

Voorkómen van trombose in hoog-risico groepen: individueel of op groepsniveau?

**Namens de POT-KAST en POT-CAST studie-
groep**



Suzanne Cannegieter
Afdelingen Klinische Epidemiologie en
Trombose & Haemostase

GOED GEBRUIK GENEESMIDDELEN CONGRES 6 APRIL 2017

GGG-project:

Treatment with low molecular weight heparin after knee arthroscopy and lower leg immobilisation.

Aanhangend project: Personalized prophylaxis of venous thrombosis based on genetic and other risk factors in a population at risk

Start 2011, eindverslag 2016

van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A, le Cessie S, Rosendaal FR, Schipper IB, Nelissen RGHH, Cannegieter SC; POT-KAST and POT-CAST Group.

Thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy and Lower-Leg Casting.

N Engl J Med. 2017 Feb 9;376(6):515-525.

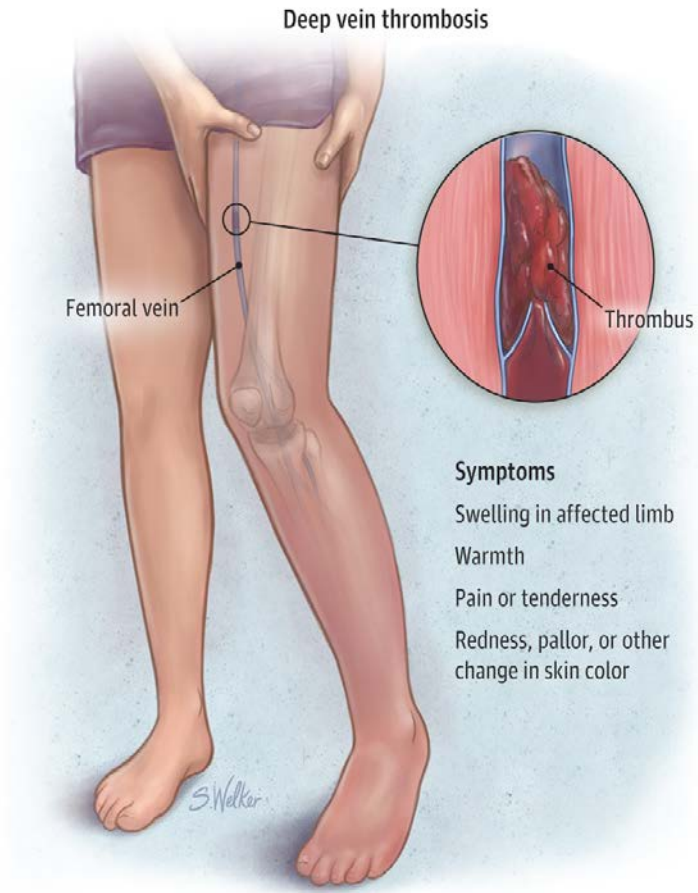
Indeling

- Achtergrond probleem
- Uitvoering onderzoek
- Resultaten
- Wat nu?

