

Het posttrombotisch syndroom: voorkomen is beter dan genezen

S.W.I. Reeder, M.G.R. De Maeseneer*

Het posttrombotisch syndroom is een relatief frequent voorkomende complicatie na een doorgemaakte trombose in het been (diepe veneuze trombose, DVT). PTS heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven (1). Daarnaast heeft PTS een grote financiële impact op de kosten van de gezondheidszorg. Uit onderzoek in de Verenigde Staten is gebleken dat PTS daar jaarlijks tot 200 miljoen dollar kost. Deze kosten zijn het hoogst bij patiënten met een ernstige PTS en worden verklaard door ziekenhuisopnames en de behandeling van veneuze ulcera crurum (open benen) als gevolg van de PTS (2).

Epidemiologie

Het is moeilijk om exact aan te geven hoeveel patiënten worden getroffen door een DVT, omdat een deel van de bevolking een DVT doormaakt zonder hiervan klachten te hebben. Naar schatting is de jaarlijkse incidentie 0.1-0.2% (3). De helft van deze patiënten ligt opgenomen in het ziekenhuis op het moment dat de DVT zich manifesteert. Ongeveer 10 tot 30% van de patiënten die een DVT heeft doorgemaakt zal een PTS ontwikkelen (4,5). Hierbij is de incidentie één jaar na DVT ongeveer 10% en dit neemt toe tot 50% in de periode van vijf tot acht jaar na DVT (6). De incidentie van zowel DVT als PTS neemt toe met de leeftijd. Andere bekende risicofactoren voor het krijgen van een DVT zijn onder andere overgewicht, recente operatie, bevalling en kraamperiode, immobilisatie langer dan drie dagen, het hebben van kanker, ernstige verbranding,

gebruik van orale anticonceptie en erfelijke factoren zoals een factor V Leiden mutatie of een proteïne S deficiëntie (6,7).

