken over specifieke populaties, zoals DVT versus longembolie en uitgelokt versus niet-uitgelokt. Ditzelfde geldt voor oudere patiënten, patiënten met maligniteit, nierfalen of morbide obesitas, welke allen schaars vertegenwoordigd waren in de gerapporteerde trials. Additionele trials in deze specifieke populaties zijn noodzakelijk om definitieve uitspraken te doen over de effectiviteit en veiligheid in de algehele populatie van patiënten met VTE. Ten tweede is voor VKA's aangetoond dat verlenging van de antistollingsbehandeling alleen het tijdstip waarop de recidieven plaatsvinden uitstelt. Hoewel de data van de RE-SONATE studie suggereerde dat het voordeel van verlengde behandeling met de DOAC dabigatran tenminste twaalf maanden na staken van de behandeling bleef bestaan, zijn er meer studies nodig om deze belangrijke bevinding te bevestigen^[41].

Aspirine

Recentelijk zijn er twee dubbelblind gerandomiseerde studies gepubliceerd die de bruikbaarheid van aspirine onderzochten als middel om recidief VTE op de lange termijn te voorkomen^[43,44]. In de WARFASA studie werden 403 patiënten met een eerste niet-uitgelokte VTE gerandomiseerd tussen eenmaal daags 100 mg aspirine en placebo voor een periode van twee jaar, na een initiële behandelduur met antistollingstherapie succesvol te hebben doorstaan^[44].



In deze studie bracht aspirine een recidief risicoreductie van 42% te weeg (hazard Ratio 0,58; 95%CI 0,36-0,93), zonder een stijging in het risico op bloedingen. De ASPIRE studie includeerde 822 patiënten met een eerste niet-uitgelokte VTE. Ook in deze studie werden patiënten gerandomiseerd tussen eenmaal daags 100mg aspirine of placebo, ditmaal voor een duur van vier jaar^[43]. Wegens traag lopende inclusie werd de oorspronkelijk berekende steekproefgrootte van 3000 patiënten niet behaald. Deze studie toonde geen significante daling in het risico op recidief VTE (4,8% versus 6,5% voor aspirine en placebo respectievelijk; hazard Ratio 0,74; 95% BI 0,52-1,05). Het risico op de gecombineerde uitkomst recidief VTE, myocardinfarct, herseninfarct, majeure bloeding of overlijden was echter wel 33% lager voor de patiënten die met aspirine waren behandeld. Opnieuw werd er geen verschil gezien in het risico op bloedingen. De slotconclusie van beide studies is dat aspirine dient te worden overwogen voor verdere tromboprophylaxe bij patiënten die behandeld zijn voor niet-uitgelokte VTE. Enige voorzichtigheid bij de interpretatie van deze resultaten is wel geboden.

Ten eerste liet de ASPIRE studie geen significante risicoreductie zien in het risico op recidief trombose, mogelijk door een gebrek aan power. Alleen nadat de twee studies bij elkaar gevoegd werden was deze risicoreductie wel significant. Aan de validiteit van deze meta-analyse kan worden getwijfeld omdat er enkele belangrijke verschillen bestaan tussen beide trials. Zo werden patiënten met kanker of met hoog risico op zowel recidief VTE als bloedingen wel toegelaten in de WARFASA maar niet in de ASPIRE studie. Vanuit een ander oogpunt is de risicoreductie die met aspirine kan worden behaald aanzienlijk lager dan met VKA's of DOACs. Er dient daarom een directe vergelijking tussen deze midde-

len plaats te vinden om het meest optimale middel voor de individuele patiënt te identificeren. Op basis van het huidige beschikbare bewijs kan aspirine in de secundaire preventie van VTE nog niet algemeen worden aanbevolen.

Conclusie

Acute longembolie kan worden beschouwd als een chronisch ziektebeeld dat vaak terugkeert en geassocieerd is met een verhoogd risico op CTEPH en atherotrombotische ziekten. Voor de secundaire preventie op de lange termijn zijn naast de traditionele antistollingsbehandeling met VKAs recentelijk enkele opties toegevoegd, waaronder DOACs en aspirine. Hoewel dit aantrekkelijke opties lijken, is onze kennis over deze middelen bij patiënten met VTE beperkt in vergelijking met decennia lange ervaring met VKAs. In wezen komt de lange termijn behandeling van patiënten met longembolie neer op het uit balanceren van de voor- en nadelen van behandeling. Mogelijk zijn prognostische beslismodellen die een voor de patiënt individuele inschatting van de recidiefkans geven, in staat artsen te helpen hierbij een meer gefundeerde keuze te maken. Op dit moment bevinden dergelijke modellen zich nog in de experimentele fase. Voor wat betreft CTEPH is een vroege diagnose middels screening programma's wellicht in staat de behandeluitkomsten te verbeteren. Het is echter nog niet duidelijk vastgesteld hoe lang en hoe vaak patiënten na een doorgemaakte longembolie poliklinisch dienen te worden vervolgd.

Belangenverstrengeling

Geen gemeld

Financiële ondersteuning

Geen gemeld

Literatuurlijst

1. Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:501-6.
2. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:2436-42
3. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1605-13.
4. Becattini C, Vedovati MC, Ageno W, et al. Incidence of arterial cardiovascular events after venous thromboembolism: a systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:891-7.
5. Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Cannegieter SC, et al. Long-term survival in a large cohort of patients with venous thrombosis: incidence and predictors. *PLoS Med* 2012;9:e1001155.
6. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010;376:2032-9. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:501-6.
7. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
8. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007;91:199-205.
9. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000;160:769-74.
10. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973-8.
11. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-e494S.
12. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, et al The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004;350:2558-63.



13. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9.
14. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;153:523-31.
15. Bruinstroop E, Klok FA, Van De Ree MA, et al. Elevated D-dimer levels predict recurrence in patients with idiopathic venous thromboembolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009;7:611-8.
16. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010;121:1630-6.
17. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:325-31.
18. Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine. (Baltimore)* 2006;85:253-62.
19. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95:970-5.
20. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130:172-5.
21. Poli D, Miniati M. The incidence of recurrent venous thromboembolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension following a first episode of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:392-7.
22. Surie S, Gibson NS, Gerdes VE, et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125:e202-e205.
23. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
24. Klok FA, Surie S, Kempf T, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011;128:21-6.
25. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
26. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41:735-42.
27. Becattini C, Vedovati MC, Ageno W, et al. Incidence of arterial cardiovascular events after venous thromboembolism: a systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:891-7.
28. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117:93-102.
29. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet* 2006;367:651-8.
30. Lijfering WM, Flinterman LE, Vandenbroucke JP, et al. Relationship between venous and arterial thrombosis: a review of the literature from a causal perspective. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:885-96.
31. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, et al. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2005 Feb;128:513-9.
32. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
33. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.
34. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
35. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.
36. Rodger M, Carrier M, Gandara E, et al. Unprovoked venous thromboembolism: Short term or indefinite anticoagulation? Balancing long-term risk and benefit. *Blood Rev* 2010;24:171-8.
37. Heneghan C, Ward A, Perera R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012;379:322-34.
38. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation* 2011;124:2554-9.
39. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2804-12.
40. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
41. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
42. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
43. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. ASPIRE Investigators. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-87.
44. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-67.

Diagnostiek van longembolie in de eerste lijn met behulp van de klinische beslisregel van Wells en een D-dimeer sneltest

Petra Erkens, Afdeling huisartsgeneeskunde, School for Public Health and Primary CARE (CAPHRI), Universiteit Maastricht

Wim Lucassen, Afdeling huisartsgeneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Universiteit Amsterdam
Geert-Jan Geersing, Julius Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Gebaseerd op: Geersing GJ*, Erkens PM*, Lucassen WA*, Büller HR, Ten Cate HT, Hoes AW, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e6564 (* alledrie eerste auteur)

Samenvatting

Inleiding: In de eerste lijn is er geen klinische beslisregel voor het uitsluiten van de diagnose longembolie. Het doel van onderstaand onderzoek was om de klinische beslisregel van Wells gecombineerd met een D-dimeer sneltest te valideren voor het veilig uitsluiten van longembolie in de eerste lijn.

Methoden: Amuse-2 was een prospectieve cohortstudie in de eerste lijn waaraan meer dan 300 huisartsen hebben deelgenomen. Er zijn 598 patiënten met verdenking longembolie geïnccludeerd. Na het noteren van de medische voorgeschiedenis en het doen van lichamelijk onderzoek berekende de huisarts de Wells-score en voerde de D-dimeer sneltest uit. Aan de huisartsen werd gevraagd om, ongeacht de uitkomst van de regel van Wells voor longembolie en de kwalitatieve D-dimeer sneltest, alle patiënten te verwijzen naar de tweede lijn. In de tweede lijn werd volgens de daar geldende richtlijnen de diagnose longembolie gesteld of verworpen.

