

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

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

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

Literatuur

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

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

De diagnostische waarde van de D-dimeerbepaling

F.J.L.M. HAAS¹, E.M. van WIJK² en G.A.E. PONJEE³

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

Klinisch Chemisch Laboratorium, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein¹, Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium, Elisabeth Ziekenhuis en TweeSteden ziekenhuis, Tilburg² en Klinisch Chemisch Laboratorium, MC Haaglanden, Den Haag³

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

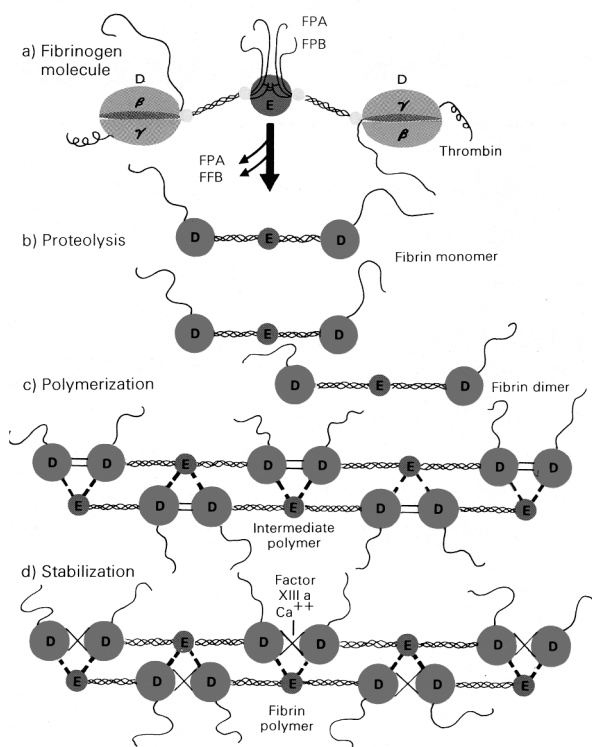
Summary

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

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

Keywords: deep venous thrombosis; pulmonay embolism; thrombophilia

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

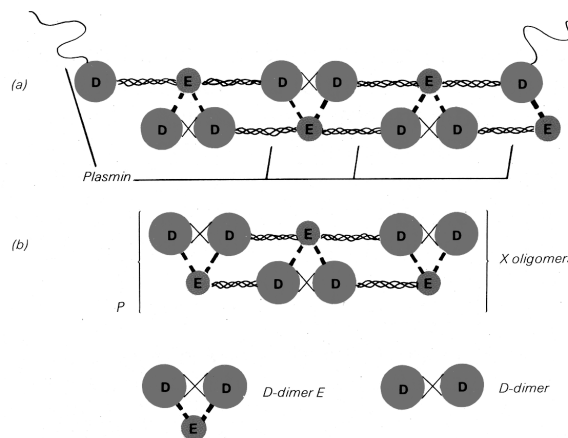


Figuur 1. De vorming van fibrine uit fibrinogeen.

Diepe veneuze trombose wordt veroorzaakt door de intravasculaire vorming van een bloedstolsel, meestal in het diepe veneuze systeem van kuit of bovenbeen. Door de werking van trombine wordt fibrinogeen omgezet in fibrinemonomeren, die na polymerisatie en stabilisatie fibrine vormen (figuur 1). Bij de fibrinolytische afbraak van het fibrinestolsel, ontstaan onder invloed van plasmine de zogenaamde fibrineafbraakproducten (FDP's), waaronder het D-dimeermolecuul (figuur 2). D-dimeer is een specifiek afbraakproduct van fibrine. De aanwezigheid van D-dimeren in het plasma is dus direct gerelateerd aan een actieve stolling en fibrinolyse in het lichaam. In dit artikel zal in het bijzonder de negatief-voorspellende waarde van de D-dimeerbepaling in het kader van het uitsluiten van veneuze trombose worden toegelicht.