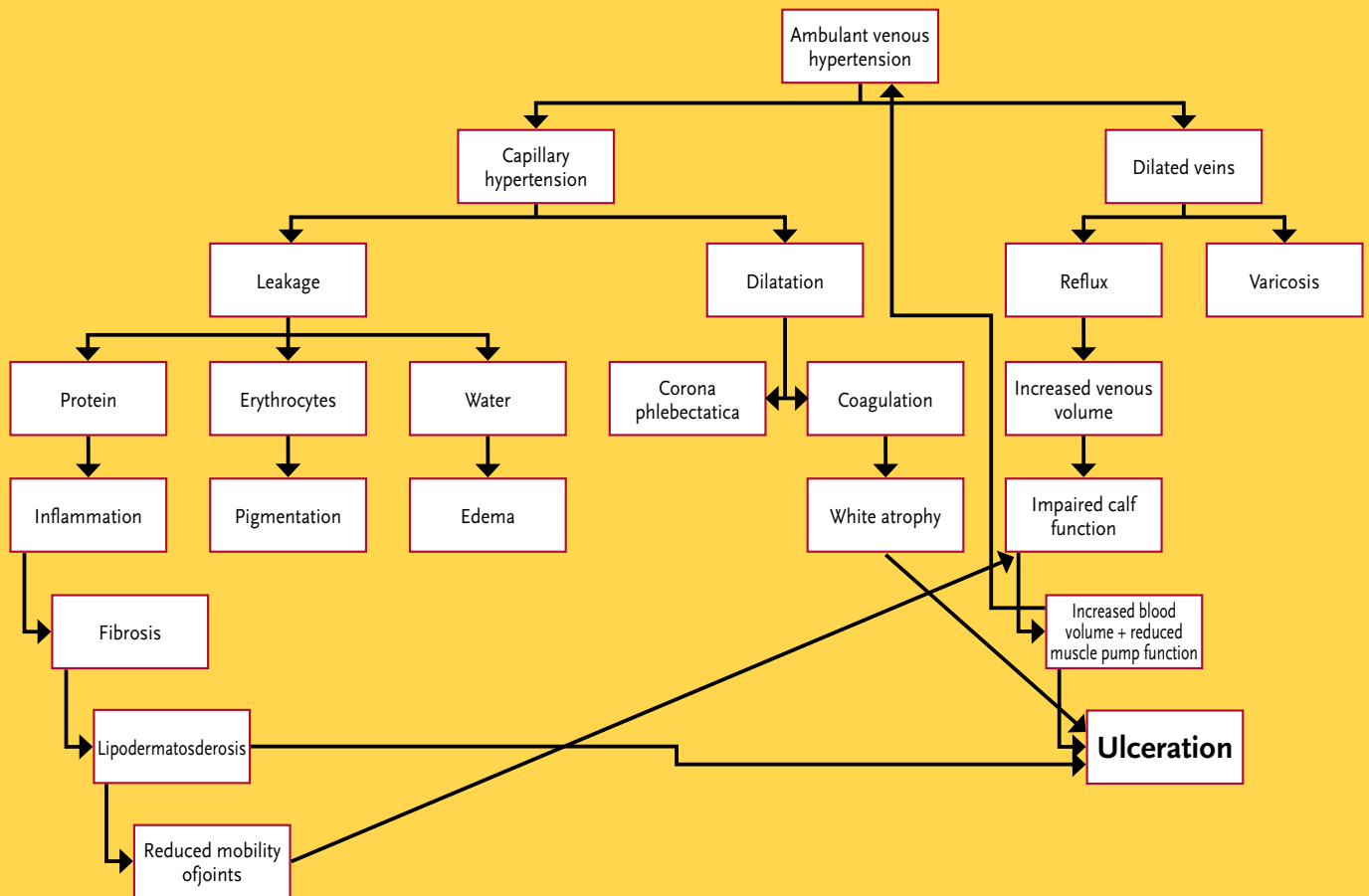
Symptomatologie

Het klinisch beeld van PTS is zeer variabel. Typisch ervaren patiënten pijn, zwaar gevoel, zwellen, kramp, paresthesie (tintelingen) of jeuk in het aangedane been. De klachten kunnen continu of intermitterend zijn en verbeteren in rust en bij omhoog leggen van het been. Daarnaast kunnen patiënten klachten hebben van veneuze claudicatie, wat wordt omschreven als een toenemende pijn in het been tijdens lopen (8). De patiënt ervaart dit typisch bij (poging tot) sneller lopen, traplopen of bergop lopen. Klinische tekenen kunnen alle tekenen van chronische veneuze insufficiëntie omvatten, zoals oedeem, corona phlebectatica paraplantaris (multiple kleine vaatjes rondom de enkel), eczeem, hyperpigmentatie (veroorzaakt door hemosiderine/ ijzernerslag), dermato- en liposclerose (verlittekening en verharding van de huid en het onderhuidse bind- en vetweefsel). Ulcera crurum, meestal gelokaliseerd aan de mediale malleolus, zijn de bekendste complicatie van PTS en ontstaan spontaan of ook vaak na een klein trauma. Meestal zijn de ulcera oppervlakkig en hebben de neiging tot een chronisch beloop (9). Daarnaast recidiveren deze ulcera vaak.

Het posttrombotisch syndroom (PTS) is een complicatie na een diepe veneuze trombose (DVT) die 10 tot 30% van de patiënten na een DVT treft. Naast de negatieve invloed van PTS op de kwaliteit van leven, vormt dit ziektebeeld een grote kostenpost binnen de gezondheidszorg. De klachten en symptomen van patiënten met PTS zijn zeer wisselend. Over het algemeen zal de diagnose vrij eenvoudig met behulp van veneus duplex onderzoek kunnen worden gesteld, en wordt zo nodig aangevuld met ander onderzoek. De behandeling van PTS dient voornamelijk te bestaan uit preventie door vroegtijdige en adequate behandeling van de DVT. Therapeutisch elastische kousen en mobilisatie vormen de hoeksteen in de behandeling van PTS.

Fysiopathologie

De staande veneuze druk wordt gedefinieerd als de hydrostatische druk en staat gelijk aan de verticale afstand van het hart tot de voetzool en verschilt niet in patiënten met chronische veneuze insufficiëntie ten opzichte van gezonde personen (10). Dit kan worden verklaard door het feit dat de veneuze kleppen in stilstaande positie open staan, waardoor een vloeistofkolom wordt gevormd van



Figuur 1. Het Rotterdam model

het hart tot de voetzool. Tijdens lopen daalt de veneuze druk doordat de veneuze kleppen sluiten en hiermee de vloeistofkolom onderbroken wordt. Bij iedere stap die gezet wordt, wordt het veneuze bloed door onder andere de kuitspierpomp actief richting het hart getransporteerd, waardoor deze drukdaling plaats kan vinden. Bij patiënten met chronische veneuze insufficiëntie, al dan niet door PTS veroorzaakt, vindt deze drukdaling niet of onvoldoende plaats (11). Dit heet veneuze hypertensie en is het belangrijkste kenmerk van chronische veneuze insufficiëntie. Bij PTS wordt veneuze hypertensie veroorzaakt door verschillende factoren, zoals veneuze klepinsufficiëntie, veneuze uitstroomobstructie (door een persisterende, niet-gerekanaliseerde trombose), en het disfunctioneren van de

