



Na het doormaken van een diepe veneuze trombose routinematig compressiekousen dragen om een posttrombotisch syndroom te voorkomen?

Referentie

Meng J, Liu W, Wu Y, et al. Is it necessary to wear compression stockings and how long should they be worn for preventing post thrombotic syndrome? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res* 2023;225:79-86. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.03.016

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van het routinematig dragen van compressiekousen gedurende een bepaalde tijd versus het niet dragen van compressiekousen of het dragen van placebokousen om een posttrombotisch syndroom (PTS) te voorkomen na het doormaken van een diepe veneuze trombose (DVT) van het onderste lidmaat?

Achtergrond

Binnen een periode van 1 tot 2 jaar na het doormaken van een diepe veneuze trombose (DVT) in een onderste lidmaat ontwikkelt 20 tot 50% van de patiënten een posttrombotisch syndroom (PTS) (1). Het gaat om een klinische diagnose waarbij patiënten klagen van pijn, krampen, zwaartegevoel, tintelingen en jeuk in het onderste lidmaat. Bij klinisch onderzoek kan men pretibiaal oedeem, induratie van de huid, hyperpigmentatie, roodheid, veneuze ectasieën en zelfs veneuze ulcera vaststellen (2). De **Villalta PTS-schaal** is de gouden standaard om de diagnose te stellen en de graad van ernst te bepalen (3). Tot heden bestaan er geen therapieën die bewezen effectief zijn voor de behandeling van PTS (4). Vandaar het belang van preventie, waarbij men naast adequate anticoagulatie of eventuele trombectomie het routinematig dragen van compressiekousen kan overwegen (5). In Minerva bespraken we reeds in 2005 een gerandomiseerde gecontroleerde studie waaruit bleek dat de kans op PTS met ongeveer de helft kon gereduceerd worden wanneer patiënten gedurende twee jaar na het doormaken van een diepe veneuze trombose compressiekousen droegen (6,7). Intussen zijn er heel wat nieuwe studies uitgevoerd en blijft de vraag bestaan hoelang men compressiekousen na een DVT moet dragen om een preventief effect te bekomen (8).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Cochrane Library, Embase en Web of Science, tot 23 november 2022
- referentielijsten van reviews.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's waarin men patiënten die compressiekousen droegen vergeleek met patiënten die geen compressiekousen of placebokousen droegen en/of RCT's waarbij men patiënten vergeleek die elastische compressiekousen gedurende verschillende tijdsintervallen

droegen; PTS gediagnosticeerd volgens de **Villalta-schaal**, Ginsberg-schaal, Brandjes-schaal, CEAP-classificatie (klinisch, etiologisch, anatomisch, pathofysiologisch), Venous Clinical Severity Score (VCSS) of Widmer-schaal; rapportering van de incidentie van PTS

- exclusiecriteria: studies bij patiënten zonder DVT; studies waarbij men distale DVT elastische compressiekousen gebruikte voor de preventie van DVT; studies bij patiënten die elastische compressiekousen droegen na de diagnose van PTS
- uiteindelijke inclusie van 9 RCT's waarbij men in 7 studies (n=1 694) patiënten die compressiekousen droegen vergeleek met patiënten die er geen droegen of placebokousen droegen en 2 studies (n=1 383) het dragen van compressiekousen gedurende verschillende tijdsintervallen vergeleken (699 patiënten gedurende 2 jaar en 684 gedurende 6 maanden tot 1 jaar); in alle studies gebruikte men compressiekousen tot kniehoogte; initiatie van compressiekousen na DVT varieerde van 1 dag tot 1 jaar.

Bestudeerde populatie

- patiënten gerekruteerd in Nederland (N=3), Canada (N=2), Italië (N=1), VS (N=1), Zwitserland (N=1) en China (N=1) met een gemiddelde leeftijd die varieerde van 47 (SD 16) tot 64,1 (range 52,9 tot 72,5) jaar; meer mannen dan vrouwen in de meeste studies.

Uitkomstmeting

- verschil in aantal patiënten met PTS, recidief DVT en mortaliteit na het dragen van compressiekousen versus het niet dragen van compressiekousen of het dragen van placebokousen
- pooling met de **Mantel-Haenszel toets** en resultaten uitgedrukt in relatief risico (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)
- statistische heterogeniteit berekend met **I²-toets**
- fixed effects model (indien I²<50%) en random effects model (indien I²>50%).

Resultaten

- het dragen van compressiekousen ging in vergelijking met het niet dragen van compressiekousen of het dragen van placebokousen gepaard met een statistisch significante daling van het voorkomen van PTS (RR 0,73 met 95% BI van 0,53 tot 1,00; p=0,05; N=7 studies; I²=82%)
 - na exclusie van 1 studie zonder adequate blinding van deelnemers, zorgpersoneel en effectbeoordelaars, 1 studie met onvolledige gegevens en 1 studie met onduidelijkheid over randomisering en concealment of allocation bleef de winst statistisch significant in het voordeel van compressiekousen (RR 0,66 met 95% BI van 0,44 tot 0,99; p=0,05; N=4 studies; I²=88%)
 - geen statistisch significant verschil tussen beide groepen wanneer men keek naar ernstig PTS (N=4 studies; I²=62%) en naar matig ernstig PTS (N=4 studies; I²=71%)
- geen statistisch significant verschil in voorkomen van PTS, ernstig PTS en matig ernstig PTS tussen het dragen van compressiekousen gedurende ≤1 jaar versus 2 jaar (N=2 studies; I² respectievelijk 76%, 6% en 83%)
- geen statistisch significant verschil in recidief DVT (N=4 studies; I²=0%) en mortaliteit (N=6 studies; I²=0%) tussen het dragen van compressiekousen en het niet dragen van compressiekousen of het dragen van placebokousen.

