

Safety and Feasibility Of Ultrasound Accelerated Catheter Directed Thrombolysis And The Postthrombotic Syndrome

Citation for published version (APA):

Strijkers, R. H. W. (2016). Safety and Feasibility Of Ultrasound Accelerated Catheter Directed Thrombolysis And The Postthrombotic Syndrome. 's-Hertogenbosch: Uitgeverij BOXPress.

Document status and date:

Published: 01/01/2016

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER 12

Summary and general discussion

Summary and general

Introduction

DVT is a prevalent disease in the western world affecting approximately 1-2 per 1000 persons per year.¹⁻³ Patients in whom DVT is suspected are selected for further diagnosis with a clinical decision rule, such as the Wells score.^{4,5} In combination with a d-dimer level patients are categorized as low or high probability of having DVT.^{6,7} If the patient is categorized as having a high probability of DVT, a two-point compression ultrasonography is typically performed to confirm or exclude the diagnosis.^{1,3,8} If DVT is confirmed patients are usually treated conservatively, and started on anticoagulation with low molecular weight heparin for five days in conjunction with vitamin-K-antagonists for a total duration of 3-6 months or lifelong depending on risk factors and history of previous thrombotic events. In addition compressive bandages or therapeutic elastic stockings for two years and immediate mobilization is prescribed.^{4,9} When treated accordingly, 20-50% of all patients develop a post-thrombotic syndrome.^{6,10} PTS is defined as a chronic clinical manifestations of venous hypertension following DVT.^{6,8} Subjective symptoms of PTS can be itching, pain, cramps, paresthesia, and heaviness of the leg. Objective symptoms can be swelling of the leg, telangiectasia, varicosities, induration, hyperpigmentation, redness or finally ulceration of the leg. Symptoms can range from mild, moderate to severe. Severe PTS is associated with increased medical and social costs, and has a large impact on the quality of life of patients, comparable to other chronic diseases like diabetes mellitus, chronic pulmonary obstructive disease and heart failure.^(9,11) Diagnosis of PTS is made by a clinical scale for PTS (Villalta scale) preferably in combination with a disease specific quality of life questionnaire.^(10,12) One in four patients with a DVT is categorized as LET 3 or 4 (iliofemoral) DVT.^(6,13) A LET 3,4 DVT is associated with a higher risk of PTS.^(11,14)

Post Thrombotic Syndrome

The exact etiology of PTS is unknown but there is a strong association with obstruction and reflux of the deep venous system.^(12,15) Standard anticoagulation therapy does not actively dissolve the thrombus. The individual patients' lytic system is responsible for lysing the thrombus and thus establishing recanalization of the vein. If recanalization of the vein is not achieved, the remaining thrombus is transformed into fibrous tissue and this process results in partial or total obstruction of the vein and vein wall stiffness.^(13,16) Concurrent processes of inflammation, can damage the valves, leading to venous insufficiency.^(14,17) These mechanisms eventually lead to venous hypertension and are considered the cause of PTS.^(1,15) PTS is the most frequently occurring complication after DVT. With a reported incidence after DVT of up to 50%, it is important to recognize patients who are at increased risk of developing PTS

and offer them alternative therapies capable of reducing post thrombotic morbidity. Prevention of PTS could be achieved with early thrombus removal by UACDT as this could minimize obstruction of the vein and preserve the valve function.(16,18,19)

Diagnosis and treatment of DVT

Chapter two gives an overview of the treatment currently available to patients with iliofemoral DVT and the results regarding this treatment. It shortly introduces the problem of PTS after DVT, especially in LET 3,4, iliofemoral DVT. Physicians can use the Wells criteria combined with a d-dimer level to assess the patients risk for DVT. This is generally regarded as the standard clinical appraisal to reduce the number of unnecessary ultrasounds. The combination of a low wells score in combination with low d-dimer level has a 97.7% negative predictive value, which makes it very useful in safely ruling out DVT.(17,20) Diagnosis of DVT with two-point compression ultrasound is considered the current standard and has a sensitivity of 98.7% and specificity of 100% for above the knee thrombus and 85.2% sensitivity and 98.2% specificity for below the knee thrombus compared to the gold standard (invasive venography).(1,21) Magnetic resonance venography or computed tomography venography can be considered for DVT above the inguinal level.(18,19,22)

The risk of PTS in DVT patients varies greatly in literature from 20% to greater than 60% in LET 3,4 DVT. The risk of developing a venous ulcer after DVT ranges from 3-5%.(20,23,24) Additional thrombus removal therapies have shown potential for regaining patency and lowering PTS. However evidence is limited to retrospective analysis and case reports.

Villalta scale to diagnose PTS

Diagnosis of PTS is discussed in **Chapter three**. The Villalta scale for PTS, its goals and limitations are presented. PTS consists of both patient reported symptoms and clinical signs. Symptoms include pain, heaviness, swelling, itching, cramps or tingling in the affected Leg. Symptoms can be persistent or intermittent. Exercise tends to aggravate symptoms and rest and elevation of the leg reduce symptoms.(21,25) Clinical signs include teleangiectasia, eczema, varicose veins, edema, lipodermatosclerosis and ulceration. As a result of the wide range of clinical presentations, it has proven difficult to achieve consensus on a clear definition of PTS. PTS is a syndrome and there is no gold standard diagnostic test. An ad hoc conference organized by the European Venous Forum defined PTS as chronic venous symptoms/signs secondary to DVT.(22,26) In the past 20 years, a few clinical scales have been introduced to diagnose PTS. PTS is considered when a patient has had a DVT and has complaints in the ipsilateral leg that have developed or persisted a few months after DVT. Ideally, a

clinical scale should be able to assess whether PTS is present and preferably also distinguish between severe and milder forms of PTS. The scale should be easy to use with high inter- and intra-observer reliability, so that scores are reproducible and can be used for clinical research and daily practice. The scale should be accepted and used worldwide, so that pooling of results is possible and the strongest evidence becomes available. The Brandjes, Ginsberg, and Villalta scales are specific PTS scales and include clinical signs as well as patient symptoms. Of these scores the Villalta scale is considered as the scale of choice combining all above mentioned properties and in addition has a good correlation to generic quality of life scores (SF-36) as well as disease specific (VEINES-QOL) scores.(23,24,27) The reproducibility and correlation with patients' perception of interference with life is good. Inter-rater reliability between physicians and nurses was shown to be excellent. Inter rater reliability was good for the cut-off point no PTS/PTS ($\kappa=0.71$), and excellent for the cut-off moderate/severe ($\kappa=1.00$). Limitations of the scale included; lack of intra-rater reliability, test-retest properties and the lack of venous claudication as a symptom and the lack of grading for venous ulceration.

Selection of patients eligible for ultrasound accelerated catheter directed thrombolysis (UACDT) treatment

Patient selection is crucial to determine who is eligible for thrombolytic treatment and who will benefit the most. Typical parameters such as thrombus load, duration of complaints and bleeding risk are taken into account. PTS incidence after calf DVT is lower compared to iliofemoral (LET 3,4) DVT.(25,28) **Chapter four** evaluates two different methods of use of the LET classification and its effect on predicting PTS in the long term.