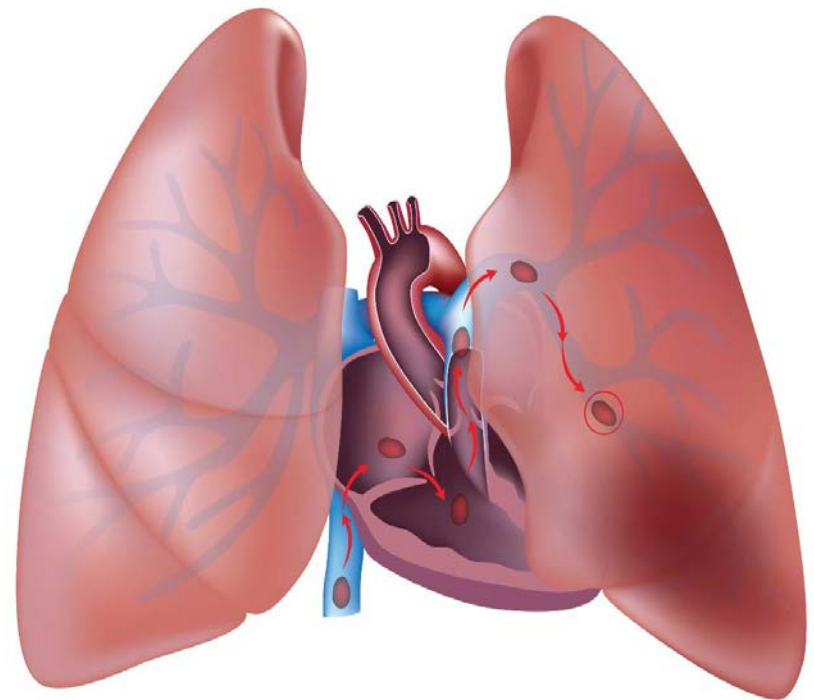
Indeling

- **Achtergrond probleem**
- Uitvoering onderzoek
- Resultaten
- Wat nu?

Veneuze Trombose (VT)



+



Beloop

Acute morbiditeit:

2 per 1000 personen per jaar

3-6 maanden antistollingsbehandeling

Chronische morbiditeit:

Post-trombotisch syndroom:

25-50% chronische klachten

Recidief trombose:

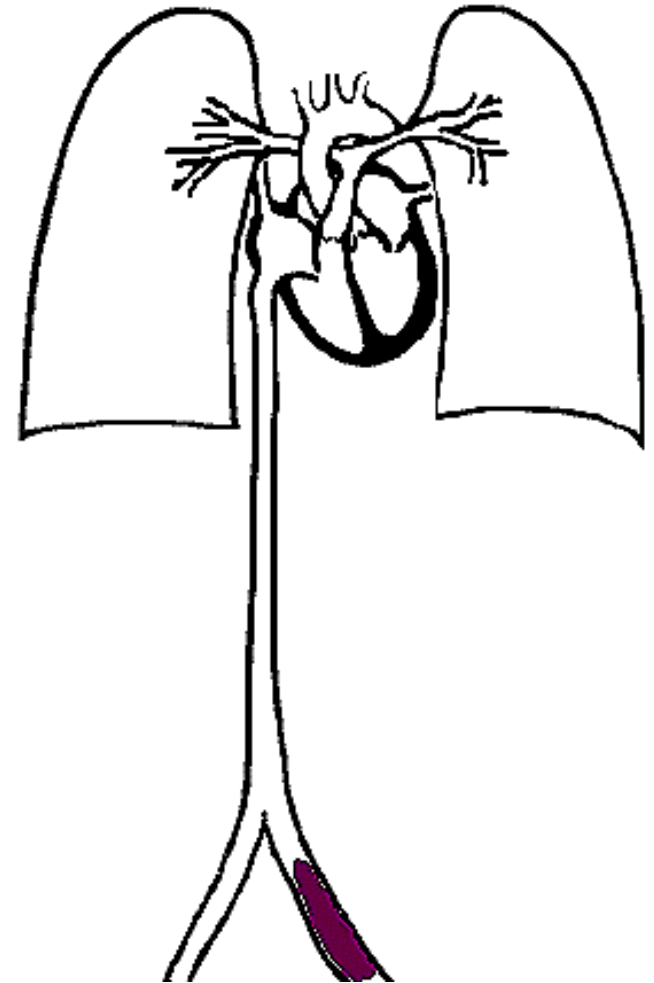
3-5% per jaar

Mortaliteit:

6% acuut (30 dagen)

20% in 1e jaar

Blijft 2-3x verhoogd tot 8 jaar na trombose



Dr. Rudolf Virchow 1821-1902



PATHOPHYSIOLOGY

Endothelial dysfunction due to vessel injury and inflammation or overexpression of thrombogenic factors creates a procoagulant surface

Stasis and disturbed blood flow — for example, due to extended sitting during long-haul flights — increases the short-term risk of thrombosis

Blood hypercoagulability is often caused by genetic factors, such as the coagulation factor V Leiden mutation



VIRCHOW'S TRIAD



Voorkómen van veneuze trombose

Hoog risicosituaties, bijvoorbeeld:

