

# Diagnose en preventie van het posttrombotisch syndroom

Diagnosis and prevention of the post-thrombotic syndrome

dr. A.J. ten Cate-Hoek

## SAMENVATTING

Het posttrombotisch syndroom (PTS) is een chronische complicatie van diep veneuze trombose, waarmee tot de helft van deze patiëntengroep te maken krijgt. Zodra de aandoening eenmaal aanwezig is, zijn behandelmogelijkheden schaars. Om die reden is preventieve behandeling van PTS buitengewoon belangrijk. Elastische compressietherapie is reeds enkele decennia de behandelmethode bij uitstek voor de preventie van PTS na een acute diep veneuze trombose. Dit artikel geeft een overzicht van de recente literatuur met betrekking tot het posttrombotisch syndroom, de diagnostische modaliteiten die hiervoor beschikbaar zijn en de preventieve behandelmethoden die momenteel de voorkeur genieten.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:319-25)

## SUMMARY

The post-thrombotic syndrome (PTS) is a chronic sequelae of deep vein thrombosis that affects up to half of this patient group. Once affected by the condition, treatment options are limited; thus, adequate preventive strategies are paramount. For decades, elastic compression therapy has been the preferred method of PTS prevention following an acute deep vein thrombosis. This article provides a summary of recent literature with regard to the post-thrombotic syndrome, current diagnostic modalities, and the preferred treatment strategies used to prevent the syndrome.

## INLEIDING

Het posttrombotisch syndroom (PTS) is een chronische complicatie van diep veneuze trombose (DVT) in het been, waarmee naar schatting 20-50% van deze patiëntengroep te maken krijgt. PTS treedt doorgaans op binnen twee jaar na een DVT: de incidentie is in het eerste jaar dat volgt op een DVT het hoogst en neemt snel af na het tweede jaar.<sup>1</sup> Desalniettemin blijft het risico tot in ieder geval zeven jaar na de DVT substantieel.<sup>2</sup> Zodra de aandoening eenmaal aanwezig is, zijn behandelmogelijkheden schaars. Veel klachten die met PTS gepaard gaan zijn onomkeerbaar en hebben een negatieve invloed op de gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven.<sup>3</sup> Hoewel niet alle klachten die met PTS worden geassocieerd onomkeerbaar zijn, wordt PTS beschouwd

als een permanente diagnose. De preventieve behandeling van PTS is dan ook van buitengewoon belang. In dit overzichtsartikel worden aan de hand van recente vakliteratuur het ontstaansmechanisme, de kenmerken en risicofactoren, de beschikbare diagnostische modaliteiten en de huidige behandelmogelijkheden van PTS uiteengezet.

## PATHOFYSIOLOGIE

PTS wordt gekarakteriseerd door een combinatie van beenklachten, waaronder vermoeidheid van het been, pijn en oedeem, en permanente huidveranderingen zoals hyperpigmentatie, veneuze ectasie, en in extremere gevallen lipodermatosclerose en veneuze ulceratie.<sup>4</sup> Van de beenklachten is bekend dat ze verergeren met activiteit, zoals bijvoorbeeld

Correspondentie graag richten aan mw. dr. A.J. ten Cate-Hoek, arts-klinisch epidemioloog, Hart+Vaatcentrum, Maastricht Universitair Medisch Centrum en Laboratorium voor Klinische Trombose en Hemostase, Cardiovascular Research Institute (CARIM) Maastricht, P. Debyelaan 25, 6229 HX Maastricht, e-mailadres: arina.cate@mumc.nl of arina.tencate@maastrichtuniversity.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** diep veneuze trombose, elastische compressietherapie, posttrombotisch syndroom, steunkousen, trombose

**Keywords:** compression stockings, deep vein thrombosis, elastic compression therapy, post-thrombotic syndrome, thrombosis

