

Preventie Post Trombotisch Syndroom

E. Muller*

Het Post Trombotisch Syndroom (PTS) betreft een combinatie van klachten en afwijkingen, die ontstaan na een eerder doorgemaakte diep veneuze trombose (DVT) en gepaard gaat met diep veneuze insufficiëntie (1-4). Bij een DVT belemmert een trombus in het veneuze vaatbed de terugvloed van bloed naar het hart. DVT ontstaat vaak in de kuit (5), maar kan ook ontstaan in het bekken (iliofemorale venen) (6). Een ernstige levensbedreigende vorm van DVT is phlegmasia cerulea dolens (PCD) (7).

Incidentie en etiologie

De incidentie van DVT in West-Europa is een op de duizend inwoners per jaar (8-11). Ondanks optimale behandeling van DVT rekanaliseert het aangedane vat bij een derde van de gevallen onvoldoende, waardoor het vat insufficiënt wordt. Daardoor bestaat grote kans op een recidief DVT binnen vijf jaar (25-30%) of op PTS binnen een tot twee jaar (bij 20-50%) (8-12). Bij een DVT in het bekken bestaat zelfs tweemaal zoveel kans op PTS (40-80%) (10-13). PTS is een ernstige complicatie van DVT met hoge ziekte- en sterftecijfers. PTS doet een grote aanslag op de kwaliteit van leven van de patiënt (o.a. pijn, onzekerheid, arbeidsongeschiktheid) en leidt tot hoge zorgkosten (9,11,12,14). De etiologie van PTS wordt in de literatuur beschreven als een combinatie van diep veneuze reflux (terugzakken van bloed doordat de kleppen niet goed sluiten) en obstructie (afsluiting). Door de ontstekingsreactie die samengaat met het opruimen van trombose, beschadigen de veneuze kleppen waardoor reflux ontstaat. Als het stolsel niet binnen een paar weken wordt opgeruimd, wordt het overblijfsel fibrotisch (bindweefselvorming), waardoor schotten in de desbetreffende vene ontstaan. Dit belemmert de bloedstroom en geeft verdere klepschade of obstructie (9,10). PTS kenmerkt zich door pijn, kramp, zwaar gevoel in de benen, tintelingen, jeuk, oedeem, verharde huid, hyperpigmentatie (bruine verkleuring), ectasiën, erytheem en/of pijn bij knijpen in de kuit. In een vergevorderd stadium kunnen eczeem (9) en zeer pijnlijke ulcera ontstaan. De ulcera bevinden zich rond de mediale malleolus, de achillesregio (foto 1) of pretibiaal (foto 2), maar kunnen uiteindelijk ook circulair ontstaan met oedeem en huidmanifestaties (10) (foto 3). Om de mate van ernst van PTS te graderen, wordt veelal de Villalta scoreschaal gebruikt (tabel 1) (9,10,15,16).

Behandeling

De standaardbehandeling van DVT in Nederland is antistolling met subcutaan laagmoleculairgewicht heparine

(LMWH) en tegelijk orale anticoagulantia (OAC): vitamine K-antagonisten (10,17,18) of, de laatste decennia, met directwerkende orale anticoagulantia (DOAC's). De behandelduur is drie tot zes maanden of bij een recidief DVT, levenslang (9,17,18). Daarnaast wordt gestart met ambulante compressietherapie (ACT) gevolgd door therapeutische elastische kousen (TEK). Vroeger gold (bed)rust (19), tegenwoordig is mobiliseren het advies (9,17,20).

Een andere behandelmethode is systemische trombolysie, waarbij een trombolyticum, een 'stolseloplosser' (bijvoorbeeld urokinase of streptokinase), intraveneus wordt toegediend. Er zijn ook chirurgische behandelingen zoals trombusverwijdering via een open chirurgische procedure (trombectomie) en de laatste decennia wordt, aanvullend aan de standaardbehandeling, kathetergestuurde trombolysie (Catheter Directed Thrombolysis, CDT) toegepast waarbij met een infusiekatheter een trombolyticum

Tabel 1. Criteria used in the Villalta score

	None	Mild	Moderate	Severe
Pain	0	1	2	3
Cramps	0	1	2	3
Leg Heaviness	0	1	2	3
Parasthesia	0	1	2	3
Pruritus	0	1	2	3
Clinical signs				
Pretibial edema	0	1	2	3
Skin induration	0	1	2	3
Hyperpigmentation	0	1	2	3
Erythema	0	1	2	3
Venous ectasia	0	1	2	3
Pain on calf compression	0	1	2	3
Venous ulcer	Non present		Present	
Evaluation result: 0-4 no post thrombotic syndrome (PTS), 5-9 mild PTS, 10-14 moderate PTS, 15-33 severe PTS (15)				



Foto 1. Ulcera rond de achillesregio

(chemische trombolyse) direct in de trombus wordt opgevoerd, eventueel gecombineerd met een mechanische component (mechanische trombolyse) (9,10).

