

# New developments in diagnosis and treatment of deep vein thrombosis

Citation for published version (APA):

ten Cate-Hoek, A. J. (2008). *New developments in diagnosis and treatment of deep vein thrombosis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20081010ac>

## Document status and date:

Published: 01/01/2008

## DOI:

[10.26481/dis.20081010ac](https://doi.org/10.26481/dis.20081010ac)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

---

# Samenvatting

## **EVIDENCE BASED MEDICINE**

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van de criteria waar een systematische literatuurstudie (systematic review) aan moet voldoen. Sinds de negentiger jaren is er een toenemende toepassing van resultaten van op klinisch en translationeel onderzoek berustende bewijslast in de gezondheidszorg en besluitvorming: een concept dat “evidence based medicine” genoemd wordt. (Sacket 1996) Omdat er op grote schaal onderzoek wordt gedaan, en diensgevolge “evidence” wordt gegenereerd op het gebied van trombose, zijn literatuurstudies (reviews) die de uitkomsten van deze onderzoeken samenvatten onmisbaar geworden voor het verwerken van deze groeiende hoeveelheid bewijslast. Het gebruik van deze “samengestelde” kennis is een essentieel onderdeel geworden van de moderne gezondheidszorg. Hierdoor is de patiëntenzorg meer up to date, dynamischer en minder afhankelijk van de persoonlijke ervaring van individuele artsen geworden. Tegelijkertijd kan “evidence based medicine” artsen stimuleren om betrokken te raken bij onderzoek dat kan bijdragen aan verbetering van de patiëntenzorg. Naast het gebruik van literatuurstudies als basis van richtlijnen en besluitvorming (“systematic reviews”) kunnen deze studies ook worden gebruikt om een overzicht te geven van ontwikkelingen in een bepaald vakgebied of om bijvoorbeeld de biologische basis van een ziekte beter te begrijpen; de vraagstelling van een systematische review is voor deze toepassing vaak te smal waardoor in deze gevallen de voorkeur uitgaat naar een meer “verhalende” literatuurstudie (“narrative review”).

## **VENEUZE TROMBOEMBOLIE**

Veneuze Trombo Embolie (VTE) is een multifactoriële ziekte. Meerdere verworven en genetische factoren, gewoonlijk “risico factoren” genoemd, zijn betrokken bij het ontstaan van trombose. Trombose komt voor bij 2-3 per 1000 personen per jaar en is daarmee een algemeen voorkomende aandoening. Door de vaak specifieke klinische presentatie is de klinische diagnose lastig. De diagnose kan alleen met zekerheid worden gesteld op basis van objectieve diagnostische methoden. Slechts een deel van de patiënten met een verdenking op trombose blijkt de aandoening ook daadwerkelijk te hebben. Venografie en

pulmonale angiografie zijn de gouden standard onderzoeken voor de diagnose van respectievelijk diep veneuze trombose (DVT) en long (pulmonaal) embolie (PE). Beide diagnostische methoden worden nog maar zelden gebruikt vanwege de invasiviteit van deze onderzoeken.

Seriële echografie is een veilige diagnostische methode voor de diagnostiek van DVT bij symptomatische patiënten. CT scan is gedocumenteerd veilig voor de diagnostiek van PE. Daar VTE een potentieel levensbedreigende aandoening is, wordt een patiënt met symptomen van trombose doorgestuurd voor objectieve diagnostiek naar speciale diagnostische centra of naar het ziekenhuis. Alhoewel de objectieve testen voor DVT bewezen veilig zijn, heeft de verbeterde bereikbaarheid van niet-invasieve diagnostische testen samen met een verminderde tolerantie voor onzekerheid bij artsen over een periode van 20 jaar tot een verlaging van het percentage positieve echo's geleid van 35% naar 20%. Hierdoor is de benadering waarbij alle patiënten met een verdenking op trombose worden ingestuurd voor objectieve diagnostiek zowel inefficiënt als kostbaar.