Villalta schaal

De schaal bestaat uit vijf patiëntgerelateerde veneuze symptomen (pijn, krampen, zwaar gevoel, paresthesie, jeuk) en zes klinische kenmerken (oedeem aan het scheenbeen, verharde huid, hyperpigmentatie, pijn bij druk op de kuit, spataderen, roodheid). Elk symptoom en kenmerk scoort op een vierpunt schaal (0 = geen, 1 = mild, 2 = gemiddeld, 3 = ernstig). De score wordt opgeteld (range: 0-33) en als de score ≥ 5 , of er is een venus ulcus aanwezig in een been waar eerder DVT is opgetreden, spreekt men van PTS (26).

kuitspierpomp. De pathogenese van chronische veneuze insufficiëntie is complex en valt buiten het kader van dit artikel. Verschillende factoren dragen ertoe bij dat een patiënt met veneuze hypertensie uiteindelijk een ulcus cruris kan ontwikkelen en wordt weergegeven in het Rotterdam model (figuur 1) (6).

Diagnose

Na een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek dient bij iedere patiënt een venus duplex onderzoek verricht te worden, zowel in staande als in liggende houding. Dit is een niet-invasief onderzoek waarmee de anatomie van het oppervlakkige en het diepe veneuze systeem zorgvuldig in kaart kan worden gebracht (12,13). Afwijkende bevindingen, zoals reflux, obstructie, posttrombotische veranderingen en de conditie van de veneuze kleppen worden zorgvuldig genoteerd. Diverse onderzoekers hebben aangetoond dat er een associatie is tussen de aanwezigheid van reflux in het diepe veneuze systeem of de mate van resterende trombus en de kans op het ontwikkelen van PTS (9). Over het algemeen zal na een goed uitgevoerd duplexonderzoek de diagnose PTS gesteld kunnen worden. In een aantal gevallen is er aanvullend onderzoek nodig. Dit kan beeldvormend onderzoek zijn, zoals een CT- of MRI-scan, bij patiënten bij wie de anatomie ingewikkeld is of er onduidelijkheid bestaat over de relatie van het veneuze systeem met andere anatomische structuren. Soms zal het nodig zijn om functioneel

onderzoek te verrichten. De ambulante veneuze drukmeting is hier tot op heden nog altijd de gouden standaard voor. Met dit onderzoek is het mogelijk de veneuze hypertensie in maat en getal uit te drukken, wat de ernst van de chronische veneuze insufficiëntie bepaalt (10). In de loop der jaren zijn er ook een aantal scoringssystemen ontwikkeld om PTS te diagnosticeren en te classificeren. De belangrijkste zijn de Villalta score, Ginsberg score, Widmer classificatie, CEAP classificatie, Venous Clinical Severity Score en de Brandjes score. Uit recent onderzoek is gebleken dat van deze scoringssystemen de Villalta score (zie kader) in combinatie met een voor veneuze ziekte specifieke kwaliteit van leven vragenlijst het best is om PTS te diagnosticeren en te classificeren (14).

Preventie en behandeling

Het hoofddoel van de behandeling van PTS is het verbeteren van de kwaliteit van leven van de patiënt. De behandeling van PTS is gericht op preventie en genezing en bestaat uit het reduceren van morbiditeit (ziektelast) en de gezondheidskosten die de chronische veneuze insufficiëntie met zich meebrengt (15). Preventie begint bij de preventie van DVT. Omdat een groot deel van de patiënten met DVT gehospitaliseerd zijn, zouden deze patiënten de juiste medicamenteuze tromboseprofylaxe moeten krijgen (16). Preventie van PTS na een DVT bestaat uit meerdere (combinaties van) behandelingen. Compressietherapie is al 2000 jaar de hoeksteen van de behandeling in de flebologie (17). Compressietherapie reduceert de veneuze hypertensie, zorgt voor afname van oedeem en verbetert de weefseldoorbloeding. Van het dragen van therapeutisch elastische kousen (TEK) tot minimaal twee jaar na DVT is aangetoond dat dit het risico op PTS met 50% reduceert ten opzichte van patiënten die geen TEK dragen. (4, 18) Het grootste probleem bij compressietherapie en het dragen van TEK is de therapietrouw, die lager is bij patiënten met AG (tot de lies) TEK ten opzichte van AD (tot de knie) TEK (19). Deze is ook lager bij het dragen van TEK met een hoge drukklasse ten opzichte van TEK met een lagere drukklasse (20). Er is veel onderzoek gedaan naar het verbeteren van de therapietrouw, maar dit blijft een groot probleem. Naast de morbiditeit zijn immers ook de kosten van PTS hoog. Het consequent dragen van TEK ter preventie van PTS na DVT zou in Nederland jaarlijks € 10,4 miljoen besparen (21,22).

