

Kateterbasert trombolytisk behandling av bekkenvenetrombose

Sammendrag

Bakgrunn. Å undersøke effekten av kateterbasert trombolytisk behandling på iliofemoral venetrombose og senere funksjon av dype vener i forhold til utvikling av posttrombotisk syndrom.

Materiale og metode. 28 fortløpende pasienter henvist for kateterbasert trombolyse ble behandlet med infusjon av alteplase direkte i tromben og standard heparin intravenøst. Pasientene ble fulgt med klinisk og venefysiologisk undersøkelse hver 6. måned i gjennom-snittlig 2 1/2 år.

Resultater. 100 % trombolyse ble oppnådd hos åtte pasienter, 75–99 % hos ti, 50–74 % hos ni og < 50 % trombolyse hos en pasient. Retrombosering innen sju døgn oppstod hos tre pasienter, lungeemboli hos én og lokal blødning hos seks. Ved siste kontroll var 17 pasienter (60,7 %) symptomfrie, sju (25 %) hadde lette symptomer på dyp venøs insuffisiens og fire (14,3 %) mer uttalte symptomer som kronisk hevelse, smerter og varicer. 18 pasienter (64,3 %) hadde normal venefunksjon, ni (32,1 %) dyp venøs refluks og tre (10,7 %) venøst tømmingshinder. Det var sammenheng mellom dyp venøs refluks og/eller tømmingshinder og kliniske symptomer på dyp venøs insuffisiens. Symptomfrihet og normal venefysiologi ved oppfølging var relatert til grad av trombolyse oppnådd initialt.

Fortolkning. Kateterbasert trombolytisk behandling av iliofemoral trombose er en effektiv og trygg metode for gjenoppretting av normal venesirkulasjon. Sammenliknet med tradisjonell antikoagulasjonsbehandling synes kateterbasert trombolytisk behandling å gi en lavere frekvens av posttrombotisk syndrom.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Bernt Ly
bernterik.ly@akersykehus.no
Anne Mette Njaastad
Hematologisk avdeling

Gunnar Sandbæk
Randi Solstrand
Radiologisk avdeling

Antonio Rosales
Oslo karkirurgiske senter

Carl-Erik Slagsvold
Sirkulasjonsfysiologisk avdeling
Aker universitetssykehus
0514 Oslo

Rutinebehandlingen av dyp venetrombose er lavmolekylært heparin subkutant etterfulgt av behandling med vitamin K-antagonist. Behandlingen forebygger residiv av venøs tromboemboli, men forhindrer ikke utvikling av posttrombotisk syndrom.

Systemisk trombolytisk behandling gir signifikant trombolyse hos knapt 50 % av behandlede pasienter (1). Selv om flere undersøkelser (2, 3) viser redusert forekomst av posttrombotisk syndrom etter trombolytisk behandling, brukes den lite pga. uforutsigbar effekt og risiko for blødning (4).

Insidensen av posttrombotisk syndrom etter første gangs dyp venetrombose er 20–40 %, avhengig av utbredelsesgrad og lokalisasjon (5, 6). For bekkenvenetrombose angis høyere insidens, 30–80 % (2, 5, 7–10).

Kateterbasert trombolytisk behandling med mulighet for dilatasjon/stenting av stenoser har gitt vellykket resultat hos vel 80 % av behandlede pasienter (11–14). I denne studien har vi undersøkt effekten av kateterbasert trombolytisk behandling på iliofemoral venetrombose, og senere utvikling av posttrombotisk syndrom. Vi har brukt venefysiologiske metoder for å studere funksjonen av dype vener.

Materiale og metode

Inklusjon av pasienter. Inklusjonskriterier: venografisk påvist førstegangs iliofemoral venetrombose med eller uten trombose i v. cava inferior, v. poplitea og/eller dype leggvener, symptomvarighet < 28 dager, betydelige tromboserelaterte symptomer og alder < 60 år. Pasientene ble informert og gav skriftlig samtykke. Eksklusjonskriterier: kontraindikasjoner mot trombolytisk behandling (15).