### **DIAGNOSTISCHE STRATEGIEËN IN DE TWEDELIJNSGEZONDHEIDSZORG (ZIEKENHUIS)**

In de laatste twee decennia, werd er in de tweedelijns gezondheidszorg meer en meer selectief omgegaan met aanvullend objectief diagnostisch onderzoek. Patiënten werden in eerste instantie geselecteerd op basis van een klinische score. Een hoge klinische score gaf daarbij een hoge kans op trombose aan. Evaluatie van klinische waarschijnlijkheidsscores maakte echter duidelijk dat klinische waarschijnlijkheid alleen niet voldoende is om veneuze trombose veilig uit te sluiten. Een combinatie van een D-dimeer assay en klinische waarschijnlijkheid als eerste stap van een diagnostische strategie werd geïntroduceerd door Wells et al. D-dimeer is een fibrine specifiek degradatie produkt en wordt gebruikt als marker voor endogene fibrinolyse in D-dimeer assays. Sindsdien zijn er meerdere studies gedaan in de tweedelijns gezondheidszorg, waarbij management van patiënten met verdenking op veneuze trombose werd uitgevoerd op basis van een klinische waarschijnlijkheid in combinatie met een D-dimeer assay resultaat. In

**hoofdstuk 3** van dit proefschrift wordt een systematische review beschreven over enerzijds de veiligheid van het onthouden van antistollingsbehandeling bij patiënten met een verdenking op DVT gebaseerd op een diagnostische strategie die een klinische score combineert met het resultaat van een D-dimeer assay. Anderzijds wordt de efficiëntie in termen van reductie van het aantal echografische onderzoeken onderzocht. Alle patiënten met een verdenking op veneuze trombose moesten echter voor deze screening naar het ziekenhuis worden ingestuurd. Het is veel gemakkelijker en efficiënter als de selectie zou kunnen worden uitgevoerd bij de eerste presentatie in de huisartsenpraktijk. We concludeerden dat selectie van patiënten op basis van een klinische waarschijnlijkheid en een D-dimeer assay niet alleen veilig is maar ook het aantal uit te voeren echo's kan reduceren.

### **DIAGNOSTISCHE STRATEGIEËN IN DE EERSTELIJNSGEZONDHEIDSZORG ( HUISARTSENPRAKTIJK)**

Voordat de diagnostische strategie (gebaseerd op een klinische score en een D-dimeer test) die in het domein van de tweedelijnsgezondheidszorg veilig en efficiënt bevonden was, kon worden geïntroduceerd in de eerstelijnsgezondheidszorg, was validatie in het domein van de eerstelijns gezondheidszorg noodzakelijk. In een validatie studie werd de Wells regel gebruikt in de huisartspraktijk in combinatie met een D-dimeer bepaling in het laboratorium. De accuratesse van de Wells regel in combinatie met een D-dimeer assay was 21% (39% in de tweedelijnsgezondheidszorg) en het percentage van gemiste gevallen van trombose was 2.9% (0.9% in de tweedelijnsgezondheidszorg). De Wells regel werd derhalve niet veilig en efficiënt genoeg bevonden voor gebruik in de eerstelijns gezondheidszorg. Data verkregen tijdens dit onderzoek werden gebruikt voor multivariate regressie analyse waarbij werd onderzocht tot op welke hoogte combinaties van items die bijdragen aan de diagnose DVT kunnen discrimineren tussen de aanwezigheid en afwezigheid van DVT. Er werd een nieuwe beslisregel gecreëerd (en later gevalideerd), die speciaal ontworpen was voor gebruik in de eerstelijns gezondheidszorg. De recente introductie van point-of-care D-dimeer testen gecombineerd met deze specifieke eerstelijns regel (AMUSE strategie) maakte

het mogelijk een diagnostische strategie geheel in de eerstelijns te laten plaatsvinden. In **hoofdstuk 4** wordt de “AMUSE studie” (Amsterdam Maastricht Utrecht Study on the diagnosis of thromboEmbolism) beschreven, een management studie uitgevoerd in de eerstelijnsgezondheidszorg. In dit onderzoek werd de veiligheid en uitvoerbaarheid van selectie van patiënten voor aanvullend echografisch onderzoek op basis van een klinische beslisregel inclusief een “point-of-care” D-dimeer test bij eerste presentatie in de huisartsenpraktijk onderzocht (de AMUSE strategie). Patiënten met een score  $\leq 3$  werden niet ingestuurd voor verdere diagnostiek en kregen geen antistolling. Patiënten met een score  $\geq 4$  werden ingestuurd voor beeldvormende diagnostiek. Er werden 1002 patiënten geïncludeerd in het onderzoek, 500 (50%) van deze patiënten hoefden geen aanvullende diagnostiek te ondergaan, van deze patiënten ontwikkelden 7 (1.4%;95% CI 0.6-2.9%) patiënten een VTE binnen de 3 maanden follow-up periode. Van de 502 patiënten met een score  $\geq 4$  werd in 125(25%) een DVT gediagnostiseerd. Drie patiënten met een negatieve echo ontwikkelden een VTE binnen de follow-up periode van 3 maanden (1.1%;95% CI 0.3-2.7%). We concludeerden dat de AMUSE strategie niet alleen veilig is gezien het lage risico op VTE onder niet verwezen patiënten, maar tevens efficiënt. Het aantal verwijzingen voor echografische evaluatie kan met 50% worden gereduceerd.