Resultaten: Longembolie werd gediagnosticeerd in 73 patiënten (12%). Van de 598 patiënten werden 272 (45%) patiënten geclassificeerd als longembolie onwaarschijnlijk. Vier (1,5%; 95%CI 0,4 – 3,7%) van deze patiënten bleken echter toch een longembolie te hebben. De sensitiviteit van de Amuse-2 diagnostische strategie in de eerste lijn is 94,5% (95%CI 86,6 – 98,5%). De specificiteit is 51,0% (95%CI 46,7 – 55,4%).

Conclusie: Een longembolie kan veilig en efficiënt uitgesloten worden door de huisarts met behulp van de klinische beslisregel van Wells met afkappunt ≤ 4 en een negatieve D-dimeer sneltest.

Inleiding

Voor veel artsen vormen patiënten met onverklaarde kortademigheid of pijn op de borst een diagnostisch dilemma. In het bijzonder huisartsen – die in veel landen het eerste aanspreekpunt zijn voor patiënten met deze symptomen – moeten onderscheid maken tussen frequent voorkomende relatief onschuldige aandoeningen zoals myalgie of luchtweginfecties en meer zeldzame maar mogelijk

levensbedreigende aandoeningen zoals een longembolie. Doordat de symptomen vaak specifiek en relatief mild zijn, wordt een longembolie gemakkelijk gemist.^(1,2) Wanneer een longembolie gemist wordt, krijgt een arts niet altijd een tweede kans. Vanwege een hoge mortaliteit van ongeveer 26% indien een longembolie onbehandeld blijft^(3,4), verwijzen de meeste huisartsen alle patiënten met verdenking longembolie naar het ziekenhuis voor verdere diagnostiek. Echter, in slechts 10-15% van de verwezen patiënten met verdenking longembolie wordt daadwerkelijk een longembolie gediagnosticeerd.⁽⁵⁾

In de tweede lijn maakt men bij patiënten die mogelijk een longembolie hebben al geruime tijd gebruik van de combinatie van een klinische beslisregel en D-dimeertest. De meest frequent gevalideerde en gebruikelijke klinische beslisregel voor longembolie is de regel van Wells (zie tabel 1). Deze regel combineert zeven items gebaseerd op medische voorgeschiedenis, anamnese en lichamelijk onderzoek en verbindt hier een score aan. Indien de klinische beslisregel positief is, d.w.z. > 4 punten, en er dus een hoge klinische verdenking is op een longembolie, verricht men bij de patiënt een CT-thorax. Indien de klinische beslisregel negatief is en de verdenking laag, volgt een D-dimeertest. Is de D-dimeertest positief, d.w.z. > 500 ng/ml, dan volgt alsnog een CT-thorax. Is de D-dimeer negatief dan is longembolie veilig uitgesloten. Met deze strategie kan men in de tweede lijn bij ongeveer een derde van alle verdachte patiënten longembolie uitsluiten zonder invasieve diagnostiek.⁽⁶⁻⁹⁾

Zo'n diagnostische strategie lijkt ideaal om in de eerste lijn te beslissen of een patiënt voor verdenking longembolie doorverwezen dient te worden naar de tweede lijn, zeker nu D-dimeer sneltesten beschikbaar zijn die een huisarts zowel op kantoor als tijdens huisvisites kan gebruiken en binnen enkele minuten het resultaat laten zien.⁽¹⁰⁾ Daarom is de AMUSE (Amsterdam Maastricht Utrecht Study on thrombo-Embolism) onderzoeksgroep in 2007 een groot-schalig onderzoek gestart, met als doel voor de eerste lijn de regel van Wells in combinatie met een D-dimeersneltest te valideren: het AMUSE-2-onderzoek.⁽¹¹⁾ Amuse-2 is een vervolgonderzoek op Amuse-1 waarin de veiligheid van het

gebruik van een klinische beslisregel in combinatie met een D-dimeersneltest voor het uitsluiten van diep veneuze trombose in de eerste lijn onderzocht is.

Tabel 1: Klinische beslisregel van Wells voor longembolie

		Punten
1	Klinische tekenen van diepe veneuze trombose (DVT) (minimaal zwelling en pijn bij palpatie)	3,0
2	Longembolie waarschijnlijker dan alternatieve diagnose	3,0
3	Hartfrequentie > 100/min	1,5
4	Immobilisatie (> 3 dagen) of operatie in de afgelopen 4 weken	1,5
5	DVT of longembolie in de voorgeschiedenis	1,5
6	Hemoptoë	1,0
7	Maligniteit (tot 6 maanden na laatste behandeling of tijdens palliatie)	1,0

Klinische waarschijnlijkheid longembolie:
negatief: ≤ 4 punten
positief: > 4 punten

Methoden

Design en deelnemers

Amuse-2 was een prospectieve cohortstudie in de eerste lijn waarin de diagnostische strategie, bestaande uit de Wells-regel voor longembolie (zie tabel 1) gecombineerd met een kwalitatieve D-dimeer sneltest (Clearview Simplify, Inverness medical, Bedford, UK), werd geëvalueerd. In drie verschillende regio's in Nederland (Amsterdam, Maastricht, Utrecht) hebben meer dan 300 huisartsen deelgenomen aan de studie. Volwassen patiënten met verdenking longembolie in de eerste lijn kwamen in aanmerking voor de studie. Verdenking longembolie diende gebaseerd te zijn op de aanwezigheid van tenminste één van de volgende symptomen: onverklaarde plotselinge of verslechtering van bestaande kortademigheid, pijn bij inademen of onverklaarde hoest. Patiënten werden uitgesloten van deelname als zij al behandeld werden met antistollingsmedicatie (vitamine K antagonist of heparine), als ze zwanger waren, als follow-up niet mogelijk was of als er geen schriftelijke toestemming van de patiënt was.

Alle deelnemende huisartsen kregen voor deelname duidelijke instructies van één van de onderzoekers. De studie werd uitgevoerd tussen juli 2007 en december 2010. Het protocol werd goedgekeurd door de medisch ethische commissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Diagnostische strategie

Na toestemming van de patiënt noteerde de huisarts informatie betreffende de anamnese, medische voorgeschiedenis van de patiënt en het lichamelijk onderzoek. Vervolgens scoorde de huisarts de zeven items van de beslisregel van Wells en voerde de D-dimeer sneltest uit. Aan de huisartsen werd gevraagd om, ongeacht de

uitkomst van de regel van Wells voor longembolie en de kwalitatieve D-dimeer sneltest, alle patiënten te verwijzen naar de tweede lijn. In de tweede lijn werd volgens de daar geldende richtlijnen de diagnose longembolie gesteld of verworpen.

Referentiestandaard

In de ziekenhuizen, waarnaar de patiënten verwezen zijn, werd de in dat ziekenhuis geldende diagnostische strategie voor verdenking longembolie uitgevoerd. In Nederland is dit meestal een combinatie van het inschatten van de waarschijnlijkheid van een longembolie met behulp van een klinische beslisregel en een kwantitatieve D-dimeertest in het laboratorium, gevolgd door een CT-scan indien geïndiceerd. In lijn met de meeste diagnostische onderzoeken op dit gebied hebben we gebruik gemaakt van een samengestelde referentiestandaard van spiraal CT-scan, ventilatie-perfusie (V/Q) scan, pulmonalis angiografie, been echografie en inschatting van de klinische waarschijnlijkheid op een longembolie in de 2e lijn met behulp van de regel van Wells en D-dimeertest. ^(8, 12-14)

Informatie betreffende de diagnostische onderzoeken gedaan in het ziekenhuis en de ontslagbrieven werden opgevraagd door de huisarts van de patiënt. Daarnaast werden alle patiënten drie maanden gevolgd om eventueel gemiste diep veneuze trombose (DVT) of longembolie op te sporen. De huisarts werd gevraagd om gedurende deze drie maanden alle eventuele veneuze trombo-embolische incidenten en bloedingen geassocieerd met de behandeling met anticoagulantia te documenteren. Tenslotte evalueerde een onafhankelijke adjudicatie commissie alle patiënten met een lage Wells score en negatieve D-dimeertest bij de huisarts die toch een longembolie bleken te hebben.

Statistische analyses

De efficiëntie van het uitsluiten van longembolie was door ons gedefinieerd als het percentage studiepatiënten met een laag risico op longembolie. De veiligheid van het uitsluiten van longembolie werd bepaald aan de hand van mate van falen van de strategie gedurende de follow-up. De mate van falen was het percentage patiënten met een laag risico op longembolie volgens de AMUSE-strategie met een bewezen DVT of longembolie tijdens de 3 maanden follow-up. Voor zowel de efficiëntie als de veiligheid zijn 95% betrouwbaarheidsintervallen berekend met behulp van de Fischer's exact test. Daarnaast berekenden we de conventionele diagnostische nauwkeurigheidsmaten zoals sensitiviteit, specificiteit, negatief en positief voorspellende waarde voor de AMUSE-strategie. Alle statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van het statistisch pakket voor de Sociale Wetenschappen Software (SPSS versie 17, ZPSS, IBM, Somers, NY, USA).

