

# Post thrombotic syndrome, exploring aspects of pathophysiology and personalized management

## Citation for published version (APA):

Bouman, A. C. (2016). *Post thrombotic syndrome, exploring aspects of pathophysiology and personalized management*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPress.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20160218ab>

## Document status and date:

Published: 01/01/2016

## DOI:

[10.26481/dis.20160218ab](https://doi.org/10.26481/dis.20160218ab)

## 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**



Diep veneuze trombose (DVT) van het been, in de volksmond ook wel een 'trombosebeen' genoemd, wordt veroorzaakt door een bloedstolsel in één of meerdere van de diepe aderen (venen) van het been. DVT komt voor bij 1 tot 2 per 1000 personen per jaar. Een DVT kan leiden tot een longembolie, een ernstige en potentieel dodelijke complicatie, waarbij er sprake is van een bloedstolsel in de slagaderen die het bloed naar de longen voeren. Als gevolg van een DVT kan op lange termijn post trombotisch syndroom (PTS) ontstaan. PTS is een chronische complicatie die optreedt bij 20% tot 50% van de patiënten na DVT. Patiënten met PTS houden klachten aan het been dat was aangedaan door de DVT. Zij hebben bijvoorbeeld last van een zwaar gevoel van het been, pijn, krampen, jeuk of tintelingen. Bij activiteiten zoals staan of lopen worden deze klachten over het algemeen erger. De klachten nemen af in rust. In ernstige gevallen (ongeveer 5%) kunnen er wonden (ulcera) ontstaan aan het been; deze ulcera genezen vaak zeer moeilijk.

Men denkt dat de klachten en symptomen van PTS ontstaan door een verhoogde druk in de venen (veneuze hypertensie). Mogelijk leiden verschillende processen, in gang gezet door de initiële trombose, tot veneuze hypertensie:

- 1) Doordat het bloedstolsel niet volledig wordt opgelost en een deel van de vene (blijvend) blokkeert, neemt de weerstand in de vene, en daardoor de veneuze druk, toe.
- 2) Veneuze kleppen zorgen ervoor dat het veneuze bloed niet terugstroomt. Veneuze kleppen gaan kapot doordat ze betrokken worden in het proces van trombosering en worden aangetast door beschadigende stoffen die vrijkomen bij het oplossen van het stolsel. Door beschadiging van de kleppen wordt de terugstroom van het veneuze bloed minder goed voorkomen en stijgt de veneuze druk.
- 3) Ontstekingsreacties die optreden bij het oplossen van het stolsel kunnen leiden tot verlittekening van de vaatwand, waardoor deze stijver wordt en de veneuze druk toeneemt.

Hoe PTS precies ontstaat is echter nog onbekend. Ook is het niet duidelijk waarom na een DVT sommige patiënten wel en anderen geen PTS ontwikkelen.

Er is geen effectieve behandeling voor PTS en daarom is het van groot belang PTS te voorkomen. Patiënten wordt geadviseerd gedurende twee jaar een therapeutische elastische compressiekous (steunkous) te dragen, ter voorkoming van PTS. Vanwege tegenstrijdige resultaten van studies blijft de effectiviteit van de therapeutische elastische compressiekous een punt van discussie. Daarnaast is het de vraag of een gelijke behandeling voor elke patiënt gewenst is, of dat bijvoorbeeld de draagduur van de therapeutische elastische compressietherapie zou moeten worden gepersonaliseerd.

In dit proefschrift worden aspecten die belangrijk zijn bij het ontstaan van PTS (pathofysiologie) en aspecten van gepersonaliseerde behandeling van PTS verkend. Het proefschrift bestaat uit twee delen. Het eerste deel heeft betrekking op de pathofysiologie en het tweede deel op gepersonaliseerde behandeling. Voorafgaand

aan deze twee delen wordt in **hoofdstuk 1** het ziektebeeld PTS verder uitgediept. Er wordt ingegaan op de diagnostiek, het ontstaan, de behandeling en de preventie van PTS.

