



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Diagnosis of venous thrombosis and the post-thrombotic syndrome

Tick, L.W.

Citation

Tick, L. W. (2008, September 24). *Diagnosis of venous thrombosis and the post-thrombotic syndrome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13115>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13115>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Veneuze trombose is een aandoening waarbij er een stolsel ontstaat in een bloedvat. Dit betreft meestal de diepgelegen vaten in het been of bekken (diep veneuze trombose). Wanneer er een deel van dit stolsel loslaat, kan dit via de bloedstroom meegevoerd worden, waarna het stolsel blijft steken in de bloedvaten van de long. Dit wordt een longembolie genoemd. Patiënten met een diep veneuze trombose lopen het risico op een chronische complicatie: het posttrombotisch syndroom. Een onbehandelde longembolie kan fatale gevolgen hebben, en het tijdig herkennen van de aandoening en het starten van behandeling met bloedverdunners is dan ook van groot belang. Bij een groot deel van de patiënten met een klinische verdenking op veneuze trombose is de ziekte niet aanwezig. Het is daarom belangrijk om de diagnose nauwkeurig uit te sluiten of te bevestigen bij patiënten met een klinische verdenking op veneuze trombose.

Diagnose Veneuze Trombose

De diagnose diep veneuze trombose wordt meestal door middel van echografisch onderzoek gesteld. Echter, dit onderzoek kan kleine stolsels in de kuit missen. Daarom wordt na een week een tweede echografie verricht om het kleine aantal patiënten, bij wie de kuitvene trombose verder is toegenomen, ook te detecteren. Het herhaald verrichten van een echografie van de beenvaten is een veilige, maar inefficiënte methode bij de diagnostiek van diep veneuze trombose.

Patiënten met diep veneuze trombose of longembolie kunnen zich met zeer uiteenlopende klachten presenteren en lange tijd werd gedacht dat deze klinische presentatie geen waarde had bij het stellen van de diagnose. In de jaren 90 heeft de introductie van een klinische beslisregel ervoor gezorgd dat artsen in staat zijn om patiënten met verdenking op veneuze trombose, in verschillende risicogroepen in te delen met een bijbehorend lage of hoge kans op de diagnose.

Verder is het meten van D-dimeer concentraties een belangrijk hulpmiddel in de diagnostiek van zowel diep veneuze trombose als longembolie. Een stolsel bestaat voornamelijk uit fibrine en D-dimeren zijn afbraakproducten van fibrine. Het testen van D-dimeer is dus een manier om de aanwezigheid van een stolsel in de bloedvaten te bepalen.

Het is dan ook belangrijk om een 'management strategie' toe te passen bij patiënten met verdenking op een veneuze trombose, die beeldvormend onderzoek combineert met een klinische beslisregel en D-dimeer test om het aantal noodzakelijke beeldvormende onderzoeken te verminderen.

Het eerste deel van dit proefschrift beschrijft twee nieuwe, veilige en efficiënte diagnostische strategieën bij patiënten met een klinische verdenking op diep veneuze trombose en longembolie.