In **hoofdstuk 5** wordt beschreven hoe in aansluiting op de management studie werd onderzocht, op basis van de bij het AMUSE onderzoek verkregen data, of de klinische beslisregel aanpassingen behoefde. Onderzocht werd of de accuratesse van de regel (verbeteren veiligheid door verlagen van het aantal gemiste diagnoses en verbeteren efficiëntie door vergroten van het aandeel patiënten dat niet verwezen hoeft te worden) kon worden vergroot. Uitbreiding van de klinische beslisregel met twee variabelen: “DVT in het verleden” en “langdurig reizen” verhoogden de voorspellende waarde van de regressieformule significant; een vertaling naar een update van de klinische beslisregel gaf hierbij echter geen verbetering van de veiligheid en de efficiëntie van de regel. Bij een gelijkblijvende veiligheid (1.4% gemiste VTE) nam de efficiëntie af (43.5% uitsparing van echografisch onderzoek). We concludeerden dat de AMUSE regel geen aanpassing behoeft.

In **hoofdstuk 6** wordt het onderzoek beschreven waarin werd beoordeeld of de gebruikte AMUSE strategie kosten-effectief was in vergelijking met twee gebruikelijke strategieën waarbij verwijzing naar een ziekenhuis noodzakelijk is. Er werd een Markov model geconstrueerd om de kosten en effecten van de verschillende strategieën voor een langere tijdsperiode te kunnen vergelijken. Er werd gekozen voor een tijdhorizon van 5 jaar en een cyclusduur van 6 maanden. Ten opzichte van de meest efficiënte ziekenhuis strategie leverde de AMUSE strategie een besparing van 138 euro tegen een gering verlies in Qaly (0.002). De ICER (incrementele kost- effectiviteit ratio) lag op 56.436 euro. We concludeerden dat de AMUSE strategie niet alleen veilig maar ook kosten-effectief is.

In **hoofdstuk 7** beschrijven we de karakteristieken en het klinisch beloop van patiënten uit de management studie die *niet* werden gediagnostiseerd met trombose, maar behandeld werden in de context van een alternatieve diagnose. De meest voorkomende alternatieve diagnoses waren: spierscheur/hematoom (18.5%), chronisch veneuze insufficiëntie (14.6%), erysipelas/cellulitis (12.6%) en oppervlakkige tromboflebitis (10.9%). Roodheid (OR 21.3) en zwelling (OR 8.6) waren sterk geassocieerd met erysipelas. Afwezigheid van roodheid (OR 0.6) en zwelling (OR 0.6) evenals leeftijd >70 jaar (OR 0.4) en afwezigheid van trauma (OR 0.5) waren negatief geassocieerd met de diagnose spierscheur/hematoom. Pijnlijke palpatie van de vene had een sterke associatie met oppervlakkige tromboflebitis (OR 3.7). Een acuut ontstaan van klachten was negatief geassocieerd met chronisch veneuze insufficiëntie (OR 0.5), leeftijd >70 jaar (OR 2) en actieve maligniteiten (OR 2.4), zowel als inactieve maligniteiten (OR 2.1) zijn positief geassocieerd met chronisch veneuze insufficiëntie. Op basis van onze bevindingen concluderen we dat de alternatieve diagnoses voornamelijk worden gekarakteriseerd op basis van de bevindingen bij klinisch onderzoek maar dat ook risicofactoren voor trombose en resultaten van een D-dimeer test aan de diagnose kunnen bijdragen. Voor iets minder dan 30% van de patiënten met een alternatieve diagnose werd geen specifieke behandeling ingesteld maar een afwachtend beleid gevoerd. Voor patiënten met de diagnose oppervlakkige tromboflebitis is mogelijk een actiever beleid geïndiceerd. Patiënten die gedurende de 3 maanden follow-up een DVT

ontwikkelden hadden relatief frequent oppervlakkige tromboflebitis (33% (3/9),  $p=0.026$ ).