D-dimeertesten

De huidige commercieel beschikbare testen voor de D-dimeerbepaling zijn allemaal immunoassays (zie tabel 1). De conventionele ELISA m.b.v. een microtiterplaat is te arbeidsintensief en tijdsrovend, dus ongeschikt voor de directe patiëntenzorg. Een geautomatiseerde enzymgebonden immunoassay m.b.v. fluorimetrische detectie is ontwikkeld voor de Vidas analyzer ('rapid-ELISA') met een analysetijd van circa 35 minuten. Daarnaast zijn er de membraangebonden bepalingen die eenvoudig en snel zijn uit te voeren en visueel kunnen worden beoordeeld. Er is geen dure apparatuur voor nodig en daardoor wordt dit type test veel gebruikt als point-of-carebepaling. Deze bepalingen zijn kwalitatief, semi-kwantitatief of kwantitatief, indien een optisch meetstelsel wordt gebruikt en uitvoerbaar met serum, plasma of volbloed. In de volbloed-agglutinatietesten klonteren de erythrocyten samen



Figuur 2. Verschillende laag- en hoogmoleculaire brokstukken bij de afbraak van fibrine.

m.b.v. bivalente antilichamen in aanwezigheid van D-dimeerantigenen. De meest gebruikte methode is de geautomatiseerde lateximmunoassay in citraatplasma met een bepalingstijd van circa 10 à 15 minuten, zoals de D-Dimer Plus, Dimertest, LIA-test en Tina Quant D-dimeerbepalingen. De Tina Quant-bepaling is zowel met citraat- als lithiumheparineplasma uitvoerbaar (1). Omdat de Vidas-bepaling als eerste geautomatiseerde bepaling verkrijgbaar was, zijn daar in de negentiger jaren de meeste studies mee gepubliceerd. Geleidelijk kwamen ook de geautomatiseerde lateximmunoassays op de markt waarmee klinische studies werden uitgevoerd. De resultaten van de diverse vergelijkingsstudies kunnen, mede afhankelijk van de bestudeerde patiëntenpopulaties en de prevalentie van de DVT of LE, in uitkomsten verschillen (2-6). In verschillende meta-analyses worden de Vidas en lateximmunoassays met elkaar vergeleken, waarbij de kanttekening moet worden gemaakt dat de tweede groep een heterogene groep is, waardoor eenduidige conclusies per specifieke bepaling soms niet zijn te trekken. De heterogeniteit wordt o.a. bepaald door de karakteristieken van de gebruikte antilichamen. Sommige zijn alleen gevoelig voor het door plasmine gevormde afbraakproduct D-dimeer, andere vertonen een kruisreactie met de laag- en hoogmoleculaire brokstukken (zie figuur 2) en/of met de producten van andere proteolytische enzymen. Daarnaast is ook de wijze van kalibreren, gebaseerd op de hoeveelheid D-dimeer (D-dimer Units) of de hoeveelheid fibrinogeen ('fibrinogeen equivalent units' FEU) in het uitgangsmateriaal, en de gebruikte eenheden, ng/ml (= µg/l) of ng/l, van belang. Omdat er voor de D-dimeerbepaling geen erkende referentiemethode bestaat en er ook geen kalibrator voorhanden is, is een internationale standaardisatie niet mogelijk. Binnen de ECAT Foundation wordt gezocht naar een mogelijkheid van harmonisatie via omrekenfactoren of een kalibratieplasma. Dit laatste kan bestaan uit gepoold plasma met een verhoogde D-dimeerconcentratie, dat afkomstig is van patiënten met verschillende ziektebeelden, waarbij D-dimeer verhoogd is. Uit het internationale ECAT Foundation kwaliteitsprogramma blijkt dat zowel de juistheid als precisie van de D-dimeerbepalingen sterk moet verbeteren om resultaten onderling te kunnen vergelijken.

