



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Deep vein thrombosis : diagnostic and prognostic challenges

Dronkers, C.E.A.

Citation

Dronkers, C. E. A. (2019, January 8). *Deep vein thrombosis : diagnostic and prognostic challenges*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/68270>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/68270>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/68270> holds various files of this Leiden University dissertation.

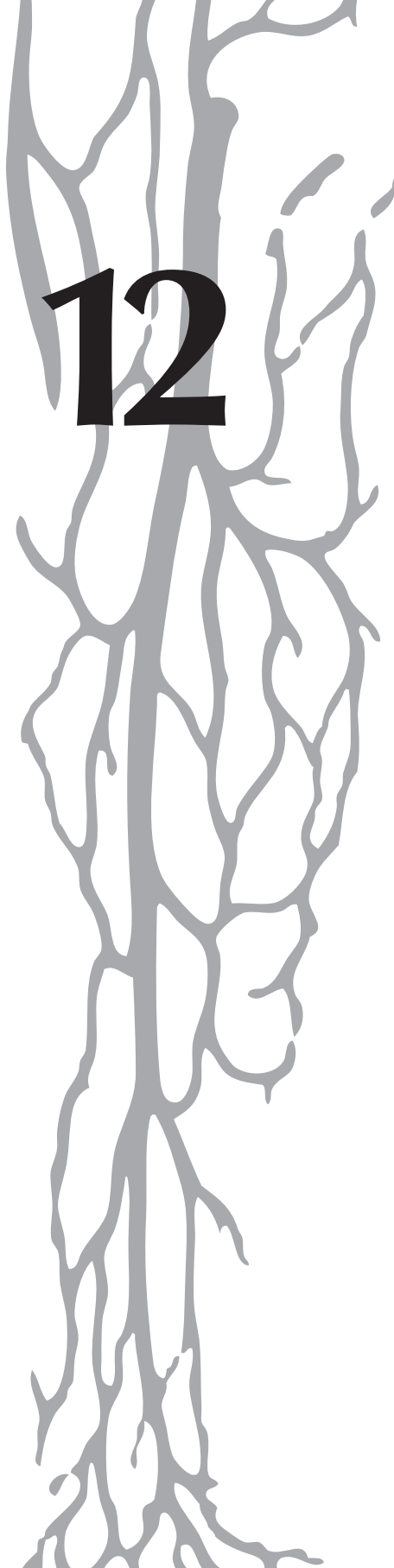
Author: Dronkers, C.E.A.

Title: Deep vein thrombosis : diagnostic and prognostic challenges

Issue Date: 2019-01-08

Nederlandse samenvatting

12



Dit proefschrift over diepe veneuze trombose (DVT) is tweeledig. Het eerste deel van dit proefschrift richt zich op de verbetering van de diagnostiek van DVT. Hierbij worden de algemene diagnostische strategieën onderzocht, maar ook diagnostische mogelijkheden in meer specifieke, diagnostisch uitdagende situaties. Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op de verbetering van de prognose van DVT. Dit gebeurt door middel van het evalueren van de therapietrouw van de behandeling van DVT en het achterhalen van voorspellers voor het ontwikkelen van het post trombotisch syndroom (PTS). Ter introductie geeft **Hoofdstuk 1** een algemene inleiding op dit proefschrift en een overzicht van de beschreven studies.

DEEL I: VRAAGSTUKKEN OVER DE DIAGNOSTIEK EN BEELDVORMING VAN DIEPE VENEUZE TROMBOSE

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de huidige en nieuwe beeldvormende technieken van veneuze trombo-embolieën en beschrijft de nog openstaande vraagstukken van de verschillende diagnostische strategieën. De huidige diagnostische strategie bij de verdenking op een eerste DVT is een combinatie van het schatten van de voorafkans op een DVT door middel van een gevalideerde klinische beslisregel, een D-dimeer test en een (herhaalde) compressie-echografie. De gouden standaard voor het diagnosticeren van DVT is echter venografie. Daarom wordt het percentage fout-negatieve uitslagen van venografie gebruikt als een 'veilige diagnostische grens' waartegen alle nieuwe diagnostische studies moeten worden geëvalueerd. Deze grens ligt op 1.3% met daarbij als bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval (BI) een percentage van 4.4%. Dit getal beschrijft het percentage van patiënten die drie maanden na een niet afwijkende venografie alsnog met een symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE) worden gediagnosticeerd.