Radiologisk prosedyre ble foretatt som tidligere beskrevet (15). Ved hemodynamisk signifikant stenose (trykkgradient > 3 mm Hg,

utviklet kollateralnett) ble implantasjon av stent vurdert på individuelt grunnlag.

Medikamentell behandling. Alteplase ble gitt som bolusinjeksjon 5 mg, etterfulgt av infusjon av 0,01 mg/kg kroppsvekt/time inn-til tilfredsstillende trombolyse, maksimalt i 96 timer. Infusjon av standard heparin ble gitt samtidig og dosert for å oppnå en cephotesttid på 50–80 sekunder. Vitamin K-antagonist ble gitt i minst et år.

Evaluerings av trombolytisk respons. Graden av trombolytisk effekt ble målt venografisk med et skåresystem (13). Følgende verner ble gitt skårepoeng for grad av trombose (0 = åpen vene, 1 = delvis okkludert vene, 2 = totalokkludert vene): v. cava inferior, v. ilica communis, v. ilica externa, v. femoralis communis, v. femoralis superficialis og v. poplitea. Lysegrad (%) er skårepoeng før trombolyse minus skårepoeng etter trombolyse uttrykt som prosent av skårepoeng før behandlingen.

Oppfølging. Pasientene ble undersøkt hver 6. måned for utvikling av venøs insuffisiens. Kronisk venøs insuffisiens ble gradert i henhold til internasjonal standard (16).

Sirkulasjonsfysiologisk undersøkelse ble foretatt hver 6. måned. Persistierende venøs tømmingsobstruksjon etter dyp venøs trombose ble identifisert ved luftpletysmografi (Macrolab., STR Teknikk, Ålesund). Venøs insuffisiens ble evaluert med fargedupleks-skanning (Vingmed System V, GE Vingmed, Horten). Med pasienten stående ble aktuelle venesegment visualisert og en pneumatisk mansjett deflatert på leggen. En venøs refluksetid > 0,5 sekunder målt med spektral doppler ble oppfattet som patologisk. Persistierende trombosering og veggforandringer ble identifisert som hyperekkkoiske intraluminal forandringer eller manglende inkompressibilitet i B-modusbildet.

Venografisk kontroll ble foretatt etter 1–2 år.

Hovedbudskap

- Sammenliknet med antikoagulasjonsbehandling, synes kateterbasert trombolytisk behandling av iliofemoral venetrombose å gi lavere frekvens av posttrombotisk syndrom
- Risikoen for posttrombotisk syndrom er liten hos pasienter som oppnår god trombolytisk effekt initialt

Tabell 1 Resultater av venefysiologisk undersøkelse ved oppfølging. Gjennomsnittlig observasjonstid 24 måneder (N = 28)

	Antall pasienter
Normal funksjon av dype vener	18
Venøs refluks	7
Tømmingshinder	1
Tømmingshinder og refluks	2

Resultater

Pasientmaterialet. Pasientmaterialet omfatter 18 kvinner og ti menn. Gjennomsnittsalderen var 33 år (18–54 år). De viktigste risikofaktorer for dyp venetrombose var trombofili (19 pasienter), østrogenbehandling (ni) og fødsel (seks). Av 19 pasienter med trombofili, hadde 14 heterozygot faktor V Leiden-mutasjon, to antitrombinmangel, to protein S-mangel, mens en var dobbelt heterozygot for faktor V Leiden og protrombin G20210.

Lokalisasjon av trombose. Trombosen var lokalisert på venstre side hos 22, høyre side hos fem og bilateralt hos en pasient. Hos 25 pasienter var bekkenveneselementet trombosert, hos tre var trombosen lokalisert distalt for lyskebåndet.

Prosedyre og prosedyre relaterte funn. Hos 16 pasienter ble tromben kateterisert fra v. poplitea, hos 12 fra overflatare vene ved ankelen. Gjennomsnittlig varighet av alteplaseinfusjonen var 3,3 dager.