**TABEL 1.** Villalta-score.

Symptoom	Score
<b>Subjectieve criteria</b>	
Pijn	0-3
Zwaar gevoel in het been	0-3
Kramp	0-3
Jeuk	0-3
Tintelingen	0-3
<b>Objectieve criteria</b>	
Pretibiaal oedeem	0-3
Induratie van de huid	0-3
Hyperpigmentatie	0-3
Nieuwe veneuze ectasieën	0-3
Roodheid	0-3
Pijn bij knijpen in de kuit	0-3
Ulceratie	15
<p>Ieder item krijgt een score : 0 ('afwezig'), 1 ('minimaal aanwezig'), 2 ('duidelijk aanwezig'), 3 ('ernstig'). Bij een totale score van &lt;5 is er geen post-trombotisch syndroom (PTS), bij een score van 5 tot 9 is er sprake van mild PTS en bij een score van 10-14 is er sprake van matig-ernstig PTS. Bij scores gelijk of groter aan 15 is sprake van een ernstig PTS of ulceratie. Voor de beoordeling van de huidafwijkingen is er een visuele schaal beschikbaar, vervaardigd en beschikbaar gesteld door dr. S.R. Kahn en te downloaden via <a href="http://www.bmj.com/content/suppl/2011/.../strr822775.w2_default.pdf">www.bmj.com/content/suppl/2011/.../strr822775.w2_default.pdf</a>.</p>	

staan en lopen, en minder nadrukkelijk aanwezig zijn wanneer het been in rusttoestand verkeert. Sommige patiënten ervaren tevens een gespannen gevoel in het been na enige tijd lopen met soms heftige 'barstende' pijn; dit fenomeen heet veneuze claudicatio. Veneuze claudicatio is het gevolg van een beperkte veneuze uitstroom, wat het meest frequent voorkomt bij trombose in het iliofemorale segment.<sup>5</sup> Trombuslocatie lijkt dan ook een rol te spelen in het ontstaan van PTS: uit de MEGA-studie ('Multiple Environmental and Genetic Assessment'; 1.916 patiënten), waarin na één jaar

een cumulatieve incidentie van PTS van 25% werd geconstateerd, bleek dat patiënten met een trombus in het iliofemorale veneuze segment een 30% hoger risico hadden op het ontwikkelen van PTS dan patiënten van wie de trombus zich in het femoropopliteale segment bevond.<sup>2</sup> Uit ander onderzoek blijkt bovendien dat een ipsilateraal DVT-recidief wordt geassocieerd met een zes- tot tienvoudig risico op het ontwikkelen van PTS.<sup>6</sup>

Het precieze ontstaansmechanisme van PTS is nog onduidelijk, maar de momenteel gangbare hypothese is dat de combinatie van veneuze insufficiëntie en beperkte uitstroom leiden tot veneuze hypertensie, wat uiteindelijk resulteert in de klinische manifestatie van PTS.<sup>7</sup> Hoewel de symptomatologie van PTS veel overlap vertoont met die van chronische veneuze insufficiëntie (CVI), suggereert de pathofysiologie van PTS dat de veneuze hypertensie die ten grondslag ligt aan de klachten zich veel sneller manifesteert dan in het geval van CVI. In tegenstelling tot CVI, waarbij de klinische symptomen van insufficiëntie geleidelijk accumuleren met het ouder worden, is in het geval van PTS een trombus de oorzaak van de veneuze obstructie die tot hoge druk in het vat leidt. Deze druk neemt niet af totdat resolutie van de trombus dusdanig gevorderd is dat het lumen weer doorankelijk is. Dit verklaart waarom de meeste gevallen van PTS worden gediagnosticeerd binnen één of twee jaar na de DVT en de incidentie vervolgens afneemt.<sup>1</sup> Adequate behandeling van de onderliggende DVT is dan ook van groot belang om het risico op PTS te minimaliseren.

## DIAGNOSE

Er bestaat geen gouden standaard voor de diagnose van PTS. De diagnose wordt momenteel gesteld op basis van klinische risicoscores, waarbij punten worden toegekend aan het klinisch beeld en de symptomen van PTS. De symptomen worden ingeschat door de arts en op basis van door de patiënt gegeven beschrijving van zijn of haar klachten en de impact die deze klachten hebben op de kwaliteit van leven. Er zijn ten minste zes diagnostische risicoscores die recentelijk werden gebruikt in de klinische praktijk: de scores van Villalta, Brandjes en Ginsberg; waar deze scores min of meer specifiek op PTS zijn gericht, worden door sommige artsen ook scores gebruikt die zijn opgesteld om veneuze insufficiëntie in het algemeen te diagnosticeren: de VCSS-, CEAP- en Widmer-scores.<sup>8</sup> Geen van alle risicoscores is formeel gevalideerd.