The LET classification classifies patients in four different groups based on the thrombus location in the acute phase.(19,26) In **Chapter five** we studied the properties of the LET classification in predicting PTS incidence and severity and quality of life impairment in patients. We used the exact location of the thrombus determined in the acute phase in 1338 patients of a cohort in Antwerp. Patients who died or surpassed the age of 80 years at follow-up were excluded from the analysis. In total 660 patients were invited to fill-out a questionnaire regarding their complaints. We used a modified version of the Villalta scale to assess PTS. General quality of life (SF-36) and specific quality of life (VEINES-sym/qol) were recorded as well as baseline characteristics such as age, BMI, gender, original treatment in the acute phase. Confounding factors such as: recurrent DVT, compression therapy, anticoagulation, orthopedic disease, peripheral arterial disease and length of follow-up were recorded. We correlated the initial localization of the thrombus, using the LET classification, with the patient complaints, and prevalence of PTS, and quality of life. Of the

total of 660 patients, 315 responded. One hundred were classified as LET I, 108 as LET II and 107 as LET III. Severe PTS was reported in 18.4% of patients. Univariate analysis resulted in LET I and LET II the OR for severe PTS was 2.0(0.9-4.6) and comparing LET I and LET III resulted in an OR of 3.0 (1.4-6.7). According to multivariate logistic regression analysis LET II predicted development of severe PTS compared to LET I, with an OR of 1.9 (0.7-4.9), LET III had an OR of 3.4 (1.3-8.8) for predicting severe PTS, compared to LET I. VEINES-qol scores significantly decreased with higher LET ($p=0.003$). The LET classification showed a good predictive value for severe PTS and decreased quality of life in DVT patients based on initial thrombus location and extension. The LET classification could prove useful in selecting patients who would benefit most of additional treatment with UACDT.

Contrast enhanced-MR-Venography for acute DVT

In order for UACDT to be successful it is important to select patients in the acute phase of thrombosis. However, symptoms can be masked, leading to a delayed presentation. This can result in unsuccessful UACDT, because of older thrombus age and processes of thrombus organization. Adequate assessment of thrombus age can potentially reduce the number of treatment failures and reduce the risks associated with thrombolysis. Thrombus age is currently determined based on patient's complaints.(27,29,30) Other methods like duplex ultrasound also have been described in literature.(28,31) MR-venography (MRV) is a relatively new imaging modality and could potentially be useful for the assessment of thrombus age.(19,32-34) **Chapter six** describes results on the use of contrast enhanced-MRV for acute DVT. In total 46 CE-MRV's were assessed by four different observers. Two observers had great experience with MRV and venous pathology; the remaining two observers were radiologists with great experience in interpreting MRI scans, but with less experience in venous pathology. All CE-MRV scans were interpreted at the level of the common femoral vein on the affected side. Five possible options for interpretation of thrombus age were given: Acute, sub-acute, old, acute on chronic and inconclusive. Each of these interpretations was predefined by characterizations in an illustration. Agreement between the two observers with experience in venous pathology was excellent with a kappa of 0.969 ($p<0.001$). Agreement between the first interpreter and the other two MRI experts was also excellent with a kappa of 0.824 ($p<0.001$) and 0.821 ($p<0.001$). The interpretations of acute, sub-acute, and older thrombus age were also correlated to actual patient's complaints in days. Thrombus on CE-MRV characterized as acute had an average of 6.5 days of patient complaints (range 2-13 days), sub-acute 13 days (range 8-18 days) and old 22 days (range 15-32). This study shows that identification of specific characteristics of thrombus on CE-MRV is feasible and has a

good to excellent inter-observer agreement. The thrombus characteristics on MRV in addition showed an adequate correlation with regards to duration of DVT complaints of the patients. CE-MRV could become a valuable diagnostic tool for DVT above the inguinal ligament.

Safety and feasibility of UACDT

CDT has been used for treatment of IFDVT and reports show successful lysis in the majority of patients.(29,30,33,35) However treatment time with a median of 2.4 days is considered too long.(31,36) UACDT is designed to be more effective in quickly lysing the thrombus in patients with arterial occlusion, bypass occlusions, pulmonary embolism and DVT.(32-34,37) In **Chapter seven** our experience using UACDT for acute iliofemoral DVT is reported. A retrospective analysis was performed on UACDT treatments for iliofemoral DVT from October 2008 till January 2010. Twelve patients underwent UACDT for this indication. Seven patients were male and five female. Median age was 44 years (range 5-79). Diagnosis of IFDVT was made with a combination of duplex and CT-venography or duplex and MR-venography. Seven patients had popliteal-femoral-ilio-caval (LET 2,3,4) thrombosis, three had popliteal-femoral-iliac (LET 2,3) thrombosis, one had popliteal-femoral (LET 2) thrombosis and one patient had superior caval (LET 4) thrombosis. UACDT was successful in 85% (11/13) with complete lysis (>90%) in ten patients and partial lysis (50-90%) in one. No PE was encountered and one bleeding at the catheter insertion site. In three patients, underlying residual stenosis was treated successfully with balloon angioplasty and stent placement. Four patients developed an early recurrence due to untreated residual venous obstruction.

Chapter eight reports on a larger cohort of patients treated with UACDT for acute iliofemoral (LET $\frac{3}{4}$) DVT. In this retrospective analysis we report on 37 patients with a mean age of 42 years (range 5-76) treated in Aachen and Maas-tricht. In twenty cases the DVT was located on the left side, in 13 cases on the right side and four patients had bilateral DVT. Eighteen patients were male and nineteen female. Most patients had duration of complaints between 7 and 13 days. One DVT was located in popliteal-femoral (LET 2) segment, 32 patients had an iliofemoral (LET 2,3) DVT and 4 patients had also involvement of the inferior caval vein (LET 2,3,4), causing bilateral DVT. Technical success of the treatment showed Grade 1 lysis (>90%) was achieved in 52% of patients; grade 2 lysis (50-90%) was achieved in 43%. The remaining 5% did not show any improvement during UACDT and treatment in these patients was discontinued. Average treatment time was 43 hours till successful lysis. In 75% of left sided DVT, May-Thurner syndrome was encountered. Two patients had an inferior vena cava atresia. In total 54% of patients received additional stenting for underlying residual stenosis. Additional interventions included PTA and stenting,

creation of an arterio-venous fistula and one open surgical thrombectomy. Primary patency after one-year follow-up was 70% as calculated with a Kaplan-Meier survival analysis. Secondary patency was 87% at one year. Regarding safety we reported 8% minor bleeding, 3% major bleeding, 5% other complications, including heparin-induced thrombocytopenia (HIT). We encountered one PE and none of the patients died. The PE occurred two weeks after UACDT treatment and was regarded as unrelated to UACDT. Duration of UACDT was longer than previously reported by Motarjeme and Raabe.(33,35) This observation could be explained by the different selection of patients, logistics of monitoring during treatment and differences in thrombus age. The second important observation is the high number of additional treatment needed to resolve underlying residual stenosis. In more than 50% of cases additional stents were placed in the venous tract. Overall UACDT was considered feasible and safe for the treatment of acute iliofemoral DVT. The safety and feasibility of UACDT should also be investigated in methodologically rigorous trials, to better control for confounding. The CaVenT-study a randomized controlled trial, showed an absolute risk reduction in PTS with additional CDT in patients with acute DVT. However, concerns regarding bleeding risk and the potential benefit in reducing PTS remain. The CAVA trail is a randomized controlled study comparing conventional treatment and UACDT for the prevention of PTS after DVT in patients with acute DVT (complaints <21 days). This trial is currently enrolling patients with (LET $\frac{3}{4}$) iliofemoral DVT in the Maastricht university medical center+ and affiliated hospitals in the Netherlands.

Another randomized controlled trial studying the effect of CDT in acute iliofemoral (LET_{3,4}) DVT to reduce PTS, the Attract trial, is also underway in the United States and reports are expected in 2016.(36)The combined results of the three randomized controlled trials, should provide a definitive answer on the subject of CDT in iliofemoral DVT for the reduction of PTS.