Heup/ knie vervanging: stase, endotheelbeschadiging

Kanker: hypercoagulabiliteit, endotheelbeschadiging

Antistollingsbehandeling in hoog-risico situaties

Effectiviteit antistollingsbehandeling moet opwegen tegen het bloedingsrisico

Kans op ernstige bloeding is ongeveer
0.5-2%



Antistollingsbehandeling

Voor een aantal hoog-risico situaties is de effectiviteit en veiligheid van tromboseprofylaxe aangetoond, zoals:

- Heup- of knie vervanging
- Andere grote chirurgische ingrepen
- Ziekenhuisopname voor ziektes zoals kanker

Voor andere situaties is dit niet duidelijk, zoals:

- Onderbeengips (~ 25.000 per jaar in NL)
- Knie artroscopie (~ 35.000 per jaar in NL)

Onduidelijke richtlijnen

Voor onderbeengips

Duitse (AWMF) en Franse richtlijnen:

Tromboprofylaxe aanbevolen

American College of Chest Physicians 2012 en Nederlandse richtlijnen:

Tromboprofylaxe niet aanbevolen

Cardiovascular Disease Educational and Research Trust 2006:

Tromboprofylaxe alleen als er andere risicofactoren aanwezig zijn

POT-(K)CAST studie, 2 multicenter RCTs



University hospitals

Leiden University Medical Center

Secondary/Tertiary care hospitals

Alrijne Hospital

Bronovo Hospital

Groene Hart Hospital

Haga Hospital

Isala Hospital

Medical Center Haaglanden Hospital

Reinier de Graaf Hospital

Specialized orthopedic clinics

Orthopedium Clinic

Park Medical Clinic

POT-KAST: Prevention of Thrombosis after Knee Arthroscopy

POT-CAST: Prevention of Thrombosis after Cast immobilisation

Indeling

- Achtergrond probleem
- **Uitvoering onderzoek**
- Resultaten
- Wat nu?

Pot-(K)Cast studie

Opzet: prospectieve multi-center gerandomiseerde trial

Doel: bepalen effectiviteit en veiligheid van tromboseprofylaxe na een knie artroscopie of tijdens gipsimmobilisatie

Populatie: 1500 patiënten met onderbeengips, 1500 patiënten met een knie artroscopie

Interventie: laag molecuulair gewicht heparine *versus* geen behandeling

Eindpunten: symptomatische VT binnen 3 maanden, bloedingen

Gegevensverzameling

Klinische kenmerken

- Vragenlijsten tijdens onderzoek

Bloedafname

- Bij presentatie op eerste hulp bij gipsimmobilisatie
- Vóór en na de knie arthroscopie

Metingen

- Genetische variatie (zoals factor V Leiden)
- Plasma concentraties stollingseiwitten

Betrokken partijen

Afdelingen

- Vakgroep Chirurgie
- Vakgroep Orthopedie
- Centrum Eerste Hulp
- Vakgroep Anesthesie
- Laboratoria

Personen

- 450 artsen
- 3 datamanagers
- 5 research verpleegkundigen
- 3 lab analisten
- 2 promovendi
- 6 studenten

Nieuwsbrief

Pot-(K)Cast onderbeengipsstudie

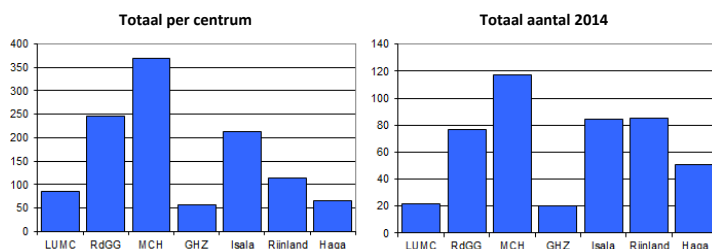
75% van de inclusies!

In 2014 hebben we 75% van het aantal inclusies bereikt! Een enorme prestatie waar we jullie allen heel hartelijk voor willen bedanken. Momenteel hoeven er nog maar 350 patiënten te worden geïncludeerd! Met jullie inzet hopen we de studie af te ronden vóór de zomer van 2015.

GELUKKIG NIEUWJAAR !