Stenose av venstre v. ilica communis forelå hos 12 pasienter. Hos fire ble stenosen vellykket dilatert med ballong, hos fire andre ble stentimplantasjon utført med godt resultat etter mislykket ballongdilatasjon.

Grad av trombolysedømt venografisk. Den gjennomsnittlige lysegrad for hele materialet var 79,2%. Komplette trombolysedømt (100% lysegrad) ble oppnådd hos åtte pasienter (28,6%), 75–99% hos ti (35,7%), 50–74% hos ni (32,1%) og < 50% lysegrad hos en pasient. Hos tre pasienter, hvorav to med agenesi av v. cava inferior, var resultatet mislykket pga. retrombosering innen sju dager. Graden av trombolysedømt var størst for bekkenveneselementet (86,1%), mindre for lårvenen (78,8%) og minst for v. poplitea (51,7%).

Komplikasjoner. Seks pasienter fikk lokal blødning på innstikkstedet, hvorav tre med et hemoglobinfall > 2g/100 ml. Ingen fikk blodtransfusjon. Én pasient fikk lungeemboli etter avsluttet trombolysedømt behandling.

Venografisk kontroll. Etter gjennomsnittlig 20 måneder hadde alle pasienter med komplett trombolysedømt fortsatt åpne vener. Hos pasienter med resttrombose ble denne gjennomsnittlig redusert med ca. 50%.

Antikoagulasjonsbehandling. I løpet av observasjonstiden (28,5 måneder) ble vitamin K-antagonist seponert hos 18 pasienter (gjennomsnittlig behandlingstid 17,4 m

der). Symptombegivende leggvenetrombose oppstod hos en pasient tre måneder etter seponering av warfarin.

Venefysiologisk oppfølging. 64% av pasientene hadde normal venefysiologi (tab 1), 32% hadde venøs refluks i iliofemoralsegmentet og 11% venøst tømingshinder. Venefunksjonen i forhold til oppnådd trombolysedømt fremgår av tabell 2, som viser klar sammenheng mellom dårlig trombolysedømt effekt og utvikling av patologisk venefysiologi.

Klinisk oppfølging. Etter gjennomsnittlig 28,5 måneder (10–51 måneder) var 17 pasienter (60,7%) symptomfrie (tab 3), sju (25%) hadde lett grad av kronisk venøs insuffisiens og fire (14%) moderat grad, hvorav tre hadde agenesi av v. cava inferior og to tidlig tromboseresidiv. Utvikling av kronisk venøs insuffisiens var relatert til grad av trombolysedømt initialt.

Diskusjon

Pasientmaterialet skiller seg fra sammenliknbare materialer (11, 17) ved en høyere forekomst av trombofili (67%), bekkenvenestenoiser (knappt 50%) og andre vena-anomalier. Dette har trolig sammenheng med at våre pasienter er yngre.

Stenose av v. ilica communis forelå hos 12 pasienter og hos alle på venstre side, svarende til kryssningen av høyre a. iliaca communis. Stenoseutvikling her antas å skyldes lokal intimahyperplasi forårsaket av kryssningen (18).

I et multisenterregister fra USA med i alt 473 pasienter, oppnådde 31% fullstendig trombolysedømt og 52% partiell (50–99%) trombolysedømt (13). Tilsvarende tall i vårt materiale er henholdsvis 29% og 68%.

Bjarnason og medarbeidere (11) behandlet 77 pasienter med iliofemorale venetrombose og hadde en teknisk suksessrate på 89% hos pasienter uten malign sykdom. Teknisk suksessrate ble definert som fullstendig trombolysedømt eller partiell trombolysedømt med gjenoppretting av normal venesirkula-

sjon etter ballongdilatasjon eller implantasjon av stent.