Stenting and UACDT

In the two previous chapters a 50% rate of stenting was reported after UACDT. Stent occlusions were encountered in a small number of these patients. Most of the patient experienced acute symptoms of leg swelling and pain. With duplex ultrasound the diagnosis of stent occlusion could be made. Because of the presence of acute thrombus an attempt was made to regain patency in these patients. In the literature there are only few reports on stent related problems. **Chapter nine** reports on the findings of a retrospective analysis of eighteen patients treated with acute stent occlusion between January 2009 and July 2014. All patients underwent UACDT as primary treatment. Median age was 43 years, and 67% were male. Indications for initial stenting were; treatment of chronic venous obstructive disease in 12 patients and treatment of underlying

obstruction after initial UACDT in acute DVT in 6 patients. Technical success was achieved in 61% (11/18). Primary patency at last follow-up was 73% (8/11), during median follow-up of 14 months (range 0-41 months). After successful lysis, 7 patients were re-stented with an arteriovenous-fistula in 6. Median lysis time of successfully lysed cases was 19 hours (range: 11-101). These results are more in line with earlier reports of UACDT. Compared to the reported treatment time in **Chapter eight**, UACDT duration is halved. In earlier cases lysis treatment was prolonged as result of persistent thrombus, which turned out to be residual stenosis. With increasing treatment experience recognition of these residual lesions and their resistance to therapy, was recognized and treatment would be advanced from UACDT to PTA and stenting. Patient reported duration of complaints was not useful to determine success; thrombus age was often older than reported duration of complaints would suggest. With respect to safety of the procedure: 6 complications were encountered, two minor bleeding, one clinically relevant bleeding. One HIT was encountered, and one allergic reaction to iodine contrast fluid. No PE and no deaths were encountered and overall UACDT was considered to be safe. Stent related problems were recognized as the main reason for stents occlusion, underlining the need for dedicated venous stents. If patency could be regained it should be followed directly by adequate treatment of the underlying problem. This leads to an acceptable one-year patency of 73%. A follow-up regimen after stent placement is proposed to ensure that problems can be recognized in an early stage of re-occlusion when UACDT is still possible. Follow-up at intervals of initially two weeks, six weeks, three months, six months, and one year should be sufficient to catch any potential occlusion or stent failure. This regimen should be prospectively evaluated for effectiveness.

Safety during UACDT

Frequent blood monitoring is performed In order to ensure the safety of patients undergoing UACDT. Fibrinogen levels should not drop below 1.0g/l as this increases the chance of bleeding anywhere in the body. In case of fibrinogen levels below 1.0g/l we supplement plasma fibrinogen by giving Fresh Frozen Plasma (FFP). In **chapter ten** we compared three different methods of determining plasma fibrinogen levels in patients undergoing UACDT. The most recommended and used one is the Clauss method. Both optic and mechanical clot detection methods are accepted as standard methods and deemed equal. ROTEM FIBTEM is an alternative method of determining fibrinogen levels in patients. However this method is not considered standard. We noticed difficulties determining fibrinogen levels in patients undergoing UACDT. Optic measurement by CS2100i, mechanical measurement by STA-go, and functional measurement by ROTEM were compared in this study. Fifteen patients under-

going UACDT were prospectively included and blood samples were analyzed with all three techniques. A mean difference of 0.5g/l in plasma fibrinogen level for all samples (95% confidence interval (95% CI): 0.05-0.96) was found between the optical and mechanical method. Besides the difference in we also found a large number of samples, which returned with a coagulation curve error. This occurred in 41% of all samples using optical measuring, 2% with mechanical measuring and no curve errors with ROTEM FIBTEM. D-dimer has been suggested in literature as potential disturbing factor for fibrinogen levels. We compared d-dimer levels in samples with and without curve errors. The samples without coagulation curve error (n=49) had a median d-dimer level of 54µg/l (IQR 20.0-91.3) and 50µg/l (27.5-118.5) for the group with coagulation curve error (n=35). D-dimer levels did not differ significantly between the groups (p=0.655). A large number of FFP's was given to patients (30 in total), because coagulation curve error samples were regarded as fibrinogen levels dropping below 1.0g/l. In two cases minor bleeding was observed and no major bleeding occurred. The question remains what causes the discrepancy between the different techniques and which technique produces the most reliable results in terms of safety for the patient. Based on our results we assume that cs2100i underestimates fibrinogen levels. High D-dimer levels did not correlate with errors in our study.

Future research

Chapter eleven gives an overview of the treatment modalities currently available for interventional treatment of acute iliofemoral DVT and also shows a perspective on the advances that can be made in the near future. UACDT is one of the options for removing thrombus in an acute phase of DVT. However, there are advances in the technique of thrombus removal. Additional thrombus removal techniques should be used to lower the incidence of PTS incidence. In order to maintain an optimal benefit/harm ratio the used technique should be safe. Most of the current techniques use thrombolytic drugs to dissolve the thrombus.(37) This carries an inherent risk of bleeding, which can be potentially devastating for the patient if it occurs in a critical organ (e.g. intracranial, retroperitoneal, and intra-ocular). Pure mechanical thrombectomy devices do not use thrombolytic drugs and thus the inherent bleeding risk is not present. Patients who have contra-indications for the current techniques can potentially be treated with those newer techniques, such as postoperative DVT's or DVT in patients with cancer (total about 30 % of all DVT's). Current thrombectomy devices are not capable of removing the full thrombus load in acute iliofemoral (LET $\frac{3}{4}$) DVT. Future imaging techniques could be used to assess thrombus age and diagnose underlying stenosis making better patient selection possible.

Improvement in patient selection is necessary to ensure thrombolysis is possible, and can be effective in reducing PTS.

Most of the materials currently used are directly adapted from the techniques available for the arterial system.(5,38) The characteristics of the venous vasculature differ significantly from the arterial vasculature. This makes it necessary to design dedicated materials for use in the venous system. Dedicated venous stents may decrease the number of stent related problems and make adequate treatment of underlying stenotic lesions possible more often.

Future thrombectomy devices should have a minimal invasive character, have the potential to remove the complete thrombus load, and should be easy to use. The treatment should be fast and allow for immediate stenting if necessary. And also of practical importance towards implementation, treatment should be cost effective compared to current treatment. With the suggested advances in the techniques it could well be possible to not only treat acute (LET 3,4) iliofemoral DVT, but also include popliteal-femoral (LET 2) DVT and somewhat older thrombus.

Conclusion and future perspective

In conclusion, this thesis discusses the invasive treatment options for the prevention of PTS after DVT. Especially iliofemoral DVT (LET III) causes severe PTS. UACDT in the acute phase could potentially lower PTS. This thesis shows the safety and feasibility of UACDT in acute LET 3,4 iliofemoral DVT and in stent thrombosis. There is a need for better identification of patients at risk for PTS after DVT. The LET classification could be an easy tool for radiologist or other physicians to categories patients in high-risk group for developing PTS. To ensure successful treatment it is necessary to assess thrombus age and feasibility of UACDT. MR-venography showed the potential for adequately diagnosing acute thrombosis with good inter-rater agreement. Better patient selection, non-thrombolytic stenting techniques, and dedicated stenting materials for the venous system can enhance feasibility of UACDT. Although the CaVenT-study showed an absolute risk reduction in PTS with additional CDT in patients with acute DVT, there are still concerns. These concerns regard bleeding risk and the potential benefit in reducing PTS. The combined results of three randomized controlled trials (two trials currently enrolling patients), should give a definitive answer on the subject of CDT in (LET 3,4) iliofemoral DVT for the reduction of PTS. Anticoagulation treatment for DVT is rapidly changing. Alternatives for the oral vitamin K-antagonists such as Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban are more frequently used in daily practice.(39,40) A potential beneficial effect of these new anticoagulation agents is hypothesized, however an

effect on PTS reduction is to be seen. Future research should look into the working mechanism of these agents on the development of PTS. Routine use of compression stockings was regarded as standard since the 90's. However fairly recently, the role of therapeutic elastic compression stockings (TECS) was reevaluated in a randomized controlled, which showed no additional benefit of wearing TECS for 2 years on PTS incidence.(41) Further research should focus on the working principle of TECS and the indication and duration of wearing TECS to prevent PTS. As the call for preventing PTS becomes louder and the possibilities of early thrombus removal increase, it can be expected that early thrombus removal therapies will become standard in the near future. At the moment only a select group of patients qualifies for these procedures, but with increasing safety and awareness of the benefits more patients will be eligible. The potentially large group of patients with treatable DVT should make manufacturers aware of the possibilities of investing in treatment options. If industry and health professionals combine their efforts in this matter it is to be expected that major improvements can be made in the near future.