Overzicht inclusies per deelnemend centrum



Inclusies 2014

Het MCH heeft in 2014 de meeste patiënten geïncludeerd, wel 113! Het Rijnland en de Isala hebben in 2014 de 2e en 3e plek ingenomen en het Reinier de Graaf naar de 4e plek verdrongen. Het Haga heeft dit jaar 47 patiënten geïncludeerd. De rij wordt afgesloten door het LUMC en Groene Hart Ziekenhuis met respectievelijk 21 en 17 geïncludeerde patiënten.

Stand van zaken

De laatste 5 weken zijn er helaas maar de helft van het aantal patiënten geïncludeerd, 25 in plaats van de gangbare 50 (10 per week). Graag vragen we nog éénmaal jullie medewerking voor de laatste loodjes.

Er hoeven nog maar 350 patiënten te worden geïncludeerd! Dat is **50 patiënten per centrum, met 2 inclusies per week, per centrum** hopen wij deze zomer klaar te zijn!

Nog maar 25% inclusies! Het aftellen is begonnen!
Hartelijk dank voor jullie medewerking!

Namens het Pot-(K)Cast onderzoeksteam

Banne Nemeth,

Raymond van Adrichem | Suzanne Cannegieter | Rob Nelissen | Inger Schipper | Ale Algra | Felix van der Meer | Frits Rosendaal | Yannick Groutars | Kees Bartlema | Mark de Vries | Hennie Verburg | Nathalie Winterdal | Nina Mathijssen | Resi Reijnen | Jochem Hoogendoorn | Ewoud van Arkel | Bregje Thomassen | Ron Onstenk | Ronald Liem | Addy Romme | Sven van Helden | Rutger Zuurmond | Pieter Noë | Jephtha van den Bremer | Ewan Ritchie | Maro Sandel | Pieter van Huijstee | Tom Hogervorst | Paulien van Kampen

Pot-(K)Cast studie | Klinische Epidemiologie, Orthopaedie en Traumachirurgie | C7-P-101 | Leids Universitair Medisch Centrum | Postbus 9600 | 2300 RC Leiden | Tel: 071-526 5635 | Fax: 071-526 6997 (t.a.v. B.Nemeth) | E-mail: pot-k-cast@lumc.nl

Pot-(K)Cast onderbeengipsstudie

1250 inclusies!

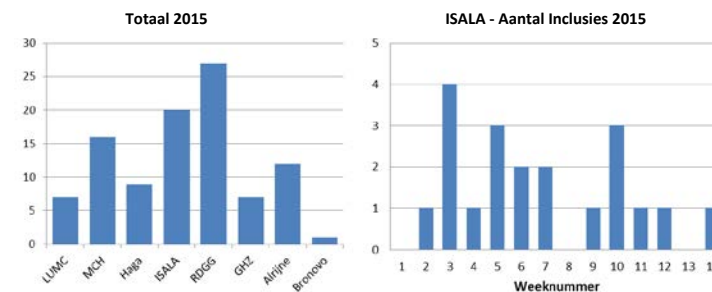
Net na Pasen hebben we 1250 patiënten geïncludeerd! Heel hartelijk dank voor dit enorme aantal! Wij hopen na de zomer de studie af te ronden.

Nog maar 250 inclusies te gaan!

Stand van zaken ISALA

Er hoeven nog maar 250 patiënten te worden geïncludeerd! Wanneer ieder centrum 1 à 2 patiënten per week includeert, is het haalbaar aan het einde van de zomer klaar te zijn. We zien in onderstaande figuur dat het ISALA top presteert. We hopen dat ook jullie de eindsprint in kunnen zetten!

Overzicht inclusies



Inclusies 2015

Het Reinier de Graaf ziekenhuis is ten opzichte van vorig jaar van de 4^e naar de 1^e plaats gestegen en heeft daarmee het MCH (nu 3^e) achter zich gelaten! Het Isala is van de 3^e naar de 2^e plaats opgeschoven en het Alrijne ziekenhuis staat op de 4^e plek. Het Haga, Groene Hart en LUMC sluiten de lijst af. Sinds 2 weken doet het Bronovo ziekenhuis mee om de eindsprint van de studie nog wat meer snelheid te geven.

Uitbetaling

De Pot-(K)Cast inclusievergoedingen zijn weer overgemaakt. Per patiënt ontvangen verpleegkundigen en artsen ieder **€10,-**. In het ISALA is tot nu toe **€2250,-** verdiend. Dit bedrag is overgemaakt naar de betrokken afdelingen t.b.v. feest, ski-reis, wetenschap, uit eten, e.d. potjes.