In **hoofdstuk 2** wordt de relatie tussen PTS en verschillende biomarkers onderzocht. Een biomarker is een stof die een aanwijzing geeft voor het bestaan van een bepaalde ziekte, als de concentratie in het bloed (of in een ander compartiment) verhoogd of verlaagd is. In een prospectieve cohort studie werden patiënten na een DVT gedurende twee jaar gevolgd. Op drie momenten (4-7, 12, en 24 maanden na DVT) werd het bloedgehalte van D-dimeer (een afbraakproduct van bloedstolsels), factor (F) VIII (een stollingsfactor) en C-reefief proteïne (CRP, een acute fase-eiwit waarvan het bloedgehalte toeneemt bij ontsteking) gemeten. Zowel D-dimeer als CRP, gemeten 12 maanden na DVT, bleken significant hoger te zijn in het bloed van patiënten met PTS, dan in het bloed van patiënten zonder PTS. Een CRP gehalte hoger dan 5 mg/l, gemeten 12 maanden na DVT, bleef geassocieerd met PTS na correctie voor beïnvloedende factoren (confounders) in een multivariaat logistisch regressie model. Deze bevindingen suggereren dat patiënten met PTS in de subacute fase na een DVT een toegenomen ontstekingsreactie hebben, in vergelijking met patiënten zonder PTS. Dit kan zowel een oorzaak als een gevolg van PTS zijn.

**Hoofdstuk 3** is een systematische review en meta-analyse over biomarkers in relatie tot PTS. Op systematische wijze werd alle beschikbare wetenschappelijke literatuur over biomarkers in relatie tot PTS gezocht, beoordeeld en samengevat. Het poolen of samennemen van de resultaten van drie prospectieve cohort studies in een meta-analyse liet een sterke relatie zien tussen een verhoogd D-dimeer gehalte in het bloed en PTS. Een verhoogd D-dimeer gehalte in het bloed kan een reflectie zijn van verhoogde stolbaarheid. Deze verhoogde stolbaarheid kan een oorzaak zijn van het ontwikkelen van PTS. Echter, het verhoogde D-dimeer gehalte in het bloed kan ook een consequentie zijn van PTS, bijvoorbeeld door ontstekingsreacties die een verhoogd D-dimeergehalte induceren. Verschillende studies onderzochten de relatie tussen PTS en biomarkers van ontsteking. Deze studies hadden tegenstrijdige resultaten: sommige studies lieten een relatie tussen PTS en biomarkers van ontsteking zien, andere studies niet. Deze studies verschilden zodanig van elkaar dat we de resultaten niet konden samennemen in een meta-analyse. De exacte rol van ontsteking in de pathofysiologie van PTS kon daarom niet duidelijk worden bewezen of verworpen op basis van de huidige literatuur.

We vonden echter wel een sterke associatie tussen Factor V Leiden (FVL) en post trombotische ulcera. FVL is een genetisch bepaalde afwijking van stollingsfactor V. Geactiveerd proteïne C (APC), een remmer van de stolling, kan het geactiveerde stollingsfactor V minder goed remmen in patiënten met FVL, waardoor deze patiënten een verhoogde stolbaarheid van het bloed en een verhoogd risico op het ontwikkelen van veneuze trombose hebben. Bij het samennemen van de resultaten van zes studies vonden we een sterke associatie tussen FVL en post trombotische ulcera; dit zou kunnen betekenen dat het hebben van FVL predisponeert tot het krijgen van post

trombotische ulcera. Mogelijk komt dit door de verhoogde stolbaarheid in patiënten met FVL. Daarnaast liet onderzoek enkele jaren geleden zien dat de afbraak van het stolsel (fibrinolyse) ook minder snel verloopt in bloed van patiënten met FVL. Wellicht spelen zowel een verhoogde stolbaarheid als een verminderde fibrinolyse een rol bij de ontwikkeling van post trombotische ulcera.