DVT diagnosis and treatment is divided amongst specialists. Treatment is taken care of mostly taken care of by internists. Radiologists play an important role in diagnosing DVT, dermatologists can suggest adequate compression therapy and in acute severe cases vascular surgeons in combination with interventional radiologist can provide adequate care. With help of the LET classification we hope to simplify the treatment algorithm for DVT in such a manner that general practitioners are able to determine if the patients needs to see a specialist directly after DVT diagnosis. In mild cases the general practitioner can coordinate all the care of the patient and in more severe cases the general practitioner will refer to a specialized venous center for adequate anticoagulation therapy and thrombus removal therapy.

References:

1. Satin R, Tousignant L, Sheiner N. A prospective study comparing duplex scan and venography for diagnosis of lower-extremity deep vein thrombosis. *Cardiovascular Surgery*. 1996.
2. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*. 1992 Aug;232(2):155–60.
3. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb 6;141(2 suppl):e351S–e418S.
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S–94S.
5. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003 Sep 25;349(13):1227–35.
6. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2008 Nov 18;149(10):698–707.
7. Engelberger RP, Aujesky D, Calanca L, Staeger P, Hugli O, Mazzolai L. Comparison of the diagnostic performance of the original and modified Wells score in inpatients and outpatients with suspected deep vein thrombosis. *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd; 2011 Jun 1;127(6):535–9.
8. Kahn SR, Partsch H, VEDANTHAM S, Prandoni P, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009 May;7(5):879–83.
9. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, Holcroft CA, Shrier I, Miron MJ, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008 Jul;6(7):1105–12.
10. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH. Post-thrombotic syndrome: a clinical review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013 May;11(5):795–805.
11. Tick LW, Kramer MHH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJM. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008 Dec;6(12):2075–81.
12. Ziegler S, Schillinger M, Maca TH, Minar E. Post-thrombotic syndrome after primary event of deep venous thrombosis 10 to 20 years ago. *Thrombosis Research*. 2001 Jan 15;101(2):23–33.
13. Tick LW, Doggen CJM, Rosendaal FR, Faber WR, Bousema MT, Mackaay AJC, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome with non-invasive venous examinations in patients 6 weeks after a first episode of deep vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010 Dec;8(12):2685–92.
14. Roumen-Klappe EM, Janssen MCH, van Rossum J, Holeywijn S, Van Bokhoven MMJA, Kaasjager K, et al. Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: a prospective study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009 Apr;7(4):582–7.
15. Pascarella L, Penn A, Schmid-Schonbein GW. Venous Hypertension and the Inflammatory Cascade: Major Manifestations and Trigger Mechanisms. *Angiology*. 2005 Nov 1;56(6 suppl):S3–S10.
16. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery*. 2002 Sep;24(3):209–14.

17. Linkins LA, Bates SM, Ginsberg JS, Kearon C. Use of different D-dimer levels to exclude venous thromboembolism depending on clinical pretest probability. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004 Aug;2(8):1256–60.
18. Baldt MM, Zontsich T, Stümpflen A, Fleischmann D, Schneider B, Minar E, et al. Deep venous thrombosis of the lower extremity: efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis. *Radiology*. 1996 Aug;200(2):423–8.
19. van Langevelde K, Tan M, Šrámek A, Huisman MV, de Roos A. Magnetic resonance imaging and computed tomography developments in imaging of venous thromboembolism. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Nov 23;32(6):1302–12.
20. van Gent WB, Wilschut ED, Wittens C. Management of venous ulcer disease. *BMJ*. 2010;341:c6045.
21. Kahn SR, Hirsch A, Shrier I. Effect of postthrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1144–8.
22. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P, American Venous Forum, et al. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*. 2009. pp. 498–501.
23. Villalta S, Bagatella P, Piccioli A, Lensing A, Prins M, Prandoni P. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome. *Haemostasis*; 1994;24(158a).
24. Kahn SR, Desmarais S, Ducruet T, Arsenault L, Ginsberg JS. Comparison of the Villalta and Ginsberg clinical scales to diagnose the post-thrombotic syndrome: correlation with patient-reported disease burden and venous valvular reflux. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006 Apr;4(4):907–8.
25. Kahn SR, Kearon C, JULIAN JA, MacKinnon B, Kovacs MJ, WELLS P, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005 Apr;3(4):718–23.
26. Arnoldussen CWKP, Wittens CHA. An imaging approach to deep vein thrombosis and the lower extremity thrombosis classification. *Phlebology*. 2012;27 Suppl 1:143–8.
27. Vedantham S, Grassi CJ, Ferral H, Patel NH, Thorpe PE, Antonacci VP, et al. Reporting standards for endovascular treatment of lower extremity deep vein thrombosis. *JVIR*. 2009 Jul;20(7 Suppl):S391–408.
28. Gornik HL, Sharma AM. Duplex ultrasound in the diagnosis of lower-extremity deep venous thrombosis. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):917–21.
29. Vik A, Holme PA, Singh K, Dorenberg E, Nordhus KC, Kumar S, et al. Catheter-directed thrombolysis for treatment of deep venous thrombosis in the upper extremities. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009 Sep;32(5):980–7.
30. Vedantham S. Catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis. *Curr Opin Hematol*. 2010 Sep;17(5):464–8.
31. Enden T, Haig Y, Kløw N-E, Slagsvold C-E, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 7;379(9810):31–8.
32. Parikh S, Motarjeme A, McNamara T, Raabe R, Hagspiel K, Benenati JF, et al. Ultrasound-accelerated Thrombolysis for the Treatment of Deep Vein Thrombosis: Initial Clinical Experience. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2008 Apr;19(4):521–8.
33. Raabe RD. Ultrasound-accelerated Thrombolysis in Arterial and Venous Peripheral Occlusions: Fibrinogen Level Effects. *JVIR*. Elsevier Inc; 2010 Aug 1;21(8):1165–72.
34. Engelhardt TC, Taylor AJ, Simprini LA, Kucher N. Catheter-directed ultrasound-accelerated thrombolysis for the treatment of acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. 2011 Aug;128(2):149–54.

35. Motarjeme A. Ultrasound-enhanced Thrombolysis. *J Endovasc Ther.* 2007 Apr;14(2):251–6.
36. Comerota AJ. The ATTRACT Trial: Rationale for Early Intervention for Iliofemoral DVT. *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy.* 2010 Jul 13;21(4):221–5.
37. Karthikesalingam A, Young EL, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM, Holt PJE. A systematic review of percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of deep venous thrombosis. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery.* 2011 Apr;41(4):554–65.
38. Kwak H-S, Han Y-M, Lee Y-S, Jin G-Y, Chung G-H. Stents in common iliac vein obstruction with acute ipsilateral deep venous thrombosis: early and late results. *JVIR.* 2005 Jun;16(6):815–22.
39. Mantha S, Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2014 Jul 3.
40. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499–510.
41. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014 Mar 8;383(9920):880–8.

Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

Nederlandse

DVT is een veelvoorkomende aandoening in de westerse wereld. De incidentie wordt geschat op ongeveer 1-2 per 1000 inwoners per jaar. Patiënten bij wie het vermoeden op een DVT bestaat worden voorgeselecteerd met een klinische beslisregel zoals de Wells score. In combinatie met een D-dimeer waarde in het bloed wordt er een uitspraak gedaan over de kans op het hebben van een trombose. Als de bestaat in de categorie hoge verdenking zit, dan zal er normaal gesproken een twee-punts echo volgen om de diagnose DVT te bevestigen of uit te sluiten. Als er een DVT wordt gezien dan zal de patiënt meestal conservatief behandeld worden met antistolling in de vorm van een laag moleculair gewicht heparine voor 5 dagen en gelijktijdig opstarten van vitamine-K-antagonisten voor een totale duur van 3-6 maanden of levenslang, afhankelijk van de risicofactoren en voorgeschiedenis van trombose. Additioneel wordt er gestart met compressieve zwachtels of een therapeutisch elastische kous voor de totale duur van 2 jaar en de patiënt dient te mobiliseren. Met deze behandeling zal in 20-50% van de patiënten het post trombotische syndroom ontstaan. PTS is gedefinieerd als een chronische aandoening van veneuze hypertensie na een DVT. Subjectieve symptomen van PTS zijn: jeuk, pijn, kramp, paresthesie of een zwaar gevoel in het been. Objectieve symptomen zijn oedeem, teleangiëctastieën, varices, induratie, hyperpigmentatie, roodheid aan het been of een open wond. Symptomen kunnen variëren van mild, matig tot ernstig. Ernstige PTS is geassocieerd met hoge medische kosten en sociale lasten en heeft een grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten. PTS is daarin vergelijkbaar met andere chronische ziekten zoals diabetes mellitus, COPD, en hartfalen. De diagnose PTS wordt gesteld aan de hand van een schaal voor PTS (Villalta schaal) vaak in combinatie met een ziekte specifieke kwaliteit van leven vragenlijst. Een op de vier patiënten kan gecategoriseerd worden als een LET 3 of 4 DVT (iliofemoraal). Een LET 3,4 trombose is geassocieerd met een hoger risico op het ontwikkelen van PTS.

Post trombotisch syndroom

The exacte etiologie van PTS is niet opgehelderd, maar er is een sterke associatie met obstructie en reflux van het diepe veneuze systeem. Standaard antistolling therapie lost het stolsel niet actief op. Het lichaamseigen lytische systeem is verantwoordelijk voor oplossen van het stolsel en tot het verkrijgen van rekanalisatie in de vene. Als de rekanalisatie van de vene niet toereikend is, zal het resterende deel van het stolsel omgevormd worden tot fibreus weefsel en dit proces resulteert in partiële of volledige obstructie van de vene en zorgt ook voor stijfheid van de vene wand. Gelijktijdige inflammatie kan de kleppen beschadigen en leiden tot veneuze insufficiëntie. Deze mechanismes leiden uiteindelijk veneuze hypertensie en worden gezien als de oorzaak van PTS. PTS is de meest voorkomende complicatie na DVT. Met een gerapporteerde incidentie

tot 50% is het belangrijk om patiënten te herkennen die een verhoogd risico hebben om PTS te ontwikkelen en hen alternatieve therapieën aan te bieden die het post trombotisch morbiditeit kunnen verminderen. Preventie van PTS zou bereikt kunnen worden met vroege verwijdering van stolsel door UACDT omdat dit obstructie van de vene minimaliseert en de klepfunctie kan behouden.

Diagnose en behandeling van DVT

Hoofdstuk twee geeft een overzicht van de beschikbare behandelingen voor patiënten met een iliofemorale trombose en de resultaten met betrekking tot de behandeling. Een korte introductie wordt gegeven omtrent het probleem PTS na DVT, specifiek in LET 3,4 (iliofemorale) DVT patiënten. Als een arts DVT vermoed bij een patiënt dan kan hij de Wells criteria gecombineerd met een d-dimeer gebruiken om het risico in te schatten. Dit is algemeen geaccepteerd als standaard zorg om het aantal onnodige echo's te reduceren. The combinatie van en lage Wells score en lage D-dimeer heeft een negatief voorspellende waarde van 97,7% wat maakt dat het een zeer handige methode is om veilig een DVT uit te sluiten. De diagnose DVT wordt gemaakt met een standaard twee punts-echo. Dit heeft een sensitiviteit van 98,7% en een specificiteit van 100% voor DVT boven de knie en 85,2% sensitiviteit en 98,2% specificiteit voor onder de knie DVT in vergelijking met de gouden standaard invasieve flebografie. MR-Venografie en CT-Venografie kunnen overwogen worden bij patiënten met een DVT boven de liesplooï. Het risico op PTS in DVT patiënten varieert in de literatuur tussen de 20% en meer dan 60% in de LET 3,4 groep. Het risico op het ontwikkelen van een veneus ulcus na DVT varieert tussen de 3-5%. Additionele stolsel verwijderingsmethode laten goede potentie zien wat betreft het verkrijgen van een open vat en potentieel verlagen van PTS. Echter is het bewijs gelimiteerd tot retrospectieve analyses en case reports.

Villalta schaal om PTS te diagnosticeren

Hoofdstuk drie beschrijft hoe PTS te diagnosticeren en de validatie van de Villalta schaal voor PTS, de opzet en limitaties van de schaal. PTS bestaat uit subjectieve patiënt gerapporteerde klachten en subjectieve zichtbare afwijkingen aan het been. Subjectieve symptomen van PTS zijn: jeuk, pijn, krampen of tintelingen, paresthesie of een zwaar gevoel in het been. De symptomen kunnen continue aanwezig zijn of wisselend van aard. Inspanning zorgt vaak voor verergering van de klachten en rust en hoog leggen zal de klachten reduceren. Objectieve symptomen zijn onder andere teleangiëctasieën, eczeem, varices, oedeem, lipodermatosclerose en een ulcus. Vanwege de verscheidenheid aan presentatie van PTS is het moeilijk gebleken om consensus te bereiken een goede definitie voor PTS te geven. PTS is een syndroom en er bestaat geen gou-

den standaard om het te diagnosticeren. Een ad hoc bijeenkomst georganiseerd door het european venous forum heeft PTS gedefinieerd als chronische veneuze klachten/afwijkingen secundair na een DVT. In de laatste 20 jaar zijn er een aantal klinisch schalen ontwikkeld om PTS te diagnosticeren. De diagnose PTS kan overwogen worden als de patiënt een DVT heeft gehad en als gevolg hiervan klachten aan het zelfde been ontwikkeld of houdt een aantal maanden na de DVT. Idealiter zou een klinische schaal PTS kunnen vaststellen en daarnaast ook differentiëren tussen milde PTS en ernstige PTS. De schaal moet makkelijk in gebruik zijn en een goede inter en intra-observer betrouwbaarheid hebben, zodat de score reproduceerbaar is en gebruikt kan worden zowel in onderzoek als in de klinische praktijk. De schaal moet breed gedragen en geaccepteerd zijn wereldwijd. Dit moet pooling van resultaten mogelijk maken zodat er sterke bewijskracht beschikbaar wordt. De Brandjes, Ginsberg en Villalta schaal zijn specifieke PTS schalen en hebben zowel klinische tekenen als klachten van de patiënt in de schaal zitten. Van deze schalen wordt de Villalta schaal gezien als de schaal van keuze voor PTS, gezien het voldoet aan de eerder genoemde eigenschappen en daarnaast heeft het een goede correlatie met de generieke kwaliteit van leven schaal de Short-form 36 en de ziekte specifieke VEINES-qol score. De reproduceerbaarheid en correlatie met de eigen perceptie van de patiënt op de kwaliteit van leven zijn goed. Inter-beoordelaar betrouwbaarheid tussen artsen en verpleegkundigen is zeer goed. De betrouwbaarheid tussen geen PTS en PTS was goed ($\kappa=0.71$), tussen matige en ernstige PTS zeer goed ($\kappa=1.00$). beperkingen van de schaal zijn onder andere: gebrek aan intra-beoordelaar betrouwbaarheid, test-hertest eigenschappen en het ontbreken van veneuze claudicatio in de schaal en de beperking voor de mate van veneuze ulceratie.

Selectie van patiënten die geschikt zijn om UACDT te ondergaan

Patiënten selectie is cruciaal om te bepalen wie in aanmerking komt voor UACDT en wie er het meeste baat bij hebben. De typische meest gebruikte parameters zoals stolsel grootte, duur van de klachten en bloedingsrisico worden gebruikt. PTS incidentie na kuit venetrombose is lager dan na een iliofemorale (LET3,4) trombose. **Hoofdstuk vier** evalueert 2 verschillende methodes van gebruik van de LET classificatie en het effect op de mogelijkheid om PTS te voorspellen op de lange termijn.