Sinds 2009 raadt de 'International Society on Thrombosis and Haemostasis' (ISTH) officieel de Villalta-score aan als geprefereerde diagnostische modaliteit voor PTS.<sup>8</sup> Op de ISTH-subcommissiemeeting in 2008 is via consensus tussen de aanwezige experts bepaald dat er sprake is van PTS bij

**TABEL 2.** Compressie ter preventie van post-trombotisch syndroom.

Auteur, jaar (n)	Kous (30-40 mmHg)		Geen kous		Effect
	Aantal incidenten	Totaal	Aantal incidenten	Totaal	RR
Brandjes, 1997 (194)	19	96	46	98	0,42 (0,27-0,66)
Prandoni, 2004 (180)	23	90	44	90	0,52 (0,35-0,79)
Partsch, 2004 (37)	8	26	9	11	0,38 (0,20-0,71)
Kahn, 2012* (803)	176	409	168	394	1,01 (0,86-1,18)
Jayaraj, 2015 (69)	14	36	11	33	1,17 (0,62-2,20)
<b>Totaal</b>	<b>240</b>	<b>770</b>	<b>278</b>	<b>626</b>	<b>0,82 (0,72-0,94)</b>
					<b>NNT=13 (8-40)</b>
Therapieduur	Standaardduur		Kortere duur		
Aschwanden, 2008	11	84	17	85	0,65 (0,33-1,31)
Mol, 2014**	34	262	51	256	0,65 (0,44-0,97)
Ten Cate-Hoek, 2017	118	424	125	432	0,96 (0,77-1,19)
<b>Totaal</b>	<b>163</b>	<b>770</b>	<b>193</b>	<b>773</b>	<b>0,84 (0,71-1,02)</b>
					<b>NNT=26 (-249-13)</b>

\*Kous versus placebokous,

\*\*Standaardduur 24 maanden versus 12 maanden in plaats van standaardduur 24 maanden versus 6 maanden.

een Villalta-score van 5 of hoger, bepaald ten minste zes maanden na een acute DVT-episode.<sup>8</sup> De oorspronkelijke formulering van de score ging echter gepaard met de aanbeveling om diagnoses te baseren op twee consecutieve scores van 5 of hoger.<sup>9</sup> Gezien het chronische karakter van het syndroom en het geleidelijke verergeren van de symptomen wanneer een patiënt daadwerkelijk aan PTS lijdt, blijft het voor artsen raadzaam om de oorspronkelijke aanbeveling te hanteren, teneinde het risico op over- dan wel onderdiagnose te minimaliseren. Zie *Tabel 1* voor specificaties en gebruik van de Villalta-score.

Hoewel de score aantrekkelijk is wegens zijn gebruiksvriendelijkheid, blijft het belangrijk de beperkingen te benoemen: zo behoort veneuze claudicatio niet tot de Villalta-symptomen en kunnen veneuze ulceraties aan de hand van deze score niet op ernst worden ingeschat, wat mogelijk tot een minder accurate inschatting van de vordering van het syndroom kan leiden. Voldoende kennis van het syndroom blijft dus belangrijk voor de behandelend arts.

### INVLOED VAN DVT-BEHANDELING OP HET RISICO OP PTS

De gebruikelijke behandelstrategie in het geval van een DVT is om direct antistolling te starten. Dit werd tot voor kort gedaan met een combinatie van laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) en vitamine-K-antagonisten (VKA), gevolgd door een periode van behandeling met VKA alleen. Gebaseerd op de huidige richtlijnen wordt steeds vaker behandeld met directe orale anticoagulantia (DOAC's), al of niet voorafgegaan door een korte periode van gelijktijdig LMWH-gebruik. Ontoereikende antistolling kan leiden tot veranderingen in de samenstelling van een trombus, waardoor ook de trombusafbraak (fibrinolyse) wordt beïnvloed. Bij patiënten met PTS is geobserveerd dat trombi vaak een hogere dichtheid hebben met dunnere fibrinevezels die minder ontvankelijk zijn voor fibrinolyse en dat trombi van deze aard tevens vaker tot een DVT-recidief leiden.<sup>10</sup> De REVERSE-studie (349 patiënten), waar werd gekeken naar PTS bij patiënten die waren behandeld met VKA, vond dat een suboptimale

