

De duur van een anticoagulerende behandeling bepalen met D-dimeren

Klinische vraag

Kan men aan de hand van het D-dimeergehalte beslissen om al dan niet een anticoagulerende behandeling verder te zetten in het kader van veneuze trombo-embolie (VTE)?

Duiding

M. De Jonghe

Bespreking van

Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-Dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9.

Achtergrond

Vitamine K-antagonisten zijn zeer effectief ter preventie van idiopatische veneuze trombo-embolische ziekte¹. Daarentegen staat het onvoldoende vast wat de optimale behandelingsstermijn is. De recidiefkans is het grootst 6 tot 12 maanden na een initiële episode en wordt daarna kleiner²; een mogelijke verlenging van de behandeling moet dus afgewogen worden tegenover het risico van majeure hemorragieën.

Bestudeerde populatie

- 624 patiënten tussen 18 en 85 jaar oud; 55,3% meer dan 65 jaar oud; 47,9% vrouwen met een eerste episode van idiopatische symptomatische VTE; VTE= diepe veneuze trombose (DVT), longembolie of beide
- DVT diagnostisch bevestigd door compressie-echografie of venografie; longembolie door een klinisch algoritme, ventilatie-perfusiescan of CT thorax, echo-doppler en D-dimeren
- vitamine K-antagonisten (warfarine of acenocoumarol) gedurende minstens 3 maanden (INR 2,5 (2,0-3,0))
- exclusie: ernstige leverziekte, ernstige nierinsufficiëntie, andere indicatie of contra-indicatie voor anticoagulantia, geringe levensverwachting.

Onderzoekopzet

- internationale, multicenter, prospectieve, observationele studie met **centrale registratie**
- stopzetting van alle anticoagulantia gedurende 30 (20-40) dagen na veneuze evaluatie voor posttrombotische verwikkelingen
- meten van D-dimeren: snelle, niet-ELISA, kwalitatieve techniek (Clearview Simplify D-dimer assay, Inverness Medical Professional Diagnostics)³ en opsporen van een eventuele trombofilie
- controlegroep: staken van anticoagulantia indien het D-dimeergehalte normaal is (n=385)
- randomisatie van patiënten met een abnormaal D-dimeergehalte in twee groepen: stoppen met elk anticoagulans (n=120) of herstarten van behandeling met vitamine K-antagonisten (INR 2-3) (n=103) gedurende gemiddeld 1,4 jaar
- follow-up iedere drie tot zes maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief VTE of ernstige hemorragie
- analyse volgens intention to treat.

Resultaten

- recidief VTE (resultaten gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, behandelingsduur met anticoagulantia)
 - significant hoger voor de patiënten met een abnormaal D-dimeergehalte waarbij geen enkele behandeling herstart werd versus de patiënten die opnieuw een anticoagulans kregen (RR 4,26; 95% BI 1,23 tot 14,6; p=0,02) en versus de patiënten met een normaal D-dimeergehalte (RR 2,27; 95% BI 1,15 tot 4,46; p=0,02)
 - geen significant verschil tussen de groep met normaal D-dimeergehalte en de groep met abnormaal D-dimeergehalte + herstarten van vitamine K-antagonisten (RR 2,46; 95% BI 0,71-8,46; p=0,15)
- majeure hemorragische gebeurtenissen: één van de patiënten die opnieuw een anticoagulans namen
- 25 patiënten veranderden van behandeling tijdens het verloop van de studie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat patiënten die een episode van idiopatische veneuze trombo-embolie hebben doorgemaakt en waarvan het D-dimeergehalte één maand na het stoppen van de behandeling met vitamine K-antagonisten abnormaal is, een significant verhoogd recidief risico hebben. Het verhoogde risico van recidief VTE wordt kleiner wanneer een behandeling met anticoagulantia hervat wordt. De optimale behandelingsduur in geval van een normaal D-dimeergehalte staat niet vast.

Financiering: Italian Federation of Anticoagulation Clinics en Department of Angiology and Blood Coagulation van het Universitair Ziekenhuis van Bologna (Italië).