I likhet med andre forfattere (11, 13, 17) har vi konsekvent foretrukket perifer tilgang av hensyn til risiko for aksidentell skade av veneklaffer og infeksjon. Vi har vært tilbakeholdne med stentimplantasjon fordi våre pasienter er unge og langtidsobservasjon av venøse stenter mangler. Ved litteraturgjennomgang fant Grossmann & McPherson (12) at angioplastikk ble foretatt hos 34% og stentimplantasjon hos 31% av 263 pasienter behandlet med kateterbasert trombolysedømt. Vi har valgt ikke å implantere stent med mindre det foreligger stenose med signifikant hemodynamisk betydning. At vi hittil ikke har sett retrombosering hos noen, synes vi gir støtte til en fortsatt avventende holdning. Hos tre pasienter med agenesi av v. cava inferior var behandlingen mislykket. Erfaringen taler for at man bør avstå fra kateterbasert trombolysedømt behandling hos slike pasienter.

Lokal blødning fra innstikkstedet for kateteret hos seks av 28 pasienter (21%) må anses som en akseptabel risiko og tilsvarer blødningsfrekvensen i andre studier; i registermaterialet fra USA inntraff mindre blødning hos 16% og transfusjonskrevende blødning hos 11% (13).

Spørsmålet om vener forblir åpne etter vellykket trombolysedømt forutsetter langtidsobservasjon. Bjarnason og medarbeidere (11) fant at 78% av behandlede pasienter uten malign sykdom fortsatt hadde åpne vener etter to år. I registerstudien fra USA (13) hadde 60% av evaluerbare pasienter åpne vener etter ett år.

Vi fant en betydelig høyere andel pasienter med åpne vener etter to år. Alle pasienter med fullstendig trombolysedømt initialt hadde fortsatt åpne vener, pasienter med partiell trombolysedømt hadde ytterligere reduksjon av tromben som uttrykk for spontan rekanalisering. En sannsynlig forklaring på færre tromboseresidiv i vårt materiale er en mer langvarig antikoagulasjonsbehandling (19). Hensikten med trombolysedømt behandling er å

Tabell 2 Venefunksjon ved oppfølging, relasjon til lysegrad etter kateterbasert trombolysedømt behandling

Lysegrad (%)	Antall	Normale funn	Refluks	Tømmingshinder
75–100	18 ¹	15	3	1
< 75	10 ²	3	6	2

¹ En pasient med tidlig retrombosering

² To pasienter med tidlig retrombosering

Tabell 3 Forekomst av kronisk venøs insuffisiens bedømt klinisk, relasjon til venefysiologiske funn. Gjennomsnittlig observasjonstid 28,5 måneder

Kronisk venøs insuffisiens	Antall	Refluks	Tømmingshinder	Normale funn
Ingen	17	1	0	16
Lett	7	5	2	1
Moderat	4 ¹	3	1	1

¹ Tre pasienter med agenesi av v. cava inferior, hvorav to med tromboseresidiv innen sju dager

forhindre utvikling av posttrombotisk syndrom. Etter en gjennomsnittlig observasjonstid på 2 1/2 år var vel 60 % av våre pasienter symptomfrie, 25 % hadde lett grad og 14 % moderat grad av kronisk venøs insuffisiens. I samsvar med andre studier (8, 10, 20), fant vi en klar sammenheng mellom dyp venøs refluks og/eller venøst tømmingshinder og utvikling av posttrombotisk syndrom.

Åkesson og medarbeidere (7) undersøkte 20 pasienter fem år etter gjennomgått iliofemoral venetrombose: 30 % hadde alvorlig grad av kronisk venøs insuffisiens, 50 % okkludert bekkenvene, 50 % dyp venøs refluks og 40 % venøst tømmingshinder. I vårt materiale hadde ingen alvorlig grad av kronisk venøs insuffisiens, 33 % hadde dyp venøs refluks og 10 % venøst tømmingshinder.

I andre studier (2, 9, 10, 20) angis insidensen av moderat og alvorlig grad av kronisk venøs insuffisiens å være 33–87 %. Årsaken til en vesentlig lavere insidens i vårt materiale antas å være at fullstendig eller signifikant trombolyse ble oppnådd hos de aller fleste, at få fikk residiv (6) og at pasienter med dyp venøs insuffisiens konsekvent har brukt kompresjonsstrømpe (21).