'time-in-therapeutic-range' (TTR), de proportie van tijd waarin patiënten binnen de juiste 'international normalized range' (INR) van hun VKA zitten tijdens behandeling, leidde tot een 84% (oddsratio [OR]=1,84; 95%-BI=1,10-2,87) hoger risico op PTS na drie maanden, vergeleken met patiënten met adequate antistolling.<sup>11</sup> Over de hele duur (zeven maanden) van deze studie ontwikkelde 33,5% van de patiënten met inadequate antistolling PTS, vergeleken met 21,6% van de patiënten met adequate antistolling ( $p=0,01$ ). Dit resultaat bevestigde het resultaat van een eerdere studie, waaruit bleek dat patiënten die meer dan 30% van de tijd een subtherapeutische INR ( $<2$ ) hadden een bijna twee keer zo groot risico (OR=1,89; 95%-BI=1,10-3,23) op het ontwikkelen van PTS hadden.<sup>12</sup>

Qua type antistolling lijkt LMWH voornamelijk het meest effectieve middel om trombusresolutie te bevorderen en daarmee de kans op PTS te minimaliseren.<sup>13</sup> De hogere effectiviteit van LMWH vergeleken met VKA is mogelijk te wijten aan de aanvullende pleiotrope effecten van LMWH, die als endotheel-beschermend, ontstekingsremmend en anti-angiogeen te karakteriseren zijn.<sup>14</sup> Van de DOAC's wordt momenteel gedacht dat ze, net als VKA, het risico op PTS uitsluitend verlagen via hun antistollingsmechanisme. Resultaten uit twee studies lijken erop te wijzen dat rivaroxaban effectiever is in het voorkomen van PTS dan warfarine.<sup>15,16</sup> Er is echter nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs beschikbaar om dit met zekerheid te kunnen stellen.

## PREVENTIEVE BEHANDELING

Voor de preventie van PTS na een acute DVT bestaat, net als voor de diagnose van PTS, nog altijd geen gouden standaard. Dit is te wijten aan het feit dat er nog geen preventieve interventies beschikbaar zijn waarvan het bewijs onherroepelijk aantoonde dat ze effectief zijn. Van de beschikbare behandelstrategieën geniet elastische compressietherapie (ECS) echter de voorkeur. Elastische compressietherapie wordt inmiddels reeds enkele decennia ingezet als preventieve behandeling van PTS.

Elastische compressietherapie maakt gebruik van elastische steunkousen die druk uitoefenen op het been teneinde de lokale 'flow' (de stroomsterkte) van het bloed te verhogen. Adequate 'flow' is van belang om trombusresolutie te faciliteren en om onnodige ontsteking van het endotheel te voorkomen.<sup>17</sup> Elastische steunkousen zorgen (met compressiedrukken van 22 tot 40 mmHg) voor een verbeterde stroomsnelheid ('flow') door een effectieve vernauwing van de venediameter. Dit zorgt voor een afname van oedeem en een hogere efficiëntie van de kuitspierpomp. Door de toegevoegde 'flow' normaliseert de functie van de kuitspierpomp (ejectiefractie).<sup>18</sup>

Acht studies hebben tot nog toe de effectiviteit van elastische compressietherapie in de acute of subacute fase van DVT in het voorkomen van PTS gemeten. Drie van deze studies hebben hierbij een significant positief effect van elastische kousen gevonden en twee ervan niet.<sup>19</sup> Zie Tabel 2, pagina 321 voor een overzicht van de relatieve risicoreducties bij gebruik van elastische compressiekousen in de diverse studies. De belangrijkste negatieve studie was de Canadese SOX-studie waarbij placebokousen met een druk van 5 mmHg werden vergeleken met compressiekousen met 30-40 mmHg druk. Dit onderzoek heeft veel kritiek gekregen met betrekking tot het late begin van de behandeling en het gebrek aan therapietrouw; na twee jaar droeg 56% van de patiënten ten minste drie dagen de compressiekous versus  $>80%$  gedurende ten minste vier dagen in de twee eerdere onderzoeken die 50% reductie voor PTS-incidentie aangaven. De overige onderzoeken waren gefocust op het verkorten van de behandelduur of op het later starten van de behandeling.<sup>20-22</sup> Meta-analyses hebben hoge heterogeniteit geconstateerd tussen deze onderzoeken ten aanzien van de selectie van studies in de meta-analyse, de diagnostische criteria voor PTS, de nadruk die werd gelegd op compliance aan de behandeling en de methodologische kwaliteit van de studies.<sup>19,23</sup> Deze hoge heterogeniteit heeft er tot zover voor gezorgd dat het precieze effect van elastische steunkousen nog onduidelijk is. Desalniettemin suggereert de meest recente Cochrane Review (2017) dat elastische compressietherapie een gunstige uitwerking heeft op de preventie van PTS (relatief risico [RR]=0,62; 95%-BI=0,38-1,01;  $p=0,05$ ).<sup>19</sup> Daarmee is elastische compressietherapie, voor zover bekend, momenteel de effectiefste vorm van preventieve interventie voor PTS.