Bestaande CDT-systemen hebben de volgende werking (9,10):

- Chemische trombolyse wordt gecombineerd met hoog-frequente laag-energetische echogolven waardoor de trombus kapot trilt.



Foto 2. Ulcera Pretibiaal



Foto 3. Ulcera circulair met oedeem en huidmanifestaties

- Chemische trombolyse, wordt gecombineerd met mechanische trombolyse waarbij de trombus aan weerkanten wordt geïsoleerd met twee ballonnen, waarna een zeer snel draaiende voerdraad de trombus kapot maakt. De inhoud van het geïsoleerde segment wordt nadien geaspireerd.
- Mechanische trombolyse wordt al of niet in combinatie met een chemisch trombolyticum uitgevoerd, waarna via een vacuümsysteem de trombusresten worden geaspireerd.

Onderzoek

Er lopen momenteel drie grote gerandomiseerde studies om de toegevoegde waarde van CDT bij iliofemorale DVT ter preventie van PTS en de daaraan gerelateerde fysieke klachten, zoals pijn, eczeem en ulcera (foto 4), te onderzoeken. In Noorwegen startte (2007) de CaVenT-studie, in Noord-Amerika (2009) het multicenteronderzoek ATTRACT en in Nederland (2010) het multicenteronderzoek CAVA. De studies lijken qua opzet op elkaar, al zijn de onderzochte CDT-technieken verschillend (6,9,10,21-23).



Foto 4. Ulcera

Volgens de literatuur gaat CDT, op grond van de positieve resultaten, in de toekomst een belangrijke rol spelen bij de standaardbehandeling van DVT (10,21,24).

Stelling

Om de incidentie van PTS te verlagen dient CDT aan de standaardbehandeling van DVT te worden toegevoegd.

Argumenten voor de stelling

In de literatuur is bij DVT-behandeling een trend zichtbaar voor additionele CDT. Volgens de huidige beschikbare data is CDT veilig en effectief, leidt CDT tot verbeterde doorgankelijkheid van het vat, minder reflux, minder bloedingen, minder longembolieën en verlaagt het de incidentie van PTS, wat bijdraagt aan de kwaliteit van leven van de patiënt en aan de daling van zorgkosten (9,10,12,20,21). Door de combinatie van een tromboliticum en een mechanische component kan de behandelduur bij CDT gehalveerd worden waardoor niet alleen de totale dosis tromboliticum, maar ook de opnametijd en de daaraan gerelateerde zorgkosten kunnen verminderen (10). Het bloedingsrisico zal ook verminderen als aspiratie plaatsvindt, daar het tromboliticum tegelijk met de trombusresten teruggezogen wordt (25). Dit in tegenstelling tot systemische trombolyse waarbij weliswaar de kans op PTS kleiner, maar het bloedingsrisico groter is (9). Het in 2007 gestarte Noorse onderzoek (CaVenT) (23) presenteerde een tussenanalyse aangaande het effect van CDT bij bekken DVT (iliofemorale DVT), waaruit bleek dat CDT de incidentie van PTS verlaagt (20). In een randomised controlled trial (RCT) van Elsharawy et al. (2002) bleek bij 61% het vat beter doorgankelijk te zijn na behandeling met CDT dan na behandeling met antistolling. Bij antistolling was het vat helemaal niet gerekanaliseerd (24). In Nederland wordt CDT alleen in gespecialiseerde centra uitgevoerd. Dit waarborgt en verhoogt de medische expertise en verlaagt de kans op complicaties (10).

Ondanks optimale behandeling van DVT met antistolling krijgt 25-30% van de patiënten een recidief DVT en 20-50% PTS; daarmee is de incidentie van PTS nog hoog (8-10,12,14,20).

Orale anticoagulantia hebben daarnaast geen direct trombolytisch effect (9). OAC belemmeren wel trombusgroei en verlagen de kans op longembolie, maar de trombus wordt niet actief opgelost. Mogelijk is dit risico kleiner als de behandelduur langer dan drie maanden is (26,27).

Vit.K-antagonisten vertonen meer interactie met andere medicatie. Regelmatige INR-controles en injecteren van heparine vragen veel motivatie en therapietrouw van de patiënt. Bij DOAC's vervalt INR-controle, maar sommige worden afgeraden, bij bijvoorbeeld ouderen en bij mensen met nierinsufficiëntie. DOAC's hebben een hoger bloe-

dingsrisico (vooral bij gastro-enterale klachten/afwijkingen en maligniteit) en zijn moeilijker te couperen bij een ongewenste bloeding of een acute ingreep (27,28).