De let classificatie verdeelt patiënten in 4 verschillende groepen op basis van de stolsel locatie in de acute fase van een trombose. In **Hoofdstuk vijf** worden de eigenschappen van de LET classificatie besproken met betrekking tot het voorspellen van PTS incidentie en hevigheid en kwaliteit van leven. Er werd gebruik gemaakt van een database van 1338 patiënten van een cohort uit Antwerpen. Overleden patiënten of patiënten die de leeftijd van 80 jaar en ouder

hadden bereikt werden geexclueerd van de analyse. In totaal werden 660 patiënten aangeschreven met het verzoek een vragenlijst in te vullen over hun klachten. We gebruikte een aangepast versie van de Villalta schaal. Generiek kwaliteit van leven (SF-36) en ziekte specifieke kwaliteit van leven (VEINES-sym/qol) werd bepaald naast de patiënt eigenschappen zoals leeftijd, Body Mass Index, geslacht en ontvangen therapie. Confounders werden uitgevraagd, zoals recidief DVT, compressie therapie, gebruik van antistolling, orthopedische ziekte, perifeer arterieel vaatlijden en follow-up duur. De initiële stolsel locatie uitgedrukt in LET klasse werd gecorreleerd aan de klachten van patiënten, incidentie van PTS en kwaliteit van leven. Van de 660 patiënten hebben 315 patiënten gereageerd en de vragenlijst ingevuld teruggestuurd. Van deze patiënten werden 100 geclassificeerd als LET 1, 108 hadden LET klasse 2 en 107 patiënten LET klasse 3. Ernstige PTS werd gerapporteerd in 18,4% van patiënten. Univariate analyse op ernstige PTS liet een odds ratio(OR) van 2.0(0.9-4.6) zien tussen LET 1 en LET 2. Tussen LET 1 en LET 3 was er een OR van 3.0(1.4-6.7) op het ontwikkelen van ernstige PTS. In de multivariate regressie analyse liet LET 2 een OR van 1.9(0.7-4.9) zien op het ontwikkelen van ernstige PTS ten opzichte van LET 1 en LET 3 had een OR 3.4(1.3-8.8) op het ontwikkelen van ernstige PTS ten opzichte van LET 1. VEINES-qol score waren significant lager bij hoger wordende LET klasse ($p=0.003$). De LET classificatie liet een goede correlatie zien wat betreft voorspellen van ernstige PTS en verminderde kwaliteit van leven op basis van de initiële stolsel locatie. De LET classificatie kan goed gebruikt worden om patiënten te selecteren die het meeste kunnen profiteren van additionele behandeling met UACDT.

Contrast versterkte MR-venografie voor acute DVT

Om succesvol UACDT toe te passen is het zeer belangrijk om patiënten met een acute verse trombose te selecteren. Tot op heden werden hiervoor patiënten symptomen gebruikt. Echter zijn deze vaak misleidend en kan de trombose er al een tijd zitten voordat deze wordt opgemerkt. Dit kan resulteren in falen van UACDT omdat het stolsel al ouder is dan gedacht en het stolsel georganiseerd is. Adequate voorspellen van de stolsel leeftijd zou de potentie hebben om het aantal gefaalde UACDT procedures te verminderen en daarmee ook het risico van de behandeling. Stolsel leeftijd wordt momenteel geschat op basis van de klachten van de patiënt. Andere methodes met duplex onderzoek zijn ook beschreven in de literatuur. MR-venografie is een relatief nieuwe techniek om DVT in beeld te brengen en kan potentieel bruikbaar zijn in het schatten van de stolsel leeftijd. **Hoofdstuk zes** beschrijft de resultaten van het gebruik van MR-venografie voor acute DVT. In totaal 46 MRV's zijn gemaakt en beoordeeld door 4 beoordelaars. 2 beoordelaars hadden veel ervaring met MRV en veneuze pathologie, the twee overige beoordelaars waren radiologen met veel ervaring

in beoordelen van MRI, maar niet op veneus gebied. Alle MRV's werden geïnterpreteerd op het niveau van de femoralis communis aan de aangedane zijde. Er werden 5 mogelijke interpretatiemogelijkheden gegeven: acuut, subacuut, oud, acuut op chronisch of inconclusief. Elke interpretatie was gedefinieerd met een karakteristieke illustratie. Overeenkomst tussen de twee ervaren MRV beoordelaars was excellent met een kappa van 0.969 ($p < 0.001$). Overeenstemming tussen de eerste MRV beoordelaar en de twee overige beoordelaars was ook uitstekend met een kappa van 0.824 ($P < 0.001$) en 0.821 ($p < 0.001$). de interpretatie van acuut, subacuut en oud stolsel was ook gecorreleerd tussen de duur van klachten van de patiënt. Stolsel gedefinieerd als acuut had een gemiddelde klachten duur van 6.5 dagen (range 2-13), subacuut 13 dagen (8-18 dagen), en oud 22 dagen (15-32 dagen). Deze studie laat zien dat identificatie van MRV specifieke stolsel karakteristieken mogelijk is en dat er een goede inter-observer overeenkomst is. De stolsel karakteristieken op MRV lieten ook een goede correlatie zien met betrekking tot duur van de klachten van de patiënt. MRV kan hiermee een belangrijk diagnostiek middel worden voor DVT boven de liesplooï.

Uitvoerbaarheid en veiligheid van UACDT

CDT wordt gebruikt voor de behandeling van iliofemorale DVT en laat goede resultaten zien wat betreft succesvol oplossen van stolsel in de meerderheid van de patiënten. Echter is de behandelingsduur met een mediane duur van 2.4 dagen lang. UACDT is ontworpen om een snellere effectievere oplossing van het stolsel te bereiken in patiënten met een arteriële afsluiting, afsluiting van een bypass, massale longembolie en DVT. In **hoofdstuk zeven** wordt onze ervaring met het toepassen van UACDT in iliofemorale DVT beschreven. Een retrospectieve analyse is verricht van alle UACDT behandelingen voor iliofemorale DVTs tussen oktober 2008 en januari 2010. In die tijd zijn 12 behandelingen uitgevoerd. Zeven mannelijke en vijf vrouwelijke patiënten werden behandeld. De mediane leeftijd van de groep was 44 jaar (range 5-79 jaar). De diagnose iliofemorale DVT werd gesteld aan de hand van een veneuze duplex in combinatie met ct-venografie of MR-venografie. 7 patiënten hadden een LET 2,3,4 DVT, 3 patiënten een LET 2,3 DVT, een patiënt een LET 2 DVT en een patiënt een LET 4 DVT. UACDT was succesvol in 85% van de gevallen (11/13), waarvan in 10 gevallen complete lyse (>90%) is bereikt en partiële lyse (50-90%) in 1 patiënt. Er werden geen longembolieën geobserveerd en 1 bloeding aan de katheter insteekopening. In drie patiënten werd een onderliggende stenose succesvol behandeld met een ballonangioplastiek en stentplaatsing. Vier patiënten hadden een vroege recidief trombose gewijd aan een niet of onvoldoende behandelde onderliggende stenose van het veneuze traject.

