

# Klinische aspecten van recidief veneuze trombo-embolie

Clinical aspects of recurrent venous thromboembolism

dr. M. Tan<sup>1</sup> en prof. dr. M.V. Huisman<sup>2</sup>

## Samenvatting

Op 28 mei 2015 promoveerde Melanie Tan aan de Universiteit van Leiden op haar promotieonderzoek getiteld 'Klinische aspecten van recidief veneuze trombo-embolieën', onder begeleiding van promotoren prof. dr. M.V. Huisman en prof. dr. A. de Roos. In deze proefschriftbespreking worden de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven. De 3 doelen van de onderzoeken die in dit proefschrift staan beschreven waren om meer inzicht te krijgen in de diagnostiek, behandeling en prognose bij patiënten met een (verdenking) op een recidief veneuze trombo-embolie (VTE). (*Ned Tijdschr Hematol 2015;12:239-41*)

## Summary

On May 28<sup>th</sup> 2015, Melanie Tan was promoted at the University of Leiden on her PhD research entitled 'Clinical aspects of recurrent venous thromboembolism, under the supervision of prof. M.V. Huisman MD, PhD, and prof. A. de Roos MD, PhD. In this article the main findings of the research are presented.

## Diagnostiek van recidief veneuze trombo-embolie

Verscheidene klinische beslisregels zijn ontwikkeld om patiënten met een verdenking op een eerste VTE in te delen in een laag en hoog risico op een VTE. Deze beslisregels hebben beperkingen voor patiënten met een verdenking op een recidief VTE. Zo worden patiënten met een verdenking op een recidief longembolie vaker met een longembolie gediagnosticeerd dan patiënten met een verdenking op een eerste longembolie (40,3% versus 20,6%); dit suggereert een andere voorafkans voor patiënten met een verdenking op een recidief longembolie.<sup>1</sup> Daarnaast hebben patiënten met een verdenking op een recidief VTE chronische klachten na hun vorige episode. Eerdere studies hebben aangetoond dat de Wells-regel en Geneva-regel in combinatie met een negatieve D-dimeertest een recidief VTE veilig kunnen uitsluiten, echter het deel van patiënten bij wie zonder

beeldvorming een VTE kon worden uitgesloten is laag (10% bij verdenking op recidief VTE versus 30% bij alle patiënten met een verdenking op VTE).<sup>2</sup> Vanwege deze redenen en het feit dat de beeldvorming van patiënten met een verdenking op recidief VTE moeilijk kan zijn, lijkt een aparte beslisregel voor patiënten met een verdenking op recidief VTE van toegevoegde waarde. In het proefschrift laten we zien dat klinische voorspellers geassocieerd met een bewezen recidief VTE mogelijk anders zijn dan patiënten met een verdenking op een eerste VTE. Dit suggereert dat een aparte klinische beslisregel voor patiënten met een verdenking op recidief VTE klinische voordelen kan hebben, met name een verminderde noodzaak tot beeldvorming.

De nauwkeurige beeldvorming van recidief trombose is lastig door de aanwezigheid van resttrombose na een eerste trombose. Deze resttrombose is vaak lastig te onderscheiden van een recidief trombose bij patiënten

<sup>1</sup>aios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Groene Hart Ziekenhuis, <sup>2</sup>opleider vasculaire geneeskunde, afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. dr. M. Tan, aios interne geneeskunde, Groene Hart Ziekenhuis, Bleulandweg 10, 2803 HH Gouda, tel.: 0182 50 50 50, e-mailadres: m.tan@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dit proefschrift en de bijbehorende artikelen werden financieel ondersteund door de Nederlandse Hartstichting (2007B146 en 2011T026) en de Nederlandse Federatie van Trombosediensten.