De huidige diagnostische strategie met de drie genoemde testen is veel minder invasief dan venografie, omdat hierbij geen blootstelling aan radiologische straling en contrast vloeistof nodig is. Daarom is in de afgelopen jaren de drempel voor artsen om een diagnostische test voor DVT in te zetten veel lager geworden, wat heeft geleid tot een lagere ziekteprevalentie in studiepopulaties. Echter, volgens het theorema van Bayes is de post-test kans op een fout-negatieve testuitslag geassocieerd met de voorafkans op het hebben van een ziekte. Deze voorafkans op het hebben van een ziekte is weer afhankelijk van de ziekteprevalentie in een (studie) populatie. Om de associatie tussen de ziekteprevalentie en de kans op een fout-negatieve-test in studies naar de diagnostiek van DVT te evalueren hebben we in **hoofdstuk 3** een systematische review en een meta-analyse uitgevoerd. Het doel hiervan was een nieuwe 'veilige diagnostische grens' te bepalen voor toekomstige studies naar de diagnostiek van DVT. We selecteer-

den alle, sinds 1990 gepubliceerde studies van hoge kwaliteit waarin de diagnostiek van DVT werd onderzocht. Van elke studie werd de ziekte prevalentie en het aantal fout-negatieve testen genoteerd en deze twee getallen werden tegen elkaar uitgezet in een grafiek. Hiermee kon de associatie tussen het percentage fout-negatieve-testen en de ziekteprevalentie in de studiepopulatie worden bevestigd. De referentielijn van deze grafiek liet namelijk zien dat wanneer de prevalentie van DVT 1% hoger is, het percentage fout-negatieve testen met 0.026 procentpunten stijgt. De bovengrens van het 95% BI van de referentie lijn van deze grafiek is als volgt geformuleerd: *percentage fout-negatieve-testen* = $1.25 + 0.026 * \text{ziekteprevalentie}$. Onze suggestie is om deze formule in de powerberekening van alle toekomstige studies te gebruiken. Met de formule kan het maximale percentage fout-negatieve testen dat nog acceptabel is aangepast worden aan de ziekteprevalentie in een studiepopulatie. Hierdoor kan in de toekomst voorkomen worden dat diagnostische strategieën schijnbaar adequaat zijn getest maar feitelijk geëvalueerd zijn zijn in studies met te weinig statistische power, en dus niet een afdoende bewijs geven van de veiligheid en nauwkeurigheid van de onderzochte test.

Zoals eerder besproken start de diagnostiek van DVT met het uitrekenen van de voorafkansen op het hebben van DVT door middel van een gevalideerde klinische beslisregel. De meest gebruikte beslisregel is de Wells-regel, die uit 10 onderdelen bestaat waaraan een verschillend aantal punten wordt toegekend. Deze regel wordt in de klinische praktijk vaak verkeerd gebruikt wat kan leiden tot onnodige aanvullende diagnostische testen en fout-negatieve uitkomsten. In **hoofdstuk 4** hebben we daarom een nieuwe, eenvoudiger regel ontwikkeld. Een expertpanel selecteerde vier onderdelen van de Wells-regel die volgens hen het meest voorspelbaar zijn voor DVT. Deze vier onderdelen waren: Immobilisatie, > 3 cm verschil (**Difference**) in kuitomtrek, eerdere **Veneuze trombo-embolie** en actieve maligniteit. Deze nieuwe regel hebben we de 'I-DVT score' genoemd, waarbij aan elke variabele één punt wordt toegekend. Wanneer beide regels (de Wells regel en I-DVT score) werden toegepast bij patiënten met een klinische verdenking op een DVT bleken ze een vergelijkbare nauwkeurigheid te hebben, met oppervlaktes onder de ROC (receiver operating characteristic) curves van respectievelijk 0.70 (95%BI 0.66-0.74) en 0.65 (95%BI 0.61-0.70). Voordat de I-DVT score in de klinische praktijk kan worden toegepast, zal de score uiteraard eerst moeten worden getest in een prospectieve managementstudie.