## AANVANG EN DUUR VAN DE BEHANDELING

Wanneer compressieve behandeling precies moet worden gestart is nog onvoldoende onderzocht, maar op basis van het mechanisme kan worden verwacht dat het raadzaam is te beginnen in de acute fase van DVT: externe compressie kan de trombusresolutie bevorderen en zo waarschijnlijk nadelige symptomen vroegtijdig voorkomen. Huidig bewijs lijkt dit te bevestigen, met positieve resultaten ten aanzien van pijn- en oedeemreductie, verbeterde rekanalisatie en verminderde vaatobstructie.<sup>24,25</sup>

Recentelijk werden de resultaten gepubliceerd van twee sub-studies van de IDEAL-DVT-studie. De eerste substudie, waaraan 856 patiënten deelnamen, toont aan dat adequate compressie in de acute fase na DVT (binnen 24 uur aangebracht) irreversibele huidafwijkingen kan voorkomen. Tevens werd aangetoond dat het gebruik van zwachteltherapie qua effectiviteit gelijkwaardig is aan de in het onderzoek

gebruikte en speciaal voor deze acute fase geschikte, elastische kous op sterkte (Struva® 35 mmHg, Medi). Het gebruik van een dergelijke elastische kous zorgt bovendien voor een significante verbetering van kwaliteit van leven en sterk gereduceerde kosten.<sup>26</sup>

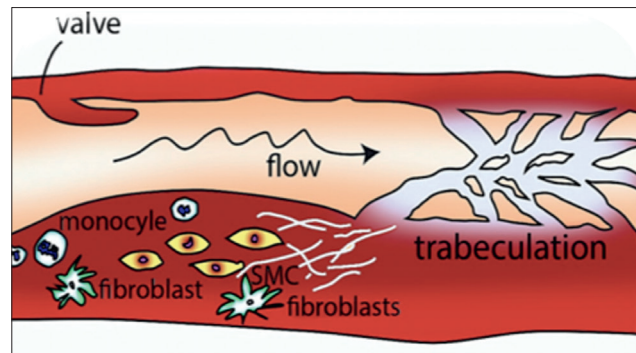
De tweede substudie werd uitgevoerd in 10 (alle in Nederland) van de 14 deelnemende centra van de IDEAL-DVT-studie. Bij 592 patiënten werd een tweede echo, een zogeheten herhaalecho, verricht na ongeveer zes maanden om de aanwezigheid van residuale veneuze obstructie (RVO) in kaart te brengen. In totaal hadden 289 van de 592 patiënten (48,8%) RVO. Het aantal patiënten met RVO was 20,4% minder bij de patiënten die in de acute fase compressie hadden gekregen (46,3%) in vergelijking met de groep patiënten die geen compressie hadden gekregen (66,7%); oddsratio 0,47; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,27-0,80;  $p=0,005$ .

Daarnaast werd aangetoond dat het voorkomen van RVO geassocieerd was met het optreden van PTS. Patiënten zonder RVO hadden minder vaak PTS (46%) dan patiënten met RVO (54%); oddsratio 0,65; 95%-BI 0,46-0,92;  $p=0,013$ .<sup>27</sup> De standaardduur van ECS is 24 maanden. Eerder werden twee onderzoeken verricht waarvan een geen verschil liet zien bij een behandelduur van 6 versus 24 maanden, en waarvan de ander in een geselecteerde hoog-compliance patiëntengroep wel verschil liet zien voor een behandelduur van 12 versus 24 maanden.<sup>20,21</sup> Uit meer recent onderzoek is gebleken dat het mogelijk is de behandelduur aanzienlijk te verkorten zonder significante verschillen in effectiviteit (zie Tabel 2).<sup>28</sup> In de IDEAL-DVT-studie (865 patiënten) werd de progressie van PTS-symptomen tussentijds gemeten aan de hand van de Villalta-score, en indien deze score laag genoeg was na zes maanden van behandeling werd de behandeling stopgezet.<sup>28</sup> Bij onverminderd aanhoudende klachten werd de behandeling doorgezet. Uit de studie bleek dat het voor meer dan de helft van de patiënten mogelijk was na zes maanden behandeling te stoppen.<sup>28</sup> Geïndividualiseerde behandeling door middel van de Villalta-score lijkt dus even veilig als de standaardduur en is daarnaast kosten-effectiever en gunstiger voor de patiënt.

