



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Different roads lead to venous thrombosis after lower-leg injury and knee arthroscopy: mechanistic insights in the development of venous thrombosis

Touw, C.E.

Citation

Touw, C. E. (2023, June 14). *Different roads lead to venous thrombosis after lower-leg injury and knee arthroscopy: mechanistic insights in the development of venous thrombosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3620391>

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/1887/3620391>

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



10

Nederlandse samenvatting

Onderbeengips en kijkoperatie van de knie (knieartroscopie) zijn beide geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombose (VT). Aangezien VT gepaard kan gaan met ernstige complicaties, is preventie essentieel. Tromboseprofylaxe bestaat voornamelijk uit laag molecuulair-gewicht heparine (LMWH) in profylactische dosis. Echter, ondanks het gebruik van tromboseprofylaxe is het risico op VT in beide populaties aanzienlijk met een absoluut risico van ongeveer 1,0-1,5%. Er is dus ruimte voor verbetering. Preventie kan op twee manieren verbeterd worden, namelijk door het identificeren van nieuwe aangrijpingspunten voor profylaxe of door specifieke profylaxe voor elke individuele patiënt. Voor beide benaderingen is kennis van het mechanisme van (pathologische) trombosevorming noodzakelijk, maar dit is nog onduidelijk op dit moment. Het eerste deel van dit proefschrift is gericht op het bestuderen van de invloed van onderbeenletsel en knieartroscopie op het stollingssysteem. Het tweede deel van dit proefschrift is gericht op het verband tussen deze veranderingen in de stolling bij onderbeenletsel of na knieartroscopie, en het optreden van VT. **Hoofdstuk 1** bestaat uit een introductie en een overzicht van de studies die in dit proefschrift worden gepresenteerd. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen uit het proefschrift samengevat.

DEEL I - INVLOED VAN ONDERBEENLETSEL EN KNEIARTROSCOPIE OP DE STOLLING

Hoofdstuk 2 beschrijft de resultaten van het onderzoek naar het effect van onderbeenletsel en knieartroscopie op stollingsactivatie. Alle patiënten die deelnamen aan de POT-(K)CAST-studies en die een bloedmonster verstrekten, werden geselecteerd voor dit onderzoek. De bloedmonsters werden afgenomen kort na een onderbeentrauma of voor en na knieartroscopie (≤ 4 uur). Plasmaspiegels van fibrinogeen, factor (F)VIII, IX, XI, von Willebrand Factor (VWF) en D-dimeer werden beoordeeld. Daarnaast werden in kleinere patiëntselecties *tissue factor*, interleukine-6 (IL-6), *cel-free DNA* en *myeloperoxidase-DNA* gemeten. Deze parameters geven meer inzicht in de aanwezigheid van (endotheel) celschade en ontsteking. Om het effect van onderbeenletsel op de stolling te evalueren, werden de bloedmonsters van 1204 patiënten met onderbeenletsel vergeleken met de preoperatieve monsters van 1001 patiënten die electieve knieartroscopie ondergingen. Om deze resultaten te verifiëren, werden de 1204 patiënten met onderbeenletsel ook vergeleken met 2921 populatiecontroles uit de MEGA-studie. Om het effect van knieartroscopie op de stolling te evalueren, werden pre- en postoperatieve monsters van 715 artroscopiepatiënten vergeleken. Onderbeenletsel was geassocieerd met 3,4-voudig (95% betrouwbaarheidsinterval [95%BI] 3,2-3,7) verhoogde plasmaspiegels van D-dimeer en een verhoging van ongeveer 30% van FVIII-spiegels (26,6% [95%BI 23,6-29,6] en VWF-spiegels (29,4% [95%BI 25,7-33,1]). Ernstige letsels, dat wil zeggen grote fracturen (zoals

enkel- of scheenbeenfracturen) en letsels die chirurgisch moesten worden behandeld, waren geassocieerd met de hoogste plasmaspiegels van FVIII, VWF en D-dimeer. Ook achillespeesrupturen hadden relatief hoge spiegels van deze factoren. In mindere mate was onderbeenletsel ook geassocieerd met verhoogde spiegels van fibrinogeen, FIX, FXI en IL-6. Na knieartroscopie werden geen verhoogde spiegels van de gemeten parameters waargenomen. Sterker nog, alle spiegels daalden na de operatie.