**Hoofdstuk 4** beschrijft de resultaten van een case-control studie. In deze studie werden drie groepen met elkaar vergeleken: patiënten na een DVT die PTS hadden ontwikkeld, patiënten na een DVT die geen PTS hadden ontwikkeld en gezonde controles die nooit een veneuze trombose hadden doorgemaakt. In het bloed van al deze patiënten werd een panel van biomarkers gemeten. In deze studie werden wederom aanwijzingen gevonden voor een verhoogde stolbaarheid van het bloed van patiënten met PTS. Zij hadden een verhoogd D-dimeer gehalte en trombine:antitrombine (TAT) complex gehalte in hun bloed, in vergelijking met patiënten zonder PTS. Trombine is een belangrijke stollingsfactor die zorgt voor de omzetting van fibrinogeen in fibrine. Fibrine is de bouwsteen voor de uiteindelijke bloedstolsels. Antitrombine is een remmer van (onder andere) trombine; het bindt en inactieveert trombine direct. Een verhoogd TAT complex gehalte in het bloed is dus een maat voor toegenomen vorming van trombine (en inactivatie door antitrombine) en een actieve bloedstolling.

Ook vonden we een lager proTAFI (voorloper van actief TAFI) gehalte en een lagere APC-ratio bij patiënten met PTS. Bij een lagere APC-ratio worden de stollingsfactoren V en VIII minder effectief geremd. Daarnaast hebben patiënten met een lagere APC-ratio mogelijk ook een afgenomen fibrinolyse. Het lagere proTAFI gehalte in het bloed van de patiënten met PTS wordt mogelijk veroorzaakt door een verhoogde omzetting van proTAFI naar actief TAFI. Actief TAFI remt de fibrinolyse.

In deze studie vonden we geen verschillen in ontstekingsmarkers tussen patiënten met en zonder PTS. Dit komt mogelijk doordat het moment van bloedafname voor de studie redelijk lang na het optreden van de DVT (mediaan 63 maanden) lag; op dat moment zijn de meeste ontstekingsreacties waarschijnlijk al uitgedoofd.

De binnenste laag van de bloedvatwand wordt gevormd door endotheelcellen. Biomarkers van endotheelactivatie waren hoger in het bloed van patiënten die een DVT hadden doorgemaakt dan in het bloed van gezonde controles. Binnen de groep patiënten met PTS waren de meeste biomarkers van endotheelactivatie juist lager in vergelijking met de groep patiënten zonder PTS. Deze verschillen waren echter subtiel en niet significant.

Op basis van de resultaten van zowel hoofdstuk 3 als hoofdstuk 4 werd de hypothese gevormd dat een verminderde fibrinolyse en verschillen in de structuur van het bloedstolsel mogelijk een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van PTS. Deze hypothese wordt onderzocht in **hoofdstuk 5**. In de onderzoekspopulatie van de case-control studie werden verschillende functionele fibrinolysetesten uitgevoerd en werd de structuur van de bloedstolsels onderzocht. We vonden geen verschillen in snelheid van de fibrinolyse tussen de patiënten met en zonder PTS. Dit kan echter liggen aan

het feit dat de fibrinolyse kunstmatig met een overmaat van tPA (een enzym dat een belangrijke rol speelt in de fibrinolyse) werd gestimuleerd. Wel vonden we een lagere maximale turbiditeit van stolsels van patiënten met PTS, wat een aanwijzing kan zijn voor een meer compacte structuur van het stolsel. Een stolsel met een meer compacte structuur is minder goed af te breken. Mogelijk kan een meer compacte stolselstructuur ook leiden tot een pro trombotische omgeving door interacties met cellen en veranderingen in elasticiteit. Echter, hiervoor ontbreekt nog het benodigde bewijs. De afwijkende stolselstructuur draagt mogelijk bij aan het ontstaan van PTS.