Argumenten tegen de stelling

Behandeling met antistolling verkleint de kans op een longembolie en stopt de aangroei van een trombus (9). In het protocol binnen het Groene Hart Ziekenhuis (18) is behandeling van DVT met antistolling de behandeling van eerste keus. Hierin hebben DOAC's ook een plaats (met name apixaban). Het GHZ (Groene Hart Ziekenhuis)-protocol is geënt op diverse richtlijnen en is daarmee geënt op literatuur waarin alleen antistolling bij DVT effectief is gebleken (28-31). In de huidige richtlijn heeft antistolling de voorkeur boven CDT (28).

Het effect van CDT op de preventie van PTS wordt in de literatuur niet overtuigend aangetoond. Bij Enden et al. (2009) was de incidentie van PTS na twee jaar zowel na CDT-behandelingen als alleen antistolling even hoog. CDT gaat daarnaast gepaard met hoge kosten. CDT is risicovol en vereist ervaren behandelaars (9,32). Het bloedingsrisico is bij CDT nog steeds aanwezig (10-12). Patiënten met een verhoogd bloedingsrisico worden uitgesloten; er gelden relatieve en absolute exclusiecriteria voor CDT (12). Daarom wordt ervoor gepleit alleen mechanische trombolyse uit te voeren, zodat meer patiënten voor CDT in aanmerking komen (9), echter mechanische trombolyse kan de vaatwand beschadigen (32) en daarnaast lijkt CDT zonder toevoeging van chemische trombolyse onvoldoende effect te hebben (12). Helaas heeft CDT niet altijd effect. Bij een DVT ouder dan vier weken is CDT zinloos. CDT moet bij voorkeur binnen veertien dagen plaatsvinden (12). De resultaten van de twee RCT's (21,24) kunnen niet algemeen overgenomen worden, vanwege beperkingen in methoden, (kleine) patiëntenaantallen (Elsharawy et al., 2002) en meetmomenten (10). Aziatische RCT's (25,26) zijn mogelijk niet te extrapoleren naar de Nederlandse/Europese setting in verband met demografische verschillen alsook incidentieverschillen. Er zijn tot nu toe voornamelijk retrospectieve, observationele studies of reviews, met een lager level of evidence beschikbaar (9-11,13,20,25).

Conclusie

Ondanks optimale behandeling met antistolling is de incidentie van PTS na DVT nog niet gedaald. Additionele behandeling met CDT lijkt een goed alternatief. Echter, met de huidige staat van wetenschappelijk onderzoek is hiervoor nog onvoldoende bewijs. Naar verwachting bieden de resultaten van de lopende studies op termijn overtuigend bewijs om CDT een additionele plek te geven in de standaardbehandeling van DVT. Indien dit niet het geval is, is verder onderzoek aanbevolen. De stelling van dit betoog is hiermee verworpen.