Stollingsactivatie vindt plaats door negatief-geladen fosfolipiden die aanwezig zijn op geactiveerde bloedplaatjes en extracellulaire blaasjes, ook wel bekend als *microvesicles*. Het effect van onderbeenletsel en knieartroscopie op dit fenomeen, genaamd 'procoagulant phospholipid-dependent activity' (PPL), wordt beschreven in **hoofdstuk 3**. In dit onderzoek is alleen PPL gemeten dat tot uiting komt door *microvesicles*, aangezien het plasma vóór de metingen werd gecentrifugeerd en gepipetteerd, wat resulteerde in bloedplaatjesarm-plasma. De studie werd uitgevoerd zoals beschreven in Hoofdstuk 2, oftewel met data van POT-(K)CAST-deelnemers. In de huidige studie werd een willekeurige selectie gemaakt uit de deelnemers die geen VT ontwikkelden. Om het effect van onderbeenletsel op PPL te beoordelen, werden bloedmonsters van 67 patiënten met onderbeentrauma vergeleken met preoperatieve bloedmonsters van 74 knieartroscopiepatiënten. Om het effect van knieartroscopie op de PPL te beoordelen, werden pre- en postoperatieve bloedmonsters van 49 artroscopiepatiënten vergeleken. Een 2,8-voudige toename (95%BI 2,0-4,0) in PPL werd waargenomen bij patiënten met onderbeenletsel ten opzichte van controles. Letsel aan het onderbeen leidt dus tot het vrijkomen van stollingsactiverende *microvesicles*. Daarentegen nam PPL af na knieartroscopie, zoals blijkt uit *mean change* van -0,7 mU/mL (95%BI -2,0-0,6). Met andere woorden, knieartroscopie leidt niet tot meer vorming van stollingsactiverende *microvesicles*.

Hoewel we constateerden dat onderbeenletsel gepaard gaat met verhoogde plasmaspiegels van procoagulante factoren en procoagulante *microvesicles*, kunnen wij op basis van deze bevindingen niet direct concluderen dat er sprake is van stollingsactivatie. De tendens om trombine te vormen is wel een maat voor stollingsactivatie. Trombine is een protease die fibrinogeen splitst in fibrinemonomeren en is het eindproduct van de stollingscascade. In **hoofdstuk 4** wordt het effect van onderbeenletsel en knieartroscopie op de vorming van trombine gepresenteerd, wederom middels metingen in bloedmonsters van POT-(K)CAST-deelnemers. Het potentiaal om trombine te vormen (*in vitro* thrombinegeneratie) werd gemeten met *Calibrated Automated Thrombography* (CAT) en o.a. gedefinieerd als endogene trombinepotentiaal (ETP) en trombinepiek. De werkelijke (*in vivo*) trombinegeneratie werd gekwantificeerd door het meten van plasmaspiegels van protrombine fragment 1+2 (F1+2), trombine-antitrombine complexen (TAT) en fibrinopeptide A (FPA). Dezelfde studieopzet als in Hoofdstuk 3 werd toegepast voor deze studie. Bloedmonsters verkregen na onderbeentrauma van 88 patiënten met onderbeenletsel werden vergeleken met 89 controlemonsters (wederom preoperatieve

monsters van artroscopiepatiënten), terwijl pre- en postoperatieve monsters van 85 artroscopiepatiënten werden vergeleken. Onderbeenletsel was geassocieerd met 30% hogere trombinegeneratie. Mediatieanalyses toonden aan dat het effect van onderbeentrauma op ETP met 20% verminderde wanneer er werd gecorrigeerd voor FVIII. Aanpassing voor de andere procoagulante factoren (waaronder fibrinogeen, FIX en FXI) leidde tot een maximale vermindering van 9%. TAT plasmaspiegels waren 2,3-voudig verhoogd (95%BI 1,7-3,1), terwijl FPA ongeveer 60% hoger was in vergelijking met controles (95%BI 14,5-99,9). Dit wijst op stollingsactivatie na onderbeentrauma, in overeenstemming met de bovenstaande bevindingen. Na knieartroscopie nam ETP licht toe met 7%. De plasmaspiegels van trombine-parameters daalden echter na de operatie.