Tabel 1. D-dimeerbepalingen

Type bepaling	Bijzonderheden	Sensitiviteit	Specificiteit	Voorbeeld
ELISA	'Gouden standaard' bewerkelijk microtiterplaat	Hoog	Laag	Asserachrom Ddi TintEliza D-dimer
Snelle ELISA ELFA	Kwantitatief resultaat < 1 uur	Hoog	Laag	Vidas D-dimer
Immunofiltratie Membraan ELISA	Kwalitatief resultaat < 10 min inter-observer variabiliteit	Matig-Hoog	Laag-Matig	Instant IA Nycocard Simplify
Immunifiltratie Membraan ELISA	Kwantitatief resultaat < 10 min	Matig-Hoog	Laag-Matig	Cardiac Reader Nycocard
Volbloedagglutinatie	Kwalitatief of semi- kwantitatief resultaat < 5 min inter-observer variabiliteit	Matig	Matig	SimplyRED
Eerstegeneratie- latexagglutinatie	Kwalitatief of semi- kwantitatief Inter-observer Variabiliteit	Matig	Matig	Minutex D-dimer
Tweedegeneratie- latexagglutinatie	Kwantitatief meeste bepalingen geven resultaat 10 – 2- min	Hoog	Matig	Advanced D-dimer Auto D-dimer D-dimer Plus HemosIL D-dimer HS INNOVANCE D-dimer STALia test, MDA Miniquant, Tina Quant

Voor een klinische validatie van de D-dimeerbepalingen is het belangrijk te weten wat als gouden standaard voor de diagnose van diepe veneuze trombose wordt gebruikt. Meestal is dat de beeldvormende techniek. In sommige van de gebruikte onderzoeksstrategieën krijgen de patiënten met D-dimeer-positieve bepalingen resultaten een ander vervolgonderzoek met beeldvormende technieken dan patiënten met negatieve bepalingenresultaten. Hierdoor kunnen bepalingenresultaten als fout-negatief of fout-positief worden geclassificeerd, met als consequentie een onjuiste beoordeling van de sensitiviteit en specificiteit van de D-dimeerbepaling. Soms wordt door de producent afgeweken van de gebruikelijke grenswaarde en wordt een lagere waarde gekozen om zo een hogere sensitiviteit (en dus lagere specificiteit) te verkrijgen. Zo kan bij het gebruik van de LIA-bepaling bij een waarde < 400 µg/l een CT-angiografie achterwege blijven en heeft een waarde < 1000 µg/l een hoge negatief-voorspellende waarde (7). Daarnaast zijn er een aantal D-dimeerbepalingen die een andere cut-offwaarde dan 500 µg/l hebben, bijvoorbeeld D-Dimer Plus, AutoDimer en Dimertest. Het is van belang dat niet alleen naar de sensitiviteit van de bepaling, maar ook naar de specificiteit wordt gekeken. De specificiteit van de bepaling daalt bij klinische patiënten (8), bij ouderen (9), bij patiënten met kanker (10) en tijdens zwangerschap (11), of per resp. post partum (12). Ook al is de sensitiviteit hoog, bij een afname van de specificiteit zal het aantal fout-positieve

resultaten toenemen, wat bij een lage prevalentie van de DVT of LE in de geselecteerde patiëntenpopulatie tot ongewenste logistieke en financiële consequenties kan leiden.

De rol van de D-dimeerbepaling bij de diagnostiek van diepe veneuze trombose (DVT)

De D-dimeerbepaling is een sensitieve maar weinig specifieke test voor DVT (13). Het is aangetoond dat de sensitiviteit van de D-dimeerbepaling bij verdenking DVT meestal > 90% is bij een specificiteit van < 50%. De in Nederland frequent gebruikte Vidas- en Tinaquant-bepalingen hebben beide een hogere sensitiviteit, 96% (14, 15) (tabel 1). De variatie van de sensitiviteit van zowel de ELISA als de snelle ELISA-bepaling is lager dan die van de kwantitatieve latexagglutinatiebepaling bij patiënten met verdenking op DVT.

Op grond van de lage specificiteit is een positieve D-dimeeruitslag niet bruikbaar voor de bevestiging van de diagnose DVT. De rol van de D-dimeerbepaling is daardoor beperkt tot het uitsluiten van de diagnose (figuur 3). Een combinatie van meta-analyses, waaronder die van 97 prospectieve studies (16-18), waarbij de D-dimeertest gebruikt werd voor het uitsluiten van DVT, toont een verschil in sensitiviteit, afhankelijk van de plaats van de DVT. De D-dimeertest heeft een hogere sensitiviteit bij proximale DVT dan bij distale DVT. Dit geldt voor alle typen D-dimeerbepalingen. De D-dimeerbepaling dient uitsluitend in combinatie