In **hoofdstuk 2** bestuderen wij de waarde van de combinatie van echografie met een klinische beslisregel en D-dimeer bij de beoordeling van 811 patiënten met een verdenking op diep veneuze trombose. Met een klinische beslisregel werden patiënten ingedeeld in twee categorieën met een lage en een gemiddelde-tot-hoge waarschijnlijkheid op diep veneuze trombose. Diep veneuze trombose werd uitgesloten met één normale echografie bij patiënten met een lage waarschijnlijkheid en bij patiënten met een gemiddelde-tot-hoge waarschijnlijkheid in combinatie met een normale D-dimeer. Bij patiënten met een gemiddelde-tot-hoge waarschijnlijkheid en een afwijkende D-dimeer was een tweede normale echografie nodig om de diagnose uit te sluiten. De belangrijkste uitkomst van het onderzoek was de incidentie van veneuze trombose tijdens de drie eerstvolgende maanden. Bij 280 patiënten (35% van de onderzoeksgroep) was een lage waarschijnlijkheid voor diep veneuze trombose; 30 van deze 280 patiënten (11%) bleek toch trombose te hebben bij echografisch onderzoek. De overige 250 patiënten met een lage waarschijnlijkheid en een normale echografie werden niet behandeld en 5 patiënten (2%; 95% betrouwbaarheids interval [BI]: 1- 5%) ontwikkelden veneuze trombose tijdens de drie volgende maanden. Bij 531 patiënten (65% van de studie populatie) was een gemiddelde-tot-hoge waarschijnlijkheid op diep veneuze trombose en bij 300 van deze 531 patiënten (56% prevalentie) bleek bij echografie inderdaad een trombose aanwezig. Van de overige 231 patiënten met een normaal echografie onderzoek, hadden 148 patiënten een normale D-dimeer test en geen van deze patiënten ontwikkelde, zonder verdere behandeling, een diep veneuze trombose (0%; 95%BI: 0-3%). Bij patiënten met een afwijkende D-dimeer test werd de echografie na 1 week herhaald en bij geen van de 64 patiënten met een tweede normale echografie, ontstond een veneuze trombose (0%; 95% BI: 0-6%). De strategie resulteerde in een afname van 85% van de noodzaak tot herhaalde echografie (van 250 + 231 = 481 patiënten naar 83 patiënten). Dit onderzoek toont een praktisch en veilig algoritme om diep veneuze trombose uit te sluiten op basis van de combinatie van klinische beslisregel, echografie en D-dimeer.

Er zijn verschillende strategieën om de diagnose longembolie te stellen. Deze diagnostische algoritmes zijn vaak complex en moeilijk te implementeren in de kliniek.

In **hoofdstuk 3** is de veiligheid van een eenvoudig diagnostisch algoritme, bestaande uit een combinatie van klinische waarschijnlijkheid, D-dimeer test en computed tomografie (CT), onderzocht bij patiënten met een klinische verdenking op longembolie. Met een klinische beslisregel werden patiënten ingedeeld in twee categorieën waarbij longembolie onwaarschijnlijk of waarschijnlijk was. Een longembolie werd uitgesloten geacht wanneer de klinische beslisregel onwaarschijnlijk voor longembolie was en de D-dimeer test normaal. Alle overige patiënten ondergingen een CT scan. De belangrijkste uitkomst van dit onderzoek, de Christopher studie genaamd, was de incidentie van veneuze trombose tijdens de drie eerstvolgende maanden. Van de 3306 patiënten was het bij 2206 patiënten (67%) vanwege de klinische beslisregel onwaarschijnlijk dat zij een longembolie hadden. In 1057 patiënten (32%) met de combinatie onwaarschijnlijke longembolie en een normale D-dimeer test werd de diagnose uitgesloten geacht. De incidentie van veneuze trombose in deze groep was, gedurende drie maanden zonder behandeling, 0.5% (95%BI: 0.2-1.1%). Bij 674 van de 2249 patiënten die een CT ondergingen werd de diagnose longembolie gesteld (20% van de populatie). In 1505 patiënten toonde CT geen longembolie aan, bij 1.3% (95%BI: 0.7-2.0%) werd gedurende de drie daaropvolgende maanden alsnog een veneuze trombose vastgesteld. Het algoritme werd bij 98% van de patiënten gevolgd. Geconcludeerd kan worden dat deze strategie eenvoudig te gebruiken is en net zo veilig en effectief is als de complexere algoritmes.

In **hoofdstuk 4** wordt besproken of de efficiëntie van het algoritme om longembolie uit te sluiten verder kan worden verbeterd, zonder daarbij de veiligheid op het spel te zetten. Bij 29% van de populatie werd longembolie uitgesloten middels een klinische beslisregel ≤ 4 punten (longembolie onwaarschijnlijk) in combinatie met een normale D-dimeer test (< 500 ng/ml). Bij deze patiënten werd geen aanvullende beeldvormende diagnostiek verricht. De incidentie van veneuze trombose tijdens de drie daaropvolgende maanden was 0.9% (95%BI: 0.3-2.4%). Als veiligheidsgrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval wordt 2.7% aangehouden. Dit komt overeen met de bovenste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de incidentie van veneuze trombose na een normale pulmonalisangiogram. Door het afkappunt van de klinische beslisregel van 4 naar 5 punten te