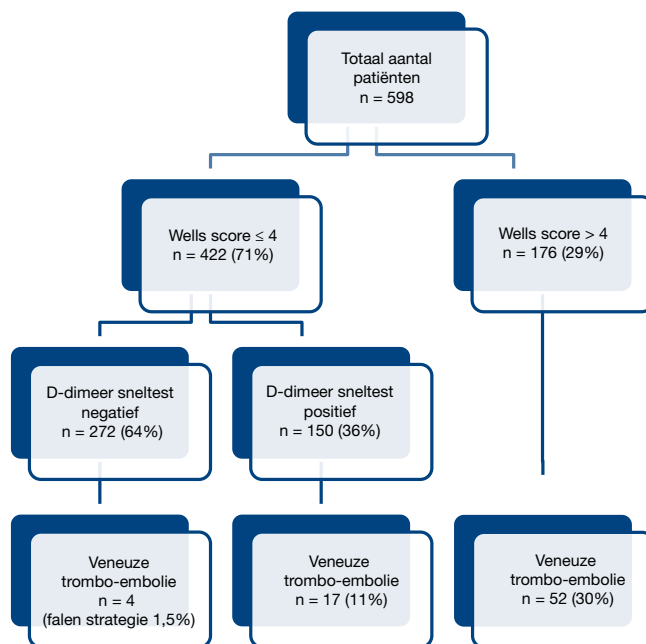
Resultaten

Deelnemers

De deelnemende huisartsen verzamelden gegevens van 662 patiënten met verdenking longembolie (figuur 1). Hiervan werden 64 patiënten geëxcludeerd vanwege de vooraf opgestelde exclusiecriteria: 28 patiënten werden al behandeld met vitamine K-antagonisten of laag-moleculair-gewicht heparines, 15 patiënten waren zwanger, drie patiënten waren jonger dan 18 jaar en bij 18 patiënten was een follow-up van drie maanden niet mogelijk vanwege logistieke redenen. Het uiteindelijke cohort bestond uit 598 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 48 jaar en waarvan 71% vrouw was.

Een longembolie werd gediagnosticeerd bij 68 patiënten direct na verwijzing naar de 2e lijn en bij 5 patiënten werd een longembolie of DVT gediagnosticeerd tijdens de 3 maanden follow-up. In totaal werd dus bij 73 patiënten (12,2%) veneuze trombo-embolie gediagnosticeerd.

Tabel 2 geeft de patiënt kenmerken weer.



Figuur 1: stroomdiagram van het Amuse-2 onderzoek

Tabel 2: patiëntkarakteristieken van het AMUSE-2 onderzoek

	Geen longembolie	Longembolie	P-waarde
Aantal patiënten	525	73 (12%)	
Percentage vrouwen	72%	66%	0,28
Leeftijd in jaren ± sd	47 ± 16	53 ± 15	< 0,01
Anamnese:			
Voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie*	13%	25%	< 0,01
Maligniteit*	4%	7%	0,26
Immobilisatie of operatie < 1 maand*	14%	32%	< 0,01
COPD	9%	8%	0,91
Hartfalen	2%	3%	0,81
Symptomen:			
Pijn vastzittend aan de ademhaling	79%	66%	< 0,01
Pijn op de borst	65%	40%	< 0,01
Acute kortademigheid	55%	56%	0,83
Hoesten	31%	34%	0,58
Eenzijdig pijn in been	13%	40%	< 0,01
Hemoptoë	3%	7%	0,09
Acuut begin symptomen	76%	77%	0,84
Duur symptomen (gemiddelde ± sd) in dagen	5,9 ± 8,4	6,4 ± 11,0	0,61
Lichamelijk onderzoek:			
Tachycardie > 100/min*	16%	34%	< 0,01
Tachypnoe > 20/min	23%	29%	0,29
Tekenen DVT*	8%	36%	< 0,01
Klinische inschatting huisarts:			
Longembolie waarschijnlijker dan alternatieve diagnose*	52%	84	<0,01%

* Items van de regel van Wells

Afkorting: sd = standaarddeviatie



Resultaten van de regel van Wells voor longembolie

Bij 422 patiënten was de Wells score ≤ 4 , en bij 237 patiënten was de score < 2 . Van deze patiënten had respectievelijk 21 (5,0%) en 7 (3,0%) veneuze trombo-embolie. Bij de patiënten met een Wells score > 4 werd in 29,5% (52 patiënten) veneuze trombo-embolie gediagnosticeerd. (Figuur 1)

Combinatie Wells regel voor longembolie en D-dimeer sneltest

Van alle AMUSE-2 patiënten hadden 272 patiënten (45%) zowel een negatieve Wells-regel (Wells score ≤ 4) als een

negatieve kwalitatieve D-dimeeruitslag. Uiteindelijk stelde men bij 4 patiënten toch de diagnose longembolie. De strategie 'faalde' dus bij 1,5% van de patiënten. (tabel 3) De sensitiviteit en specificiteit van Wells ≤ 4 in combinatie met een negatieve D-dimeer sneltest waren 94,5% respectievelijk 51,0%. Van de 168 patiënten (28%) met een Wells score < 2 en een negatieve D-dimeer sneltest werd bij 2 (1,2%) patiënten toch een longembolie gediagnosticeerd. De sensitiviteit en specificiteit van deze strategie waren respectievelijk 97,3% en 31,6%. (tabel 3)

Tabel 3: Diagnostische parameters van het Amuse-2 onderzoek

Diagnostische parameters	Wells ≤ 4 en negatieve D-dimeer sneltest	Wells < 2 en negatieve D-dimeer sneltest
Efficiëntie (% (95%BI))	45.5% (41,4 – 49,6)	28.1% (24,5 – 31,9)
Fout-negatieven (%(95%BI))	1.5 % (0,4-3,7)	1.2 % (0,1-4,2)
Sensitiviteit	94.5% (86,6 – 98,5)	97.3% (90,5 – 99,7)
Specificiteit	51.0% (46,7 – 55,4)	31.6% (27,7 – 35,8)
Positief voorspellende waarde	21.2% (16,9 – 26,0)	19.8% (15,8 – 24,3)
Negatief voorspellende waarde	98.5% (96,3 – 99,6)	98.8% (95,8 – 99,9)

BI = betrouwbaarheidsinterval

De efficiëntie van het uitsluiten van longembolie is gedefinieerd als het percentage studiepatiënten met een laag risico op longembolie

Het percentage fout-negatieven is het percentage patiënten met een laag risico op longembolie volgens de AMUSE-strategie met een bewezen DVT of longembolie tijdens de drie maanden follow-up.

Beschouwing

Het AMUSE-2 onderzoek heeft onderzocht of de huisarts met het toepassen van de klinische beslisregel van Wells en een kwalitatieve D-dimeer sneltest veilig een longembolie kan uitsluiten. Bij een afkappunt van ≤ 4 voor de Wells regel en een negatieve D-dimeer sneltest werd 45% van de patiënten geclassificeerd als 'longembolie onwaarschijnlijk'. Van deze patiënten bleek 1,5% toch een longembolie te hebben. Wanneer we een afkappunt van < 2 voor de regel van Wells combineerden met een negatieve D-dimeer test werd 28% van de patiënten geclassificeerd als 'longembolie onwaarschijnlijk' met 1,2% fout-negatieve uitslagen. Zijn deze fout-negatieve uitslagen acceptabel?