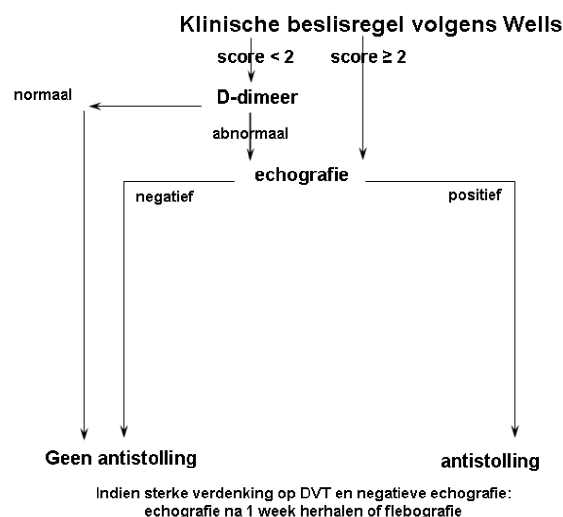
met een klinische beslisregel of andere diagnostiek ter uitsluiting van DVT te worden gebruikt (tabel 2). De klinische beslisregel volgens Wells is het beste gevalideerd in prospectieve management studies. De klinische voorafkans is onderverdeeld in respectievelijk een laag risico (score ≤ 0), een intermediair risico (score 1-2) en een hoog risico (score ≥ 3) (19). Het is aangetoond dat de combinatie van een lage klinische voorafkans en een normale D-dimeeruitslag bij patiënten met verdenking DVT deze diagnose veilig uitsluit, met een negatief voorspellende waarde 99% (20-22). Ook bij een intermediaire vooraf kans en een negatieve hoog-sensitieve D-dimeeruitslag is het veilig om DVT uit te sluiten. Alle patiënten met een hoge voorafkans en een verdenking op DVT moeten additionele testen zoals echografie ondergaan, aangezien de negatief-voorspellende waarde van een normale D-dimeeruitslag in deze groep patiënten te laag is om DVT uit te sluiten. Met deze strategie kan bij 20-25% van de patiënten met verdenking DVT deze diagnose worden uitgesloten. Conform de nieuwe CBO-richtlijn dient de D-dimeerbepaling alleen te worden verricht bij een onwaarschijnlijke vooraf kans (Wells-score < 2 , figuur 3) (23).

De rol van de D-dimeerbepaling bij de diagnostiek van longembolie

De diagnostiek naar de aanwezigheid van longembolie (LE) was tot voor kort invasief (perfusie-ventilatie-scan) en weinig specifiek, maar met het gebruik van de MDCT (multidetector-CT-scan) (24, 25) is dit zeker niet meer het geval. Om logistieke en financiële redenen is deze methode toch niet de eerste optie voor diagnostisch onderzoek. Daarom is er in de afgelopen jaren veel onderzoek verricht naar de waarde van klinische beslisregels en D-dimeerbepalingen bij de diagnose LE (tabel 3). Evenals bij de diagnostiek voor DVT is de D-dimeerbepaling bij de diagnose longembolie een bepaling met een hoge sensitiviteit en een lage specificiteit (13). Ook hierbij is er een sterke variatie in sensitiviteit en specificiteit, afhankelijk van de gebruikte test (tabel 1) (18). Zowel de ELISA-bepaling als de snelle ELISA-bepaling hebben een sensitiviteit van ca. 95%, maar een matige specificiteit (39 – 68%).

Tabel 2. Klinische beslisregel volgens Wells bij diepe veneuze trombose

Score	
	Maligniteit aanwezig
1	Immobilisatie been (parese, paralyse, gipsspalk)
1	Bedrust >3 dagen, grote operatie <4 weken
1	Zwelling gehele been
1	Verschil in kuitomvang ≥ 3 cm
1	Pitting oedeem van het symptomatische been
1	Uitgezette oppervlakkige venen
1	Pijn in beloop van diepe venen
-2	Alternatieve diagnose
≥ 3	Hoog risico
1-2	Intermediair risico
≤ 0	Laag risico
≥ 2	Waarschijnlijk
< 2	Onwaarschijnlijk



Figuur 3. Algoritme bij verdenking diepe veneuze trombose op basis van klinische beslisregel volgens Wells.