verhogen, kon de diagnose longembolie bij 4% meer patiënten worden uitgesloten. Dit ging echter ten koste van de veiligheid met een toegenomen incidentie van veneuze trombose tot 1.5% (95%BI: 0.6-3.0%). Door het verhogen van het afkappunt van de D-dimeer test van 500 naar 600 ng/ml, was het mogelijk om bij een extra 3% van de populatie een longembolie uit te sluiten, maar wederom met een verhoogde kans op veneuze trombose, van 2.2% (95%BI: 1.1-4.0). Om patiënten niet bloot te stellen aan een hoger veiligheidsrisico dan bij een normale pulmonalisangiografie, dienen de afkappunten van zowel de klinische beslisregel als de D-dimeer test te worden gehandhaafd op de oorspronkelijke waarden, namelijk 4 punten en 500 ng/ml.

Deze onderzoeken hebben laten zien dat D-dimeer waarden onder de 500 ng/ml een hoge sensitiviteit hebben om longembolie uit te sluiten. De specificiteit is echter niet hoog genoeg om de diagnose nauwkeurig vast te stellen. Door het afkappunt van de D-dimeer test te verhogen is het mogelijk om de specificiteit van deze test te verbeteren. Dit is alleen bestudeerd in populaties met een lage kans op veneuze trombose. In **hoofdstuk 5** bestuderen we de klinische consequentie van hoge kwantitatieve D-dimeer waarden, in combinatie met klinische waarschijnlijkheid, bij patiënten met een klinische verdenking op longembolie. Patiënten met een hoge kans op veneuze trombose zoals patiënten die zijn opgenomen in een ziekenhuis, patiënten ouder dan 80 jaar en patiënten met een kwaadaardige aandoening of recente operatie, namen deel aan het onderzoek. Bij 21% van de patiënten werd een longembolie vastgesteld. De hoogte van de D-dimeer waarden hing sterk samen met het vóórkomen van longembolie. Patiënten met D-dimeer waarden boven de 4000 ng/ml hadden 4 maal vaker longembolie (61% in plaats van 15%) dan patiënten met D-dimeer waarden tussen 500 en 1000 ng/ml. Bij patiënten met een klinische beslisregel die onwaarschijnlijk was voor longembolie en D-dimeer waarden boven de 2000 ng/ml had 36% een longembolie. Dit is vergelijkbaar met het aantal longembolie in de klinische beslisregel waar longembolie waarschijnlijk is. Deze resultaten tonen aan dat sterk verhoogde D-dimeerwaarden de kans op longembolie aanzienlijk vergroten, zelfs bij patiënten met een hoge kans op veneuze trombose. Het is nog onduidelijk of bij patiënten met hoge D-dimeerwaarden intensieve diagnostiek moet worden verricht.

Posttrombotisch Syndroom

Het tweede deel van dit proefschrift behandelt de incidentie, risicofactoren en vroege voorspellers van het van het posttrombotisch syndroom (PTS).