## TROMBOLYSE EN STENTING

Als een stolsel niet goed wordt afgebroken kan trabekelvorming ontstaan. Deze post-trombotische strengvorming in het lumen van de vene kan samen met een verlittekende en daardoor stijve vaatwand aanleiding geven tot een verhoogde veneuze druk en uiteindelijk PTS veroorzaken. Hoe langer het stolsel in aanraking is met de vaatwand, hoe groter het risico op vaatwandschade is (zie Figuur 1).

De 'open vene'-hypothese gaat er vanuit dat snelle verwijdering van het stolsel door gerichte trombolysen zowel veneuze



**FIGUUR 1.** Chronische situatie na DVT, versmalling van de venediameter door verdikking van de vaatwand op basis van ontstekingsreactie en fibrose. Veneuze uitvloedrestrictie door trabeculatie.

reflux als veneuze afvloedproblemen kan voorkomen en daarmee ook het optreden van PTS kan verminderen.<sup>29</sup> Trombolysen is echter niet zonder risico; er is een verhoogd risico op het optreden van bloedingen. Tot op heden zijn er vier gerandomiseerde studies gepubliceerd, waarvan slechts twee de langetermijngevolgen hebben gerapporteerd aan de hand van de Villalta-score.<sup>30-33</sup> De 'Catheter directed venous thrombolysis in acute iliofemoral vein thrombosis (CAVenT) trial' was een gerandomiseerd onderzoek (209 patiënten) waarbij significant voordeel werd aangetoond van kathetergeleide trombolysen (CDT) bovenop de gebruikelijke antistollings-therapie: 41,1% van de patiënten die additionele CDT kregen, ontwikkelden PTS tegenover 55,6% van de patiënten in de controlegroep ( $p=0,047$ ). Dit resulteerde in een absolute risicoreductie van 14,4% (95%-CI 0,2-27,9), hetgeen inhoudt dat zeven patiënten CDT moeten ondergaan om een geval van PTS te voorkomen. In de interventiegroep waren er in totaal 20 bloedingen (22%), waarvan vijf (5,6%) klinisch relevante en drie (3,3%) ernstige bloedingen. Er werd geen verbetering in kwaliteit van leven gevonden ten gevolge van CDT.<sup>32</sup> De meest recent gepubliceerde 'North American Thrombus Removal with Adjunctive Catheter-Directed Thrombolysis (ATTRACT) trial' toonde dat 46,7% van de patiënten die CDT ontvingen PTS ontwikkelden, vergeleken met 48,2% van de patiënten die alleen antistolling kregen ( $p=0,56$ ). Ook in deze studie werd geen verschil in kwaliteit van leven gevonden tussen de behandelgroepen. Wel werden meer bloedingen geobserveerd in de interventiegroep (1,7%) ten opzichte van de controlegroep (0,3%;  $p=0,049$ ). Er waren geen fatale of intracraniale bloedingen.<sup>33</sup> Er is derhalve ten aanzien van CDT voor de preventie van PTS nog een situatie van onzekerheid; of CDT het optreden van PTS kan verminderen op een veilige manier moet nog worden bewezen. De follow-upfase van de Nederlandse 'Catheter