Besluit van de auteurs

Het dragen van compressiekousen kan het risico van het ontstaan van een posttrombotisch syndroom na DVT reduceren. Een draagtijd van ≤1 jaar is vergelijkbaar met een draagtijd van 2 jaar. De resultaten ondersteunen het gebruik van compressiekousen als onderbouwde therapie om posttrombotisch syndroom te voorkomen.

Financiering van de studie

Deze studie werd ondersteund door het National Clinical Research Center for Geriatric Disorders van het Xiangya Hospital (Central South University) en door de Hunan Provincial Natural Foundation in China.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren dat ze geen financiële of persoonlijke belangen hebben die hun werk in deze studie kunnen beïnvloeden.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review en meta-analyse werd op een correcte manier gerapporteerd volgens de PRISMA-richtlijnen. Twee teams van telkens twee reviewers zochten onafhankelijk van elkaar in meerdere databanken en selecteerden bruikbare studies op basis van vooraf bepaalde in- en exclusiecriteria. Daarnaast extraheerden beide teams de studiegegevens en beoordeelden ze het risico van bias met de Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool. Ontbrekende informatie vroeg men indien mogelijk op bij de betreffende auteurs. Bij onenigheid over de inclusie of de methodologische beoordeling van studies werd een derde onderzoeker ingeschakeld. Voor drie studies was er een hoog risico van bias voor minstens één domein terwijl er voor vijf studies onduidelijkheid heerste over minstens één domein. Slechts één studie vertoonde geen enkele vorm van bias. Bias had vooral te maken met afwezigheid van of onduidelijkheid over blinding van patiënten, zorgverleners en effectbeoordelaars. Correcte blinding van patiënten en zorgverleners was alleen mogelijk voor de twee studies die compressiekousen vergeleken met placebokousen (9,10).

De verschillende meta-analyses kampen met een belangrijke statistische heterogeniteit. Deze heterogeniteit kan het gevolg zijn van verschillen in type compressiekousen, het tijdsinterval tussen de diagnose van DVT en het moment waarop men compressiekousen begon te dragen (24 uur tot 1 jaar), de definitie van PTS, en de methodologische bias van de verschillende studies. De uitgevoerde sensitiviteitsanalyses (op basis van startmoment compressiekousen, definitie PTS en studiedesign) konden de statistische heterogeniteit niet significant verminderen.

Bespreking van de resultaten

De auteurs van deze systematische review en meta-analyse concluderen dat het dragen van compressiekousen het risico van PTS na DVT reduceert. Het betrouwbaarheidsinterval van het relatief risico (RR 0,73) is echter zeer breed en gaat van 0,53 tot 1,00. Wanneer men alleen rekening houdt met de vier methodologisch sterkere studies blijft de winst behouden (RR 0,66) en duikt de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval net onder 1,00. Eén van deze 4 studies werd vroeger reeds besproken in *Minerva* (6,7). In vergelijking met het niet dragen van compressiekousen zag men in deze studie met het dragen van compressiekousen een reductie in PTS van ongeveer 50% met een zeer breed betrouwbaarheidsinterval (RR 0,52 met 95% BI van 0,35 tot 0,79) (7). Een vergelijkbare studie van ongeveer dezelfde grootte (n=200) kan dit resultaat bevestigen (RR 0,44 met 95% BI van 0,32 tot 0,61) (11), terwijl men in een andere vergelijkbare studie (n=230) geen statistisch significante winst kan aantonen (RR 0,75 met 95% BI van 0,56 tot 1,01) (12). Ook de grootste (n=800) en methodologisch sterkste studie die het dragen van compressiekousen vergeleek met placebokousen (in plaats van met het niet dragen van compressiekousen) kan geen statistisch significant verschil aantonen (RR 1,01 met 95% BI van 0,86 tot 1,18) (13). De resultaten van deze vier studies zijn dus zeer tegenstrijdig en als we rekening houden met het resultaat van de laatste studie kunnen we een placebo-effect niet uitsluiten. Niettegenstaande men de Villalta-schaal als gouden standaard voor PTS beschouwt, moeten we er trouwens ook rekening mee houden dat ze ook enkele subjectieve parameters bevat, zoals pijn, zwaartegevoel, krampen, jeuk, tintelingen. Voor een niet-dubbelblinde RCT kan dit tot een belangrijke vertekening van de resultaten leiden. Er wordt daarom aanbevolen om de Villalta-schaal te combineren met andere meetinstrumenten, waaronder een peiling van de levenskwaliteit (3). Zo kon men in de dubbelblinde studie van Kahn, noch een