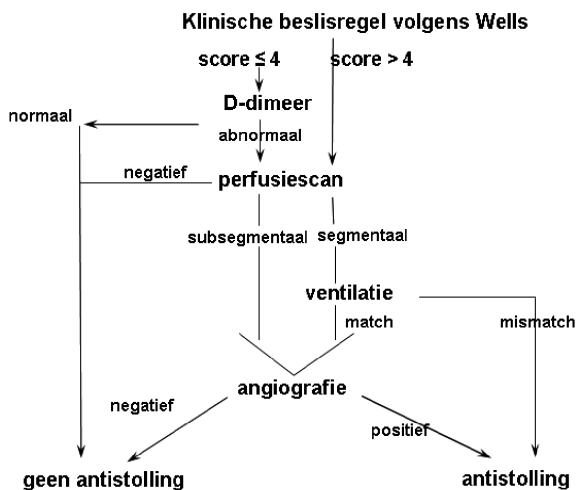
De kwantitatieve turbidimetrische latexbepalingen hebben een vergelijkbare sensitiviteit en specificiteit (resp. 93% en 51%) (18).

Gezien de hoge sensitiviteit is de D-dimeerbepaling met name bruikbaar bij het uitsluiten van LE, maar de lage specificiteit van een verhoogde D-dimeerconcentratie is niet richtinggevend voor de aanwezigheid ervan. De D-dimeerbepaling moet gezien de te lage sensitiviteit niet als enige diagnosticum worden gebruikt om een LE uit te sluiten.

De combinatie van een lage klinische voorafkans en een normale D-dimeeruitslag bij klinische en poliklinische patiënten met verdenking LE sluit deze diagnose wel veilig uit (18, 26). Ook bij de diagnostiek LE geldt dat de beslisregel volgens Wells het beste gevalideerd is in prospectieve studies. De regel bestaat uit een scoresysteem van 7 items (tabel 3). Bij een laag risico is de score ≤ 2 , een intermediair risico geeft een score van 2-6, bij een score > 6 is er sprake van een hoog risico. Een klinische beslisregel volgens Wells ≤ 4 in combinatie met een kwantitatieve D-dimeerbepaling is een goede strategie om longembolie uit te sluiten (figuur 4 en 5). Conform de nieuwe CBO-richtlijn dient de D-dimeerbepaling bij verden-

Tabel 3. Klinische beslisregel volgens Wells bij longembolie

Score	
3	Klinisch tekenen van trombosebeen (minimaal zwelling en pijn bij palpatie)
3	Longembolie waarschijnlijker dan alternatieve diagnose
1,5	Hartfrequentie groter dan 100 slagen/ minuut
1,5	Immobilisatie of operatie in vier voorafgaande weken
1,5	DVT of longembolie in voorgeschiedenis
1	Haemoptoë
1	Maligniteit (tot zes maanden na laatste behandeling, of tijdens palliatie)
≥ 6	Hoog risico
2-6	Intermediair risico
≤ 2	Laag risico
> 4	Waarschijnlijk
≤ 4	Onwaarschijnlijk



Figuur 4. Algoritme bij verdenking longembolie op basis van klinische beslisregel volgens Wells, gebruikmakend van perfusie-ventilatiescan.

king longembolie alleen verricht te worden bij een onwaarschijnlijke voorafkans (Wells-score ≤ 4). Bij een waarde > 4 moet altijd aanvullend beeldvormend onderzoek plaatsvinden en heeft de D-dimeerbepaling geen toegevoegde waarde.