## **BEHANDELING**

Indien trombose wordt gediagnostiseerd, moet de behandeling met antistolling zonder vertraging worden opgestart, omdat trombose een potentieel dodelijke aandoening is. Preventie van een nieuwe episode van trombose is het belangrijkste doel van antistolling bij een acute trombose.

In **hoofdstuk 8** wordt op basis van een literatuurstudie een overzicht gegeven van de huidige inzichten op het gebied van behandeling met vitamine K antagonist bij veneuze tromboemboliën. De huidige behandeling en secundaire profylaxe van veneuze trombose heeft twee belangrijke nadelen. Ten eerste, is er de noodzaak tot strikt monitoren van patienten tijdens behandeling met vitamine K antagonist zodat het fluctueren van de protrombine tijd (vertaald in “international normalized ratio”: INR) tot een minimum kan worden beperkt en effectiviteit van therapie kan worden behouden. Een stabiele INR geeft eveneens minder bloedingsrisico. Ten tweede is er na het staken van de therapie een mogelijkheid van recidief trombose. Eerdere studies hebben aangetoond dat voor de meeste patiënten met een therapie gebaseerd op vitamine K antagonist een INR tussen de 2.0 en 3.0 optimaal is. Voor patiënten met trombose ten gevolge van een tijdelijke risicofactor is het niet nodig langer dan 3 maanden te behandelen, terwijl voor andere patiënten ook een minimale duur van een jaar geïndiceerd kan zijn. Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van behandeling zijn gericht op verdere individualisering en optimalisering van de duur van de antistollingsbehandeling en op de introductie van nieuwe middelen die geschikt zijn voor langdurige behandeling en niet gemonitord hoeven te worden.

**Hoofdstuk 9** geeft eveneens op basis van een literatuurstudie een overzicht van de meest recente inzichten en onderzoeken op het gebied van behandeling met laag moleculair gewicht heparines (LMWH's) bij kankerpatiënten. Voor patiënten met actieve kanker is het beter therapie met vitamine K antagonist uit te stellen en gedurende de eerste 3-6 maanden te behandelen met LMWH's.



## **RISICO INDICATOREN VOOR RECIDIEF TROMBOSE**

De optimale duur van behandeling met anticoagulantia blijft een onderwerp van debat omdat het nog niet mogelijk is patiënten met een (extreem) hoog van patiënten met een (extreem) laag risico op recidief trombose te onderscheiden. Diverse strategieën zijn aangewend om het risico op een recidief trombose in te schatten, zoals het meten van resttrombose en het meten van stollingsactiviteit na het staken van de therapie met antistolling met behulp van laboratorium bepalingen zoals D-dimeer of Factor (F) VIII spiegels. Echter, de D-dimeer test is eerder een afspiegeling van fibrinolytische activiteit dan van de stollingsactiviteit, terwijl FVIII spiegels slechts één element van de complexe stollingscascade representeren. Dit geldt ook voor de bepalingen van FXI, FIX en protrombine. Al deze bepalingen kunnen worden gebruikt als risico indicatoren voor veneuze trombose omdat de spiegels van deze eiwitten in het bloed geassocieerd zijn met risico op veneuze trombose, echter dit is een omslachtige en kostbare analyse. Er zijn bovendien nog geen goede aanzijningen dat aparte factor concentraties werkelijk de kans op recidief trombose voorspellen.

Management van patiënten zou mogelijk verbeterd kunnen worden als er een meer globale stollingstest gebruikt zou kunnen worden die de informatie van verschillende losse stollingstesten integreert. De trombine generatie (TG) test lijkt hiervoor een goede kandidaat. TG is de meting van de concentratie van trombine als een functie van de tijd. De meting wordt voornamelijk verricht in bloedplaatjes-arm plasma. Een benadering van een situatie waarin wel bloedplaatjes aanwezig zouden zijn wordt verkregen door toevoeging van fosfolipiden, terwijl de aanwezigheid van een vaatwand wordt nagebootst door toevoeging van twee vaatwand componenten, weefselfactor ("tissue factor", TF) en trombomoduline (TM). TG begint na activering door TF met een latente fase ("lagtime", LT) hierin wordt maar weinig trombine gevormd. Deze fase wordt gevolgd door een plotselinge stijging van trombineformatie weergegeven als een piek (PH) in de curve; dit is het moment waarop stolling (de propagatiefase) plaatsvindt. De stoltijd komt daarom overeen met de LT. De trombine wordt direct na vorming geïnactiveerd door antitrombine. Na de piek in trombine generatie daalt de vorming van trombine snel omdat de afbraak proportioneel