Trombinegeneratie wordt geremd door de natuurlijke anticoagulante factoren. Fibrinolytische factoren breken het stolsel af, waarbij het enzym plasmine een centrale rol speelt. Als deze controlemechanismen falen, ontstaat er VT. In **hoofdstuk 5** wordt het effect beschreven van onderbeenletsel en knieartroscopie op de plasmaspiegels van anticoagulante en fibrinolytische factoren, waarvoor opnieuw POT-(K)CAST-bloedmonsters werden gebruikt. De volgende anticoagulante factoren werden gemeten: antitrombine, proteïne C, vrij proteïne S en *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI). *Clot lysis time* (CLT; de tijd waarin stolsel wordt afgebroken) werd gemeten als maat voor het fibrinolytisch potentiaal. Activatie van fibrinolyse in het lichaam (*in vivo*) werd vastgesteld aan de hand van de volgende fibrinolytische factoren: plasminogeen, *tissue plasminogen activator* (tPA) en plasmine-alpha-2-antiplasmine. Daarnaast werden plasmaspiegels van fibrinolyseremmers gemeten: *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), antiplasmine en *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI). Het onderzoeksopzet is conform dat van de vorige hoofdstukken. Bloedmonsters van 289 patiënten met onderbeentrauma werden vergeleken met preoperatieve monsters van 293 knieartroscopie-patiënten, terwijl pre- en postoperatieve monsters van 277 knieartroscopie-patiënten met elkaar werden vergeleken. Na onderbeentrauma waren de antistollingsfactorniveaus stabiel of enigszins gedaald, terwijl deze na knieartroscopie sterk waren gedaald. De *in vivo* fibrinolyse was in beide situaties niet beïnvloed.

Tijdens een knieartroscopie wordt een bovenbeen-tourniquet gebruikt, die de bloedtoevoer van het geopereerde been blokkeert om zodoende goed zicht te krijgen gedurende de operatie. Het effect van tourniquet tijdens knieartroscopie op de stolling is nooit eerder onderzocht. Daarom hebben wij een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek uitgevoerd, de Tourniquet studie, waarvan de resultaten besproken worden in **hoofdstuk 6**. In totaal werden 55 patiënten die ingepland waren voor electieve knieartroscopie willekeurig ingedeeld voor operatie met of zonder tourniquet. Bloedmonsters werden preoperatief (uit de arm) en postoperatief (zowel uit de arm als uit het geopereerde been) afgenomen. Postoperatieve bloedafname vond plaats kort na het beëindigen van de operatie en een uur later. Parameters van stolling (FVIII, D-dimeer,

trombinegeneratie-potentiaal), fibrinolyse (CLT), endotheel-activatie (VWF, *E-selectin*, *thrombomodulin*), ontsteking (*whole blood cell count* [WBCC]) en hypoxie (lactaat) werden gemeten. Al deze parameters bleken niet te worden beïnvloed door het gebruik van een tourniquet. Sterker nog, FVIII- en VWF-spiegels waren hoger na de operatie zonder tourniquet. Correctie voor de druk van de irrigatiepomp (welke water in de knie pompt om het operatiegebied schoon te spoelen) verminderde deze effecten. Dit had ermee te maken dat de irrigatiepomp over het algemeen hoger was ingesteld bij patiënten die zonder tourniquet werden geopereerd. Tourniquetgebruik tijdens knieartroscopie beïnvloedt de stolling dus niet.

Samengevat, kort na onderbeentrauma vonden wij verhoogde plasmaconcentraties van procoagulante factoren na het trauma, terwijl plasmaconcentraties van anticoagulante factoren stabiel waren of zelfs licht daalden. De toegenomen trombinegeneratie-potentiaal bleek voornamelijk gemedieerd te zijn door FVIII. Dit is een acutefase-eiwit, wat betekent dat diens plasmaconcentraties stijgen tijdens homeostatische verstoringen zoals weefselschade als gevolg van trauma. De duidelijke stijging in VWF-spiegels na het trauma wijst op endotheel-activatie, waarbij ook verhoogde posttraumatische IL-6 spiegels werden waargenomen. Het is bekend dat hyperinflammatie overheerst in de acute fase na een trauma, waarbij restanten van weefselschade worden verwijderd door bloedplaatjes en ontstekingscellen om het weefsel gereed te maken voor herstel. Daarnaast observeerden we een toename in procoagulante *microvesicles* in plasma na onderbeentrauma. Deze blaasjes zijn stollingsactiverend door de aanwezigheid van *phosphatidylserine* (PS) op hun oppervlak, dat positief-geladen stollingsfactoren zoals protrombine aantrekt en trombinegeneratie aanjaagt. Aangezien 70-90% van de *microvesicles* afkomstig zijn van bloedplaatjes, lijkt het erop dat bloedplaatjes een belangrijke rol spelen bij het bereiken van stollingsactivatie na onderbeentrauma. Ondanks dat plasmaspiegels van D-dimeer, een afbraakproduct van fibrine, verdrievoudigd waren na onderbeentrauma, leek fibrinolyse niet te worden beïnvloed. Dit suggereert dat de toegenomen fibrine na onderbeentersel werd opgeruimd door basale fibrinolytische activiteit en dat er geen extra activatie van fibrinolyse aan te pas kwam. Ook is het mogelijk dat fibrine werd opgeruimd door andere proteasen dan plasmine, bijvoorbeeld neutrofiële elastase of cathepsine G.

