



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Venous thrombosis following lower-leg cast immobilization and knee arthroscopy: From a population-based approach to individualized therapy

Németh, B.

Citation

Németh, B. (2020, September 2). *Venous thrombosis following lower-leg cast immobilization and knee arthroscopy: From a population-based approach to individualized therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/136090>

Version: 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/1887/136090>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/136090> holds various files of this Leiden University dissertation.

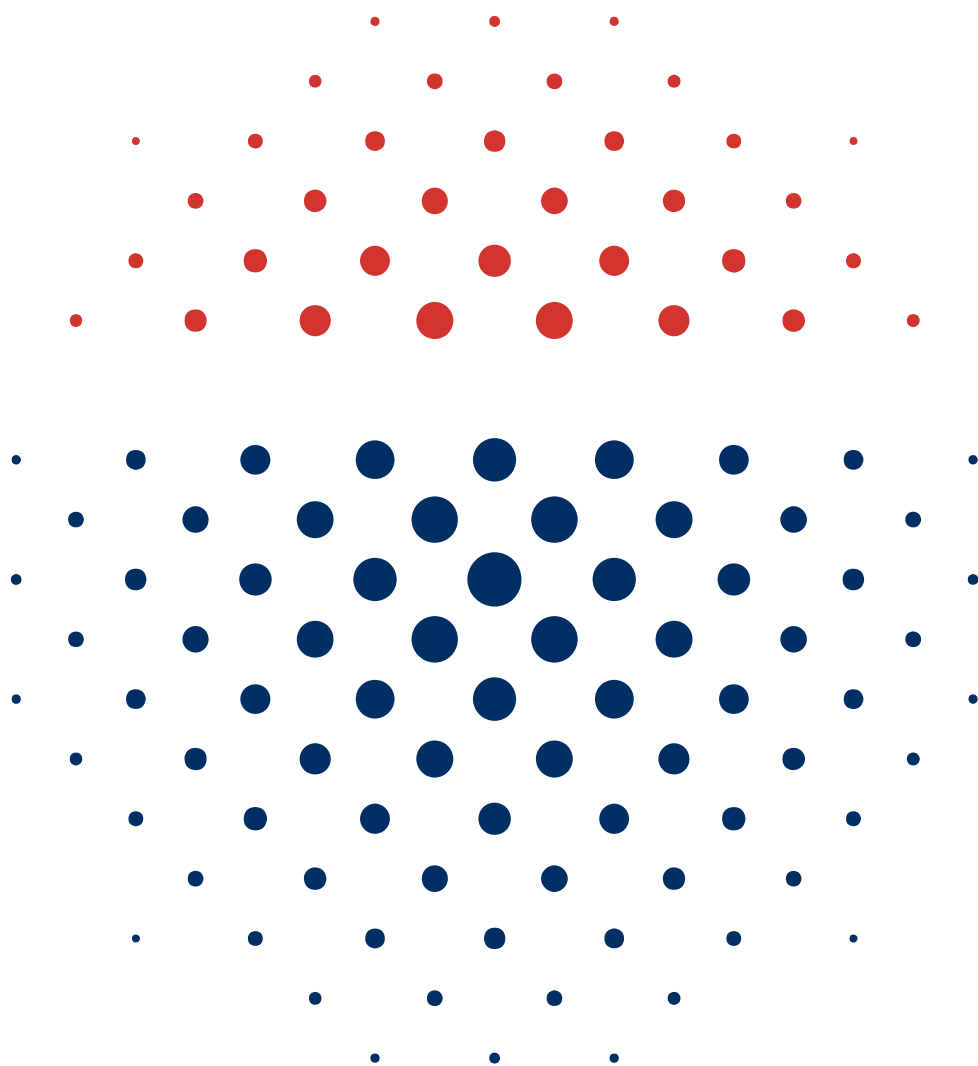
Author: Németh, B.