toeneemt met de vorming van trombine. Het oppervlak onder de trombinevormingscurve wordt de endogene trombine potentiaal (ETP) genoemd. Eerder werd reeds een associatie met een verhoogd risico op een eerste episode van trombose gevonden bij patiënten met een verhoogde ETP in de TG. Tevens werd een lage kans op recidief trombose gevonden in patiënten na een acute DVT met een lage ETP. In **hoofdstuk 10** wordt een studie beschreven waarin wij de potentiële bruikbaarheid van TG hebben onderzocht. We hebben met behulp van TG middels “Calibrated Automated Thrombogram (CAT) “ 104 patiënten geëvalueerd na een episode van acute DVT en de TG in het plasma vergeleken met die in plasma van gezonde vrijwilligers. Er werden duidelijke verschillen gevonden in TG tussen gezonde vrijwilligers en patiënten. Dit verschil was het duidelijkst waarneembaar bij een TF concentratie van 1pM. TG is niet stabiel in de tijd bij patiënten na een DVT in tegenstelling tot TG bij vrijwilligers en na toevoeging van TM wordt TG minder goed geremd bij patiënten na DVT (21%) dan bij vrijwilligers (42.2%). Bij patiënten tijdens antistolling was de remming door TM sterk verminderd (9.7%). Proteïne C en S toonden een significant negatieve correlatie met ETP bij alle patiënten. Een significant negatieve relatie werd gevonden tussen FVIII spiegels en TM reductie van ETP en piek hoogte (PH). Bij hogere FVIII spiegels is er minder remming mogelijk door TM. Wij concludeerden dat er een duidelijk verschil is in TG tussen gezonde personen en patiënten na DVTen dat dit verschil het best waarneembaar is bij 1pM TF.

In **hoofdstuk 11** wordt beschreven in hoeverre waarden van TG tussen patienten mét en zonder een recidief trombose verschillen. Bloed werd verkregen van 108 patiënten waarvan 7(5.6%) een gedocumenteerde recidief trombose hadden doorgemaakt. Er werden significante verschillen gevonden tussen TG bepaald in de laatste afname voor het recidief (PREC) vergeleken met afnames een maand na het staken van de antistollingsmedicatie (B1) voor ETP (212% vs 148% ;p=0.027) en PH (358% vs 191%;p= 0.017), zowel als met die van 12 maanden na het event (B2) voor ETP (212% vs 171%;p= 0.027) en PH (358% vs 262.4%;p= 0.017). Na toevoegen van TM werd een significant verschil in rembaarheid gevonden tussen patiënten met een recidief (-9.0%) en patiënten zonder een recidief (-19.5%). Tevens werd gekeken naar de

mogelijke invloed van bekende risicofactoren voor trombose op TG. Voor diverse variabelen van TG werden associaties met risicofactoren voor trombose vastgesteld. Resttrombose (OR 4.6 (1.6-12.9), eerdere trombose (OR 4.6 (1.1-19.1)) en leeftijd >70 jaar (OR 3.4 (1.0-11.3)) zijn geassocieerd met LT. FVLeiden (ETP:OR 0.2 (0.04-0.7))/(PH:OR 0.2 (0.04-0.7)) en vrouwelijk geslacht (ETP:OR 0.4 (0.15-0.9))/(PH:OR 0.4 (0.2-0.9)) zijn van invloed op ETP en PH. Na toevoegen van TM worden de variabelen van TG niet langer beïnvloed door bekende risicofactoren. Wij concludeerden dat TG de best praktische bruikbaarheid kan hebben in de aanwezigheid van TM. Toekomstige studies zouden gericht moeten zijn op de vraag of er tijdens antistollingstherapie gebruik gemaakt zou kunnen worden van het verschil in rembaarheid met TM tussen patiënten met een grote kans op recidief en patiënten met een geringe kans op recidief.