D-dimeerbepaling tijdens antistollingstherapie

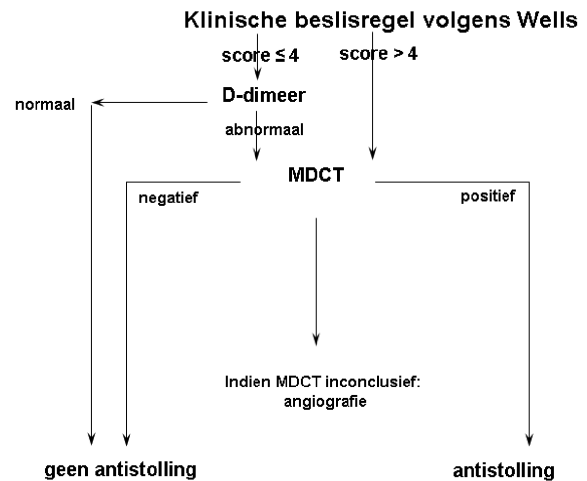
Bij verdenking op DVT wordt nogal eens voordat de diagnose duidelijk is heparine toegediend. De D-dimeerconcentratie daalt na behandeling met heparine of laagmoleculairgewichtheparine (27). Behandeling met heparine gedurende tenminste 24 uur leidt tot een daling van de D-dimeerconcentratie met gemiddeld 25%, waardoor de sensitiviteit van de D-dimeer daalt van 95,6% naar 89,4% (28). Het is onduidelijk of een enkele gift heparine direct de D-dimeerconcentratie beïnvloedt. In veel managementstudies is het gebruik van heparine < 24 uur overigens toegestaan. Ook het gebruik van orale vitamine-K-antagonisten kan de D-dimeerconcentratie verlagen (29). Het is niet duidelijk of met het aanhouden van de standaard referentiewaarde de D-dimeerbepaling tijdens antistollingstherapie voldoende betrouwbaar is. Veel managementstudies excluseren patiënten met chronische antistollingstherapie.

Risico's op recidief veneuze trombo-embolie na het staken van orale antistolling

Het ontstaan van veneuze trombo-embolie (VTE) kan vaak worden verklaard door de aanwezigheid van tijdelijke of permanente risicofactoren. Mede afhankelijk van de risicofactoren zal de orale antistolling volgens een geldend protocol als onderdeel van de behandeling worden voorgeschreven. Er ontstaat een probleem in de keuze van behandeling als er geen verklaring kan worden gevonden: idiopathische VTE.

Het risico op een fatale recidief-LE na een eerdere LE is twee tot drie keer groter dan na een DVT en de kans op een recidief-LE na doorgemaakte LE is circa 60%, terwijl dit slechts 20% is na een eerdere DVT.

Uit de verscheidene studies die het risico op een recidieftrombose na een eerste idiopathische VTE bestu-



Figuur 5. Algoritme bij verdenking longembolie op basis van klinische beslisregel volgens Wells, gebruikmakend van MDCT (multidetector-CT-scan).

deerden kunnen drie verschillende risicogroepen worden gedefinieerd (30):

1. eerste episode van idiopathische van VTE
2. eerste episode van VTE met:
 - a. protrombotisch genotype (antitrombine-, proteïne-C-, proteïne-S-deficiëntie)
 - b. protrombotische genmutatie (factor V Leiden, protrombine-20210A-mutatie)
 - c. hoge waarden antifosfolipideantilichamen, homocysteïne, factor VIII)
3. eerste episode van VTE met een prognostische merker met een verhoogd risico op recidief:
 - a. verhoogde waarden D-dimeer
 - b. persisterende trombose

De risico's op een recidief na staken van orale antistolling is groter bij de idiopathische in vergelijking met de secundaire VTE (31, 32).

Voor de relatieve risico's (RR) van recidief in geval van factor V Leiden of de protrombine-20210A-mutatie zijn verschillende waarden uit meta-analyses te geven en daarmee samenhangend de noodzaak voor het al dan niet screenen (33, 34). De betekenis van de waarden van de D-dimeer na het staken van de antistolling is duidelijk geworden uit de studie van Palerati (35). Een maand na het staken van de cumarinetherapie wordt de D-dimeer gemeten: is de D-dimeer normaal, dan alleen maar vervolgen; is de D-dimeer abnormaal, dan een randomisatie in wel of niet herstarten van de orale antistolling. In de groep met normale D-dimeer is er sprake van 6,2% recidief, in de groep met verhoogde D-dimeer zonder antistolling is dit 15% en in de groep met antistolling slechts 2,9%.

Conclusie

De sensitiviteit van de huidige D-dimeerbepalingen is te laag om DVT of LE uit te sluiten, maar in combinatie met de Wells-score 'onwaarschijnlijk' is dit een veilige strategie. De D-dimeerbepaling heeft geen toegevoegde waarde bij een Wells-score 'waarschijnlijk'. In dat geval dient de uitsluiting respectievelijk bevestiging met behulp van beeldvormende techniek plaats te vinden.

De D-dimeerbepaling heeft een mogelijke toekomstige rol in de risico inschatting van een recidief VTE na het staken van de orale antistolling.

