

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/33063> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Tan, Melanie

Title: Clinical aspects of recurrent venous thromboembolism

Issue Date: 2015-05-28

13

~~Dutch summary~~

Eén van de doelen van dit proefschrift is het verbeteren van de diagnostiek van recidief veneuze tromboembolie door het identificeren van klinische voorspellers voor de diagnose veneuze tromboembolie bij patiënten met een verdenking op een recidief veneuze tromboembolie en door het evalueren van een Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging (MRDTI) techniek bij de beeldvorming voor ipsilaterale recidief diepe veneuze trombose (DVT). Verder is de behandeling van patiënten met een recidief veneuze tromboembolie van groot belang. Om deze redenen wordt een korte behandelingsduur voor patiënten met een late veneuze tromboembolie geëvalueerd.

Tenslotte heeft dit proefschrift als doel de incidentie van recidief veneuze tromboembolie te evalueren en de prognose na een eerste veneuze tromboembolie en de rol van resttrombose op het risico op een recidief VTE.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene introductie op dit proefschrift en *hoofdstuk 2* geeft een overzicht van de huidige kennis over de diagnostiek van (recidief) DVT.

DEEL I: DIAGNOSTIEK VAN RECIDIEF VTE

Verscheidene klinische beslisregels zijn ontwikkeld om patiënten in te delen in een laag en hoog risico op VTE. Deze beslisregels hebben verscheidene beperkingen voor patiënten met een verdenking op een recidief VTE. Daarom bespreekt *hoofdstuk 3* de klinische voorspellers van een VTE diagnose bij patiënten met een verdenking op een recidief VTE. Dit hoofdstuk laat zien dat klinische voorspellers geassocieerd met een bewezen recidief VTE anders zijn dan patiënten met een verdenking op een eerste VTE. Dit suggereert dat een aparte klinische beslisregel voor patiënten met een verdenking recidief VTE klinische voordelen kan hebben, met name een verminderde noodzaak tot beeldvorming.

De nauwkeurige beeldvorming van recidief trombose is lastig door de aanwezigheid van resttrombose na een eerste trombose. Deze resttrombose is vaak lastig te onderscheiden van een recidief trombose bij patiënten die zich presenteren met een verdenking op een recidief trombose in hetzelfde been. Dit kan leiden tot niet conclusieve echoresultaten, echter hoe vaak deze niet conclusieve echoresultaten voorkomen is onbekend. In *hoofdstuk 4* tonen we aan dat 58% van de patiënten met een verdenking ipsilaterale recidief DVT de diagnose nauwkeurig is uitgesloten en in 10% is de diagnose bevestigd met van te voren gedefinieerde criteria. Bij de overige 32% van de patiënten waren de echografieën niet conclusief, terwijl alle patiënten behandeld werden met antistolling medicatie. Deze studie laat zien dat niet conclusieve echografieën regelmatig voorkomen en dat er een overbehandeling van deze patiënten bestaat. Dit hoge percentage niet conclusieve echografieën vraagt om een objectieve diagnostische methode die nauwkeurig een ipsilaterale recidief DVT kan diagnosticeren.

Een eerdere studie heeft laten zien dat MRDTI een nauwkeurige, niet-invasieve methode is om een eerste DVT te diagnosticeren. Deze techniek maakt gebruik van een hoog signaal geassocieerd met de aanwezigheid van methemoglobine in een acute trombose en zou daarom kunnen worden gebruikt om een acute trombose te onderscheiden van een resttrombose en zou daarom van waarde kunnen zijn bij de diagnostiek van recidief trombose. Maar voordat gebruik kan worden gemaakt van deze techniek moet geëvalueerd worden of het hoge signaal na verloop van tijd verdwijnt. In *hoofdstuk 5* wordt een studie besproken waarbij 43 opeenvolgende patiënten met een eerste acute DVT zijn geïnccludeerd. Alle patiënten hebben een echografie en MRDTI onderzoek ondergaan in de acute fase, na 3 maanden en na 6 maanden. Bij alle 39 patiënten, die de 6 maanden follow-up hebben volbracht, was het hoge MRDTI signaal verdwenen, terwijl bij 12 van deze patiënten (31%) de compressie echografie nog abnormaal was. Op basis van deze resultaten kan worden geconcludeerd dat MRDTI potentieel kan worden gebruikt bij de diagnostiek van ipsilaterale recidief DVT.

Vervolgens richt *hoofdstuk 6* zich op een multicenter prospectieve studie om de nauwkeurigheid te bepalen van MRDTI in het onderscheiden van ipsilaterale recidief DVT en resttrombose. De MRDTI techniek toonde een sensitiviteit van 95% en een specificiteit van 100%. Verder was de interobserver betrouwbaarheid zeer goed met een kappa van 0.98. Dit hoofdstuk toont dat MRDTI een nauwkeurige, hoog reproduceerbare diagnostische modaliteit is voor de diagnostiek van ipsilaterale recidief DVT.