Waar onderbeentersels het stollingssysteem duidelijk beïnvloeden, bleek het tegenovergestelde het geval te zijn voor kijkoperaties van de knie. De plasmaspiegels van stollingsfactoren, procoagulante *microvesicles*, trombinegeneratie- en fibrinolytische markers daalden over het algemeen na de operatie. Alleen voor ETP werd een lichte stijging van 7% waargenomen. Echter, dit zal waarschijnlijk het nettoresultaat zijn van onevenredige dalingen van stollingsactiverende en -remmende factoren in plasma na de operatie. Vorming van fibrine gedurende of na de operatie is uitgesloten gezien de postoperatieve daling van D-dimeer spiegels. Deze daling zou verklaard kunnen worden

doordat de iatrogene weefselschade te gering was om een (ontstekings-)reactie op gang te brengen. Andere mogelijke verklaringen kunnen zijn: verdunning van plasma door het perioperatieve infuus, relatief hoge preoperatieve plasmaspiegels van stollingsfactoren door stress voorafgaand aan de operatie (dit is bekend voor FVIII), of fysiologische variatie in plasmaspiegels van stollingsfactoren over de dag heen (circadiaans ritme). Desalniettemin kunnen we concluderen dat knieartroscopie geen belangrijke invloed heeft op de stolling. Ook het gebruik van een bovenbeen-tourniquet gedurende de operatie leidde niet tot stollingsactivatie. Er zal dus een ander mechanisme betrokken zijn bij het ontstaan van VT na knieartroscopie, welke vooralsnog onduidelijk is. Wellicht spelen postoperatieve triggers die in de loop van de tijd ontstaan een rol, zoals infecties of langdurige immobilisatie. Mogelijk leidt de combinatie van knieartroscopie en dergelijke triggers uiteindelijk tot het ontstaan van VT. Verder kan onze bevinding dat een hoge druk van de irrigatiepomp tijdens de operatie geassocieerd was met aanzienlijk verhoogde FVIII- en VWF-spiegels bij patiënten die geopereerd werden zonder tourniquet, wellicht meer inzicht geven in de pathofysiologie van VT na knieartroscopie. Eerst moet echter in toekomstige studies het precieze effect van een dergelijke hoge druk op de omliggende weefsels van de knie worden vastgesteld.

Deel II – Associatie tussen veranderingen in hemostase en ontwikkeling van veneuze trombose

Voor dit deel van het proefschrift werden twee case-control analyses uitgevoerd met behulp van data verkregen van de POT-(K)CAST studies. Cases werden gedefinieerd als personen die VT ontwikkelden tijdens de follow-up van het onderzoek, d.w.z. binnen drie maanden. Dit betrof 23 POT-CAST en 8 POT-KAST deelnemers. Personen die gedurende deze periode geen VT ontwikkelden, werden beschouwd als controles. Dit betrof de overige deelnemers van beide studies of willekeurige selecties hieruit.

In de eerste case-control analyse, gepresenteerd in **hoofdstuk 7**, werd het verband onderzocht tussen parameters van stolling, fibrinolyse en ontsteking (gemeten na onderbeentrauma) en het risico op VT gedurende de daaropvolgende drie maanden. Hierbij werden alle bovengenoemde markers van stolling, fibrinolyse en ontsteking geanalyseerd. Dit werd aangevuld met erfelijke risicofactoren, waaronder niet-O bloedgroep, protrombine 20210A (FII) en factor V Leiden (FVL) mutatie. Voor deze case-control analyse werden data van de POT-CAST studie gebruikt. Metingen vonden plaats in bloedsamples van alle cases en in willekeurige groepen van controles. De sterkste associaties met het risico op VT werden geconstateerd voor ETP, FVIII en VWF. Hoge plasmaspiegels (>67^e percentiel) van deze markers werden in verband gebracht met een 13- tot 14-voudig verhoogd risico op VT. Het risico op VT nam verder toe als de FVL-mutatie aanwezig was in combinatie met hoge FVIII-spiegels (17-voudig verhoogd risico), lage antitrombineniveaus (14-voudig verhoogd risico) of hoge ETP (13-voudig verhoogd