Met de MRI techniek 'Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging' (MRDTI) kan trombose direct in beeld worden gebracht zonder het gebruik van veneus contrast. In voorgaande studies is aangetoond dat deze techniek nauwkeurig een eerste DVT kan vaststellen, en een acute trombose van reststolsels kan onderscheiden. Deze techniek is gebaseerd op het verschil in paramagnetische eigenschappen van methemoglobine. Methemoglobine wordt in een vers bloedstolsel gevormd door de oxidatie van hemoglobine, waarbij Fe²⁺ wordt omgezet naar Fe³⁺. Onze hypothese was dat deze

MRDTI-techniek een goede oplossing kan zijn voor de diagnostiek van DVT in specifieke patiënt populaties, zoals zwangere vrouwen, patiënten met een verdenking op een ipsilateraal recidief DVT en patiënten met een verdenking op een armvene trombose. De diagnostiek van DVT bij zwangere vrouwen is lastig, voornamelijk door de hogere incidentie van geïsoleerde bekkenvene trombose in vergelijking met de niet-zwangere populatie. Bovendien is een geïsoleerde bekkenvene trombose moeilijk vast te stellen met een compressie-echografie door de anatomische ligging. **In hoofdstuk 5** beschrijven we de casus van een 29-jarige vrouw met een dichoriale diamniotische tweeling-zwangerschap en een hoge klinische verdenking op een DVT. De diagnose DVT kon bij herhaling niet met compressie echografie worden vastgesteld. Bij de echo werd wel een verminderde flow over de linker vena iliaca externa, vena femoralis communis en vena femoralis superficialis gevonden. Om de definitieve diagnose te kunnen stellen werd een MRDTI-scan gemaakt. Deze liet een hoog signaal in de linker vena iliaca communis zien, waarmee een acute trombose in dit veneuze segment kon worden vastgesteld. Door het maken van de MRDTI-scan bij deze patiënte hebben we kunnen voorkomen dat een CT-scan of venografie nodig was waarbij zowel de patiënte als haar ongeboren baby's aan ioniserende straling of contrastvloeistof werden blootgesteld.

In hoofdstuk 6 beschrijven we de toegevoegde waarde van een vergelijkbare techniek, de zogenoemde 'T1 weighted Turbo Spin-echo Spectral Attenuated Inversion Recovery' (TSE-SPAIR) sequentie, bij de diagnostiek van een verdenking op een ipsilateraal recidief DVT. Het is lastig deze aandoening te diagnosticeren, omdat het met een compressie-echografie niet mogelijk is een acuut recidief DVT te onderscheiden van een chronische resttrombose. Tot 50% van de patiënten behoudt na een eerste DVT een chronische resttrombose. Hierdoor kan bij ongeveer 30% van de patiënten met een verdenking op een ipsilateraal recidief trombose de diagnose niet met compressie echografie worden vastgesteld. We toonden aan dat radiologen een hogere diagnostische zekerheid kregen over de diagnose ipsilateraal recidief DVT, wanneer ook de TSE-SPAIR-sequentie werd beoordeeld naast de MRDTI-sequentie. De toename van de diagnostische zekerheid wordt hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door de hogere ruimtelijke resolutie van de vaatwand bij de TSE-SPAIR-sequentie. Hoewel deze studie niet groot genoeg was om de diagnostische nauwkeurigheid te analyseren, veranderde de sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose proximale DVT niet wanneer de TSE-SPAIR-sequentie aan de MRDTI-sequentie werd toegevoegd. Daarom zijn er geen argumenten om de TSE-SPAIR-sequentie standaard aan de MRDTI-sequentie toe te voegen. De TSE-SPAIR sequentie kan wel worden gebruikt om de diagnose met meer zekerheid vast te stellen in gevallen waarbij de diagnose op MRDTI beelden onduidelijk blijft.

Ook de diagnose arm vene trombose is vaak moeilijk te stellen, vooral in het geval van trombose in de vena subclavia. Door de overliggende anatomische structuren in de schouder, zoals de clavicula, is een goede diagnose met compressie echografie vaak

niet mogelijk. Omdat de diagnose DVT in het been nauwkeurig met MRDTI in beeld gebracht kan worden, was onze hypothese dat het ook mogelijk zou moeten zijn een arm vene trombose met MRDTI te diagnosticeren. Daarom pasten we in **hoofdstuk 7** de twee eerder beschreven 'trombus imaging' technieken MRDTI en TSE-SPAIR toe, bij drie patiënten bij wie al een arm vene trombose was vastgesteld door conventionele technieken. Bij alle drie de patiënten kon de arm vene trombose ook succesvol met MRI worden vastgesteld.