verschil in de Villalta-schaal, noch een verschil in de Ginsberg-schaal, nog een verschil in levenskwaliteit (gemeten met SF-36) aantonen (10). Dat toont de robuustheid van de resultaten van deze studie aan. Of en in welke mate compressiekousen PTS na DVT kunnen voorkomen blijkt dus na deze meta-analyse eerder onzeker te zijn. Ook op de vraag hoelang men compressiekousen moet dragen om een preventief effect te bekomen kan deze meta-analyse evenmin een antwoord bieden. Het risico van PTS bleek vergelijkbaar te zijn tussen het dragen van elastische compressiekousen gedurende 2 jaar en het dragen gedurende 1 jaar of minder, maar dit steunt op slechts twee studies waarvan een studie met een hoog risico van bias. Belangrijk is ook dat het voorkomen van ongewenste effecten en de tolerantie van het dragen van compressiekousen niet gemeten werd in de huidige studie. Het gaat meestal om compressiekousen met een druk tussen 20 en 40 mmHg (klasse II-kous), wat toch hinderlijk zou kunnen zijn bij het aantrekken en aanhouden. Uit de studie van Kahn bleek de compliantie echter wel vergelijkbaar te zijn met het dragen van placebokousen (druk <5 mmHg).

Ten slotte kunnen we op basis van de gegevens van deze systematische review niet nagaan voor welke subpopulatie met DVT compressiekousen een klinisch relevant verschil zouden kunnen betekenen om PTS te voorkomen. Risicofactoren voor de ontwikkeling van PTS, zowel op het moment van de diagnose van DVT (obesitas, oudere leeftijd, roken, voorafgaande veneuze insufficiëntie, uitgebreide trombose in de proximale venen) als tijdens de behandeling en follow-up van DVT (subtherapeutische anticoagulatie tijdens de eerste maanden, persisterende symptomen en ziekte tekens na 1 maand, blijvende trombose op echo na behandeling, ipsilateraal recidief) (5) werden immers niet in rekening gebracht.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ter preventie van het posttrombotisch syndroom beveelt de NHG-standaard aan om steunkousen gedurende 2 jaar te dragen. Na een jaar kan worden nagegaan of het been slank blijft zonder steunkousen (13). De patiënt kan de steunkous daarna blijven dragen als dat minder klachten geeft. In Dynamed wordt het routinematig gebruik van compressiekousen na het doormaken van een DVT niet aanbevolen (5). Gezien het lage risico van ongewenste effecten kan men wel het gebruik overwegen in een poging om symptomatisch oedeem na een proximale DVT te verminderen (5).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review met meta-analyse suggereert dat het dragen van compressiekousen gedurende twee jaar na het doormaken van een DVT de kans op het ontwikkelen van een posttrombotisch syndroom vermindert. De studies waarop dit gebaseerd is waren klinisch sterk heterogeen en de resultaten waren niet consistent. Op basis van de beschikbare gegevens is het bewijs voor een preventief effect dus eerder zwak te noemen. Verder placebocontroleerd onderzoek is dus zeker noodzakelijk om na te gaan wat de werkelijke winst is van het dragen van compressiekousen om een posttrombotisch syndroom te voorkomen, alsook bij welke patiënten, vanaf wanneer en tot hoelang na de diagnose van een DVT het grootste effect te verwachten is.

Referenties

1. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;130:1636-61. Correction in *Circulation* 2015;131:e359. DOI: 10.1161/CIR.000000000000130
2. Rabinovich A, Kahn SR. The postthrombotic syndrome: current evidence and future challenges. *J Thromb Haemost* 2017;15:230-41. DOI: 10.1111/jth.13569
3. Soosainathan A, Moore HM, Gohel MS, Davies AH. Scoring systems for the post-thrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 2013;57:254-61. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.09.011
4. Dynamed. Post-thrombotic syndrome (PTS). Updated 10/08/2022. (Te raadplegen via CDLH)

5. Dynamed. Prevention of post-thrombotic syndrome (PTS). Updated 10/08/2022. (Geraadpleegd via CDLH)
6. Poelman T. Elastische confectiekousen ter preventie van posttrombotisch syndroom. *Minerva* 2005;4(6):96-8.
7. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the postthrombotic syndrome. *Ann Intern Med* 2004;141:249-56. DOI: 10.7326/0003-4819-141-4-200408170-00004
8. Meng J, Liu W, Wu Y, et al. Is it necessary to wear compression stockings and how long should they be worn for preventing post thrombotic syndrome? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res* 2023;225:79-86. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.03.016
9. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Vander LaandeVries M, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001;161:2105-9. DOI: 10.1001/archinte.161.17.2105
10. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al; SOX trial investigators. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:880-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61902-9
11. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)12215-7
12. Yang X, Zhang X, Yin M, et al. Elastic compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome in proximal deep venous thrombosis patients without thrombus removal. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2022;10:293-9. DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.06.023
13. Diepveneuze trombose en longembolie 2021. NHG-Standaard (M86). Published: november 2023.