In **hoofdstuk 6** wordt de literatuur over compressie therapie ter preventie van PTS samengevat. In Nederland wordt in de acute fase na een DVT over het algemeen niet-elastische compressietherapie toegepast, door middel van zwachtelen of een verbandkous. Deze compressie zorgt voor een snelle afname van de zwelling van het been in de eerste weken na de DVT, alvorens een therapeutische elastische compressiekous wordt aangemeten. In hoeverre compressie in de acute fase bijdraagt aan de preventie van PTS is onbekend. In de weinige kleine onderzoeken die hiernaar zijn gedaan werd op de korte termijn een afname gezien in zowel pijn als zwelling van het been. Er werd geen effect op het optreden van PTS gevonden.

Na de acute fase wordt een therapeutische elastische compressiekous aangemeten. Twee grote studies, waarvan de resultaten in 1997 respectievelijk 2004 werden gepubliceerd, hebben laten zien dat het risico op PTS aanzienlijk afneemt als gedurende twee jaar na een DVT een therapeutische elastische compressiekous wordt gedragen, ten opzichte van het niet dragen van een therapeutische elastische compressiekous. Een recente studie uit Canada vond geen verschil in het optreden van PTS, bij patiënten die twee jaar een therapeutische elastische compressiekous droegen vergeleken met patiënten die twee jaar een placebo kous droegen. Er is echter het één en ander op deze Canadese studie af te dingen. De therapietrouw in deze studie was bijvoorbeeld veel lager dan in de eerdere twee studies, waardoor de effectiviteit van de therapeutische elastische compressiekous minder goed kan worden beoordeeld. Immers, als de therapeutische elastische compressiekous niet of nauwelijks wordt gedragen, is de effectiviteit waarschijnlijk lager, en daardoor mogelijk vergelijkbaar met de placebo kous. De boeken zijn dus nog niet gesloten over het effect van het gebruik van de therapeutische elastische compressiekous ter preventie van PTS.

Mogelijk is het niet nodig dat alle patiënten de therapeutische elastische compressiekous voor een totale duur van twee jaar dragen. In een prospectieve management cohort studie werd eerder een strategie onderzocht waarin de draagduur van de therapeutische elastische compressiekous werd geïndividualiseerd op basis van de klachten en symptomen van de individuele patiënt. In de groep patiënten die op basis van een klinische score de kous korter droeg, werd geen verhoogd risico op PTS gevonden, terwijl ongeveer 50% van de patiënten de kous minder dan twee jaar hoefde te dragen. Er zou veel geld kunnen worden bespaard

met de toepassing van deze nieuwe strategie. De kosten op jaarbasis (in Nederland) van de therapeutische elastische compressiekousen (€ 2,5 miljoen) en met name de kosten voor thuiszorg (€ 21 miljoen) zijn aanzienlijk, ondanks dat slechts een deel (ongeveer 7.5%) van de patiënten thuiszorg nodig heeft voor het aan- en uittrekken van de kous. Een gerandomiseerde studie is nodig om de veiligheid van deze behandelstrategie aan te tonen. **Hoofdstuk 7** is het protocol van de IDEAL DVT studie, een gerandomiseerde, non-inferioriteit studie waarin geïndividualiseerde draagduur van therapeutische elastische compressiekousen wordt vergeleken met een standaard draagduur van twee jaar bij patiënten na een eerste DVT. De primaire uitkomstmaat van deze studie is het optreden van PTS 24 maanden na de DVT. Als secundaire uitkomstmaten wordt er onder andere gekeken naar kwaliteit van leven, kosten en kosteneffectiviteit. Voor deze studie is een steekproefgrootte van 864 patiënten nodig. De inclusie werd in juli 2015 afgerond (865 patiënten) en de eindresultaten van deze studie worden eind 2017 verwacht.