**Trefwoorden:** diagnostiek, diepe veneuze trombose, longembolie, recidief, therapie, veneuze trombo-embolie

**Keywords:** diagnosis, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, recurrent, therapy, venous thromboembolism

die zich presenteren met een verdenking op een recidief trombose in hetzelfde been. Dit kan leiden tot niet-conclusieve echoreresultaten. Dit proefschrift toont aan dat bij 58% van de patiënten met een verdenking op ipsilaterale recidief diepe veneuze trombose (DVT) de diagnose nauwkeurig is uitgesloten en bij 10% de diagnose bevestigd is met van te voren gedefinieerde criteria.<sup>3</sup> Bij de overige 32% van de patiënten waren de echografieën niet conclusief, terwijl alle patiënten werden behandeld met antistollingsmedicatie. Deze studie laat zien dat niet-conclusieve echografieën regelmatig voorkomen en dat er een overbehandeling van deze patiënten bestaat. Dit hoge percentage niet-conclusieve echografieën vraagt om een objectieve diagnostische methode die nauwkeurig een ipsilaterale recidief DVT kan diagnosticeren.

Een eerdere studie heeft laten zien dat 'magnetic resonance direct thrombus imaging' (MRDTI) een nauwkeurige, niet-invasieve methode is om een eerste DVT te diagnosticeren.<sup>4</sup> Deze techniek maakt gebruik van een hoog signaal geassocieerd met de aanwezigheid van methemoglobine in een acute trombose en zou daarom kunnen worden gebruikt om een acute trombose te onderscheiden van een resttrombose, waardoor het van waarde zou kunnen zijn bij de diagnostiek van recidief trombose. Voordelen van MRDTI is dat deze techniek niet invasief is en op een 1.5Tesla-MRI uitvoerbaar is. Een 1.5T-MRI is tegenwoordig in de meeste Nederlandse ziekenhuizen beschikbaar. Daarnaast is de uitvoering snel, waardoor niet veel tijd voor een patiënt hoeft te worden ingepland.

Maar voordat gebruik kan worden gemaakt van deze techniek, moet worden geëvalueerd of het hoge signaal na verloop van tijd verdwijnt. In een studie zijn 43 opeenvolgende patiënten met een eerste acute DVT geïncludeerd. Alle patiënten hebben een echografie en MRDTI-onderzoek ondergaan in de acute fase, na 3 maanden en na 6 maanden. Bij alle 39 patiënten, die de 6 maanden follow-up hebben volbracht, was het hoge MRDTI-signaal verdwenen, terwijl bij 12 van deze patiënten (31%) de compressie-echografie nog abnormaal was.<sup>5</sup> Op basis van deze resultaten kan worden geconcludeerd dat MRDTI potentieel kan worden gebruikt bij de diagnostiek van ipsilaterale recidief DVT. Hierop hebben wij een prospectieve multicentrumstudie uitgevoerd om de nauwkeurigheid te bepalen van MRDTI in het onderscheiden van ipsilaterale recidief DVT en resttrombose.<sup>6</sup> De MRDTI-techniek toonde een sensitiviteit van 95% en een specificiteit van 100%. Verder

was de 'interobserver'-betrouwbaarheid zeer goed met een kappa van 0,98. Dit onderzoek toont dat MRDTI een nauwkeurige, hoog reproduceerbare, diagnostische modaliteit is voor de diagnostiek van ipsilaterale recidief DVT. Momenteel wordt een gerandomiseerde studie verricht, waarbij de veiligheid van het onthouden van antistolling bij een negatieve MRDTI wordt geëvalueerd.

### De behandelingsduur van late recidief VTE

Internationale richtlijnen geven aan dat antistollings-therapie van onbepaalde duur voor een tweede VTE noodzakelijk is. Het risico op recidief VTE daalt echter in verloop van de tijd, terwijl het risico op bloedingen blijft bestaan bij het voortzetten van de antistollings-therapie. De Nederlandse richtlijnen raden een beperkte duur van behandeling van een jaar aan bij patiënten met een late tweede VTE, gedefinieerd als optredend meer dan een jaar na het staken van de antistollings-therapie na een eerste VTE. Dit proefschrift bespreekt deze beperkte behandelingsduur van een jaar voor patiënten met een late tweede VTE in de dagelijkse praktijk.<sup>7</sup> Een recidiefincidentie van 9,4/100 patiëntjaren werd aangetoond. Een niet uitgelokte tweede late VTE toonde een hoger recidiefrisico. Geconcludeerd werd dat een beperkte antistollingsbehandeling niet wordt aangeraden bij patiënten met een late tweede niet-uitgelokte VTE vanwege het hoge risico op recidieven.