De resultaten van de AMUSE-2 studie zijn in overeenstemming met de resultaten van studies uitgevoerd in de 2^e lijn waarin de veiligheid van het uitsluiten van longembolie met de klinische beslisregel van Wells en een kwantitatieve laboratorium D-dimeer test werd bepaald.⁽¹⁵⁾ Bovendien

blijkt uit onderzoek in de 2^e lijn dat bij verdachte patiënten met een negatieve CT-thorax (tegenwoordig in de 2^e lijn invasief onderzoek van de eerste keus) bij 1,3% van de patiënten een trombo-embolische complicatie in een follow-up van 3 maanden wordt gediagnosticeerd.⁽⁸⁾ Daarom acht men in de literatuur een percentage lager dan 2% acceptabel.^(6, 12)

Deze resultaten van het AMUSE-2 onderzoek zijn van belang voor de praktijk. Longembolie is een mogelijk levensbedreigende ziekte die moeilijk te diagnosticeren is vanwege de vaak relatief milde symptomen. Tijdens de AMUSE-1 studie, waarin het uitsluiten van diep veneuze trombose met behulp van een klinische beslisregel en een D-dimeertest is onderzocht⁽¹⁶⁾, hebben veel huisartsen gevraagd of een dergelijke aanpak ook mogelijk zou zijn voor verdenking longembolie. De resultaten van AMUSE-2 laten inderdaad zien dat een dergelijke aanpak ook haalbaar zou zijn voor longembolie in de eerste lijn. Het toepassen

van de regel van Wells in combinatie met de D-dimeer sneltest maakt het voor huisartsen mogelijk om longembolie uit te sluiten in een groot deel van de verdachte patiënten en hierbij kosten, last voor patiënt en risico's (bijvoorbeeld contrast-nefropathie bij een spiraal CT-scan) te verminderen. Voor het implementeren van de strategie zal een managementstudie moeten plaatsvinden waarbij onderzocht wordt of de strategie daadwerkelijk veilig toepasbaar is in de dagelijkse praktijk. Zo'n managementstudie is onder andere belangrijk om te onderzoeken welke patiënten daadwerkelijk in aanmerking laat komen voor het uitsluiten van een longembolie met de klinische beslisregel van Wells en een D-dimeer sneltest als de uitkomst hiervan ook daadwerkelijk gevolgen heeft voor het vervolgbeleid, namelijk wel of niet verwijzen naar de tweede lijn. Ook zou interessant zijn om dan te onderzoeken wat het gebruik van Amuse-2

strategie betekent voor het gebruik van de klinische beslisregel van Wells en de kwantitatieve D-dimeer laboratoriumtest in het ziekenhuis.

Dankwoord

Dank aan alle onderzoekers van het Amuse-2 project:

- Academisch Medisch Centrum Amsterdam: Harry R Büller, Henk CPM van Weert
- Utrecht Medisch Centrum: Arno W Hoes, Karel GM Moons, Ruud Oudega
- Maastricht Universitair Medisch Centrum: Henri EJJ Stoffers, Hugo ten Cate, Martin H Prins

Mogelijke belangenverstrengeling: financiering door de Nederlandse Hartstichting (projectnummer 2006B237).

Literatuurlijst

1. Meyer G, Roy PM, Gilberg S, et al. *Pulmonary embolism. Brmj.* 2010;340:c1421.
2. Schiff GD, Hasan O, Kim S, et al. Diagnostic error in medicine: analysis of 583 physician-reported errors. *Arch Intern Med.* 2009 Nov 9;169(20):1881-7.
3. Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, et al. Does this patient have pulmonary embolism? *Jama.* 2003 Dec 3;290(21):2849-58.
4. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet.* 1960 Jun 18;1(7138):1309-12.
5. Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost.* 2004 Aug;2(8):1244-6.
6. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2005 Apr 28;352(17):1760-8.
7. Runyon MS, Beam DM, King MC, et al. Comparison of the Simplify D-dimer assay performed at the bedside with a laboratory-based quantitative D-dimer assay for the diagnosis of pulmonary embolism in a low prevalence emergency department population. *Emerg Med J.* 2008 Feb;25(2):70-.
8. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama.* 2006 Jan 11;295(2):172-9.
9. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001 Jul 17;135(2):98-107.
10. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *Bmj.* 2009;339:b2990.
11. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *Bmj.* 2012;345:e6564.
12. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000 Mar;83(3):416-20.
13. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost.* 2008 May;6(5):772-80.
14. Klok FA, Kruisman E, Spaan J, et al. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2008 Jan;6(1):40-4.
15. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 4;155(7):448-60.
16. Buller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med.* 2009 Feb 17;150(4):229-35.

Een vergelijkende studie van conventionele en nieuwe, magnesiumarme Vacutainer® bloedafnamebuizen voor bepaling van de protrombinetijd en INR

Ton van den Besselaar, Evelina Witteveen, Charmane Abdoel,
RELAC laboratorium, Afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum;
Iris van Vlodrop, Paul Berendes,
Geïntegreerd Klinisch Chemisch Laboratorium, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht;
Bertie van Eldik, Gerrit Kruithof,
Geïntegreerd Klinisch Chemisch Laboratorium, Beatrixziekenhuis, Gorinchem.



Samenvatting

Conventionele Vacutainer® citraatbuizen bevatten een relatief hoge concentratie magnesiumionen als verontreiniging. Hierdoor is de protrombinetijd (PT) en INR, bepaald met recombinant humane tromboplastines, verkort. In 2012 heeft de fabrikant Vacutainer® Citraatbuizen met een nieuwe dop geïntroduceerd. De buizen met de nieuwe dop bevatten een veel lagere concentratie magnesium. Het doel van de huidige studie was het verschil in PT en INR tussen de conventionele Vacutainer® buizen en de buizen met de nieuwe dop te bepalen. Er waren significante verschillen in PT en INR tussen de buizen indien recombinant humane tromboplastines werden gebruikt, maar er was geen significant verschil bij gebruik van een konijnenhersentromboplastine. De variatie in INR tussen de tromboplastines was groter bij gebruik van de conventionele buizen dan bij de buizen met de nieuwe dop. Conclusie: Normalisatie van INR wordt bevorderd door gebruik van Vacutainer® citraatbuizen met de nieuwe dop.

Inleiding

De protrombinetijd (PT) en de daaruit berekende INR is mede afhankelijk van de preanalytische omstandigheden. Om het effect van variabele preanalytische omstandigheden op de uitslag zo veel mogelijk te beperken, zijn er

richtlijnen uitgegeven hoe men het bloedmonster moet afnemen, verwerken en bewaren tot de analyse.¹ Een essentiële rol spelen de bloedafnamebuizen. Uit eerdere onderzoeken is gebleken dat het natriumcitraat anticoagulans in commerciële bloedafnamebuizen in meer of mindere mate verontreinigd kan zijn met magnesiumionen. Magnesiumionen kunnen de PT verkorten en de INR verlagen, waarbij de grootte van het effect afhankelijk is van de concentratie.²⁻⁷ In de praktijk zal iedere bloedafnamebuis magnesium bevatten maar zolang de magnesiumconcentratie laag genoeg is, zijn er geen relevante effecten op de PT en INR te verwachten. Volgens de preanalytische voorschriften is de maximaal toelaatbare concentratie van magnesiumionen in het anticoagulans 1,0 mmol/L.¹

De bron van de magnesiumverontreiniging in het anticoagulans is de rubber dop van de bloedafnamebuizen.² Tot september 2012 waren BD Vacutainer® Citraatbuizen verontreinigd met magnesium tot concentraties groter dan 1,0 mmol/L. Op 17 september 2012 ontvingen gebruikers van BD Vacutainer® Citraatbuizen een brief van BD Diagnostics – Preanalytical systems waarin werd medegedeeld dat de firma erin geslaagd was een nieuwe dop te maken en dat vanaf dat moment de BD Vacutainer® Plastic Citraatbuizen (Artikelnummer 363047 en 363048) voorzien

werden van de nieuwe dop. De bovengenoemde BD Vacutainer® Citraatbuizen waren door de fabrikant geanalyseerd vanaf het begin tot de expiratedatum. Volgens de fabrikant bevatten de Vacutainer® buizen met de nieuwe dop minder dan 0,25 mmol/L magnesium in de citraatoplossing.

Uit vorig onderzoek is gebleken dat PT reagentia met recombinant humane tromboplastines gevoeliger zijn voor magnesium dan PT reagentia gebaseerd op konijnentromboplastine.³ In 2012 werd een studie uitgevoerd waarin de BD Vacutainer® Citraatbuizen met de nieuwe dop werden geëvalueerd met behulp van een konijnentromboplastine.⁸ Tot op heden zijn er geen studies bekend waarin de BD Vacutainer® Citraatbuizen met de nieuwe dop zijn geëvalueerd met recombinant humane tromboplastines. In het begin van 2013 waren zowel de conventionele BD Vacutainer® Citraatbuizen als de buizen met de nieuwe dop naast elkaar in gebruik. Vanaf februari 2013 werd een studie uitgevoerd die in dit artikel wordt gerapporteerd. Het doel van deze studie was een batch BD Vacutainer® Citraatbuizen met de nieuwe dop te vergelijken met een andere batch buizen die nog de conventionele dop had. Hierin werden naast een konijnentromboplastine ook drie recombinant humane tromboplastines gebruikt voor bepaling van de INR.