DEEL II: DE BEHANDELINGSDUUR VAN LATE RECIDIEF VTE

Internationale richtlijnen geven aan dat antistollingstherapie van onbepaalde duur voor een tweede VTE noodzakelijk is. Het risico op recidief VTE daalt in verloop van de tijd terwijl het risico op bloedingen blijft bestaan bij het voortzetten van de antistollingstherapie. De Nederlandse richtlijnen raden een beperkte duur van behandeling van een jaar aan bij patiënten met een late tweede VTE, gedefinieerd als optredend meer dan een jaar na het staken van de antistollingstherapie na een eerste VTE. *Hoofdstuk 7* evalueert deze beperkte behandelingsduur van een jaar voor patiënten met een late tweede VTE in de dagelijkse praktijk. Deze studie toont een recidief incidentie van 9.4/100 patiëntjaren. Een niet-uitgelokte tweede late VTE toonde een hoger recidief risico. De conclusie van deze studie is dat een beperkte antistollingsbehandeling niet wordt aangeraden bij patiënten met een late tweede niet-uitgelokte VTE vanwege het hoge risico op recidieven.

DEEL III: PROGNOSE NA EEN VENEUZE TROMBOEMBOLIE

Er bestaat discussie of de aanwezigheid van een resttrombose een prognostische factor is voor een recidief VTE. In *hoofdstuk 8* wordt beschreven dat de meerderheid van de onderzoeken een 1.5 – 4 voudig verhoogd risico op recidief VTE geven bij de aanwezigheid van resttrombose, maar dat dit risico afhankelijk is van de gebruikte methode.

Om te evalueren of het bepalen van resttrombose klinische relevantie heeft is het belangrijk te weten wat de interobserver betrouwbaarheid is van het bepalen van de aanwezigheid van resttrombose. In *hoofdstuk 9* wordt de interobserver betrouwbaarheid voor het meten van resttrombose bepaald. Deze studie toont een zeer goede interobserver betrouwbaarheid voor de aanwezigheid van resttrombose met een laag aantal patiënten die verkeerd zijn gecategoriseerd.

Om de impact van een ziekte te bepalen is het belangrijk om te weten wat de incidentie is van recidief trombose. *Hoofdstuk 10* richt zich op de incidentie van VTE in de stedelijke populatie. Deze studie toont een incidentie van recidief VTE van 0.22 per 1000 inwoners per jaar aan.

Weinig is bekend over de prognose na een armvene trombose. We hebben een meta-analyse en systematische review uitgevoerd over de vroege prognose na een armvene trombose. *Hoofdstuk 11* toont aan dat de kans van het ontstaan van een recidief VTE in de eerste 3 maanden van antistollingstherapie na een armvene trombose gelijk is aan risico het op een recidief na een proximale DVT in het been; de kans van fatale bloedingen is echter hoger voor armvene trombose. Deze resultaten suggereren dat mogelijk een minder agressieve behandeling voor patiënten met een armvene trombose nodig is dan bij patiënten met een DVT in een been.

TOEKOMSPERSPECTIEF

Dit proefschrift toont dat toekomstig onderzoek noodzakelijk is om de kennis over de klinische benadering van patiënten met een (verdenking) recidief VTE te vergroten en verbeteren. Allereerst toont het derde hoofdstuk dat klinische voorspellers voor een verdenking recidief VTE anders zou kunnen zijn dan klinische voorspellers voor een verdenking op een eerste VTE. Een prospectieve multicenter onderzoek zal worden verricht om een nieuwe klinische beslisregel te ontwikkelen voor patiënten met een verdenking op een recidief VTE.

Verder toont dit proefschrift dat MRDTI mogelijk een accurate en reproduceerbare techniek is voor de diagnostiek van patiënten met een verdenking op een ipsilaterale recidief DVT. Maar voordat deze techniek kan worden gebruikt in de dagelijkse praktijk moet worden geëvalueerd of het onthouden van antistollingstherapie bij een negatieve

MRDTI veilig is. Vandaar dat een uitkomst studie wordt gepland waarbij patiënten met een verdenking ipsilaterale recidief DVT worden behandeld aan de hand van de MRDTI, met het optreden van VTE binnen 3 maanden bij patiënten met een normale MRDTI als primaire uitkomst.

Verder is de optimale therapieduur voor patiënten met een recidief VTE niet bekend. Toekomstige studies moeten worden gericht op het individualiseren van de optimale therapieduur en het minimaliseren van het bloedingsrisico en het risico op een longembolie met de nadruk op het identificeren van een laag risico groep patiënten die gebaat kunnen zijn bij een verkorte therapieduur van een jaar.

Het laatste gedeelte van het proefschrift toont dat bij patiënten met een armvene trombose sprake is van een hogere bloedingskans dan bij patiënten met een DVT in het been. Deze resultaten roepen de vraag op of een minder agressieve behandeling van patiënten met een armvene trombose nodig is dan patiënten met een trombose in het been. Daarom stellen we een randomized controlled trial voor waarbij de huidige standaard antistollingstherapie wordt vergeleken met een minder agressieve behandelingsstrategie bij patiënten met een eerste armvene trombose.