Title: Venous thrombosis following lower-leg cast immobilization and knee arthroscopy:
From a population-based approach to individualized therapy

Issue date: 2020-09-02

APPENDICES

NEDERLANDSE SAMENVATTING



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Veneuze trombose

Bloedstolling is een fysiologisch proces dat een bloeding stopt wanneer vaat schade optreedt. Doordat er een bloedstolsel vormt op de plek waar de vaatwand is beschadigd, blijft de normale bloeddorstrooming gehandhaafd. Het ontstaan van een bloedstolsel (coagulatie) en de afbraak hiervan (fibrinolyse) zijn mechanistisch sterk met elkaar verbonden waardoor er in de normale situatie een balans ontstaat tussen stolselvorming en stolselafbraak. Wanneer deze balans wordt verstoord kan er een veneuze trombose (VT) of een bloeding ontstaan. VT is een veneuze stollingsziekte die zich meestal uit als een trombosebeen of een longembolie. Daarbij ontstaat een bloedstolsel in respectievelijk, één of meerdere diepe aders van het been of de slagaders van de longen. In de algemene populatie ontwikkelen ongeveer 1.5 per 1000 personen per jaar deze ziekte. Een VT kan leiden tot ernstige complicaties zoals een post-trombotisch syndroom, chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie of zelfs overlijden.

Orthopedische chirurgie is een belangrijke oorzaak van VT, wat gedeeltelijk kan worden verklaard door de forse weefselschade die ontstaat tijdens de operatie en de postoperatieve (relatieve) immobilisatie. Om postoperatieve VT te voorkomen is tromboseprofylaxe voor de meeste orthopedische patiënten geïndiceerd. Deze tromboseprofylaxe bestaat in het algemeen uit het gebruik van een bloedverdunner, vaak in relatief lage dosering gedurende enige tijd na de operatie. Terwijl er geen twijfel bestaat over de effectiviteit van tromboseprofylaxe na grote orthopedische ingrepen (bijvoorbeeld een totale heup- of knie vervanging of wervelkolomoperaties) is niet goed bekend of patiënten met onderbeengips of patiënten die een kijkoperatie van de knie ondergaan ook baat hebben bij een behandeling met tromboseprofylaxe. Dit komt omdat het niet duidelijk is of de baten (een kleiner risico op trombose) opwegen tegen de kosten; een behandeling met tromboseprofylaxe verhoogt namelijk het risico op het ontstaan van bloedingen, tevens is dit kostbaar en het kan pijn en ongemak met zich mee brengen (bijvoorbeeld door dagelijkse injecties).

In dit proefschrift wordt onderzoek beschreven naar de effectiviteit en veiligheid van tromboseprofylaxe voor patiënten met onderbeengips en voor patiënten die een kijkoperatie van de knie hebben ondergaan. Tevens is bestudeerd of het individualiseren van tromboseprofylaxe een goede strategie zou kunnen zijn om VT te voorkomen. In dit hoofdstuk worden de bevindingen uit dit proefschrift samengevat.

Effectiviteit van tromboseprofylaxe

In **hoofdstuk 2** worden de resultaten besproken van twee parallelle, pragmatische, multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label trials met een geblindeerde uitkomst: de POT-KAST trial, waarin patiënten werden geïncludeerd die een kijkoperatie van de knie ondergaan hadden en de POT-CAST trial, waarin patiënten met onderbeengips werden geïncludeerd. In totaal werden 1543 patiënten geïncludeerd in de POT-KAST trial en 1451 in de POT-CAST trial. In de studies werd geloot tussen het gebruik van een profylactische dosering met een laag-moleculair-gewicht-heparine en geen therapie. Indien patiënten profylaxe kregen werd dit direct na de kijkoperatie, of het aanbrengen van onderbeengips gestart, de andere helft kreeg geen profylaxe. Vervolgens werden alle patiënten nauwkeurig gevolgd. In beide trials werd de cumulatieve incidentie van VT bepaald binnen 3 maanden na inclusie. Er werd niet gescreend op het ontstaan van asymptomatische trombose. In geen van beide trials was tromboseprofylaxe effectief om VT te voorkomen (absoluut risicoverschil 0.3%, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) -0.6% tot 1.2% in POTCAST en -0.4%, 95%BI -1.8% tot 1.0% in POT-KAST). In totaal ontwikkelden 0.6% van alle patiënten in de POT-KAST trial een VT tegenover 1.6% in de POT-CAST trial. In **hoofdstuk 3** worden de resultaten van de POT-(K)CAST trial benadrukt. In een tweetal brieven aan de editor trekken we de conclusies van twee andere trials in twijfel waarin wordt gesteld dat tromboseprofylaxe wel effectief is om VT te voorkomen na onderbeengips en na een kijkoperatie van de knie.