PTS is een chronische complicatie die bij 20 tot 50% van de patiënten ontstaat na een diep veneuze trombose. De klinische verschijnselen variëren van mild oedeem tot chronische pijn en ulcera aan het aangedane been. Er is geen 'gouden standaard' test om de diagnose PTS te stellen en de diagnose is vooral gebaseerd op klinische kenmerken. In tegenstelling tot de vele risicofactoren die bekend zijn voor veneuze trombose zijn slechts weinig risicofactoren bekend voor PTS. De twee bekende risicofactoren voor PTS zijn recidiverende diep veneuze trombose aan hetzelfde been en een verhoogde body mass index. We hebben een groot vervolgonderzoek uitgevoerd om de verworven en genetische risicofactoren voor het ontstaan van PTS na een eerste diep veneuze trombose in kaart te brengen. In **hoofdstuk 6** tonen we de resultaten van 1668 patiënten uit de Multiple Environmental and Genetic Assessment (MEGA) studie. De cumulatieve incidentie van PTS was 25% na één jaar, met een cumulatieve incidentie van 7% voor ernstige PTS. De cumulatieve incidentie na één jaar was 31% voor vrouwen ten opzichte van 17% voor mannen. Vrouwen hadden een 1.5 keer verhoogde kans om PTS te ontwikkelen ten opzichte van mannen (relatief risico (RR) 1.5, 95%BI 1.3-1.8). Patiënten met overgewicht hadden een 1.5 keer verhoogde kans op PTS ten opzichte van met patiënten met een normaal gewicht (RR 1.5, 95%BI 1.2-1.9), met een cumulatieve incidentie na één jaar van 34% ten opzichte van 22%. Bij 28% van de patiënten waren spataderen aanwezig voor de diagnose diep veneuze trombose, en bij deze patiënten was de cumulatieve incidentie van PTS na één jaar 30%. Patiënten met spataderen hadden een 1.5 keer hogere kans op het ontwikkelen van PTS dan patiënten zonder spataderen (RR 1.5, 95%BI 1.2-1.8). Een trombose in de aderen van het bovenbeen en in de lies was geassocieerd met een 1.3 maal verhoogde kans op PTS ten opzichte van een trombose in de knieholte (RR 1.3, 95%BI 1.1-1.6). Trombose in de kuitvenen gaf dezelfde kans op PTS als trombose in de knieholte. Patiënten die ouder dan 60 jaar waren, hadden minder vaak PTS dan patiënten jonger dan 30 jaar (RR 0.6, 95%BI 0.4-0.9). Kanker, operatie, klein trauma, gips, zwangerschap of het gebruik van hormonen hadden geen invloed op de kans op PTS. De genetische risicofactoren zoals de factor V Leiden of de prothrombine 20210A mutatie hadden evenmin invloed. Deze studie toont aan dat PTS een veel voorkomende complicatie is na diep veneuze trombose, ondanks het uitgebreide gebruik van therapeutische elastische kousen.

De resultaten van dit onderzoek hebben er voor gezorgd dat nieuwe risicofactoren voor het ontstaan van PTS zijn ontdekt. De risicofactoren die een verhoogde kans op PTS geven zijn; vrouwelijk geslacht, overgewicht, spataderen en trombose in het bovenbeen of in de lies. Terwijl oudere leeftijd een verlaagde kans op PTS lijkt te geven.

De pathologie die ten grondslag ligt aan PTS is hypertensie van de aderen die wordt veroorzaakt door reflux van het bloed in de aderen bij een verminderde kuitspierpompfunctie en blijvende obstructie van de aderen. Deze hoge druk in de aderen leidt tot veranderingen in de microcirculatie van de huid en huidafwijkingen. Deze huidafwijkingen kunnen worden ingedeeld met de klinische score van de CEAP-classificatie. Hypertensie van de aderen zal aanwezig zijn voordat de klinische symptomen verschijnen. Met duplex-onderzoek is het mogelijk om de grootte van de trombus te meten, blijvende obstructie en reflux van de kleppen in de aderen, terwijl met rekstrookplethysmografie-onderzoek de weerstand in de aderen en de kuitspierpompfunctie gemeten kan worden. Deze niet-invasieve onderzoeken van de aderen kunnen behulpzaam zijn in het voorspellen van de ontwikkeling van PTS. **Hoofdstuk 7** beschrijft de voorspellende waarde van niet-invasief onderzoek van de aderen bij 111 patiënten met een eerste diep veneuze trombose van het been die gedurende twee jaar werden gevolgd. De cumulatieve incidentie van PTS was 49% na één jaar en nam niet toe in frequentie of ernst in het tweede jaar. Mannen hadden een verhoogde kans op PTS ten opzichte van vrouwen (RR 1.4, 95%BI 0.9-2.2). Patiënten ouder dan 50 jaar hadden een 1.4-maal verhoogde kans in vergelijking met jongere patiënten. Patiënten met een trombose in de aderen van het bovenbeen hadden een hogere kans op PTS dan patiënten met een trombose in het onderbeen (RR 2.3, 95%BI 1.0-5.6). Patiënten met resttrombose in de aderen van het bovenbeen zes weken na de diagnose hadden een 1.6 maal verhoogde kans op het krijgen van PTS ten opzichte van patiënten zonder resttrombose in deze aderen (RR 1.6, 95%BI 1.0-2.5). De aanwezigheid van reflux in de oppervlakkige aderen leidde tot een 1.6-maal verhoogde kans op PTS (RR 1.6, 95%BI 1.1-2.3). Multivariaat analyse van deze voorspellende factoren toonde een ROC waarde van 0.72 (95%BI: 0.62-0.82). Dit onderzoek heeft laten zien dat binnen één jaar na een eerste diep veneuze trombose PTS ontstaat bij de helft van alle patiënten. We hebben vijf voorspellende factoren voor PTS gevonden: mannelijk geslacht, leeftijd boven de 50 jaar, trombose in de aderen van het bovenbeen, resttrombose in de vaten van het bovenbeen en reflux in de aderen