risico). Hoewel wij geen effect waarnamen voor verhoogde *in vivo* trombinegeneratie en verminderde *in vivo* fibrinolyse afzonderlijk, was een combinatie van beiden geassocieerd met een 11-voudig verhoogd risico.

In **hoofdstuk 8** worden de resultaten van de tweede case-control analyse besproken. Het doel van deze studie was om te onderzoeken of *multiplexed quantitative targeted mass spectrometry-based proteomics* het risico op VT kan voorspellen bij patiënten met onderbeenletsel of patiënten die gepland staan voor electieve kijkoperatie van de knie. Deze studie moet worden beschouwd als een *proof-of-concept* studie, d.w.z. om te evalueren of deze techniek toepasbaar kan zijn voor dit doel en in deze populaties. Met andere woorden, deze verkennende studie moet worden gezien als een eerste stap in de verbetering van predictie. Voor deze studie werden alle 23 POT-CAST en 8 POT-KAST cases geïncludeerd en werd *frequency matching* toegepast om tweemaal zoveel controles te selecteren. De matching was gebaseerd op leeftijd, geslacht, ziekenhuis van opname en tijdstip en datum van opslag van het bloedmonster (om rekening te houden met variatie in de opslag van monsters). In totaal werden 167 eiwitten in plasma gekwantificeerd. In de onderbeenletsel-groep maakten de volgende eiwitten het beste onderscheid tussen cases en controles: apolipoproteïne(APO)-B100, APO-E, alfa-2-antiplasmine, beta-2-microglobuline, *afamin*, stollingsfactor XIII-B-keten, complement C1q subcomponent subunit C. Een risicovoorspellingsmodel met deze eiwitten resulteerde in een *C-statistic* van 79,6 (95%CI 77,2-82,0). In de knieartroscopie-groep betrof dit: APO-C2, APO-C3, APO-C4, *attractin*, stollingsfactor XIII-B keten, protrombine. Een risicovoorspellingsmodel gebaseerd op deze eiwitten had een *C-statistic* van 88,1 (95%CI 85,7-90,6).

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

In het eerste deel van dit proefschrift werden mechanistische routes van stolling na onderbeentrauma en knieartroscopie bestudeerd. Deze kennis levert potentiële aangrijpingspunten op voor nieuwe preventieve behandelingen, die nog niet eerder bij deze patiëntengroepen zijn bestudeerd. Voor onderbeenletsel zouden FVIII- of FXI(a)-remmers een mogelijkheid kunnen zijn. Onderzoek naar FVIII-remmers staat nog in de kinderschoenen, aangezien deze alleen *in vitro* en bij dieren zijn onderzocht. FXI(a)-remmers daarentegen zijn reeds aan mensen toegediend in onderzoeksverband, met veelbelovende resultaten. Ook remming van de activatie van bloedplaatjes zou een mogelijke aangrijpingspunt kunnen zijn voor tromboseprofylaxe. Volgens onze bevindingen lijken bloedplaatjes een belangrijke rol te spelen in stollingsactivatie na onderbeentrauma. Dit was gebaseerd op het feit dat de plasmaspiegels van extracellulaire *microvesicles* verhoogd waren, waarvan bekend is dat 70-90% van deze blaasjes afkomstig is van bloedplaatjes. Meer onderzoek is derhalve nodig om de precieze rol

van bloedplaatjes in stollingsactivatie bij patiënten met onderbeenletsel op te helderen. Voor knieartroscopie konden wij ons niet richten op potentiële aangrijpingspunten voor tromboseprofylaxe, aangezien we die niet hebben kunnen identificeren. Ook het gebruik van een dijbeen-tourniquet tijdens kijkoperaties van de knie leek geen rol te spelen bij trombusvorming. Misschien kan de hoge druk van de irrigatiepomp tijdens de operatie een rol spelen in dit mechanisme. Toekomstig onderzoek is nodig om het effect van intra-articulaire irrigatiepompen op de omliggende weefsels van de knie op te helderen. Verder is het mogelijk dat postoperatieve triggers (zoals infecties of langdurige immobilisatie) een rol spelen in de pathofysiologie van VT na knie-artroscopie. Voor toekomstige studies bevelen wij daarom aan om meerdere postoperatieve metingen uit te voeren verspreid over een langere periode (idealiter enkele weken).