Materialen en methoden

Gezonde vrijwilligers en patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten (VKA) werden gevraagd om aan de studie deel te nemen. Het aantal vrijwilligers (n=22) en patiënten (n=65) was in overeenstemming met de minimum eisen die voor een tromboplastine kalibratie met individuele plasma's zijn gesteld.⁹ Bij iedere persoon werden door middel van venapunctie bloedmonsters afgenomen in twee verschillende BD Vacutainer® Citraatbuizen, namelijk een conventionele buis en een buis met de nieuwe dop. De volgorde waarin de buizen werden gebruikt was willekeurig. Zowel de conventionele buis (1,8 ml; artikelnummer 363047; lotnummer 2241160; exp. 2013-02) als de buis met de nieuwe dop (1,8 ml; artikelnummer 363047; lotnummer

2331257; exp. 2013-05) zijn van plastic. De bloedmonsters werden gecentrifugeerd en het plasma werd afgepipetteerd in plastic buizen en ingevroren bij -70 °C. De ingevroren monsters werden op droogijs naar het RELAC laboratorium getransporteerd en daar bij -70 °C bewaard tot de analyse. Na ontdooien van de monsters in een waterbad bij 37 °C werden protrombinetijden bepaald met vier verschillende systemen, namelijk met Hepato Quick (Roche Diagnostics) in de STA-R, met Neoplastin R (Diagnostica Stago) in de STA-R, met Innovin (Siemens Healthcare) in de Sysmex CA1500, en met Recombiplastin 2G (Instrumentation Laboratory) in de ACL Advance. International Sensitivity Index (ISI) en gemiddelde normale protrombinetijd (MNPT) van de genoemde systemen waren van tevoren in het RELAC laboratorium bepaald door middel van primaire kalibratie tegen de internationale standaard RBT/05 (voor de konijnentromboplastine Hepato Quick) of tegen de internationale standaard rTF/09 (voor de recombinant humane tromboplastines). Bij de primaire kalibratie waren de bloedmonsters afgenomen met magnesiumarme Sarstedt-Monovette® citraatbuizen. Protrombinetijden werden getransformeerd naar INR met de vooraf bepaalde MNPT en ISI waarden. Statistische analyse van de uitslagen werd uitgevoerd met het programma SPSS (versie 20). De verschillen tussen conventionele buizen en buizen met de nieuwe dop werden getoetst met Student's t-test en Wilcoxon's (non-parametrische) test, beide op gepaarde waarnemingen.

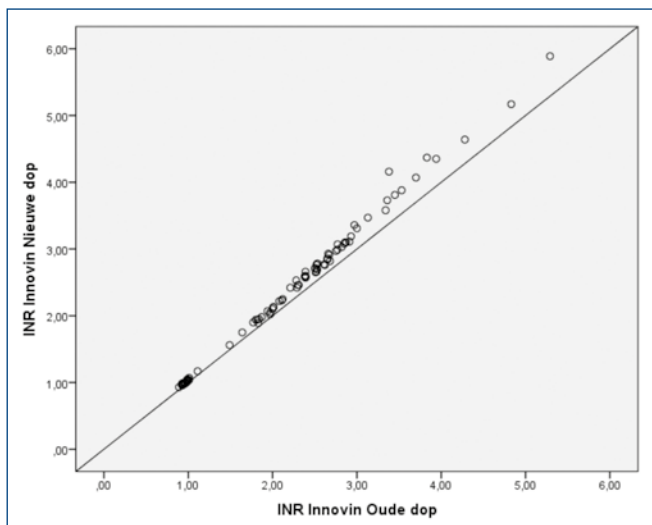
Resultaten

De gemiddelde waarden van PT en INR bepaald met de vier tromboplastine reagentia zijn in Tabel 1 weergegeven. Er was een significant verschil ($P < 0,001$) tussen de oude (conventionele) en nieuwe dop Vacutainer® buizen bij de bepalingen met Recombiplastin 2G, Innovin, en Neoplastin R, voor zowel de normale monsters als de patiëntenmonsters. Het INR-verschil werd groter bij toenemende gemiddelde INR (zie Figuren 1, 2, en 3). Bij sommige individuele patiënten was het verschil in INR tussen de buizen groter dan 10%. In tegenstelling hiermee was er geen significant

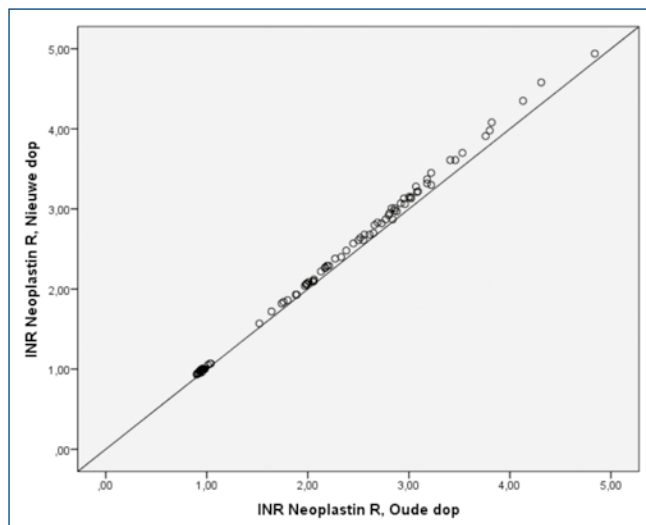
Tabel 1. Geometrisch gemiddelde stollingstijden van normalen en VKA patiënten geprikt met oude (conventionele) en nieuwe dop BD Vacutainer® buizen.

INR van patiënten werd berekend met oorspronkelijke ISI en MNPT. De significantie van de verschillen tussen oude en nieuwe dop wordt aangegeven door de waarde van P .

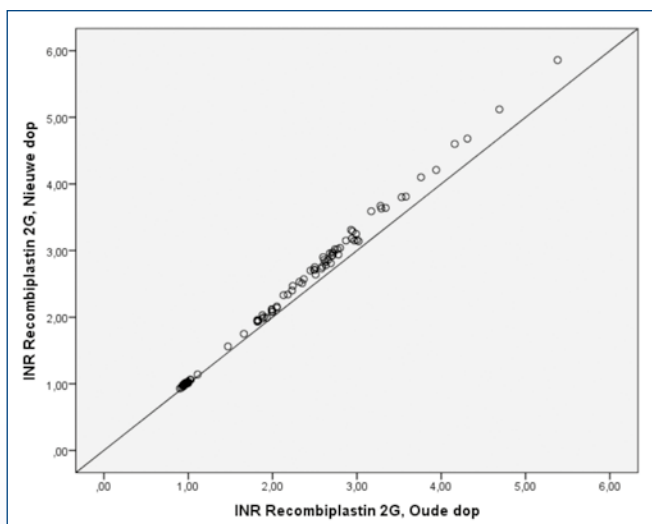
	Hepato Quick		Neoplastin R		Recombiplastin 2G		Innovin	
		P		P		P		P
Normalen, oude dop (n=22)	28,17 s		13,85 s		10,64 s		10,34 s	
Normalen, nieuwe dop (n=22)	28,19 s	0,67	14,40 s	<0,001	10,99 s	<0,001	10,77 s	<0,001
Patiënten, oude dop (n=65)	93,9 s		39,7 s		29,0 s		27,1 s	
Patiënten, nieuwe dop (n=65)	94,2 s	0,13	41,4 s	<0,001	31,3 s	<0,001	29,3 s	<0,001
INR, oude dop (n=65)	2,83		2,72		2,68		2,64	
INR, nieuwe dop (n=65)	2,84	0,18	2,84	<0,001	2,89	<0,001	2,87	<0,001
Gemiddelde INR verschil tussen nieuwe en oude dop	0,2 %		4,2 %		7,8 %		8,1 %	



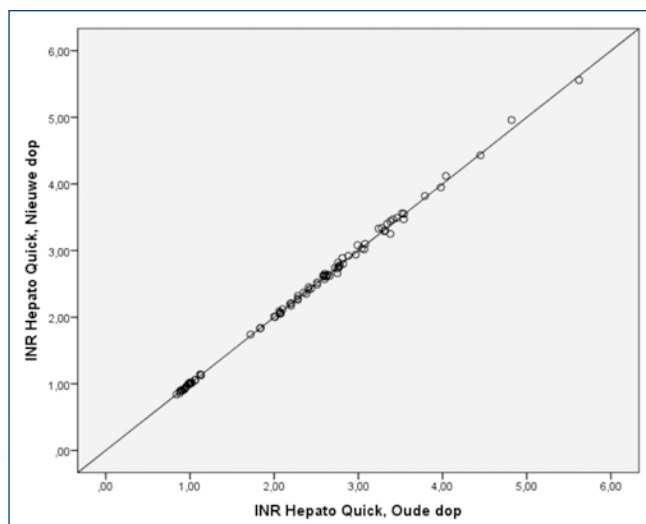
1. Scatterplot van INR bepaald met Innovin in Vacutainer® met nieuwe dop op de Y-as en Vacutainer® met oude (=conventionele) dop op de X-as. De getrokken lijn is de identiteitslijn ($Y=X$).