Referenties

1. Schutgens RE, Haas FJ, Ruven HJ, Spannagl M, Horn K, Biesma DH. No influence of heparin plasma and other (pre) analytic variables on D-dimer determinations. *Clin Chem* 2002; 48: 1611-1613.
2. Gardiner C, Pennaneac'h C, Walford C, Machin SJ, Mackie IJ. An evaluation of rapid D-dimer assays for the exclusion of deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005; 128(6): 842-848.
3. Gosselin RC, Owings JT, Kehoe J, Anderson JT, Dwyre DM, Jacoby RC, et al. Comparison of six D-dimer methods in patients suspected of deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(6): 545-550.
4. Schutgens RE, Haas FJ, Gerritsen WB, van der Horst FA, Nieuwenhuis HK, Biesma DH. The usefulness of five D-dimer assays in the exclusion of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1(5): 976-981.
5. Graaf F van der, Borne H van den, Kolk M van der, Wild PJ de, Janssen GW, Uum SH van. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing--comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb Haemost* 2000; 83(2): 191-198.
6. Waser G, Kathriner S, Wuillemin WA. Performance of the automated and rapid STA Liatest D-dimer on the STA-R analyzer. *Thromb Res* 2005; 116(2): 165-170.
7. Abcarian PW, Sweet JD, Watabe JT, Yoon HC. Role of a quantitative D-dimer assay in determining the need for CT angiography of acute pulmonary embolism. *Am J Roentgenol* 2004; 182(6): 1377-1381.
8. Schreengost JE, LeGallo RD, Boyd JC, Moons KG, Gonias SL, Rose CE, Jr., et al. Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Clin Chem* 2003; 49(9): 1483-1490.
9. Schutgens RE, Haas FJ, Biesma DH. Reduced efficacy of clinical probability score and D-dimer assay in elderly subjects suspected of having deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005; 129(5): 653-657.
10. Schutgens RE, Beckers MM, Haas FJ, Biesma DH. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica* 2005; 90(2): 214-219.
11. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 2005; 51(5): 825-829.
12. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, Reber G, Antonelli E, Morales M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost* 2005; 3(2): 268-271.
13. Haas FJLM, Kamphuisen PW. The Role of D-Dimer in the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Imaging Decisions MRI* 2007; 11(3): 23-28.
14. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345(8961): 1326-1330.
15. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350(9094): 1795-1798.
16. Goodacre S, Sampson FC, Sutton AJ, Mason S, Morris F. Variation in the diagnostic performance of D-dimer for suspected deep vein thrombosis. *QJM* 2005; 98(7): 513-527.
17. Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS, Philbrick JT. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem* 200; 50(7): 1136-1147.
18. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140(8): 589-602.
19. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006; 295(2): 199-207.
20. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ* 2004; 329(7470): 821.
21. Schutgens RE, Ackermark P, Haas FJ, Nieuwenhuis HK, Peltenburg HG, Pijlman AH, et al. Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation* 2003; 107(4): 593-597.
22. Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2005; 3(11): 2465-2470.
23. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349(13): 1227-1235.
24. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129(12): 997-1005.
25. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent 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; 83(3): 416-420.
26. Belle A van, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295(2): 172-179.
27. Stricker H, Marchetti O, Haerberli A, Mombelli G. Hemostatic activation under anticoagulant treatment: a comparison of unfractionated heparin vs. nadroparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82(4): 1227-1231.
28. Couturaud F, Kearon C, Bates SM, Ginsberg JS. Decrease in sensitivity of D-dimer for acute venous thromboembolism after starting anticoagulant therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13(3): 241-246.
29. Ombandza-Moussa E, Samama MM, Horellou MH, Elalamy I, Conard J. Potential use of D-dimer measurement in patients treated with oral anticoagulant for a venous thromboembolic episode. *Int Angiol* 2003; 22(4): 364-369.
30. Agnelli G, Becattini C. Treatment of DVT: how long is enough and how do you predict recurrence. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25(1): 37-44.
31. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007; 147(11): 766-774.
32. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, 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 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92(2): 199-205.
33. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166(7): 729-736.
34. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 2007; 92(8): 1107-1114.

35. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355(17): 1780-1789.