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Zorg dat de patiënt in de acute en subacute fase van DVT adequate antistolling ontvangt; heparine en DOAC's lijken preferabel, indien gebruik wordt gemaakt van een VKA moet erop worden gelet dat de patiënt binnen de aanbevolen INR blijft.
- 2** De optimale preventieve behandelstrategie is compressietherapie. Behandeling met compressie wordt idealiter direct na diagnose van een acute DVT ingezet. Schrijf elastische compressiekousen voor en hanteer een geïndividualiseerde behandelduur op basis van tussentijdse inschatting van de symptomatologie van de patiënt door middel van de Villalta-score.
- 3** Wacht niet te lang met preventieve behandeling; meestal treedt PTS op binnen een jaar na een DVT. De diagnose van PTS is definitief en veel van de symptomen zijn onomkeerbaar.
- 4** Gebruik voor de diagnose en voor het inschatten van de ontwikkeling van PTS ten minste zes maanden na het DVT-incident de Villalta-score en schat deze op ten minste twee verschillende tijdpunten in. Wees daarbij beducht op ontbrekende symptomen zoals veneuze claudicatio en houdt rekening met de ernst van ulceraties.
- 5** Trombolysen en stenting zijn behandelmethoden die met terughoudendheid moeten worden ingezet bij geselecteerde patiënten bij wie de risico's van de ingreep goed dienen te worden afgewogen tegen het mogelijk te behalen resultaat.

directed thrombolysis versus anticoagulation alone (CAVA) study' loopt nog; de resultaten van deze studie worden eind 2018 verwacht.

### VENEUZE STENTS

In aansluiting op CDT wordt in ongeveer 50% van de gevallen een stent geplaatst om blijvend goede doorgankelijkheid van het vat te waarborgen. Ook bij patiënten met chronische PTS met een substantieel veneusuitvoedprobleem wordt stentplaatsing verricht met als doel langdurig herstel van de veneuze doorgankelijkheid en verbetering van de symptomen te bereiken. De huidige bewijslast voor het uitvoeren van deze ingreep berust met name op retrospectieve monocenterstudies met beperkte patiëntaantallen. Verbetering van kwaliteit van leven en verlaging van de Villalta-score is tot op heden alleen getoond in kleine, ongecontroleerde studies.<sup>34</sup> Het is nog onduidelijk wat de implicaties van stenting op de duur van antistolling zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het meest geschikte type en de duur van antistolling.<sup>35</sup> Er is vooruitgang geboekt op een aantal vlakken: op het gebied van materiaalgebruik, zo worden in de huidige situatie speciale veneuze stents gebruikt, die langer en wijder en meer flexibel zijn dan de tevoren gebruikte arteriële stents.<sup>36</sup> Tevens zijn recentelijk richtlijnen opgesteld om deze vorm van behandeling te standaardiseren en te verbeteren.<sup>37</sup> In Nederland wordt momenteel op beperkte schaal in onderzoeksverband

gestent. Er wordt een onderzoek uitgevoerd waarbij patiënten met PTS worden gerandomiseerd naar stentplaatsing of conservatieve behandeling.<sup>38</sup>

### CONCLUSIE

Het posttrombotisch syndroom is een moeilijk te behandelen aandoening die bij een aanzienlijk deel van DVT-patiënten voorkomt. De symptomen van PTS lijken in grote mate op die van chronische veneuze insufficiëntie en onderscheiden zich vooral op basis van de snelheid waarmee ze zich manifesteren na een acute DVT. Diagnose van PTS kan worden gesteld op basis van de Villalta-score; het is aan te raden om zes maanden na een acute DVT ten minste tweemaal de objectieve situatie van het been en de klachten van de patiënt in te schatten aan de hand van deze score.

PTS wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een combinatie van veneuze insufficiëntie en beperkte veneuze uitstroom; beide zijn gevolgen van obstructie door een trombus. Ook de ernst van PTS is afhankelijk van trombusresolutie na een DVT-incident en daarom is adequate antistolling belangrijk. Van de orale anticoagulantia suggereert gelimiteerd onderzoek dat DOAC's effectiever zouden kunnen zijn dan VKA. Indien gebruik wordt gemaakt van een VKA is het belangrijk de patiënt binnen een therapeutische INR te houden; zelfs korte perioden van subtherapeutische antistolling verhogen het risico op PTS aanzienlijk.

Het kan worden aangeraden om in de acute of subacute fase van DVT te beginnen met compressietherapie om het risico op PTS te minimaliseren. Wetenschappelijk bewijs uit drie relatief kleine studies en resultaten van twee substudies van een groot gerandomiseerd onderzoek suggereren hierbij dat zo vroeg mogelijk starten met de behandeling gunstig is. De daarop volgende elastische compressietherapie (steunkous) kan worden voorgeschreven voor 24 maanden, maar het is ook mogelijk patiënten korter te behandelen zonder het risico op PTS te verhogen indien de symptomatologie van de patiënt tussentijds wordt ingeschat door middel van de Villalta-score. De minimumduur van elastische compressietherapie is dan zes maanden.