Identificatie van hoog-risico groepen

In de POT-(K)CAST trials hebben we aangetoond dat tromboseprofylaxe niet effectief is voor de gehele patiëntenpopulatie. Omdat in absolute zin veel patiënten VT krijgen is het noodzakelijk een nieuwe behandelstrategie te ontwikkelen om VT te voorkomen. Eerst hebben we onderzocht of hoog-risicopatiënten kunnen worden geïdentificeerd aan de hand van klassieke risicofactoren voor VT. In **hoofdstuk 4** werd onderzocht of patiënten met een voorgeschiedenis van VT die vervolgens werden behandeld met onderbeengips immobilisatie een verhoogd risico hebben op trombose. Door gebruik te maken van informatie uit de MEGA studie, werden patiënten met een voorgeschiedenis van VT gevolgd om te onderzoeken of zij nogmaals een VT ontwikkelden (recidief VT). De odds ratio voor het ontwikkelen van een recidief VT werd geschat door het risico op een recidief te vergelijken tussen een groep patiënten die werden behandeld met gipsimmobilisatie en een recidief (cases) en een groep patiënten met gipsimmobilisatie zonder recidief (controles). Dit onderzoek toonde aan dat patiënten met een voorgeschiedenis van VT, die daarna werden behandeld met gipsimmobilisatie van het been, een 4.5-voudig verhoogd risico (95%BI 1.5 tot 14.0) hadden op het ontwikkelen van een recidief VT ten opzichte van patiënten met een voorgeschiedenis van VT zonder gipsimmobilisatie. Dit komt overeen

met een absoluut risico van ongeveer 3.2% binnen drie maanden. Aan de hand van deze resultaten kon worden geconcludeerd dat het risico in deze populatie hoog is en dat er mogelijk een strikte tromboseprofylaxe strategie dient te worden toegepast om een recidief VT te voorkomen (bijvoorbeeld een hogere dosering).

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten beschreven van een soortgelijk onderzoek. In dit onderzoek werd het risico op een recidief VT geschat voor patiënten met een voorgeschiedenis van VT die vervolgens werden geopereerd. Voor deze analyse werden data van de MEGA studie gekoppeld aan gegevens van de Nederlandse ziekenhuis registratie van het Centraal Bureau voor de Statistiek (met informatie over alle ziekenhuisopnames en operaties). Een Kaplan-Meier curve werd gebruikt om het absolute risico op een recidief te schatten. Daarnaast werd door middel van een Cox-regressie analyse, met een tijdsafhankelijke covariabele (chirurgie), de Hazard-Ratio (HR) voor recidief VT geschat. Het absolute risico voor recidief VT na chirurgie voor patiënten met een voorgeschiedenis van VT was 2.1% (95%BI 1.2 tot 3.6) na 1-maand en steeg door tot 3.3% (95%BI 2.1 tot 5.1), 4.6% (95%BI 3.1 tot 6.6) en 6.3% (95%BI 4.6 tot 8.7) na 3-, 6- en 12-maanden, respectievelijk. Door deze hoge risico's is het twijfelachtig of het huidige tromboseprofylaxe beleid bij deze patiënten wel voldoende is om een recidief VT te voorkomen. Tevens werd gevonden dat hoog-risicopatiënten kunnen worden geïdentificeerd op basis van zowel het type chirurgie (ter illustratie, het absolute risico na 6-maanden was 5.0% vergeleken met 3.8% na respectievelijk grote en kleinere ingrepen) als de aanwezigheid van patiënt-afhankelijke factoren zoals bijvoorbeeld een Factor V Leiden mutatie. De resultaten uit deze studie ondersteunen de gedachte dat voor deze patiënten een strikt tromboseprofylaxe beleid moet worden ingesteld, waarvan de optimale duur en dosering van bloedverdunners nog moet worden onderzocht.