3. Scatterplot van INR bepaald met Neoplastin R in Vacutainer® met nieuwe dop op de Y-as en Vacutainer® met oude (=conventionele) dop op de X-as. De getrokken lijn is de identiteitslijn ($Y=X$).



2. Scatterplot van INR bepaald met Recombiplastin 2G in Vacutainer® met nieuwe dop op de Y-as en Vacutainer® met oude (=conventionele) dop op de X-as. De getrokken lijn is de identiteitslijn ($Y=X$).



4. Scatterplot van INR bepaald met Hepato Quick in Vacutainer® met nieuwe dop op de Y-as en Vacutainer® met oude (=conventionele) dop op de X-as. De getrokken lijn is de identiteitslijn ($Y=X$).

verschil ($P>0,1$) tussen de buizen indien de INR met Hepato Quick werd bepaald (zie Tabel 1 en Figuur 4). Tussen de vier tromboplastinereagentia waren de verschillen in gemiddelde INR groter in de oude dop Vacutainer® buizen dan in de nieuwe dop (zie Tabel 1).

Discussie

Bij gebruik van recombinant humane tromboplastine (Innovin, Recombiplastin 2G, en Neoplastin R) werden significante verschillen waargenomen tussen monsters afgenomen met de oude dop Vacutainer® en monsters met de nieuwe dop. Bij gebruik van een konijnenhersentromboplastine (Hepato Quick) werden daarentegen geen significante verschillen tussen de twee typen buizen waargenomen. Deze resultaten zijn in overeenstemming met die van eerder onderzoek waarbij het verschil tussen buizen met dezelfde citraatconcentratie werd toegeschreven aan een

verschillend niveau van verontreiniging van de bloedafnamebuizen met magnesiumionen.²⁻⁷ In een recente studie van BD Diagnostics – Preanalytical Systems werden Vacutainer® buizen met een magnesiumarme dop geëvalueerd tegen Vacutainer® buizen met een conventionele dop.⁸ In de BD studie werd Neoplastin C1 Plus gebruikt, een konijnenhersentromboplastine. Het gemiddelde INR verschil bepaald met Neoplastin C1 Plus bedroeg slechts 0,3%, hetgeen goed overeenkomt met het door ons gevonden verschil bij Hepato Quick. De BD studie gaf als conclusie dat beide buizen equivalent waren.⁸ In de BD studie werden evenwel geen recombinant humane tromboplastines gebruikt.

De verschillen in gemiddelde INR tussen de vier tromboplastinereagentia waren groter bij de conventionele dop dan de gemiddelde INR-verschillen bij de nieuwe dop

(Tabel 1). De voor berekening van de INR gebruikte ISI en MNPT waren gebaseerd op eerdere kalibraties met Sarstedt Monovette® buizen waarvan bekend is dat de verontreiniging met magnesiumionen lager is ([Mg] ca. 0,08 mmol/L) dan die in de Vacutainer® met conventionele dop ([Mg] ca. 1,4 mmol/L). De ISI van Innovin bepaald met Monovette® buizen is ca. 6% lager dan die bepaald is met Vacutainer® met conventionele dop.⁶ In theorie is het mogelijk om de INR bepaald uit Vacutainer® met de conventionele dop te corrigeren door de MNPT en ISI aan te passen, maar in de praktijk is dit lastig wanneer een lab buizen met de conventionele dop en buizen met de nieuwe dop naast elkaar in gebruik heeft. Harmonisatie van bepaling van de INR met bloedafnamebuizen van verschillende fabrikanten is gebaat bij de praktische afwezigheid van magnesiumionen in de buizen gebruikt voor zowel de kalibratie als voor de routine in alle klinische laboratoria. Dr. P. van't Sant heeft de magnesiumconcentratie in de citraatoplossing in BD Vacutainer® met de nieuwe dop bepaald door middel van atomaire absorptie spectrometrie en vond [Mg] ca. 0,02 mmol/L. Deze concentratie is zeer laag en voldoet in ieder geval aan de door de Sectie Stolling van de SKML gestelde aanbeveling.¹ Hoewel de

gemiddelde verschillen in INR tussen de conventionele buizen kleiner dan 10% waren (zie Tabel 1), heeft het gebruik van de buizen met nieuwe dop de voorkeur. Tot op heden worden alleen de plastic BD Vacutainer® citraatbuizen geleverd met de nieuwe dop. De glazen BD Vacutainer® buizen (artikel nummer 367714) zijn nog steeds uitgerust met de conventionele dop, maar op basis van een brief van BD Diagnostics d.d. 17 september 2012 mogen wij verwachten dat ook de glazen buizen binnenkort met een nieuwe dop zullen worden geleverd. Vooralsnog adviseren wij laboratoria die recombinant humane tromboplastines gebruiken voor INR bepaling, het gebruik van BD Vacutainer® Citraatbuizen met conventionele dop naast buizen met nieuwe dop te staken.

Dankwoord

Wij danken Dr. P. van't Sant (Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch) voor het uitvoeren van magnesiumbepalingen met atomaire absorptie spectrometrie en de firma BD Diagnostics voor het beschikbaar stellen van referentie nummer 8. Wij danken de vrijwilligers en patiënten voor hun deelname aan de studie.

Referenties

1. Sectie Stolling van de SKML. Preanalytische voorschriften voor stollingsbepalingen. Voorschoten, juni 2012.
2. Van den Besselaar AMHP, van Dam W, Sturk A, et al. Prothrombin time ratio is reduced by magnesium contamination in evacuated blood collection tubes. *Thromb Haemost* 2001;85:647-650.
3. Van den Besselaar AMHP. Magnesium and Manganese ions accelerate tissue factor-induced coagulation independently of factor IX. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:19-23.
4. Van den Besselaar AMHP, Witteveen E, Meeuwisse-Braun J, et al. The influence of exogenous magnesium chloride on the apparent INR determined with human, rabbit, and bovine thromboplastin reagents. *Thromb Haemost* 2003;89:43-7.
5. Van den Besselaar AMHP, Rutten WP, Witteveen E. Effect of magnesium contamination in evacuated blood collection tubes on the prothrombin time test and ISI calibration using recombinant human thromboplastin and different types of coagulometer. *Thromb Res* 2005;115:239-44.
6. Van den Besselaar AMHP, Hoekstra MMCL, Witteveen E, et al. Influence of blood collection systems on the prothrombin time and international sensitivity index determined with human and rabbit thromboplastin reagents. *Am J Clin Pathol* 2007;127:724-9.
7. Van den Besselaar AMHP, van Zanten AP, Brantjes HM, et al. Comparative study of blood collection tubes and thromboplastin reagents for correction of INR discrepancies: a proposal for maximum allowable magnesium contamination in sodium citrate anticoagulant solutions. *Am J Clin Pathol* 2012;138:248-54.
8. BD Diagnostics-Preanalytical Systems. Evaluation of BD Vacutainer® 2.7mL (0.109M) Sodium Citrate Tubes with an Alternate Stopper Formulation for PT, APTT, Anti-Xa and INR. VS8911-White Paper, 2012.
9. WHO Expert Committee on Biological Standardisation. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1999;889:64-93.



De subsidieronde 2013 van de Trombose Stichting Nederland (TSN)

Een van de doelstellingen van de TSN is het bevorderen van (medisch) wetenschappelijk onderzoek op het gebied van trombose en hemostase door ieder jaar subsidies te verlenen aan onderzoekers in dit onderzoeksgebied. Aangezien de TSN geen overheidssubsidie ontvangt, is zij wat betreft de financiële middelen die ingezet kunnen worden voor de ondersteuning van wetenschappelijk onderzoek, afhankelijk van donateurs en van giften van particulieren en particuliere instellingen.

De aan het begin van 2013 georganiseerde subsidieronde is, vergeleken met eerdere jaren van opzet, gewijzigd. De TSN heeft een systeem van vooraanmeldingen ingevoerd, waarin de aanvragers in eerste instantie werden gevraagd om op maximaal twee pagina's hun subsidieverzoek te beschrijven. Deze vooraanmeldingen (24) werden door de voltallige Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van de TSN cijfermatig beoordeeld in een range van 1 (unsatisfactory) tot en met 5 (excellent). Op basis van deze beoordeling hebben de voorzitter van de WAR en de liaison officer van het dagelijks bestuur van de TSN tien vooraanmeldingen geselecteerd. De indieners van de geselecteerde vooraanmeldingen werden daarna gevraagd een uitgebreide aanvraag te schrijven. Deze aanvraag werd beoordeeld door twee externe referenten die na een hoor- en wederhoorprocedure een definitief cijfer aan de aanvragen toegekend hebben. Vervolgens is de aanvraag, voorzien van het oordeel van de externe referenten en een eventuele

reactie van de aanvrager, voorgelegd aan de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van de TSN. De WAR heeft tijdens haar vergadering in mei 2013 in Utrecht de subsidieaanvragen en de beoordeling van de externe referenten uitvoerig besproken en heeft vervolgens een prioriteitsadvies voor subsidiëring voorgelegd aan het bestuur van de TSN.