### Prognose na een VTE

Er bestaat een discussie of de aanwezigheid van een resttrombose een prognostische factor is voor een recidief VTE. Een meta-analyse werd verricht, waarin wordt beschreven dat de meerderheid van de onderzoeken een 1,5-4-voudig verhoogd risico op recidief VTE geven bij de aanwezigheid van resttrombose, maar dat dit risico afhankelijk is van de gebruikte methode.<sup>8</sup> Verder toonde dit proefschrift aan dat er een lage 'interobserver'-variabiliteit bestaat in het vaststellen of resttrombose aanwezig is of niet.<sup>9</sup>

Om de impact van een ziekte te bepalen, is het belangrijk om te weten wat de incidentie is van recidief trombose. Vanuit de gegevens van de Trombosedienst, Leidse ziekenhuizen en de getallen van het CBS werd de incidentie van VTE in de stedelijke populatie bepaald. De incidentie van recidief VTE bleek 0,22 per 1.000 inwoners per jaar te zijn.

Ten slotte is weinig bekend over de prognose na een armvenetrombose. We hebben een meta-analyse en systematische review uitgevoerd over de vroege prognose

## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Momenteel bestaat er overdiagnostiek en overbehandeling bij patiënten met een verdenking op ipsilaterale recidief diepe veneuze trombose (DVT) door middel van echografie.**
- 2. 'Magnetic resonance direct thrombus imaging' is een veelbelovend diagnostisch middel voor patiënten met een verdenking op een ipsilaterale recidief DVT.**
- 3. Kortdurende behandeling van een jaar voor patiënten met een idiopathische 'late' recidief VTE wordt niet aangeraden.**
- 4. Patiënten met een armvenetrombose lijken een andere kortetermijnprognose te hebben dan patiënten met een trombose in de benen of een longembolie.**

na een armvenetrombose.<sup>10</sup> Deze toont aan dat de kans van het ontstaan van een recidief VTE in de eerste 3 maanden van antistollingstherapie na een armvenetrombose gelijk is aan het risico op een recidief na een proximale DVT in het been; de kans op fatale bloedingen is echter hoger voor armvenetrombose. Deze resultaten suggereren dat mogelijk een minder agressieve behandeling voor patiënten met een armvenetrombose nodig is dan bij patiënten met een DVT in een been.

## Referenties

1. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2006;166:176-80.
2. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101:886-92.
3. Tan M, Velthuis SJ, Westerbeek RE, et al. High percentage of non-diagnostic compression ultrasonography results and the diagnosis of ipsilateral recurrent proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010;8:848-50.

4. Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, et al. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002;136:89-98.

5. Westerbeek RE, Van Rooden CJ, Tan M, et al. Magnetic resonance direct thrombus imaging of the evolution of acute deep vein thrombosis of the leg. *J Thromb Haemost* 2008;6:1087-92.

6. Tan M, Mol GC, Van Rooden CJ, et al. Magnetic resonance direct thrombus imaging differentiates acute recurrent ipsilateral deep vein thrombosis from residual thrombosis. *Blood* 2014;124:623-7.

7. Van der Hulle T, Tan M, Den Exter PL, et al. Recurrence risk after limited duration of anticoagulant treatment for late second venous thromboembolism. *Haematologica* 2015;100:188-93.

8. Tan M, Mos IC, Klok FA, et al. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. *Br J Haematol* 2011;153:168-78.

9. Tan M, Bornais C, Rodger M. Interobserver reliability of compression ultrasound for residual thrombosis after first unprovoked deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2012;10:1775-82.

*Ontvangen 5 juli 2015, geaccepteerd 24 juli 2015.*