Hoofdstuk acht beschrijft een groter cohort van patiënten die ook behandeld zijn met UACDT voor acute LET3/4 DVT. In deze retrospectieve analyse zitten 37 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 42 jaar (range 5-76), die zijn behandeld in Aken of Maastricht. Er waren 20 linkszijdige trombose, 13 rechtszijdige en 4 bilaterale DVT's. De man/vrouw verdeling was 18/19. De meeste patiënten hadden een klachtenduur voor behandeling van tussen de 7 en 13 dagen. De verdeling in LET-klasse was als volgt: een patiënt met LET 2 DVT, 32 patiënten met en LET2,3 DVT en 4 patiënten met een LET 2,3,4 DVT. Volledige stolsel lyse (>90%) werd bereikt in 52% van de patiënten. Partiële lyse (50-90%) werd in 43% bereikt. De overige 5% liet geen verbetering zien met UACDT en de behandeling werd hierop gestaakt. De gemiddelde behandelingsduur van UACDT was 43 uur tot succesvolle lyse. In 75% van de linkszijdige DVT's werd het May Thurner syndroom gezien bij beeldvorming. In twee patiënten werd een vena cava inferior atresie gezien. In 54% van de patiënten werd een aanvullende stentplaatsing verricht om onderliggende stenoses te behandelen. Andere additionele interventies die verricht werden zijn het aanleggen van een Arterio Veneuze-fistel en een chirurgische trombectomie. De Kaplan Meyer survival analyse liet een primaire patency zien van 70% na 1 jaar en een secundaire patency van 87% na 1 jaar. Complicaties van de behandeling waren in 8% kleine bloedingen, 3% grote bloedingen en 5% andere complicaties, zoals een heparine geïnduceerde trombocytopenie. Een klinische longembolie werd opgemerkt. Er werden geen overlijdens gezien. De longembolie trad op twee weken na de UACDT behandeling en wordt niet beschouwd als zijnde gerelateerd aan de behandeling. De duur van de UACDT behandeling is langer dan in de literatuur werd gerapporteerd door Motarjeme en Raabe. Dit is geïndiceerd bij een andere selectie methode en logistieke zaken omtrent het plannen van additionele ingrepen en verschil in leeftijd van het stolsel. De tweede belangrijke observatie is het aantal ingrepen nodig voor onderliggende stenoses. In dit cohort in 50% additioneel behandeld met stents in het veneuze traject. Concluderend vinden wij dat de UACDT behandeling veilig en effectief uitgevoerd kan worden voor patiënten met een iliofemorale DVT. Gerandomiseerde trials zullen deze observatie moeten bevestigen en zullen ook een uitspraak moeten doen over het effect op het voorkomen van PTS na UACDT. De Cavent studie is de eerste gerandomiseerde studie die hiernaar kijkt, maar gebruikt geen UACDT. De behandelingsduur en het bloedingsrisico blijft een continue discussiepunt. De CAVA trial randomiseert patiënten met een iliofemorale DVT tussen conservatieve behandeling en UACDT en kijkt ook naar het klinische uitkomstpunt PTS. De studie loopt momenteel in heel Nederland en includeert patiënten met een LET ¾ DVT.

In de Verenigde Staten loopt ook een soortgelijk onderzoek. De attract trial vergelijkt verschillend stolsel oplossende technieken versus de conservatieve

behandeling. Als deze 3 studies verricht zijn zullen de gepoolde resultaten een antwoord moeten geven of additionele stolsel verwijdering zinvol is om PTS te reduceren in patiënten met een iliofemorale DVT.

Stenting en UACDT

In de vorige twee hoofdstukken wordt gerapporteerd dat 50% van de patiënten stenting ondergaat van een onderliggende veneuze obstructie. Occlusies van deze stent zijn gezien in een klein percentage van deze patiënten. De meeste patiënten merkten dit door weer een acute zwelling van het been en klachten van een trombose. Met duplex kon de diagnose stentocclusie worden gemaakt. Vanwege de aanwezigheid van vers stolsel is getracht het traject weer open te maken met behulp van UACDT. In de literatuur is weinig te vinden over de aanpak van zulke problemen. In **hoofdstuk negen** bespreken we onze bevindingen met het herwinnen van patency in de geocludeerde trajecten. Een retrospectieve analyse van 19 patiënten, die tussen januari 2009 en juli 2014 werden gezien met een stentocclusie werd verricht. Alle patiënten ondergingen UACDT als primaire interventie om het traject te openen. De mediane leeftijd was 43 jaar en 67% was man. De primaire indicatie voor stentplaatsing was het behandelen van een chronische veneuze obstructie in 12 patiënten en in de andere 6 patiënten het behandelen van een residuale obstructie na UACDT voor acute DVT. In 11 van de 18 patiënten slaagden wij om het traject te openen. Primaire patency was 73% na 14 maanden follow-up. Na succesvolle UACDT werd er in 7 patiënten overgegaan tot stentplaatsing en in 6 patiënten werd een AV-fistel aangelegd. Mediane UACDT tijd was 19 uur (range 11-101) in de succesvolle behandelingen. Deze behandelingsduur is meer in lijn met de eerdere publicaties over UACDT. In vergelijking met de behandelingsduur in hoofdstuk 8 is de duur meer dan gehalveerd. Dit verschil zit in ervaring en het herkennen van stenoses die therapieresistent zijn. Hierdoor is er eerder gestopt met UACDT en overgegaan tot stentplaatsing of andere additionele behandeling. De patiënt gerapporteerde klachtenduur bleek in dit cohort niet bruikbaar te zijn om succes van de behandeling te voorspellen. De stolsels waren dikwijls ouder dan werd verwacht aan de hand van patiënt gerelateerde klachtenduur. Wat betreft veiligheid van de behandeling. 6 complicaties werden gezien, waarvan 2 kleine bloedingen, 1 klinische relevante bloeding. Een heparine geïnduceerde trombocytopenie en 1 allergische reactie werd gezien op jodiumhoudend contrastvloeistof. Er werden geen longembolieën of overlijdens gezien. In onze ogen maakt dit dat de behandeling als veilig kan worden beschouwd. Stent gerelateerde problemen werden herkent als de meest voorkomende oorzaak van stentocclusie. Dit maakt de roep om specifieke veneuze stents luider. Er werd een redelijke primaire patency van 73% bereikt na succesvolle interventie. Naar aanleiding van deze analyse is een voorstel gedaan

voor follow-up van patiënten na veneuze stentplaatsing. Het voorgestelde follow-up regime stelt voor de patiënt na 2 en 6 weken, 3 en 6 maanden en daarna jaarlijks terug te laten komen voor controle van het stenttraject middels duplex. Deze intervallen zullen voldoende zijn om de meest voorkomende problemen omtrent stents op tijd te kunnen ondervangen. Prospectieve evaluatie van dit protocol zal zijn effectiviteit moeten bewijzen.

Veiligheid tijdens UACDT

Om het bloedingsrisico te beperken en daarmee de veiligheid van de patiënt tijdens UACDT te vergroten, wordt er standaard bloedonderzoek gedaan. Fibrinogeen levels zullen niet onder de 1.0g/l moeten vallen, omdat dit de kans op een bloeding ergens in het lichaam laat toenemen. In het geval dat het fibrinogeen onder de 1.0 kwam, werd dit gesuppleerd met het geven van fibrinogeen in de vorm van Fresh Frozen Plasma (FFP). In **hoofdstuk tien** vergelijken we 3 verschillende methodes voor het bepalen van de plasma fibrinogeen hoogte in patiënten die UACDT ondergaan. De standaard methode om dit te bepalen is via de Claus methode. Zowel optische als mechanische methodes zijn beide geaccepteerd en worden gelijkwaardig beschouwd. ROTEM FIBTEM is een alternatieve methode voor fibrinogeen metingen, maar dit is geen standaard methode. We observeerden problemen met fibrinogeen bepalingen in patiënten tijdens UACDT. De optische methode CS2100i en mechanische methode STA-go en functionele analyse middels ROTEM werden met elkaar vergeleken. Van 15 patiënten waren bloedmonsters beschikbaar en analyses op alle 3 de methodes. Zij waren prospectief geïncludeerd in de studie. Een gemiddeld verschil van 0.5g/l (95% betrouwbaarheids interval 0.05-0.96) werd geobserveerd tussen de CS2100i en de STA-go in alle monsters. Naast dit verschil werd er ook opgemerkt dat in 41% van de monsters het apparaat een sample error aangaf. Dit kwam voornamelijk voor bij de optische meting en nauwelijks bij de mechanische meting. In de ROTEM fibtem analyse was altijd een uitslag beschikbaar. D-dimeer waarden werden vergeleken in de monsters om te bepalen of een hoge d-dimeer waarde een verstoring verzorgde in de optische methode. De monsters met een error hadden een mediane D-dimeer waarde van 54µg/l (IQR 20.0-91.3) en in de monster zonder error was dit 50µg/l (27.5-118.5). Dit liet geen significant verschil zien tussen beide groepen (p=0.655). In totaal werden in de 15 patiënten 30 FFP's gegeven vanwege lage fibrinogeen waarden. In twee gevallen werd een kleine bloeding geobserveerd, er werden geen grote bloedingen gezien. De studie verheldert echter niet of het verschil in de gevonden methodes een overschatting is van de mechanische methode of een onderschatting van de optische methode. Welke methode de beste is om bloedingsrisico te minimaliseren voor patiënten blijft de vraag. Eerder werd in de

literatuur aangegeven dat hoge d-dimeer waardes de bepaling zouden verstoren. Dit kunnen wij echter niet terugvinden in onze analyse.