Belangenvermenging: zes auteurs melden honoraria te hebben ontvangen van het laboratorium dat de meetinstrumenten heeft geleverd; andera belangenconflicten zijn niet vermeld.

Bedankt Mieke !



Enkel de zeer aandachtige lezer zal merken dat Mieke van Driel in de colofon niet meer als hoofdredacteur van de Nederlandstalige editie vermeld staat. Zij nam inderdaad afscheid van Minerva. Gedurende ongeveer negen jaar was ze een sterktemaker binnen de redactie. Met heel veel inzet las ze tekst na tekst zorgvuldig na en heel wat auteurs ondervonden aan de lijve dat 'goed' voor Mieke nooit 'voldoende' was. Het moest af zijn, correct, wetenschappelijk goed geargumenteerde, degelijk onderbouwd en geschreven in een heldere en toegankelijke taal. Tijdens deze negen jaar namen haar kennis en inzichten in verband met EBM alleen maar toe, resulterende in talrijke besprekingen, publicaties van originele studies en theoretische bijlagen over EBM. De woordenlijst die generaties lang studenten hielp om het EBM-jargon onder de knie te krijgen, is grotendeels haar werk. In de zomer van 2007 kon ze haar doctoraatsthesis verdedigen. Binnen de redactie hoopten we weer ten volle op haar inzet te kunnen beroep doen. Helaas kreeg Mieke het buitengewoon aantrekkelijke aanbod van een professoraat aan een Australische universiteit. Zij zal daar verantwoordelijk zijn voor de opleiding van huisartsen en het opzetten van een onderzoeksafdeling. Mieke is nooit honkvast geweest. Na omzwervingen in Tibet, Cambodja, Rwanda en Vlaanderen, zijn we bijna zeker dat Australië niet haar laatste verblijf zal zijn. We wensen haar 'down unther' heel veel succes en een goed leven samen met Stefan, Sofie en Emma.

Methodologische beschouwingen

Hoewel deze studie enkel werd uitgevoerd in het ziekenhuis, is zij extrapolieerbaar naar de huisartspraktijk. De klinische vraag is relevant en is een aanvulling op een studie die we eerder bespraken in Minerva⁴. De studie is goed opgezet: goed gedefinieerde inclusie- en exclusiecriteria, correct beschreven studiepopulatie, correct gedefinieerde primaire uitkomstmaten, correcte voorstelling van de resultaten en correct geïnformeerde patiënten op het moment van inclusie. Enkele tekortkomingen moeten weliswaar onderlijnd worden. De gekozen laboratoriumtest in deze studie is een kwalitatieve, dus geen kwantitatieve test. De auteurs motiveren hun keuze met het feit dat daardoor de classificatie van normale versus abnormale D-dimeren in alle deelnemende centra gemakkelijker verloopt. Deze keuze laat echter niet toe te vergelijken met studies die een kwantitatieve meting uitvoeren en laat de vraag vanaf welke drempel de anticoagulerende behandeling begonnen moet worden, onbeantwoord. Wij vonden van deze test geen validiteitsonderzoek. De studie is open, maar er gebeurt een centrale registratie die afhankelijk is van het aantal gebeurtenissen dat werkelijk gesignaleerd wordt. De auteurs zeggen niets over andere geneesmiddelen of over mobiliteit van de patiënten.

Bespreking van de resultaten

De D-dimeren worden pas gemeten één maand na het stoppen van de vitamine K-antagonisten. Tijdens het verloop van deze periode ontwikkelden vijf patiënten een recidief VTE. Deze studie is dus niet opgezet om een onmiddellijk recidiefrisico van VTE te evalueren. De D-dimeren worden slechts eenmaal gemeten. Een verandering in D-dimeergehalte werd niet onderzocht tijdens de follow-up van de patiënten. We kunnen dus niet achterhalen of patiënten die een recidief VTE doormaken wel of geen stijging van D-dimeren hebben. Deze vaststelling zou het mogelijk kunnen gemaakt hebben een behandeling te starten en de trombo-embolische gebeurtenissen te voorkomen. Dit argument moet dus verder onderzocht worden. Tot slot mist deze studie **power** om op een definitieve manier het relatieve risico van hemorragie als gevolg van het verder zetten van een anticoagulerende behandeling te bepalen. De auteurs melden deze tekortkomingen ook zelf.