Hartelijk dank voor jullie medewerking!

Namens het Pot-(K)Cast onderzoeksteam

Banne Nemeth,

Raymond van Adrichem | Suzanne Cannegieter | Rob Nelissen | Inger Schipper | Ale Algra | Felix van der Meer | Frits Rosendaal | Yannick Groutars | Kees Bartlema | Mark de Vries | Hennie Verburg | Nathalie Winterdal | Nina Mathijssen | Resi Reijnen | Jochem Hoogendoorn | Ewoud van Arkel | Bregje Thomassen | Ron Onstenk | Ronald Liem | Addy Romme | Sven van Helden | Rutger Zuurmond | Pieter Noë | Jephtha van den Bremer | Ewan Ritchie | Maro Sandel | Pieter van Huijstee | Tom Hogervorst | Paulien van Kampen

Pot-(K)Cast studie | Klinische Epidemiologie, Orthopaedie en Traumachirurgie | C7-P-101 | Leids Universitair Medisch Centrum | Postbus 9600 | 2300 RC Leiden | Tel: 071-526 5635 | Fax: 071-526 6997 (t.a.v. B.Nemeth) | E-mail: pot-k-cast@lumc.nl

Aanmoediging includeren



Indeling

- Achtergrond probleem
- Uitvoering onderzoek
- **Resultaten**
- Wat nu?

“Tromboseprofylaxe gedurende 8 dagen na knie artroscopie of gedurende de hele periode van gipsimmobilisatie is niet effectief voor de preventie van klinisch symptomatische veneuze trombose”

In beide trials leidde behandeling met LMWH niet tot minder trombose

POT-KAST trial § 	LMWH* (n=731), n (%; 95%CI)	No anticoagulation (n=720), n (%; 95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI), percentage points
Primary outcome				
DVT	4 (0.5; 0.1 to 1.4)	2 (0.3; 0.0 to 1.0)		0.3 (-0.5 to 1.1)
PE	1 (0.1; 0.0 to 0.8)	1 (0.1; 0.0 to 0.8)		0.0 (-0.6 to 0.7)
DVT and PE	0 (0.0; 0.0 to 0.5)	0 (0.0; 0.0 to 0.5)		0.0 (-0.5 to 0.5)
Total	5 (0.7; 0.2 to 1.6)	3 (0.4; 0.1 to 1.2)	1.6 (0.4 to 6.8)	0.3 (-0.6 to 1.2)

POT-CAST trial § 	LMWH* (n=719), n (%; 95%CI)	No anticoagulation (n=716), n (%; 95%CI)	RR (95%CI)	RD (95%CI), percentage points
Primary efficacy outcome				
DVT	6 (0.8; 0.3 to 1.8)	8 (1.1; 0.5 to 2.2)		-0.3 (-1.5 to 0.8)
PE	3 (0.4; 0.1 to 1.2)	4 (0.6; 0.2 to 1.4)		-0.1 (-1.1 to 0.7)
DVT and PE	1 (0.1; 0.0 to 0.8)	1 (0.1; 0.0 to 0.8)		0.0 (-0.7 to 0.7)
Total	10 (1.4; 0.7 to 2.5)	13 (1.8; 1.0 to 3.1)	0.8 (0.3 to 1.7)	-0.4 (-1.8 to 1.0)

Indeling

- Achtergrond probleem
- Uitvoering onderzoek
- Resultaten
- **Wat nu?**

Implicaties: Nederland

Winst:

Geen bijwerkingen, mn bloedingen

Pijnlijke, vervelende behandeling niet nodig

Aanzienlijke kostenbesparing

Implicaties: Nederland

Risco van VT na onderbeengips :	1.6%.
Geschatte aantal patiënten per jaar:	25.000