Summary

Haas FJLM, Wijk EM van, Ponjee GAE, *The diagnostic value of the D-dimer test. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 232-238.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2007; 33: 238-243

Therapiemonitoring van antistollingsbehandeling

Y.M.C. HENSKENS¹, A.K. STROOBANTS², E.J. van den DOOL², K. HAMULYAK¹ en T. van den BESSELAAR³

Antistollingsmiddelen zoals de heparines en vitamine-K-antagonisten (VKA) worden veel gebruikt ter preventie en behandeling van trombo-embolische aandoeningen. Voor sommige therapieën is strikte monitoring door het laboratorium vereist. Zo wordt het effect van VKA vastgesteld met behulp van de INR en wordt heparinetherapie gevolgd met de APTT. Bij gebruik van andere middelen dient slechts bij enkele indicaties gemonitord te worden. Zo kan het effect van laagmoleculairgewichtheparine, heparinoïde en pentasaccharide gemonitord worden met een anti-Xa-bepaling, terwijl de nieuwe generatie antistollingsmiddelen, de directe trombineremmers, niet door middel van laboratorium analyse gemonitord worden.

Trefwoorden: terapiemonitoring; INR; pentasaccharide; heparinoïde

Antistollingsmiddelen zoals de heparines en vitamine-K-antagonisten (VKA) worden veel gebruikt ter preventie en behandeling van trombo-embolische aandoeningen. Tabel 1 geeft een overzicht van de in Nederland geregistreerde medicatie. Behandeling met VKA en standaardheparine ('unfractionated heparin', UFH) vergt regelmatige gestandaardiseerde labcontroles. Bij gebruik van laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) is dit slechts in beperkte gevallen noodzakelijk en ook dan is uiteraard gestandaardiseerde analyse noodzakelijk.

Hematologisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht¹; Laboratorium voor Algemene Klinische Chemie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam² en Afdeling Trombose en Hemostase/RELAC, LUMC, Leiden³

Correspondentie: dr. Y. Henskens, Hematologisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis Maastricht
E-mail: yvonne.henskens@mumc.nl

The D-Dimer test plays a role in the diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. In this paper, the several types of D-dimer tests that are available on the market, are discussed. Based on the available literature it is concluded that the D-dimer test can only be used to exclude deep venous thrombosis and pulmonary embolism, only in combination with a Wells score with a result 'unlikely'. Whenever the result of the Wells score is 'likely', further diagnostic test have to be performed. Furthermore the possible role of the D-dimer test in estimating the risk of recurrent VTE after stopping oral anticoagulant therapy will be discussed.

De laatste jaren is veel energie gestoken in de ontwikkeling van nieuwe oraal te geven direct werkzame remmers van trombine en factor Xa. Het is de verwachting dat deze nieuwe generaties remmers uiteindelijk het gebruik van VKA grotendeels gaan vervangen. Ontwikkelingen in deze behandeling hebben directe gevolgen voor de klinisch-chemische laboratoria en trombose-diensten omdat ze terapiemonitoring wellicht overbodig maken. Voor alle gevallen van monitoring van antistollingstherapie is (internationale) standaardisatie noodzakelijk maar in de praktijk niet altijd aanwezig. Dit overzicht gaat nader in op de huidige medicatie ter

Tabel 1. Overzicht van geregistreerde anticoagulantia in Nederland

Merknaam	Generiek
<i>Vitamine-K-antagonisten VKA</i>	
Sintrom Mitis [®]	Acenocoumarol
Marcoumar [®]	Fenprocoumon
<i>Standaardheparine (ongefractioneerd) UFH</i>	
Leo [®]	Heparine
<i>Laagmoleculairgewichtheparine (gefractioneerd) LMWH</i>	
Fragmin [®]	Dalteparine
Fraxiparine [®]	Nadroparine
Fraxodi [®]	Nadroparine
Clexane [®]	Enoxaparine
Innohep [®]	Tinzaparine
<i>Heparinoïde</i>	
Orgaran [®]	Danaparoïde
<i>Pentasaccharide</i>	
Arixtra [®]	Fondaparinux
<i>Directe trombine- en Xa-remmers</i>	
Refludan [®]	Lepirudine
Angiox [®]	Bivalirudine
Arganova [®]	Argatroban