55

Op basis van het advies van de WAR en de beschikbare financiële middelen heeft het bestuur van de TSN besloten dit jaar twee onderzoeksprojecten te subsidiëren te weten:

1. "Safety of excluding recurrent deep vein thrombosis of the leg with magnetic resonance direct thrombus imaging - The Theia Study" ingediend door Dr. M.V. Huisman, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden. De aanvraag betreft financiering van een arts-onderzoeker plus materiële kosten voor de duur van vier jaar. Toegekend werd een bedrag van € 150.850.
2. "Functional three-dimensional architecture of the coronary thrombus in relation to phenotype: *in vivo* and *in vitro* thrombus fate" ingediend door Dr. M.P.M. de Maat, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam. De aanvraag betreft de financiering (€ 128.200) van een arts-onderzoeker plus materiële kosten voor de duur van twee jaar.

Safety of excluding recurrent deep vein thrombosis of the leg with magnetic resonance direct thrombus imaging - The Theia Study

Diep veneuze trombose (DVT) heeft een incidentie van 1-2 per 1000 per jaar wat neerkomt op ongeveer 20.000



nieuwe patiënten per jaar in Nederland. Binnen twee jaar na de eerste diagnose wordt ongeveer 20-30% van de patiënten met eerste DVT verdacht van een recidief DVT. Het is uitermate belangrijk dat een recidief DVT adequaat gediagnosticeerd wordt omdat patiënten met een vastgesteld recidief DVT blijvend met antistollingsmiddelen behandeld dienen te worden terwijl onbehandelde patiënten met een recidief trombose een hoog risico hebben op een longembolie of invaliderend post-trombotisch syndroom. De diagnose van een eerste DVT wordt gesteld op basis van de Wells beslisregel in combinatie met een D-dimeer bepaling, eventueel aangevuld met compressie-echografie, waarmee de aanwezigheid van een trombus direct kan worden aangetoond. Echter bij verdenking op een ipsilateraal recidief DVT is compressie-echografie niet altijd de aangewezen diagnostische methode omdat deze bij ongeveer 30% van de patiënten een jaar na de eerste presentatie nog steeds afwijkend is. Het is duidelijk dat er behoefte is aan een diagnostische test waarmee de diagnose ipsilateraal recidief DVT met meer zekerheid kan worden gesteld.

De Leidse onderzoekers hebben in een pilot studie laten zien dat met behulp van Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging (MRDTI) een onderscheid kan worden gemaakt tussen de restanten van een oude trombus en een nieuw gevormde recidief trombus. Op basis van deze waarnemingen stellen zij voor dat MRDTI als enige en uitsluitende diagnostische test kan worden gebruikt voor het vaststellen van een ipsilateraal recidief DVT en dat MRDTI onder die omstandigheden superieur is aan compressie-echografie.

In het door de TSN gefinancierde onderzoeksproject stellen Dr. Huisman en medewerkers voor de bruikbaarheid van MRDTI als enige diagnostische test bij de behandeling van patiënten verdacht op ipsilateraal recidief-DVT verder te onderzoeken. Daartoe zullen zij een zogenaamd multicenter cohort studie bij patiënten met de verdenking ipsilateraal recidief DVT MRDTI als enige diagnostische test uitvoeren. In geval van een negatieve test worden de patiënten niet behandeld en zullen zij zes maanden worden gevolgd om het optreden van een recidief trombose (DVT of longembolie) en eventuele mortaliteit te evalueren. Bij een positief test resultaat worden de patiënten behandeld met antistollingsmiddelen volgens de internationale richtlijnen¹⁾. Tegelijk met MRDTI zal bij alle patiënten ook compressie-echogram gemaakt worden. De gouden standaard voor de aangetoonde afwezigheid van een ipsilateraal recidief DVT in de studie is een normaal MRDTI en het ontbreken van verdere complicaties in de daaropvolgende zes maanden.

Daarnaast zullen de onderzoekers een kosteneffectiviteitsanalyse uitvoeren op basis van een wiskundig model waarin gegevens verkregen in de studie (VTE risico en aantal behandelde patiënten) en literatuurgegevens (bloedingsrisico) verwerkt worden en zullen zij evalueren bij hoeveel patiënten recidief DVT uitgesloten kan worden met behulp van MRDTI in vergelijking met compressie-echografie.

Functional three-dimensional architecture of the coronary thrombus in relation to phenotype: *in vivo* and *in vitro* thrombus fate

Arteriële trombose is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met hart- en vaatziekten. Het ontstaan van arteriële trombose is het gevolg van een disbalans tussen de vorming van de trombus en het oplossen van de trombus (trombolysen). De onderzoekers van de Erasmus Universiteit stellen dat de architectuur van de trombus in belangrijke mate bepalend is voor het ontstaan van de trombus en zijn verdere ontwikkeling (lysis, groei, inbouw in de vaatwand en embolisatie). De belangrijkste componenten in de arteriële trombus zijn het fibrinenetwerk, een DNA netwerk en cellen (bloedplaatjes, rode- en witte bloedcellen en endotheelcellen). De wijze waarop deze verschillende componenten in de trombus gelokaliseerd zijn en de wisselwerking die zij met elkaar aangaan bepalen in hoge mate de eigenschappen van de trombus. Kortgeleden is gerapporteerd²⁾ dat trombi DNA netwerken (z.g. DNA traps) bevatten waaraan componenten gebonden zijn die enerzijds trombose bevorderen en anderzijds verantwoordelijk zijn voor de beschadiging van de vaatwand. Daarnaast is duidelijk dat trombi heterogeen zijn en zowel aan de buitenkant als aan de binnenkant gebieden bevatten die verrijkt zijn met cellen of met fibrine. Op dit moment is er nog weinig bekend over de verdeling van de verschillende componenten aan de binnen- en buitenkant van de trombus en in welke mate deze bepalend is voor het oplossen of de verdere groei van de trombus, het herstel van de beschadigde vaatwand en het risico op een recidief trombose.

Dr. de Maat en collega's stellen voor het verband te onderzoeken tussen *in vivo* beeldvorming van de trombus, de driedimensionale architectuur van de trombus en de betekenis hiervan voor de behandeling en prognose van de individuele patiënt.

De infrastructuur binnen de Erasmus Universiteit biedt de onderzoekers de mogelijkheid trombi van patiënten te verzamelen en na verwijdering van de coronaire trombus (aspiratie) de vaatwand en restanten van de trombus *in vivo* te karakteriseren met behulp van optische coherentiometografie (OCT). Het trombusmateriaal wat verkregen wordt zal *in vitro* zowel histologisch als biochemisch worden gekarakteriseerd.

Met dit onderzoek hopen de onderzoekers antwoord te krijgen op de volgende vragen:

- in hoeverre zijn eventuele verschillen in de trombusarchitectuur geassocieerd met het circulerende bloed (e.g. trombosemarkers), leeftijd, geslacht, medicatie en met duur en ernst van het acute myocardinfarct.
- Wat is het verband tussen de samenstelling van de buitenkant van de trombus en de restanten van de trombus die achterblijven na aspiratie (karakterisering met behulp van Optical Coherence Tomography (OCT)).
- Heeft de architectuur van de trombus voorspellende waarde voor de korte termijn gevolgen voor de patiënt

dat wil zeggen herstel van de doorbloeding, mortaliteit en een verhoogd risico op een vroeg recidief- of stent-trombose.

- Is de aanwezigheid van zogenaamde DNA traps geassocieerd met de binding van bacteriën of brokstukken van bacteriën en met de reactie van het aangeboren immuunsysteem.

De onderzoekers verwachten dat de uitkomsten van het door de TSN gesubsidieerde onderzoek zal leiden tot een verbetering van de therapie en prognose van patiënten met een acute coronair trombose.

Referenties

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S.
2. Engelman B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):34-45.

Financiële ondersteuning proefschriften door de FNT



57

Inleiding

Sinds 2008 kent de FNT een regeling waarbij aan promovendi een (beperkte) financiële bijdrage voor het maken van het proefschrift wordt verstrekt. Het doel van deze regeling is om relevante proefschriften in het kader van na- en bijscholing ter beschikking te kunnen stellen aan medici en paramedici van de bij de FNT aangesloten trombosediensten.

Werkwijze

Het criterium bij de beoordeling is of het onderzoek, dat in het proefschrift wordt beschreven, betrekking heeft op diagnostiek, preventie of behandeling van arteriële of veneuze trombose of embolie en als zodanig interessant en relevant is voor de trombosediensten.