Voorspellen van VT risico na onderbeengipsimmobilisatie

In **hoofdstuk 6** wordt beschreven hoe met behulp van gegevens uit de eerder genoemde MEGA studie, de L-TRiP cast (Leiden Thrombosis Risk Prediction following cast immobilization) score werd ontwikkeld. Deze score schat de kans op VT voor patiënten die worden behandeld met onderbeengips en bestaat hoofdzakelijk uit klinische variabelen zoals leeftijd, geslacht, gebruik van anticonceptiepil, body mass index, locatie van gips (boven of onderbeengips), etc. De Area Under the Curve (AUC) was 0.76 (95%BI 0.66 tot 0.86) in de derivatie studie en 0.77 (95%BI 0.58 tot 0.96) en 0.95 (95%BI 0.91 tot 0.99) in twee onafhankelijke validatie studies (beide case-controle studies). De toevoeging van genetische informatie en biomarkers zoals aanwezigheid van de factor V Leiden mutatie of waarden van stollingsfactor VIII resulteerde in een nog nauwkeuriger voorspelling. Echter, vanwege de focus op klinische toepasbaarheid en reeds goede voorspellende waarde van alleen klinische voorspellers werden deze niet geïncludeerd in de definitieve L-TRiP(cast) score.

Na de TRiP(cast) score te hebben ontwikkeld, werden wij benaderd om bij te dragen aan de ontwikkeling van de TIP score, (Trauma, Immobilisatie en Patiënt), in samenwerking met een Franse onderzoeksgroep. Met behulp van de Delphi-methode werden 27 experts gevraagd om een score te ontwikkelen om het VT risico in te schatten voor patiënten die behandeld worden met onderbeengips. De resultaten hiervan staan beschreven in **hoofdstuk 7**. De TRiP(cast) en TIP score verschillen doordat in de TIP score zowel de ernst als het type trauma (de reden voor het gips) is opgenomen, informatie die niet aanwezig was voor de TRiP(cast) score. We anticipeerden op een nauwkeuriger voorspelling omdat de ernst en het type trauma geassocieerd zijn met het ontwikkelen van VT. De voorspellende waarde van de TIP score was goed, met een AUC van 0.77 (95%BI 0.70 tot 0.85) in de MEGA studie.

Een externe validatie van de L-TRiP(cast) score en subgroep analyse van de POT-CAST trial wordt beschreven in **hoofdstuk 8**. Het risico op een VT na onderbeengips immobilisatie was 1.6% in de POT-CAST trial. Een aantal groepen met een hoog risico werd geïdentificeerd; patiënten met een body mass index van $>30\text{kg/m}^2$ hadden een risico van 3.9% en patiënten met een familiegeschiedenis van VT (1^e graads) van 3.3%. Zoals meerdere malen beschreven in eerdere studies, hadden patiënten met een achillespeesruptuur een hoger tromboserisico in vergelijking met patiënten die andere soorten letsels hadden (het absoluut risico na 3 maanden was 8.5%). Ook patiënten die chirurgie ondergingen als onderdeel van de behandeling van een fractuur of peesletsel hadden een hoog risico (3.5%). Dit wijst erop dat het VT risico sterk afhankelijk is van de chirurgische behandeling en het type letsel. De AUC voor de L-TRiP(cast) score was 0.69 (95%BI 0.58 – 0.80), wat een matig tot goede voorspellende waarde indiceert.