En mulig svakhet ved studien er relativt kort observasjonstid. Mens enkelte hevder at det kan ta flere år å utvikle posttrombotisk syndrom, viser to store studier at vel 60 % av alle pasienter som utvikler posttrombotisk syndrom vil ha manifestasjoner på dette etter to år (6, 21).

Litteratur

- Comerota A, Aldrige S. Thrombolytic therapy for acute deep vein thrombosis. *Semin Vasc Surg* 1992; 5: 76–81.
- Arnesen H, Høiseith A, Ly B. Streptokinase or heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Follow-up results of a prospective study. *Acta Med Scand* 1982; 21: 65–8.
- Johnsson H. Treatment of thrombosis in the iliofemoral and subclavian veins and venous thrombosis in other regions. I: Wærsted A, Westbye O, Beerman B, Strandberg K, red. Workshop; treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism. Oslo: Statens legemiddelkontroll, 1995: 123–40.
- Goldhaber SZ, Burnin JE, Lipnick RJ, Hennekens CH. Pooled analyses of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep venous thrombosis. *Am J Med* 1984; 76: 393–7.
- Eichlisberger R, Frauchiger B, Widmer MT, Widmer LK, Jager K. Late sequelae of deep venous thrombosis: a 13-year follow-up of 223 patients. *Vasa* 1994; 23: 234–43.
- Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1–7.
- Åkesson H, Brudin L, Dahlstrøm JA, Ekløf B, Ohlin P, Plate G. Venous function assessed during a 5 year period after acute iliofemoral venous thrombosis treated with anticoagulation. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4: 43–8.
- Johnsson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE jr. Relationship between changes in the deep venous system and the development of postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up. *J Vasc Surg* 1995; 21: 307–13.
- Sarinen J, Sisto T, Laurikka J, Salenius J-P, Tarkka M. Late sequelae of acute deep venous thrombosis: Evaluation five to ten years later. *Phlebology* 1995; 10: 106–9.
- Janssen MC, Haenen JH, van Asten WN, Wollersheim H, Heijstraten FM, de Rooij et al. Clinical and haemodynamic sequelae of deep venous thrombosis: retrospective evaluation after 7–13 years. *Clin Sci* 1997; 93: 7–12.
- Bjarnason H, Kruse JR, Asinger DA, Nazarian GK, Dietz CA jr., Caldwell MD et al. Iliofemoral deep venous thrombosis: safety and efficacy outcome during 5 years of catheter-directed thrombolytic therapy. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8: 405–18.
- Grossman C, McPherson S. Safety and efficacy of catheter-directed thrombolysis for iliofemoral venous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 667–72.
- Mewissen MV, Seabrook GR, Meissner MH, Cynamon J, Labropoulos N, Houghton SH. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999; 211: 39–49.
- Comerota AJ. Thrombolytic therapy for iliofemoral deep venous thrombosis: an opportunity missed? I: The American Society of Hematology. *Hematology*. Washington, DC: The American Society of Hematology, 2000: 271–5.
- Sandbæk G, Ly B, Johansen AM, Rosales A. Kate-terbasert trombolytisk behandling – aktuelt alternativ ved proksimal dyp venetrombose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 4182–7.
- Porter JM, Moneta GL. An international consensus committee on chronic venous disease. Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg* 1995; 21: 635–45.
- Sillesen H, Just SRL, Jørgensen M, Bing MH, Bækgaard N, Jensen LP. Lokal trombolyse ved proksimal dyp venetrombose i underkstremiteten. *Ugeskr Læger* 2002; 164: 623–6.
- Patel NA, Stookey KR, Ketcham DB, Cragg AH. Endovascular management of acute extensive iliofemoral deep venous thrombosis caused by May-Thurner syndrome. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 1297–302.
- Schulman S, Rhedin A-S, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P et al. A comparison of six weeks with six months or oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661–5.
- Franzeck UK, Schalach I, Bollinger A. On the relationship between changes in the deep veins evaluated by duplex sonography and the post-thrombotic syndrome 12 years after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1109–12.
- Brandjes DPM, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759–62.