In perspectief

Snow et al. vermelden in hun praktijkrichtlijn dat, alhoewel de optimale duur van een anticoagulerende behandeling in

het geval van een eerste episode van idiopathische VTE niet vaststaat, het voordelig zou zijn de behandeling verder te zetten. De studieduur van de geïncludeerde studies varieerde van twaalf maanden tot vier jaar. De auteurs beschikken evenwel niet over de noodzakelijke gegevens om dit met zekerheid te kunnen bevestigen. Ze bevelen de huisartsen toch aan om samen met de patiënt de voordelen en risico's te bespreken en op die manier zijn/haar voorkeur te kennen⁵. Wanneer we het hebben over het afkappunt van D-dimeren (evenmin onderzocht in deze studie), hadden de auteurs zelf reeds aangetoond dat een D-dimeergehalte lager dan 500 ng/nl, gemeten drie maanden na het stoppen van een anticoagulerende behandeling, een zeer goede negatief voorspellende waarde had voor trombotisch recidief (95,6%)⁶. Eischenger et al. hadden eveneens aangetoond dat patiënten ouder dan 18 jaar met een eerste episode van spontaan VTE en een D-dimeergehalte van minder dan 250 ng/nl één maand na het stoppen van een minstens drie maanden durende anticoagulerende behandeling, een kleine kans hadden op trombotisch recidief⁴.

Voor de praktijk

Deze studie gaat over ideopathische trombo-embolische gebeurtenissen, gedefinieerd als een episode VTE, niet geassocieerd met zwangerschap, recente beenfractuur (minder dan drie maanden), bedimmobilisatie van minstens drie dagen, totale anesthesie van minstens 30 minuten, kanker, antifosfolipidensyndroom of antitrombinedeficiëntie. De anticoagulerende behandeling kan zonder belangrijk risico gestopt worden bij patiënten ouder dan 18 jaar met een eerste episode van idiopathische VTE, minstens drie maanden behandeld met vitamine K-antagonisten en met een normaal D-dimeergehalte één maand na het stoppen van de behandeling. De resultaten van deze studie bevestigen de hoge negatief voorspellende waarde van een D-dimeertest met betrekking tot het recidiefrisico. Patiënten met een abnormaal verhoogd D-dimeergehalte één maand na het stoppen van vitamine K-antagonisten, hebben een verlaagd recidiefrisico wanneer de anticoagulerende behandeling hervat wordt. De optimale duur van het verderzetten van een behandeling wordt weliswaar niet bepaald door deze studie. Het risico van majeure hemorragieën onder vitamine K-antagonisten blijft evenwel beperkt in deze studie, maar vraagt om bevestiging in de klinische praktijk.

Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat patiënten met een idiopathische trombo-embolische veneuze ziekte-episode en met een abnormaal D-dimeergehalte één maand na het stoppen van een anticoagulerende orale behandeling van minstens drie maanden, een significant verhoogd risico van recidief hebben. Dat verhoogde risico daalt door de behandeling met anticoagulantia te hervatten. De optimale behandelingsduur in geval van normale D-dimeren wordt evenwel niet bepaald door deze studie.

1. Agnelli C, Prandoni P, Santamaria MC, et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
2. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
3. Inverness Medical. A rapid test to aid the safe rule out of venous thromboembolism. http://www.clearview.com/d-dimer_thrombosis.aspx

4. De Jonghe M, Roland M. Inschatten van recidiefkansen voor veneuze trombo-embolie met D-dimeren. *Minerva* 2005;4(3):41-2.
5. Snow V, Qaseem A, Barry P, et al. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Fam Med* 2007;5:74-80.
6. Palareti C, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:7-12.