Aanvragen voor financiële ondersteuning van een proefschrift komen binnen bij het bureau van de FNT. Door het

bureau wordt eerst gekeken of er nog ruimte is binnen het jaarlijks beschikbare budget. Dit budget bedraagt € 4000, hetgeen betekent dat jaarlijks vijf tot acht aanvragen kunnen worden gehonoreerd. Wanneer er geen financiële ruimte is wordt de aanvraag om die reden niet gehonoreerd en wordt de aanvrager hiervan op de hoogte gesteld. Dit is de afgelopen jaren niet gebeurd. Indien het beschikbare budget nog niet volledig is toegekend stuurt het FNT-bureau het verzoek ter beoordeling naar het bestuur voor beoordeling. Recent is besloten dat twee daartoe benoemde bestuursleden deze beoordeling namens het bestuur zullen doen.

Op basis van de beoordeling door de twee bestuursleden wordt de aanvrager geïnformeerd. Indien het oordeel positief is dan schaft de FNT 65 proefschriften aan tegen kostprijs en verstrekt een extra bijdrage van € 150,-.

Als tegenprestatie wordt aan de aanvrager verzocht om de FNT als subsidieverstrekker te vermelden in het proefschrift. Na ontvangst van de proefschriften worden deze door het bureau verzonden naar de trombosediensten.

Resultaten 2009 - 2013:

In de jaren 2009-2012 werden de volgende aantallen proefschriften financieel ondersteund:

Jaartal	Aantal toekenningen	Aantal aanvragen
2009	7	8
2010	8	17
2011	7	17
2012	6	10

In 2013 zijn tot en met september vijf (van de in totaal 14 ingediende) aanvragen voor financiële ondersteuning van proefschriften gehonoreerd. Dit betreft de volgende onderwerpen:

- Adjustments in the diagnostic work-up, treatment and prognosis of pulmonary embolism. J. (Josien) van Es, afd. Vasculaire Geneeskunde, AMC.
- Sex-specific aspects of venous thrombosis. R.E.J. (Rachel) Roach, afd. Klinische Epidemiologie, LUMC.
- Personalized treatment with coumarin derivatives. T.I. (Talitha) Verhoef, afd. Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie, Universiteit Utrecht.
- A more granular view on Pulmonary Embolism. I.C.M. (Inge) Mos, afd. Trombose en hemostase, LUMC.
- Cancer and venous thrombosis: prediction, diagnosis and management. A. (Ankie) Kleinjan, afd. Vasculaire Geneeskunde, AMC.

58

Daarmee heeft de FNT in de vijf jaar dat de regeling van kracht is al 33 maal een financiële bijdrage toegekend aan de totstandkoming van een proefschrift. In totaal werd 66 maal een aanvraag ingediend, wat betekent dat gemiddeld 50% van de aanvragen wordt gehonoreerd.

Voordat de regeling bestond werden ad hoc financiële bijdragen toegekend. Traceerbaar is dat in de jaren 2007 en 2008 in totaal acht proefschriften financieel werden ondersteund, maar het is niet meer te achterhalen hoeveel aanvragen toen zijn ingediend.

De aanvragen zijn afkomstig vanuit veel verschillende instellingen: universitaire medische centra, algemene ziekenhuizen en trombosediensten.

Zo lang de regeling bestaat konden de toekenningen binnen de beschikbare financiële ruimte worden afgehandeld, nooit werd om reden van te weinig budget een aanvraag afgewezen. Wel werd het budget altijd vrijwel volledig benut.

De kennis die in deze onderzoeken is opgedaan is door de distributie van de proefschriften verspreid onder de trombosediensten.

Conclusies

Gelet op het aantal aanvragen en de spreiding van de aanvragen over de verschillende instellingen kan worden gesteld dat de regeling in een behoefte voorziet. Dat 50% van de aanvragen wordt afgewezen toont aan dat er kritisch wordt gekeken of het onderzoek voldoet aan het binnen de regeling gestelde criterium. Met de verspreiding van de proefschriften draagt de FNT bij aan de na- en bijscholing van medici en paramedici van de trombosediensten. Het FNT bestuur is dan ook van plan de regeling zoals deze nu geldt voor de komende jaren te handhaven.

Nieuwe wetenschappelijk eindredacteur: Willem Lijfering



In de vorige editie van Tromnibus heeft u een verslag van het afscheids-symposium van Karly Hamulyák gelezen. Zijn rol als wetenschappelijk eindredacteur van Tromnibus is met ingang van deze editie overgenomen door dr. Willem Lijfering, arts-onderzoeker aan het Leids Universitair Medisch Centrum.

Willem, geboren en getogen in Leeuwarden, voltooide zijn studie geneeskunde in 2004 in Leiden. Na tijdelijk als arts in Queensland, Australië, te hebben gewerkt, begon hij in 2005 in Groningen bij prof. J. van der Meer aan een promotie-onderzoek dat zich richtte op de klinische relevantie van het al dan niet uitvoeren van trombofilieonderzoek bij patiënten met trombose. In 2008 is hij gepromoveerd op dit onderwerp. Sinds begin 2011 is Willem Lijfering epidemioloog en op dit moment werkt hij als postdoc/ epidemioloog bij de afdeling klinische epidemiologie van het LUMC in de groep van prof. F.R. Rosendaal.

Een van zijn nevenfuncties is research coördinator in het Rijnland Ziekenhuis te Leiderdorp. In de afgelopen jaren heeft hij een indrukwekkende lijst publicaties verzameld en een aantal subsidies verworven ter ondersteuning van het wetenschappelijk onderzoek. Redenen genoeg voor de redactie van Tromnibus om hem te benaderen met de vraag of hij Karly Hamulyák zou willen opvolgen als wetenschappelijk eindredacteur.

We leggen Willem enkele vragen voor.

Heb je in het verleden al iets gedaan met Tromnibus? Wat is je eerste indruk van het blad?

In het verleden heb ik voornamelijk kopij geleverd aan Tromnibus. Zo mocht ik begin 2009 een samenvatting van mijn proefschrift in Tromnibus plaatsen en is in het aprilnummer van dit jaar een samenvatting verschenen over nierfunctie, stollingsstoornissen en het ontstaan van trombose; een samenvatting van een artikel wat zeer recent verschenen is in het tijdschrift 'Circulation'.

De indruk die ik van het blad heb, is dat het tracht om een op voor iedere lezer duidelijke manier relevant wetenschappelijk onderzoek te brengen. Relevant is uiteraard al dat onderzoek dat in de kern de doelgroep van de Trombosedienst raakt: patiënten met een verhoogde kans op

trombose, waarvoor zij (al dan niet tijdelijk) vitamine K-antagonisten gebruiken, en waarvoor zij gecontroleerd worden bij de Trombosedienst.

In welke richting zou Tromnibus zich de komende jaren volgens jou moeten ontwikkelen?

Met de bijna 30-jarige ervaring van Karly Hamulyák als wetenschappelijk eindredacteur van Tromnibus, denk ik dat de ontwikkeling van Tromnibus sterk verankerd is en moet blijven tot datgene waarmee de trombosedienstmedewerker in contact kan komen.

Eenzijds blijft Tromnibus rapporteren over nieuwe methoden van behandeling en preventie van trombo-embolieën. Anderzijds dient er een flinke hoeveelheid dagelijkse praktijk gepubliceerd te worden zoals het terugkoppelen van onderwijsmomenten binnen de FNT (o.a. de recente applicatiecursussen in Noordwijkerhout en de jaarlijkse FNT-nascholingsdag), de stand van zaken betreffende de DOACs, en terugkoppelen van vorderingen binnen de doelstellingen van de FNT zoals bijvoorbeeld het zich willen ontwikkelen en profileren tot trombose expertisecentrum.

Op welke gebieden denk je een bijdrage te kunnen leveren aan Tromnibus?

Evenals Karly ben ik erg betrokken bij de huidige stand van zaken van alles wat met trombose en hemostase te maken heeft. Ik denk dat Tromnibus een uitgelezen mogelijkheid biedt om die interesse op een voor ieder behapbare manier eens in de paar maanden samen te vatten en daaraan wil ik bijdragen. Dat neemt niet weg dat ik van veel niet op de hoogte ben omdat er nu eenmaal ontzettend veel binnen dit vakgebied gebeurt.

Gelukkig bestaat de redactie van Tromnibus uit specialisten die uiteenlopende expertise hebben binnen de trombose en hemostase. Op die manier kan gewaarborgd worden dat biochemie, kliniek, farmacologie, epidemiologie en bestuurskundige kanten van de FNT hun plaats houden binnen Tromnibus.

*Wij wensen u
fijne feestdagen
en een
fantastisch 2014!*