In **hoofdstuk 10** richtten we ons op het ontwikkelen van één simpele, en daarmee gebruiksvriendelijke, score genaamd de TRiP(cast) score (zonder voorafgaande L-) door het samenvoegen van de L-TRiP(cast) en TIP score. De voorspellende waarde van de drie verschillende scores werd vergeleken met behulp van data uit de MEGA studie. Vervolgens werd de uiteindelijke TRiP(cast) score gevalideerd in de POT-CAST trial welke een AUC van 0.74 (95%BI 0.61 - 0.87) liet zien. Uitgaande van een afkapwaarde van 7 punten was de sensitiviteit en specificiteit van de score 76.1% en 51.2%, respectievelijk. De calibratie plot toonde een nagenoeg perfecte samenhang tussen het voorspelde en geobserveerde risico op VT. Om een gemakkelijke implementatie in de klinische praktijk te bewerkstelligen werd een mobiele telefoon applicatie (app*) ontwikkeld en beschikbaar gesteld in drie verschillende talen. Met behulp van de applicatie kan het tromboserisico van een individu met gipsimmobilisatie van het been worden geschat.

* <https://apps.apple.com/sr/app/trip-cast-score/id1438610930?l=nl>

<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.everywhereim.tripcast&hl=nl>

Voorspellen van VT risico na een kijkoperatie van de knie

Voor patiënten die een kijkoperatie van de knie ondergaan werd eveneens een voorspellingsmodel voor het VT-risico ontwikkeld, de L-TRiP(ascopy) score (**hoofdstuk 9**). Toevoeging van biomarkers zoals factor VIII activiteit resulteerde ook hier in een verbetering van de nauwkeurigheid en zelfs meer dan bij de eerder genoemde score voor patiënten met onderbeengips. Dit kan voornamelijk worden verklaard doordat patiënten die een artroscopie van de knie ondergaan, in het algemeen jong zijn zonder veel comorbiditeit. Derhalve dragen klinische factoren maar in een beperkte mate bij aan de accuratesse van het voorspelmodel. Bij interne validatie (bootstrap analyse), was de AUC voor de complete score (inclusief genetische informatie en biomarkers), 0.78. In een externe validatie studie kon echter, vanwege een lage power, geen uitsluitel worden gegeven over de toegevoegde waarde van biomarkers (AUC range 0.75-0.78 voor modellen met en zonder biomarkers). Vanwege deze validatie resultaten en de logistieke uitdagingen en kosten van bijvoorbeeld Factor VIII bepaling in de klinische praktijk, is besloten af te zien van toevoeging van biomarkers in het voorspellingsmodel. Een groter validatieonderzoek moet uitsluitel geven of de toevoeging van biomarkers in het risicomodel, de nauwkeurigheid om VT te voorspellen vergroot en ook kosteneffectief is.

Van een populatie gerichte aanpak naar geïndividualiseerde therapie

In **hoofdstuk 11** wordt een omvangrijke samenvatting gegeven van de literatuur over de epidemiologie, preventie en predictie van VT bij patiënten met onderbeengipsimmobilisatie en patiënten die een knie artroscopie ondergaan. Middels een meta-analyse werd de incidentie van VT in onbehandelde (dus zonder tromboseprofylaxe) patiënten geschat. Voor patiënten die worden behandeld met onderbeengips zonder tromboseprofylaxe is de cumulatieve incidentie van asymptomatische trombose 18.0% (95%CI 12.9 tot 23.1) en van symptomatische VT 2.0% (95%CI 1.3 tot 2.7). Voor patiënten die een knie artroscopie ondergaan zonder tromboseprofylaxe is de cumulatieve incidentie van asymptomatische trombose 5.9% (95%CI 3.9 tot 7.9), terwijl de cumulatieve incidentie van symptomatische trombose, evenals voor patiënten met gips, ongeveer een 10-voud kleiner werd geschat, namelijk 0.6% (95%CI 0.4 tot 0.7). De grote variabiliteit van geschatte incidenties binnen alle studies geeft aan dat er een sterke heterogeniteit is van patiënten en diagnostische methode (aangaande diagnose van asymptomatische VT).