### **POST THROMBOTISCH SYNDROOM**

Na het doormaken van een episode van DVT is naast de preventie van recidief trombose, de preventie van het posttrombotisch syndroom (PTS) een belangrijk management aspect. PTS is een chronische aandoening die voorkomt in 20-50% van de patiënten na een doorgemaakte DVT. PTS is daarmee de meest voorkomende complicatie van DVT. Posttrombotische klachten ten gevolge van een acute DVT worden toegeschreven aan veneuze hypertensie veroorzaakt door veneuze obstructie of klepschade. Veneuze hypertensie resulteert in een verminderde kuitspierperfusie, verhoogde weefsel doorlaatbaarheid en klinische symptomen typisch voor PTS. De klinische manifestaties van PTS zijn: pijn, oedeem, huidafwijkingen, veneuze claudicatie en in ernstige gevallen kunnen zelfs veneuze ulceraties optreden. Het syndroom reduceert niet alleen de kwaliteit van leven maar is ook verantwoordelijk voor aanzienlijke medische kosten. De incidentie van PTS is dramatisch afgenomen sinds de introductie van elastische compressie therapie. Het is echter nog steeds onduidelijk of alle patiënten op een zelfde manier profijt hebben van deze therapie en of het mogelijk is om patiënten te selecteren met een lage kans op het ontwikkelen van PTS gebaseerd op objectieve klinische testen of subjectieve klachten. In **hoofdstuk 12** beschrijven we een onderzoek waarin we een geïndividualiseerde

benadering van elastische compressietherapie onderzoeken. Bij 125 patiënten die op de polikliniek werden vervolgd na het doormaken van een DVT, werd de duur van elastische compressietherapie gebaseerd op de aanwezigheid van posttrombotische klachten en van afwijkingen bij een duplex onderzoek. Op 4 opeenvolgende poliklinische visites (3,6,12 en 24 maanden) werden klachten gescoord volgens de Prandoni score: een klinische schaal met 5 subjectieve symptomen en 6 objectieve tekenen. De objectieve tekenen zijn: pretibiaal oedeem, induratie, nieuwe veneuze ectasieën, roodheid en pijn bij kuitcompressie. De subjectieve symptomen zijn: pijn, kramp, zwaar gevoel, jeuk en tintelingen. Patiënten worden gediagnostiseerd met PTS als ze een score van  $\geq 5$  hebben op twee opeenvolgende visites met een tussenpoos van 3 maanden. Patiënten met een score van  $\leq 4$  in de afwezigheid van reflux bij duplex onderzoek werden geadviseerd de elastische compressietherapie te staken. Patiënten met reflux mochten eveneens de elastische compressie staken indien de Prandoni score op twee opeenvolgende visites stabiel  $\leq 4$  was. Patiënten met een score van  $\geq 5$  werden geadviseerd om de compressietherapie te continueren. Het duplex onderzoek werd verricht bij 101 patiënten, waarvan 74 enige vorm van reflux hadden, oppervlakkig of diep (73.3%). Van deze patiënten werd de elastische compressietherapie gestaakt bij 31 (31%) in verband met een stabiele score  $\leq 4$  bij twee opeenvolgende visites. Echter ook 9 patiënten met reflux en een score  $\geq 5$  stakten de therapie. De cumulatieve incidentie van PTS in ons cohort was 13.2% op 6 maanden, 17.6% op 12 maanden en 22.4% op 24 maanden. Deze incidentie komt overeen met de incidenties die bekend zijn uit eerder gerandomiseerd onderzoek waarbij de compressietherapie 24 maanden bedroeg. Wij hebben tevens onderzocht welke risicofactoren voor PTS konden worden geïdentificeerd binnen onze patiënten populatie. Van de geteste variabelen: spataderen/veneuze insufficiëntie, eerdere trombose, overgewicht (BMI>26), leeftijd boven 70 jaar, duur van antistollingbehandeling, resttrombose, reflux, bekende trombofilie en kanker was alleen de aanwezigheid van spataderen/veneuze insufficiëntie significant geassocieerd met PTS bij multivariate regressie analyse ( $p=0.035$ , OR 4.7 (1.1-19.7)). De aanwezigheid van spataderen/veneuze insufficiëntie zou mogelijk bij initiële presentatie al gebruikt kunnen worden voor het onderscheiden van

patienten met een hoog risico op PTS van die met een laag risico hierop. De bevindingen van ons onderzoek laten zien dat het individueel aanpassen van de therapieduur op basis van klinische score en duplexonderzoek geen negatieve impact lijkt te hebben op de incidentie van PTS. We concluderen dat voor de meerderheid van de patiënten elastische compressietherapie voor een periode van 6 maanden voldoende lijkt te zijn en dat er een kleine groep patiënten een predispositie heeft voor het ontwikkelen van PTS ondanks het dragen van elastische compressiekousen.