Van alle medicamenteuze behandelingen is alleen van anticoagulantia aangetoond dat deze de incidentie van PTS drastisch laat afnemen (15). Deze therapie wordt gestart zodra een DVT is ontdekt. Een wat nieuwere behandeling is kathetergeleide trombolysie. Dit wordt vooral toegepast bij geselecteerde patiënten met een uitgebreide acute DVT op liesniveau en/of hoger. De radioloog plaatst een katheter tot net boven de trombus en vervolgens wordt hoge

dosering urokinase ingespoten met als doel de trombus op te lossen, zodat de veneuze kleppen intact blijven.

Het dragen van therapeutisch elastische kousen (TEK) tot minimaal twee jaar na DVT reduceert het risico op PTS met 50%

In tegenstelling tot DVT bestaan er geen geprotocolleerde behandelingen voor PTS. Zoals reeds kort besproken bij de fysiopathologie kan een veneus vat na een DVT rekanaliseren, waarbij het stolsel wordt opgelost, maar er wel schade is ontstaan aan de veneuze kleppen. Dit wordt ook wel het reflux type PTS genoemd. Aan de andere kant kan een trombus ook in mindere of meerdere mate persisteren, wat het obstructieve type PTS wordt genoemd. Over het algemeen zijn de klachten van de laatste groep patiënten het grootst, omdat er een belemmering is van de afvoer van het veneuze bloed (23). Een klein deel van deze patiënten komt in aanmerking voor het plaatsen van een veneuze stent, waarbij het vat met behulp van een ballonkatheter wijder wordt gemaakt, waarna een stent ervoor zorgt dat dit vat open blijft. Hiermee wordt van een obstructief type PTS eventueel een reflux type PTS gemaakt, maar zal de patiënt wel aanzienlijk minder klachten hebben (24). De overige therapeutische opties bij PTS zijn voornamelijk ondersteunend. Alle patiënten met matig tot ernstig PTS zouden levenslang TEK moeten dragen (25). Patiënten met reflux type PTS en obstructief type PTS met blijvende iliofemorale obstructie verdragen TEK doorgaans goed; patiënten met blijvende obstructie van de vena poplitea kunnen de TEK soms minder goed verdragen. Patiënten met klachten van stuwings of veel oedeem kunnen baat hebben bij intermitterende pneumatische compressie. Fysiotherapie, in de zin van loopoefeningen, is erg belangrijk om patiënten met veneuze claudicatie mobiel te laten blijven en hun mobiliteit te verbeteren. Daarnaast verbetert lopen onder andere de spierkracht en het uithoudingsvermogen en zorgt daarenboven voor afname van oedeem en klachten dankzij het verbeteren van de functie van de kuitspierpomp en de beweeglijkheid van de gewrichten. Helaas krijgt een deel van de patiënten met PTS, ondanks alle maatregelen, uiteindelijk een ulcus cruris met alle consequenties van dien.

Conclusie

Ondanks adequate behandeling van DVT blijft PTS een frequent voorkomende complicatie. Dit wordt voor een groot deel verklaard door gebrekkige therapietrouw van de patiënt met betrekking tot het dragen van TEK. Pas als de patiënt doordrongen is van dit feit, zal de incidentie van PTS afnemen. Alle zorgverleners kunnen hieraan hun steentje bijdragen.