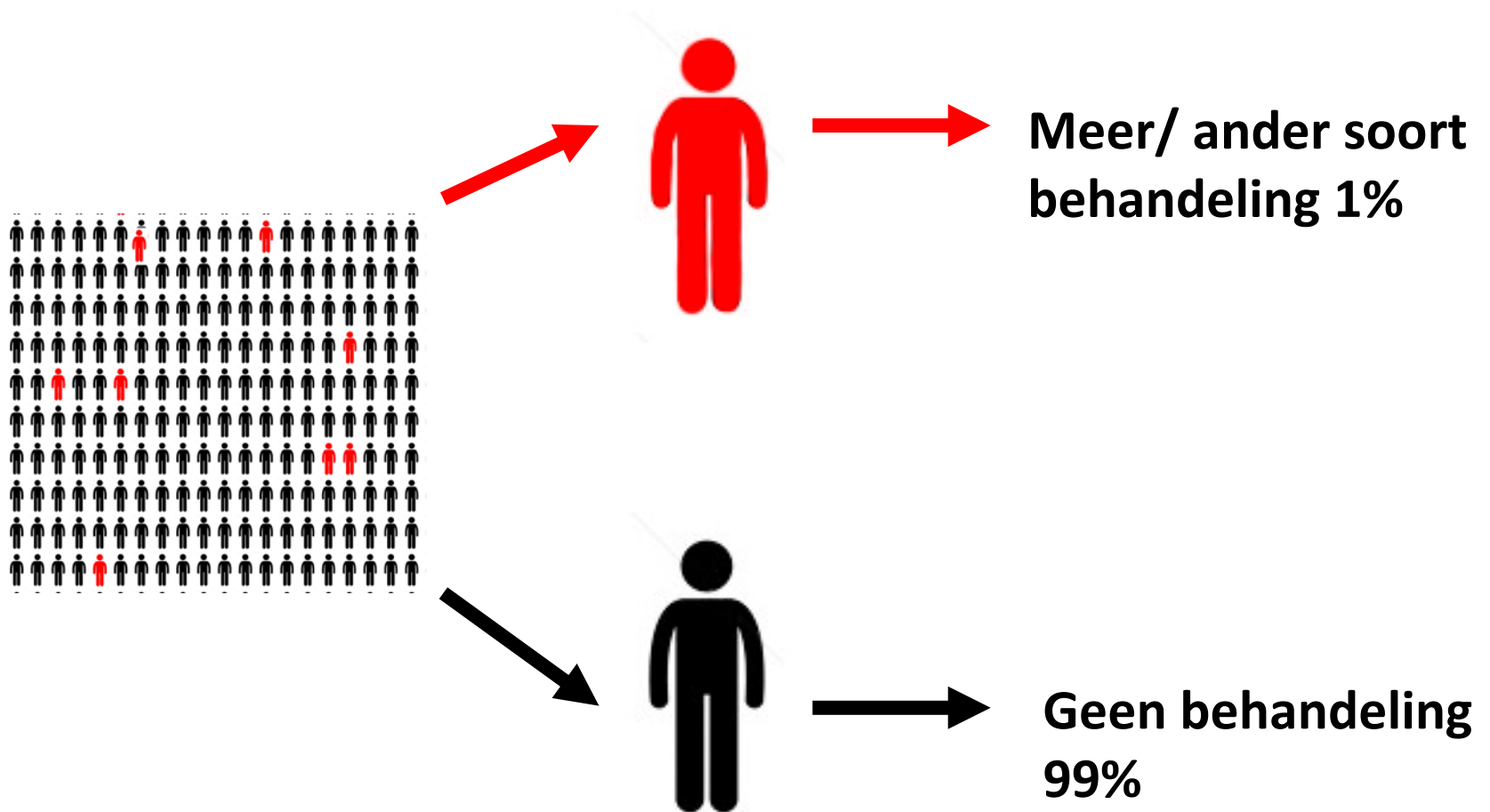
$1.6\% * 25\ 000 = 400$ trombosegevallen per jaar

Risco van VT na knie artroscopie:	0.6%.
Geschatte aantal patiënten per jaar :	35.000

$0.6\% * 35\ 000 = 210$ trombosegevallen per jaar

30 gevallen van dodelijke PE in deze patientengroepen

Wat te doen?



MEGA -studie

Patient-controle onderzoek naar oorzaken van trombose

~ 5000 patiënten met veneuze trombose

~ 5000 controlepersonen

- Groot aantal klinische variabelen
- Bloedmonsters in 50%
- DNA in iedereen
- 125 met artroscopie
- 200 met gips

Model voor gips: L-TRiP(Cast) score

Table 4. L-TRiP(cast) score based on the clinical risk prediction model.