DEEL II: PROGNOSTISCHE VRAAGSTUKKEN BIJ DIEPE VENEUZE TROMBOSE

Voor een gunstige prognose na de diagnose DVT is een adequate behandeling met anticoagulantia van belang. In de laatste jaren is men voor de behandeling van VTE overstapt van vitamine K antagonist (VKAs) naar directe orale anticoagulantia (DOACs). DOACs zijn even effectief als VKAs, maar geven een lager bloedingsrisico vergeleken met VKAs. Een ander voordeel van DOACs is dat regelmatige controle (door de trombosedienst) niet nodig is doordat ze een stabiel farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel hebben ten opzichte van VKAs. Echter, het achterwege laten van regelmatige controle bij het gebruik van anticoagulantia kan nadelig zijn vanwege een mogelijke afname in therapietrouw. Juist in de eerste maanden na de diagnose VTE is adequate behandeling belangrijk. Het risico op een recidief is namelijk groter wanneer patiënten hun antistolling al na een maand of anderhalve maand voortijdig stoppen, in plaats van het minimaal 3 maanden te gebruiken. In **hoofdstuk 8** hebben we aan de hand van het Nederlandse register van apotheken (Stichting Farmaceutische Kengetallen; SFK) berekend dat 20% (95% BI 18-24) van de patiënten binnen 2 maanden nadat een VTE is vastgesteld voortijdig stopt met het gebruik van DOACs. Dit percentage is vergelijkbaar met de therapietrouw bij de behandeling van andere cardiovasculaire ziektes zoals het gebruik van plaatjesremmers na een acuut coronair syndroom of medicatie voor secundaire preventie (statines, bloeddrukverlagers) na een acuut herseninfarct. Bij patiënten met een VTE die een VKA gebruiken en hierbij nauwkeurig werden gemonitord door de Leidse trombosedienst, was het percentage patiënten dat vroegtijdig stopte met antistolling veel lager: 9.1% (95% BI 8.3-9.9). Met deze studie willen we de risico's van het gebruik van DOACs in de klinische praktijk onder de aandacht te brengen en ook duidelijk maken dat verder onderzoek naar zowel de incidentie als de gevolgen van slechte therapietrouw bij gebruik van DOACs absoluut noodzakelijk is.

Een belangrijke en chronische complicatie na een DVT is het post-trombotisch syndroom (PTS). In de literatuur wordt gesuggereerd dat elastische steunkousen PTS zouden kunnen voorkomen, mits ze trouw worden gedragen. Het dragen van steun-

kousen is echter erg oncomfortabel en daarom is de therapietrouw hiervan in de dagelijkse praktijk ook laag. Artsen zouden geholpen zijn als ze nauwkeuriger patiënten met het hoogste risico op PTS en/of met de meeste baat van de steunkousen zouden kunnen selecteren. Aan deze patiënten zou kunnen worden geadviseerd om de steunkousen zeker gedurende twee jaar trouw te dragen. In **hoofdstuk 9** hebben we een systematische review en meta-analyse uitgevoerd over alle studies waarbij patiënten zijn geïncludeerd met een DVT en waarbij tijdens follow-up een echografie is gemaakt om vasculaire schade na een DVT vast te stellen. Overige inclusiecriteria waren een gestandaardiseerde behandeling met anticoagulantia en een follow-up periode van ten minste 6 maanden waarbij als uitkomst PTS werd geregistreerd. In deze meta-analyse hebben we aangetoond dat rest-trombose en veneuze reflux voorspellers zijn voor PTS, met gepoolde Odds ratios (OR) van respectievelijk 2.17 (95%BI 1.79-2.63) en 1.34 (95%BI 1.03-1.75). Om patiënten te kunnen selecteren die na 1 jaar veilig met steunkousen zouden kunnen stoppen hebben we in **hoofdstuk 10** een tweede, vooraf gedefinieerde, eindpuntanalyse van de Octavia studie uitgevoerd. De Octavia studie is een multicenter, enkel geblindeerde, non-inferieure, gerandomiseerd gecontroleerde studie. Voor deze studie werden patiënten geïncludeerd die adequaat waren behandeld met antistolling en gedurende 12 maanden trouw hun steunkousen hebben gedragen na een symptomatische, echo bewezen, proximale DVT. Patiënten werden gerandomiseerd tussen doorgaan of stoppen met het dragen van steunkousen. Beide groepen werden gedurende 12 maanden gevolgd met als primair eindpunt de incidentie van PTS aan het einde van de follow-up periode. We vonden vier onafhankelijke significant voorspellende factoren voor het ontwikkelen van PTS in het tweede jaar na de diagnose DVT: een trombus score ≥ 3 (≥ 3 veneuze segmenten met rest trombose, gemeten met compressie echografie), een Villalta score van 2-4, een BMI ≥ 26 en ≥ 8 dagen symptomen voordat de diagnose DVT werd gesteld. Van de groep patiënten die na 1 jaar zijn gestopt met het dragen van steunkousen en geen enkele van deze voorspellers hadden, werd 3.2% (95%CI 0.08-18) gediagnostiseerd met mild PTS gedurende de follow-up periode, en geen enkele patiënt kreeg matig ernstige of ernstige PTS. Deze uitkomsten suggereren dat met patiënten die de steunkousen gedurende 1 jaar trouw hebben gedragen en geen één van de voorspellers hebben, besproken kan worden dat ze met het dragen van steunkousen zouden kunnen stoppen.