Voor invasieve behandeling, trombolysen in de acute fase en stenting in de chronische fase is nog niet voldoende bewijs en in tegenstelling tot elastische compressietherapie zijn deze behandelmethoden geassocieerd met een aanmerkelijk risico op bloeding. Trombolysen en stenting zijn behandelmethoden die kunnen worden ingezet bij geselecteerde patiënten bij wie de risico's van de ingreep goed dienen te worden afgewogen tegen het mogelijk te behalen resultaat. Het verdient aanbeveling om de behandeling uit te voeren in centra die zich conformeren aan de huidige richtlijnen en ervaring hebben op het gebied van stenting en trombolysen.

## REFERENTIES

- Prandoni P, et al. *Ann Intern Med* 1996;125(1):1-7.
- Tick LW, et al. *J Thromb Haemost* 2008;6(12):2075-81.
- Kahn SR, et al. *Arch Intern Med* 2002;162(10):1144-8.
- Pesavento R, et al. *Intern Emerg Med* 2010;5:185-92.
- Killewich LA, et al. *J Vasc Surg* 1984;1(4):507-11.
- Van Dongen CJ, et al. *J Thromb Haemost* 2005;3(5):939-42.
- Phillips LJ 2nd, et al. *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl A):A116-22.
- Kahn SR, et al. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):879-83.
- Villalta S, et al. *Haemostasis* 1994;24:158a.
- Bouman AC, et al. *Thromb Res* 2016;137:85-91.
- Chitsike RS, et al. *J Thromb Haemost* 2012;10(10):2039-44.
- Van Dongen CJ, et al. *J Thromb Haemost* 2005;3(5):939-42.
- Hull RD, et al. LITE Trial Investigators. *Am J Med* 2009;122(8):762-9.e3.
- Mousa SA. *Cardiovasc Drug Rev* 2002;20:199-216.
- Cheung YW, et al. Einstein PTS Investigators Group. *Thromb Haemost* 2016;116(4):733-8.
- Utne KK, et al. *Thromb Haemost* 2016;115(2):361-7.
- Cooley BC, et al. *Thromb Res* 2013;131(1):5-58.
- Mosti G, et al. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44(3):332-6.
- Appelen D, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD004174.
- Aschwanden M, et al. *J Vasc Surg* 2008;47:1015-21.
- Mol GC, et al. *BMJ* 2016;353:i2691.
- Ginsberg JS, et al. *Arch Intern Med* 2001;161(17):2105-9.
- Kakkos SK, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD005258.
- Partsch H, et al. *Int Angiol* 2004;23(3):206-12.
- Arpaia G, et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18(2):131-7.
- Amin EE, et al. *J Thromb Haemost* 2018 Jun 1 [Epub ahead of print].
- Amin EE, et al. *Blood* 2018 Sep 20 [Epub ahead of print].
- Ten Cate-Hoek AJ, et al. *Lancet Haematol* 2018;5(1):e25-33.
- Ten Cate-Hoek AJ, et al. *Blood Rev* 2016;30(2):131-7.
- Elsharawy M, et al. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24(3):209-14.
- Sharifi M, et al. TORPEDO Investigators. *J Endovasc Ther* 2012;19(2):273-80.
- Haig Y, et al. *Lancet Haematol* 2016;3(2):e64-71.
- Vedantham S, et al. Society of Interventional Radiology and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe Standards of Practice Committees. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(9):1317-25.
- Falcoz MT, et al. Burgundy Research; Study Group on Treatment of Venous Diseases. *Quant Imaging Med Surg* 2016;6(4):342-52.
- Eijgenraam P, et al. *Reviews in Vascular Medicine* 2 (2014):88-97.
- De Wolf MA, et al. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50(4):518-26.
- Vedantham S, et al. *N Engl J Med* 2017;377(23):2240-52.
- Van Vuuren TM, et al. *BMJ Open* 2017;7(9):e017233.

ONTVANGEN 19 FEBRUARI 2018, GEACCEPTEERD 9 MEI 2018.