In het tweede deel van dit proefschrift werden twee studies gepresenteerd die nuttige informatie opleverden voor de voorspelling van het risico op VT na onderbeentrauma en knieartroscopie. Deze modellen kunnen worden gebruikt om uiteindelijk geïndividualiseerde of op maat gemaakte tromboseprofylaxe toe te passen. Ten eerste vonden wij dat bekende risicofactoren, zoals FVIII-spiegels in plasma en aanwezigheid van FVL, geassocieerd zijn met het risico op VT bij patiënten met onderbeenletsel. Er is reeds eerder aangetoond dat de prestaties van de bestaande risicoscore TRiP(cast) verbeteren na toevoeging van FVIII, VWF, FXI en FVL-mutatie als biomarkers. De selectie van deze biomarkers was echter niet gebaseerd op specifieke kennis van het mechanisme na onderbeenletsel zoals wij die hier hebben vastgesteld. Wij toonden ook aan dat de *in vitro* trombinegeneratie-potentiaal (d.w.z. ETP) sterk samenhangt met het risico op VT en dat specifieke combinaties van laboratoriummarkers het risico op VT verder verhogen. Deze informatie zou nuttig kunnen zijn voor de verbetering van de bestaande risicoscore, maar moet eerst verder worden ontwikkeld in predictiestudies. Ten tweede hebben wij aangetoond dat *targeted proteomics* potentie heeft om de bestaande risicoscores voor VT voor patiënten met onderbeenletsel en patiënten die knieartroscopie ondergaan te verbeteren. Deze techniek biedt een snelle en relatief goedkope methode om absolute concentraties van eiwitten in een klein plasmavolume te meten. Bovendien kunnen veel eiwitten in één run worden gemeten. Deze studie was echter een *proof-of-concept* studie; de werkelijke discriminerende eiwitten moeten verder worden geïdentificeerd en gevalideerd in grote onderzoekspopulaties. Vervolgens moet de voorspellende waarde van risicoscores, waaraan deze eiwitten (d.w.z. biomarkers) kunnen worden toegevoegd, worden vastgesteld.

CONCLUSIE

In dit proefschrift werd de effecten van onderbeen trauma en kijkoperatie van de knie op de stolling onderzocht. Onderbeen trauma leidt tot activatie van het endotheel, hyperinflammatie en een verschuiving van de hemostatische balans naar stollingsactivatie. Endotheel-activatie en stollingsactivatie blijken geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op VT in de eerste drie maanden na het onderbeen trauma. Bij kniearthroscopie daarentegen hebben wij geen veranderingen in het plasma vastgesteld die wijzen in de richting van stollingsactivatie. Zelfs het gebruik van een dijbeentourniquet leek dergelijke veranderingen niet in gang te zetten. Op dit moment blijft het dus onduidelijk hoe het verhoogde risico op VT na kniearthroscopie tot stand komt. Daarvoor is verder onderzoek nodig. Wel is duidelijk geworden dat in beide situaties sprake is van verschillende pathofysiologische mechanismen voor het ontstaan van VT. De kennis die dit proefschrift oplevert, kan nuttig zijn bij het verbeteren van de momenteel toegepaste tromboseprofylaxe in beide patiëntenpopulaties. Gezien de verschillende pathofysiologische mechanismen in beide situaties, is het waarschijnlijk dat beide situaties vragen om een andere aanpak op het gebied van tromboseprofylaxe, zoals andere aangrijpingspunten voor de therapie. In het eerste deel van dit proefschrift zijn mogelijke aangrijpingspunten geïdentificeerd voor patiënten met onderbeenletsel. Toekomstige studies zijn nodig om dit verder te onderzoeken. Predictiestudies in grote onderzoekspopulaties zijn nodig om het voorspellend vermogen te bepalen van de potentiële biomarkers die in het tweede deel van dit proefschrift zijn geïdentificeerd, teneinde geïndividualiseerde tromboseprofylaxe te realiseren. Op die manier kunnen patiënten effectiever behandeld worden zonder dat ze worden blootgesteld aan een onnodig hoog bloedingsrisico.