TOEKOMST PERSPECTIEF

Met de MRDTI techniek is het begin van een nieuw tijdperk vol mogelijkheden voor het diagnosticeren van DVT aangebroken. Het stolsel kan nu direct in beeld worden gebracht, in plaats van indirect door een niet comprimeerbare vene bij echografie of

een vullingsdefect bij venografie. Met de Theia studie, die op dit moment wordt uitgevoerd, kan op korte termijn een oplossing geboden worden voor een meer nauwkeurige diagnose van patiënten met verdenking op een ipsilateraal recidief DVT. De Theia studie is een diagnostische management studie, waarbij de beslissing om al dan niet te starten met een aanvullende behandeling bij patiënten met een verdenking op een ipsilateraal recidief DVT enkel op basis van de resultaten van de MRDTI scan wordt gemaakt. Wanneer deze studie laat zien dat dit een veilige strategie is, kan MRDTI direct worden geïmplementeerd in de klinische praktijk. Voordat MRDTI in de klinische praktijk kan worden gebruikt om een arm vene trombose vast te stellen, zijn er echter nog twee extra stappen nodig. In eerste instantie zal de nauwkeurigheid van de MRDTI en TSE-SPAIR sequentie om een arm vene trombose te diagnosticeren worden onderzocht in de MAGNITUDE/Selene studie. Als de MAGNITUDE/Selene studie succesvolle resultaten laat zien zal daarna ook een diagnostische management studie worden uitgevoerd. MRDTI is tevens een veelbelovende techniek om trombose vast te stellen in veneuze segmenten die met de huidige technieken moeilijk in beeld kunnen worden gebracht. Daarom worden nu meerdere studies gepland om te onderzoeken of het mogelijk is met MRDTI trombose in de mesenteriale en cerebrale venen in beeld te brengen.

Met de introductie van DOACs is er veel veranderd rond de behandeling van VTE. Veel vraagstukken zijn echter nog niet beantwoord. Door het gebrek aan regelmatige controle (door de trombosedienst) bij de behandeling met DOACs bestaat het risico op verminderde therapietrouw. Om de daadwerkelijke effectiviteit van DOACs in de klinische praktijk te onderzoeken zijn grote prospectieve studies nodig. Anderzijds beschrijven sommige studies dat DOACs de incidentie van PTS zouden kunnen verlagen, mits ze adequaat worden ingenomen. Dit omdat ze vergeleken met VKAs een meer constant niveau van antistolling geven. Nieuwe studies zijn nodig om dit effect te bewijzen. Ook de effectiviteit en de optimale behandelduur van elastische kousen blijven een punt van discussie. Recente studies suggereren dat een op het individu afgestemde behandelstrategie met steunkousen nodig is. Echter zal dan eerst nog moeten worden bepaald welke klinische, radiologische en biochemische variabelen het optimale risicostratificatie instrument vormen om patiënten te selecteren die veilig met steunkousen zouden kunnen stoppen. Om dit instrument te kunnen ontwikkelen is een grote database met patiënten nodig. Dit zou bijvoorbeeld kunnen worden bereikt door de resultaten van de Octavia studie, IDEAL studie en SOX trial, de meest recente grote steunkousen studies, bij elkaar te voegen. Vervolgens zal een gerandomiseerde gecontroleerde trial moeten worden uitgevoerd om te testen of dit instrument het inderdaad mogelijk maakt individuele patiënten met een laag risico op PTS te identificeren die na de eerste 3 tot 6 maanden veilig met het gebruik van steunkousen zouden kunnen stoppen.