Literatuur

1. Wittens CHA. **Diep veneuze pathologie**. Stichting Vasculair Onderwijs, Reader Vasculaire Specialisatie, 2017;p.1-25.
2. Maastricht UMC, Hart en Vaatcentrum, **Post-trombotisch syndroom (PTS)**, bezocht op 4 oktober 2017 bij <https://hartenvaatcentrum.mumc.nl/aandoeningen/post-trombotisch-syndroom-pts/post-trombotisch-syndroom-pts>
3. Ten Cate H, Ten Cate A. **Stolling en Diep Veneuze Trombose**. Stichting Vasculair Onderwijs, Reader Vasculaire Specialisatie, 2017; p.3-7.
4. Kitslaar P, Lemson M, Schreurs C, et al. **Klinische zorg rondom de vaatpatiënt**. (Hoofdstuk 9). Houten, Bohn Stafleu van Loghum, 2007;p.165-77.
5. De Jongh TOH, Buis J, Daelmans HEM, et al. **Fysische diagnostiek: uitvoering en betekenis van het lichamelijk onderzoek**. Bohn Stafleu van Loghum, 2010;p187-98.
6. Comerota AJ. **The ATTRACT trial: rationale for early intervention for iliofemoral DVT. Perspectives in vascular surgery and endovascular therapy**, 2009;21(4):p.221-5.
7. Greenberg J, Troutman DA, Shubinets V, et al. **Phlegmasia cerulea dolens in the upper extremity: a case report and systematic review and outcomes analysis**. Vascular and endovascular surgery, 2016;50(2):p.98-101.
8. White RH. **The epidemiology of venous thromboembolism**. Circulation, 2003;107(23 suppl 1), I: p.1-4.
9. Strijkers HW, Wittens CHA. **De invasieve behandeling van diepveneuze trombose ter voorkoming van post trombotisch syndroom**. Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venerologie, 2014;24;03:p.159-64.
10. Bukkems SFFW, ten Cate-Hoek AJ & ten Cate H. **Katheter-gestuurde trombolysen voor diep veneuze trombose in een nieuw jasje: de CAVA-studie**. Ned Tijdschr Hematol, 2010;7:p.286-93.
11. Behraves S, Hoang P, Nanda A, et al. **Pathogenesis of Thromboembolism and Endovascular Management**. Thrombosis, 2017;3039713.
12. Vedantham S, Piazza G, Sista AK, et al. **Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism**. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2016;p. 68–80.
13. Strijkers HW, Wittens CHA, ten Cate-Hoek A, et al. **Kathetergeleide trombolysen bij iliofemorale diepveneuze trombose**. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 2012;156:47-59.
14. Vedantham S, Kahn SR, Goldhaber SZ, et al. **Endovascular therapy for advanced post-thrombotic syndrome: Proceedings from a multidisciplinary consensus panel**. Vascular Medicine (London, England), 2016;21(4):p.400–7.
15. Jalaie HH. **Interventional treatment of postthrombotic syndrome**. Gefässchirurgie; 21(Suppl), 2016;p.37-44.
16. Villalta S, Bagatella P, Piccioli A, et al. **Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome**. Haemostasis, 1994;24(suppl 1):p.157.
17. Baaten GGG, Van Bakel HHC, Geersing GJ, et al. **NHG-standaard Diepe veneuze trombose en longembolie** (eerste herziening). Huisarts Wet, 2015;58(1):p.26-35.
18. **Protocol Diep Veneuze Trombose en Longembolieën**, G.H.G., bezocht op GHZ-intranet op 3 oktober 2017 bij [https://GroeneHartziekenhuis/Protocol/Diep veneuze trombose en longembolie](https://GroeneHartziekenhuis/Protocol/Diep%20veneuze%20trombose%20en%20longembolie)
19. De Boer J, Derom F, Gruwez JA, et al. **Leerboek Chirurgie**, 1985;p.141-46.
20. Strijkers RH, Grommes J, Arnoldussen CW, et al. **Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis in acute iliofemoral deep venous thrombosis**. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, 2013;1(3):p.225-30.
21. Enden T, Klow NE, Sandvik L, et al. **Catheter directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short term patency**. Journal of thrombosis and haemostasis, 2012; 7(8):p.1268-75.
22. **De Nederlandse CAVA-studie**, bezocht op 18 september 2017 bij <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00970619>
23. Elsharawy M, Elzayat E. **Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis**. A randomised clinical trial. European journal of vascular and endovascular surgery, 2002;24(3):p.209-14.
24. Du XL, Kong LS, Meng QY, et al. **Safety and Efficacy of Low Dosage of Urokinase for Catheter-directed Thrombolysis of Deep Venous Thrombosis**. Chin Med J (Engl), 2015;128(13):p.1787-92.
25. Haig Y1, Enden T1, Grøtta O, et al. **Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial**. Lancet Haematol; 3(2); p.64-71;2016.
26. Zhang X, Ren Q, Jiang X, et al. **A prospective randomized trial of catheter-directed thrombolysis with additional balloon dilatation for iliofemoral deep venous thrombosis: a single-center experience**. Cardiovascular and interventional radiology, 2014;37(4):p.958-68.
27. Toth PP. **Considerations for long-term anticoagulant therapy in patients with venous thromboembolism in the novel oral anticoagulant era**. Vascular Health and Risk Management, 2016;12:p.23-34.
28. **Anticoagulantia**, Farmacotherapeutisch K. bezocht op 15 oktober 2017 bij www.farmacotherapeutischkompas.nl/zoeken?allemoeten=anticoagulantia.
29. **Vitamine K-antagonisten**, Farmacotherapeutisch Kompas, bezocht op 15 oktober 2017 bij www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/vitamine_k_antagonisten.
30. **ACCP, Antithrombotic Guidelines** bezocht op 3 oktober 2017 bij www.accp.com/report/index.aspx?iss=0212&art=10.
31. **Richtlijn Veneuze Trombo-Embolie** (hoofdstuk 6, p.171-252), bezocht op 29 september 2017 bij www.nvvc.nl/media/richtlijn/66/Veneuze%20trombo-embolie.pdf
32. Sista AK, Vedantham S, Kaufman JA, & Madoff. **Endovascular Interventions for Acute and Chronic Lower Extremity Deep Venous Disease: State of the Art**. Radiology, 2015;276(1):p.31-53.

* Emmy Muller-Sloof MSc, verpleegkundig specialist, WEC Groene Hart Ziekenhuis, Gouda/ZorgBrug, lid WCS Commissie Chirurgische Wonden en Stoma, lid WCS Redactie