In **hoofdstuk 8** worden twee methodes om de steekproefgrootte van een non-inferioriteit studie te bepalen met elkaar vergeleken. Een non-inferioriteit studie is een studie waarin wordt onderzocht of het therapeutische effect van de nieuwe behandeling niet inferieur is aan de huidige behandeling. Dergelijke studies worden vaak gedaan wanneer verwacht wordt dat een nieuwe behandeling hetzelfde therapeutische effect heeft, maar andere voordelen biedt ten opzichte van de huidige behandeling. De nieuwe behandeling is bijvoorbeeld goedkoper of heeft minder bijwerkingen.

We vergeleken de frequentistische benadering en de beslissingstheorie benadering om een steekproefgrootte te bepalen. Bij de frequentistische benadering wordt de steekproefgrootte berekend die nodig is om met een bepaalde statistische power en een bepaalde mate van statistische significantie aan te tonen dat het verlies in primaire therapeutische effectiviteit van de nieuwe behandeling ten opzichte van de huidige behandeling niet groter is dan wat maximaal acceptabel wordt geacht. De nulhypothese is in dit geval dat het verlies in primaire therapeutische effectiviteit van de nieuwe behandeling vergeleken met de huidige behandeling groter is dan wat maximaal acceptabel wordt geacht. Hoe groter de statistische power, des te groter is de kans dat deze nulhypothese op basis van de onderzoeksresultaten wordt verworpen, indien deze in werkelijkheid onwaar is. Hoe groter de statistische significantie, des te groter is de kans dat de nulhypothese op basis van de onderzoeksresultaten niet wordt verworpen, indien deze in werkelijkheid waar is. Bij de beslissingstheorie benadering wordt de steekproefgrootte bepaald waarbij het verschil tussen de kosten van het verkrijgen van meer informatie (door het doen van een studie met een bepaalde steekproefgrootte) en de waarde van de aanvullende informatie uit de studie in besluitvorming (grotere kans op een juiste beslissing) maximaal is. We concludeerden dat de beslissingstheorie benadering te prefereren valt voor het bepalen van de steekproefgrootte van een non-inferioriteit studie. Bij de beslissingstheorie benadering worden in de waarde bepaling naast het primaire



therapeutische effect ook andere zaken meegenomen, zoals kosten, kwaliteit van leven en overleving. In non-inferioriteit studies zijn het juist deze zaken waarin de nieuwe behandeling het verschil kan maken ten opzichte van de huidige behandeling. Het is daarom van belang om deze aspecten ook in de bepaling van de steekproefgrootte mee te nemen. De frequentistische benadering is echter vooralsnog de meest toegepaste methode ten gevolge van praktische obstakels en theoretische en methodologische bezwaren die de implementatie van de beslissings-theorie benadering bemoeilijken.