na zes weken. Een duplex scan zes weken na de diagnose diep veneuze trombose lijkt klinisch relevant om te kunnen voorspellen welke patiënten een verhoogde kans hebben op PTS.

Conclusies

In het eerste deel van dit proefschrift hebben we twee nieuwe algoritmes beschreven voor de diagnostiek van patiënten met een klinische verdenking op diep veneuze trombose en longembolie. Beide strategieën, die bestaan uit een combinatie van klinische waarschijnlijkheid en D-dimeer test verminderen de noodzaak voor beeldvormende diagnostiek en zijn veilig in het uitsluiten van diep veneuze trombose en longembolie. De resultaten van het eerste deel van dit proefschrift dragen bij aan een nieuwe, eenvoudigere diagnostische strategie voor patiënten met veneuze trombose. De management strategie voor de diagnostiek van diep veneuze trombose beperkt het aantal tweede echografieën. Het gebruik van D-dimeer test bij patiënten met een lage klinische waarschijnlijkheid kan het aantal eerste echografieën verder reduceren. Een overzicht van de literatuur heeft aangetoond dat bij patiënten met een lage waarschijnlijkheid en een normale D-dimeer test de diagnose diep veneuze trombose veilig kan worden uitgesloten, zonder een echografie te verrichten. Welke D-dimeer test het beste gebruikt kan worden is een heel ander onderwerp. De SimpliRED test die we hebben gebruikt voor de diagnostiek van diep veneuze trombose, heeft een lagere sensitiviteit dan de snelle ELISA test. De hogere sensitiviteit van de ELISA test zorgt ervoor dat minder veneuze tromboses worden gemist. Aan de andere kant, zorgt de hogere specificiteit van de SimpliRED test ervoor dat er minder beeldvormende diagnostiek gedaan hoeft te worden. Tegenwoordig wordt de snelle ELISA test vaker gebruikt en het vermijden van een gemiste diagnose is belangrijker dan het vermijden van een paar beeldvormende testen. Tenslotte is het belangrijk dat D-dimeer niet als screenende test wordt gebruikt, maar alleen wanneer de arts overtuigd is dat veneuze trombose een waarschijnlijke diagnose is. De uitdaging voor toekomstig onderzoek is om een verdere afname te bereiken van het aantal patiënten dat beeldvormende diagnostiek nodig heeft voor de diagnose veneuze trombose.

In het tweede deel van dit proefschrift beschrijven we twee vervolgonderzoekingen waarin nieuwe risicofactoren en voorspellende factoren voor PTS zijn geïdentificeerd. De resultaten van deze onderzoekingen stellen ons in staat om specifieke informatie aan patiënten met een eerste diep veneuze trombose te geven over hun risico op het ontwikkelen van PTS. Toekomstig onderzoek zou

zich moeten richten op het valideren en standaardiseren van de diagnostische criteria voor PTS. Een gestandaardiseerde diagnose is noodzakelijk om de eenduidigheid van de diagnose te verbeteren en maakt het mogelijk om de resultaten van verschillende onderzoeken te vergelijken. Bovendien stelt een objectieve diagnose artsen in staat om het ontstaan en het beloop van PTS bij hun eigen patiënten in kaart te brengen.