Toekomstig onderzoek

Hoofdstuk elf geeft een overzicht van de stolseloplossende modaliteiten die momenteel beschikbaar zijn voor de behandeling van iliofemorale DVT. Daarnaast geeft het een overzicht van de vooruitgang die nog geboekt kan worden en de mogelijkheden om de technieken te verfijnen. UACDT is een van die technieken. Er zijn echter al verbeteringen op komst. De stolsel verwijderende technieken moeten de incidentie van PTS zien te verlagen. De techniek moet veilig zijn zodat de patiënt er netto op vooruit gaat. De meeste technieken maken nog gebruik van trombolytica om het stolsel op te lossen. Echter brengt dit een inherent risico van bloedingen met zich mee, met potentieel verwoestende gevolgen voor de patiënt, zoals een intracraniële bloeding. Puur mechanische trombectomie apparaten moeten zonder het gebruik van trombolytica het stolsel verwijderen en hebben daarmee het risico gepaard gaande met trombolytica gebruik niet. Dit betekent ook dat er meer patiënten potentieel in aanmerking kunnen komen voor deze behandelingsoptie, denk hierbij patiënten met een maligniteit (30% van alle DVT's). Op dit moment is er echter nog geen puur mechanische techniek beschikbaar die het volledige stolsel kan verwijderen bij een LET3/4 trombose. Vooruitgang in de beeldvorming bij DVT zal het mogelijk maken patiënten beter te selecteren en te voorspellen bij wie trombolyse of trombectomie zinvol is en wat er moet gebeuren aan additionele stentplaatsing bij resterende stenotische afwijkingen. Hiermee zal de effectiviteit toenemen.

De meeste technieken die momenteel gebruikt worden, zijn rechtstreeks geadapteerd vanuit de arteriële behandelingen. Echter zijn de omstandigheden in het veneuze stelsel geheel anders dan de omstandigheden in het arteriële stelsel. Het is dan ook nodig dat er specifiek materiaal beschikbaar moet komen wat inspeelt op de veneuze ziekten. De stents bijvoorbeeld dienen aan een aantal andere voorwaarden te voldoen om goed te functioneren in het veneuze stelsel dan in het arteriële stelsel. Met speciaal ontwikkelde stent hopen we het aantal stent gerelateerde problemen te verminderen en te voorkomen.

De toekomstige trombectomie apparatuur dient te voldoen aan een aantal voorwaarden. Het moet minimaal invasief zijn, het volledige stolsel dient verwijderd te kunnen worden, liefst in 1 sessie, het dient makkelijk in gebruik te zijn en het liefst zo goedkoop mogelijk. De behandeling dient snel te zijn om eventuele stentplaatsing daarna gelijk te faciliteren. Met deze doelen in gedachte hopen we dat er in de toekomst een grotere patiëntengroep behandeld kan worden en dat er meer mensen in aanmerking komen. Momenteel ligt de focus

bij de LET $\frac{3}{4}$ patiënten, maar hier hopen we binnenkort ook de LET 2 patiënten in mee te nemen.

Conclusie en toekomstperspectief

Samenvattend bespreekt dit proefschrift de minimaal invasieve behandelingsoptie om PTS te voorkomen na iliofemorale DVT (LET3/4). Speciaal LET3/4 omdat dit vaker ernstige PTS veroorzaakt. UACDT in acute DVT kan potentieel PTS verlagen. Dit proefschrift laat zien dat UACDT veilig en uitvoerbaar is in acute LET3/4 trombose en stent trombose. Er is nog ruimte voor verbetering in het voorspellen wie PTS krijgt na DVT. De LET classificatie kan hier een goed instrument voor zijn, wat makkelijk door de radioloog of arts gebruikt kan worden om patiënten te categoriseren. Om succesvolle stolselverwijdering te voorspellen is het belangrijk de leeftijd van het stelsel te bepalen. MR-venografie lijkt hier potentieel een goed diagnosticum voor te zijn. Betere patiënten selectie en trombectomie zonder tromboliticum en beter stent materiaal voor veneus moeten ook aan een betere uitkomst bijdragen. De cavent study laat een absolute risico reductie zien in patiënten additioneel behandeld met CDT. Toch zijn er nog steeds zorgen over het bloedingsrisico en het potentiële voordeel voor de patiënt. We hopen dat de gecombineerde resultaten van de drie gerandomiseerde studies een definitief antwoord geven en de zorgen opzij kunnen zetten.

Ook de conservatieve behandeling van DVT is veranderd. Er zijn alternatieven voor de traditionele vitamine-K-antagonisten bijgekomen. Deze alternatieven zoals, dabigatran, rivaroxaban en apixaban worden in de dagelijkse praktijk steeds meer gebruikt. De voordelen in gebruik zijn bekend. Het is echter nog onduidelijk of deze nieuwe middelen iets doen op de incidentie van PTS. Als de middelen langer in gebruik zijn, kan er gekeken worden wat hun invloed op de PTS incidentie is. Het gebruik van een therapeutisch elastische kous na DVT is standaard therapie sinds de jaren '90. In een recente gerandomiseerde studie is echter vergeleken of het dragen van een therapeutisch elastische kous versus een niet therapeutische kous de incidentie van PTS verlaagd na 2 jaar. De studie laat geen verschil zien na 2 jaar. Dit is in tegenspraak met eerder uitgevoerde studies die wel effect van de therapeutisch elastische kous laten zien. In de nabije toekomst zal hier ook aandacht voor moeten zijn om het precieze werkingsmechanisme te achterhalen. Het probleem PTS wordt steeds bekender en men is zich er steeds meer van bewust dat hier iets aan gedaan moeten worden. De roep voor stolsel verwijderende technieken wordt luider. Dit zal zeker gaan leiden tot de ontwikkeling van betere technieken om dit te bewerkstelligen. Wij verwachten dat acute stolselverwijdering binnenkort standaard zorg zal worden. Er zal een grote groep patiënten zijn die in aanmerking zal komen voor

deze therapieën. Dit zal de fabrikanten ook stimuleren te investeren en te ontwikkelen op dit gebied.

De diagnose en behandeling van DVT is verdeeld onder een aantal specialisten. De internist is de specialist die DVT voornamelijk behandelt. De radioloog speelt een belangrijke rol in de diagnostiek, de dermatoloog kan goed advies geven over de te volgen compressie therapie en in ernstige gevallen kan de chirurg een invasieve behandeling voorstellen vaak in overleg met de radioloog. Met de LET classificatie hopen we ook voor de huisarts een duidelijke stamien uit te zetten zodat zij zouden kunnen bepalen of iemand specialistische hulp nodig heeft. In sommige gevallen kan dan gekozen worden om naar een gespecialiseerd centrum te verwijzen voor veneuze ziektes, waar het hele scala van conservatieve therapie tot stolselverwijdering wordt aangeboden.