Environmental Predictor Variable	Point Value
Age $\geq$ 35 and $<$ 55 y	2
Age $\geq$ 55 y	3
Male sex	1
Current use of oral contraceptives	4
Cancer within the past 5 y	3
Pregnancy or puerperium	3
BMI $\geq$ 25 and $<$ 35 kg/m ²	1
BMI $\geq$ 35 kg/m ²	2
Pneumonia	3
Family history of VTE (first-degree relative)	2
Comorbidity (rheumatoid arthritis, chronic kidney disease, COPD, multiple sclerosis)	1
Hospital admission within the past 3 mo	2
Bedridden within the past 3 mo	2
Surgery within the past 3 mo	2
Superficial vein thrombosis	3
Plaster cast: complete leg	5
Plaster cast: circular knee cast (ankle free)	2
Plaster cast: foot	2
Plaster cast: lower leg	4

Model voor artroscopie: L-TRiP(ascopy) score

Table 3 L-TRiP(ascopy) score

L-TRiP(ascopy) score	Points	Original Beta
Age <35		
Age ≥35 and <55	1	0,65
Age ≥55	2	1,16
Male sex	1	0,44
Current use of oral contraceptives	3	1,42
Family history of VT (1 family member)	2	0,79
Family history of VT (≥2 family members)	3	1,45
Bedridden within the past 3 months	3	1,35
Varicose Veins	1	0,67
Congestive heart failure	1	0,51
Knee arthroscopy	4	1,85
Ligament reconstruction	6	3,10
Factor VIII activity (%)		
<100	0	-
≥100 and <124	1	0,65
>124	3	1,51

Recente validatie van beide modellen in de POT-(k)cast trials

Model	AUC in MEGA	AUC in Pot-cast	95%CI
L-TRiP(cast)	0.76	0.68	0.57-0.79
Restricted	0.84	0.75	0.66-0.85
Restricted (updated)		0.79	0.70-0.87
Full	0.85	0.76	0.67-0.85

Model	AUC in MEGA	AUC in Pot-kast	95%CI
L-TRiP(kast)	0.77	0.72	0.54-0.89
(updated)		0.70	0.51-0.89
Clinical	0.72	0.62	0.39-0.85
Full	0.81	0.69	0.50-0.89

Pot-(K)Cast : onderzoeksvragen

- Tromboseprofylaxe voor iedereen met gips/scopie? ✓
- Kosten-effectiviteitsanalyse ✓
- Validatie predictiemodel: L-TRiP(cast) ✓
- Validatie predictiemodel: L-TRiP(scopy) ✓
- Analyse therapietrouw
- Analyse onderliggend mechanisme op basis van stollingsparameters op acute moment

Conclusie

De Pot-(k)cast studie heeft laten zien dat:

1. Tromboseprofylaxe gedurende 8 dagen na knie artroscopie of gedurende de hele periode van gipsimmobilisatie niet effectief is voor de preventie van klinisch symptomatische veneuze trombose
2. Het mogelijk is een hoog-risicogroep te identificeren die mogelijk baat heeft bij langduriger of hoger gedoseerde antistolling, waarbij patienten met laag risico geen behandeling nodig hebben.

Acknowledgement

Authors

Banne Nemeth
 Raymond A. van Adrichem
 Ale Algra
 Saskia le Cessie
 Frits R. Rosendaal
 Inger B. Schipper
 Rob G.H.H. Nelissen
 POT-KAST study group
 POT-CAST study group

Participating centers

Leiden University Medical Center, Leiden
 Haaglanden Medical Center, The Hague
 Haga hospital, The Hague
 Reinier de Graaf Hospital, Delft
 Groene Hart Hospital, Gouda
 Isala Hospital, Zwolle
 Alrijne hospital, Leiderdorp
 Park Medical Center, Rotterdam
 Orthopedium Clinic, Delft

Other

Research nurses
 Data-management
 Promise systems
 Data Safety Monitoring
 Board
 Outcome Adjudication
 Committee

 All POT-(K)CAST
 participants



ZonMw

project # 17112001 en 171102024