Tevens is er een aanvullende meta-analyse verricht naar de effectiviteit van tromboseprofylaxe in beide patiëntpopulaties. Voor patiënten met onderbeengips lijkt tromboseprofylaxe het risico op trombose te verminderen, relatief risico (RR) 0.31 (95%BI 0.13 – 0.73), terwijl voor patiënten met een knie arthroscopie er geen duidelijk verschil was (RR 0.65, 95%BI 0.23-1.81). Echter, gezien verschillende methodologische tekortkomingen en misclassificatie van symptomatische VT in meerdere trials, concluderen we in dit hoofdstuk dat een populatiegerichte aanpak niet effectief is voor preventie van VT. Derhalve dient de focus te worden gelegd op geïndividualiseerde behandeling middels identificatie van laag- en hoog-risicopatiënten.

Toekomstvisie

Om beter te begrijpen welke patiënten VT ontwikkelen stel ik voor om de onderliggende pathofysiologie in deze patiëntpopulatie te onderzoeken. Ondanks dat we weten dat patiënten met onderbeengips en patiënten die een knie artroscopie ondergaan een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van VT, zijn de onderliggende mechanismen niet goed in kaart gebracht. Kennis over de reactie van het stollingssysteem op een onderbeenfractuur zou kunnen bijdragen aan nieuwe behandelstrategieën, zo is het bijvoorbeeld onduidelijk of de fractuur zelf, de gipsbehandeling of beide bijdragen aan het verhoogde risico op VT. Omdat er geen studies zijn gedaan naar het effect van fracturen of de ernst van weefselschade op het stollingssysteem (en individuele stollingsfactoren) is dit een onderwerp waar we ons verder op zullen richten. Studies naar de onderliggende pathofysiologie zijn eveneens afwezig voor patiënten die een kijkoperatie van de knie hebben ondergaan. Er zijn wel studies die aantonen dat applicatie van een tourniquet (een apparaat wat gebruikt wordt om de bloedtoevoer naar het been te stoppen) invloed heeft op de formatie van een stolsel. Derhalve zou toekomstig onderzoek zich kunnen richten op de vraag of de applicatie van een tourniquet ten grondslag ligt aan het verhoogde risico op trombose na een kijkoperatie van de knie.

Dit proefschrift zal de basis vormen voor het ontwerp van de POT-(K)CAST 2.0 trial waarbij patiënten een behandeling met tromboseprofylaxe krijgen op basis van hun risico (laag of hoog) middels risicostratificatie. Patiënten worden gerandomiseerd tussen een populatiegerichte aanpak en een geïndividualiseerde behandeling (bij patiënten met een laag risico kan tromboseprofylaxe worden onthouden, terwijl hoog risicopatiënten een hogere dosering en langere duur van profylaxe krijgen). Echter, voordat een dergelijk onderzoek kan plaatsvinden moet de sensitiviteit en specificiteit van het toe te passen risicostratificatie model worden vastgesteld na een prospectieve studie.

Conclusie

In dit proefschrift hebben we geconcludeerd dat tromboseprofylaxe niet effectief is om VT te voorkomen bij patiënten met onderbeengips en bij patiënten die een kijkoperatie van de knie ondergaan. Door meerdere methodologische tekortkomingen, misclassificatie, publicatie bias en het ongemak en de kosten gepaard gaande met tromboseprofylaxe, is er geen plek voor een populatiegerichte aanpak. Echter, ongeveer 2.0% en 0.6% van alle patiënten met respectievelijk, onderbeengips en na een kijkoperatie van de knie ontwikkelt symptomatische VT. Daarom is een nieuwe behandelstrategie nodig om deze ziekte te voorkomen. Het identificeren van hoog risicopatiënten is een veelbelovende stap voorwaarts om VT te voorkomen. In dit proefschrift hebben we laten zien dat het goed mogelijk is hoog risicopatiënten te identificeren. Een volgende stap is te onderzoeken op welke manier deze hoog risicopatiënten moeten worden behandeld (bijvoorbeeld door een hogere dosering of langere therapieduur). De in dit proefschrift ontwikkelde TRiP(cast) en TRiP(ascopie) score kunnen gebruikt worden voor dit doel. Op basis daarvan kunnen toekomstige studies aantonen wat de beste behandeling is voor het voorkomen van VT na onderbeengips en na een kijkoperatie van de knie.