Naar alle waarschijnlijkheid is therapietrouw één van de belangrijkste determinanten van effectiviteit van therapeutische elastische compressietherapie. In **hoofdstuk 9** worden de resultaten van een discreet keuze experiment gepresenteerd, uitgevoerd bij 300 patiënten die deelnemen aan de IDEAL DVT studie. Een discreet keuze experiment is een methodiek waarmee keuzegedrag kan worden geanalyseerd. Deze analyse techniek, die oorspronkelijk uit de consumentenleer komt, wordt gebruikt om patiënt preferenties in de gezondheidszorg te onderzoeken. Bij een discreet keuze experiment wordt een aantal keuze scenario's aan patiënten voorgelegd, waarbij ze moeten kiezen tussen twee of meer gezondheidsinterventies. Wij lieten de patiënten kiezen tussen twee hypothetische soorten therapeutische elastische compressiekousen. In de keuze scenario's worden de gezondheidsinterventies beschreven aan de hand van kenmerken, attributen genoemd. Twee voorbeelden van attributen in het geval van de therapeutische elastische compressiekous zijn prijs en draagcomfort. Alle attributen hebben één of meerdere niveaus; de prijs kan bijvoorbeeld € 80,- of € 100,- zijn. In elk keuze scenario wisselen de niveaus van de attributen. Bij de discreet keuze experiment analyse methodiek wordt verondersteld dat patiënten steeds de gezondheidsinterventie kiezen, die hen de hoogste mate van persoonlijke voldoening geeft. Door de keuzedata te analyseren, kan worden uitgezocht door welke attributen de keuze voor de ene of de andere gezondheidsinterventie het sterkst wordt bepaald. In deze studie vonden patiënten de mate waarin de therapeutische elastische compressiekous hun risico op PTS vermindert, het belangrijkste attribuut. Patiënten waren zelfs bereid een langere draagduur te accepteren, indien dit hun risico op PTS verder zou verlagen. Daarnaast was het kunnen aan- en uittrekken van de therapeutische elastische compressiekous zonder hulp het op één na belangrijkste attribuut voor de patiënten in deze studie. Patiënten die geen partner, huisgenoot of kennis hadden die op dagelijkse basis beschikbaar zou kunnen zijn voor het aan- en uittrekken van de therapeutische elastische compressiekous, hechtten zelfs nog meer waarde aan het zelf kunnen aan- en uittrekken van de kous en zijn bereid om daarvoor een hoger risico op PTS te riskeren. Deze bevindingen kunnen worden gebruikt om de therapietrouw van therapeutische elastische compressietherapie te verbeteren. Het is belangrijk dat artsen goed uitleggen wat PTS is en hoe het dragen van de therapeutische elastische compressiekous het risico op PTS kan verlagen. Daarnaast is het van belang om patiënten zoveel mogelijk te helpen hun autonomie te behouden. Hierbij kan men denken aan het vergoeden van hulpmiddelen voor het

aan- en uittrekken van de kous. Dit zou mogelijk ook kosten voor thuiszorg kunnen besparen. Naast een gedegen en begrijpelijke uitleg is het belangrijk om in de spreekkamer alle aspecten van de behandeling te bespreken die voor de patiënt een rol kunnen spelen.

In **hoofdstuk 10** worden de resultaten van dit proefschrift besproken en bediscussieerd. Tevens worden in dit hoofdstuk aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek. In toekomstig onderzoek naar de pathofysiologie van PTS zou de fibrinolyse bij patiënten met PTS verder moeten worden uitgediept onder omstandigheden die zoveel mogelijk overeenkomen met de werkelijke situatie in het menselijk lichaam. Daarnaast zou de rol van andere pathofysiologische processen bij PTS verder moeten worden bestudeerd. Dergelijke onderzoeken zouden in grote groepen patiënten moeten worden gedaan, die gedurende langere tijd na hun DVT worden gevolgd.

Patiënten met PTS vormen een heterogene groep, waarbij subjectieve klachten en objectieve symptomen alsook de ernst van klachten en symptomen sterk wisselt van patiënt tot patiënt. Mogelijk dat de huidige diagnostische methoden hierdoor tekort schieten en zorgen voor misclassificatie van patiënten. Dit belemmert onderzoek naar PTS. Het zou daarom zeer waardevol zijn om de diagnostiek van PTS te verbeteren.

Op basis van de resultaten van dit proefschrift kunnen geen aanbevelingen worden gedaan over de effectiviteit van de therapeutische elastische compressiekous in de preventie van de PTS. De resultaten van de IDEAL DVT studie zullen ons leren welke rol geïndividualiseerde draagduur van de therapeutische elastische compressiekous kan spelen in de preventie van PTS.

Aangezien therapietrouw een zeer belangrijk aspect is bij de effectiviteit van de meeste behandelingen, is het belangrijk om in behandelstudies ook patiënt preferenties te onderzoeken. Dit kan helpen om te achterhalen welke factoren van belang zijn voor patiënten en hoe deze factoren therapietrouw beïnvloeden. Deze factoren kunnen en moeten worden meegenomen in de gezamenlijke besluitvorming van patiënt en arts.