Literatuur

1. Kachroo S, Boyd D, Bookhart BK, LaMori J, Schein JR, Rosenberg DJ, et al. 2012 **Quality of life and economic costs associated with postthrombotic syndrome.** *Am J Health Syst Pharm.* Apr 1;69(7):567-72.
2. Ramacciotti E, Gomes M, de Aguiar ET, Caiafa JS, de Moura LK, Araujo GR, et al. 2006 **A cost analysis of the treatment of patients with post-thrombotic syndrome in Brazil.** *Thromb Res.* 118(6):699-704.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. 2007 **Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality.** *Thromb Haemost.* Oct;98(4):756-64.
4. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. 1997 **Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis.** *Lancet.* Mar 15;349(9054):759-62.
5. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. 1997 **The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients.** *Haematologica.* Jul-Aug;82(4):423-8.
6. Wentel TD, Neumann HA. 2006 **Management of the postthrombotic syndrome: the Rotterdam approach.** *Semin Thromb Hemost.* Nov;32(8):814-21.
7. de Wolf MA, Wittens CH, Kahn SR. 2012 **Incidence and risk factors of the post-thrombotic syndrome.** *Phlebology.* Mar;27 Suppl 1:85-94.
8. Pesavento R, Villalta S, Prandoni P. 2012 **The postthrombotic syndrome.** *Intern Emerg Med.* Jun;5(3):185-92.
9. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH. 2013 **Post-thrombotic syndrome: a clinical review.** *J Thromb Haemost.* 2013 May;11(5):795-805.
10. Reeder SWI, Wolff O, Partsch H, Nicolaides AN, Mosti G, Cornu-Thenard A, Obermayer A, Weingard I, Neumann HAM. 2013 **Expert consensus document on direct ambulatory venous pressure measurement.** *Int Angiol.* Accepted for publication.
11. Reeder SWI, Wolff O, Neumann HAM. **Comparison of ambulatory venous pressure measurement and anterior compartment pressure measurement in relation to the CEAP clinical classification of chronic venous disease.** Submitted.
12. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaides A, Cavezzi A. 2007 **Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs--UIP consensus document. Part I. Basic principles.** *Vasa.* Feb;36(1):53-61.
13. Cavezzi A, Labropoulos N, Partsch H, Ricci S, Caggiati A, Myers K, et al. 2007 **Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs--UIP consensus document. Part II. Anatomy.** *Vasa.* Feb;36(1):62-71.
14. Soosainathan A, Moore HM, Gohel MS, Davies AH. 2013 **Scoring systems for the post-thrombotic syndrome.** *J Vasc Surg.* Jan;57(1):254-61.
15. Galanaud JP, Kahn SR. 2013 **The post-thrombotic syndrome: a 2012 therapeutic update.** *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* Apr;15(2):153-63.
16. Guyatt GH, Eikelboom JW, Gould MK, Garcia DA, Crowther M, Murad MH, et al. 2012 **Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis.** 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* Feb;141(2 Suppl):e185S-94S.
17. Reeder SWI, de Roos, K-P. 2008 **Compressietherapie nog steeds de hoeksteen in de flebologie.** *Themabijlage Compressietherapie Elsevier.* November 6-8.
18. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. 2004 **Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial.** *Ann Intern Med.* Aug 17;141(4):249-56.
19. Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, Bova C, Cosmi B, Siragusa S, et al. 2012 **High-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the post-thrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial.** *Blood.* Feb 9;119(6):1561-5.
20. Nelson EA, Bell-Syer SE. 2012 **Compression for preventing recurrence of venous ulcers.** *Cochrane Database Syst Rev.* 8:CD002303.
21. Van de Woude T, Rutten-van Molken, MPMH. **De kosten van veneuze aandoeningen in Nederland en de kosteneffectiviteit van therapeutische elastische kousen.** Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam: Rapport 97.46.
22. Oostenbrink J, Rutten, FFH. 2000 **Handleiding voor kostenonderzoek; methoden en richtprijzen voor economische evaluatie in de gezondheidszorg.** iMTA/CvZ Amstelveen.
23. Neglen P, Egger JF, 3rd, Olivier J, Raju S. 2004 **Hemodynamic and clinical impact of ultrasound-derived venous reflux parameters.** *J Vasc Surg.* Aug;40(2):303-10.
24. Meissner MH, Eklof B, Smith PC, Dalsing MC, DePalma RG, Gloviczki P, et al. 2007 **Secondary chronic venous disorders.** *J Vasc surg.* Dec;46 Suppl S:68S-83S.
25. Kolbach DN, Sandbrink MW, Neumann HA, Prins MH. 2003(4) **Compression therapy for treating stage I and II (Widmer) post-thrombotic syndrome.** *Cochrane Database Syst Rev.* CD004177.
26. Kahn SR. 2009 **Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome.** *J Thromb Haemost.* 7: 884-8.

* Drs. S.W.I. Reeder, dermatoloog i.o., afdeling dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam, prof. dr. M.G.R. De Maeseneer, vaatchirurg, Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen en afdeling dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam.

Contactadres

s.reeder@erasmusmc.nl