

Endovaskulær behandling af kronisk vena iliaca-okklusion hos patienter med venøs claudicatio

Reservelæge Rikke Broholm, overlæge Niels Bækgaard, overlæge Sven R. Lundgren Just & overlæge Maja Jørgensen

Gentofte Hospital, Karkirurgisk Afdeling B, Billeddiagnostisk Afdeling/Vaskulære Afsnit og Klinisk Biokemisk Afdeling

Resume

Introduktion: Denne undersøgelse er foretaget for at vurdere effekten af endovaskulær behandling hos patienter med kronisk v. iliaca-okklusion og venøs claudicatio.

Materiale og metoder: I perioden fra januar 2001 til november 2004 blev ti patienter med venstresidig v. iliaca-okklusion og venøs claudicatio henvist til endovaskulær behandling. Patienterne havde en medianalder på 35 år (spændvidde: 21-42 år) og var alle kvinder. Otte af patienterne havde tidligere haft en proksimal venstresidig dyb venetrombose, og to patienter havde May-Thurners syndrom. Alle patienter blev undersøgt med ultralyd til bestemmelse af okklusionens udstrækning og fik foretaget refluxundersøgelse. Det blev fordret, at samtlige patienter havde åbent dybt venesystem uden reflux distalt for okklusionen. Patienterne fik i lokalanæstesi anlagt stent i okklusionen i v. iliaca og blev efterfølgende sat i antikoagulationsbehandling.

Resultater: Der skete en teknisk *failure*, hvor okklusionen i v. iliaca ikke kunne gennembrydes. Hos en patient tromboseerede stenten efter to døgn, men den blev rekanaliseret vha. lokal trombolyse. På opfølgningstidspunktet, med en median opfølgningstid på 32,5 måneder (spændvidde: 6-53 måneder), var otte stent åbne med normal gangdistance hos fem patienter og forbedret gangfunktion hos tre. En stent var lukket efter en opfølgningstid på 53 måneder.

Konklusion: Stentanlægning ved kronisk v. iliaca-okklusion ser ud til at være en effektiv og sikker behandling på kort sigt hos patienter med venøs claudicatio. Langtidsresultaterne af stent i det venøse system kendes imidlertid ikke, og længere tids opfølgning er derfor nødvendig.

Hos patienter med dyb venetrombose (DVT) i underekstremiteterne kan der allerede efter et par år udvikles posttrombotisk syndrom pga. ødelagte veneklapper og/eller venøs obstruktion [1]. Kronisk venøs obstruktion er en meget hyppig patoanatomisk senfølge ved proksimal DVT, dvs. femoroiliakal trombose. Det er beskrevet, at en obstruktiv komponent er dominerende hos en tredjedel af de patienter, hos hvem der udvikles posttrombotisk syndrom [2]. Okklusion af vena iliaca kan ses uden forudgående DVT, nemlig som det

såkaldte iliacakompressionssyndrom, også kaldet May-Thurners syndrom. Herved forstås okklusion eller tæt stenose af den venstre v. iliaca på det sted, hvor den ligger i klemme mellem den højre a. iliaca communis og forsiden af lændehvirvel fem. Det er også dette syndrom, som netop er årsagen til venstresidig proksimal DVT og den manglende rekanalisering.

Et klassisk sensymptom ved kronisk venøs okklusion er venøs claudicatio. Herved forstås gangrelaterede smerter, der ligesom ved den arterielle claudicatio aftager efter nogen tids hvile, men i modsætning hertil er smerterne oftere længere tid om at forsvinde. Årsagen til den venøse claudicatio er formentlig et hæmmet venøst afløb og deraf følgende øget venøst tryk med deraf følgende smerter i ekstremiteten [3].

Incidensen af DVT er ca. 150 pr. 100.000, heraf er ca. 40% proksimale. Af dem får 10-15% venøs claudicatio med invaliderende symptomer, hvilket svarer til 15-20 patienter i Danmark årligt [4]. Gennem de senere år er man begyndt at anvende endovaskulære teknikker til behandling af kroniske obstruktioner i det dybe venesystem på iliacaniveau. Denne behandling, hvor obstruktionen gennembrydes af en *guide-wire* med efterfølgende perkutan transluminal angioplastik (PTA) og stentanlægning, tyder på at være en effektiv og sikker behandling. *Neglen & Raju* har beskrevet en primær åben stent-rate på 82% og 71% ved henholdsvis et- og toårs opfølgning [2, 5].

Denne undersøgelse er foretaget for at vurdere effekten af PTA- og stentbehandling ved kronisk v. iliaca-okklusion hos patienter, der havde venøs claudicatio og var henvist til Karkirurgisk Afdeling B, Gentofte Hospital.

Materiale og metoder

I perioden fra januar 2001 til november 2004 blev ti patienter med venstresidig v. iliaca-okklusion og venøs claudicatio med en gangdistance på 100-150 meter henvist til stentbehandling. Samtlige patienter var kvinder og havde en medianalder på 35 år (spændvidde 21-42 år). Otte af de ti patienter havde kronisk venøs okklusion efter tidligere proksimal DVT på venstre side. To patienter blev betragtet som havende primær iliacaoakklusion, May-Thurners syndrom. Den ene patient havde haft tendens til hævet ben siden barndommen, mens den anden havde fået symptomer efter to fødsler. To af de patienter, der tidligere havde haft DVT, havde fået foretaget venøs trombektomi, den ene under sin graviditet i 28. gestationsuge.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Beskrivelse af materialet: ti patienter med venøs claudicatio og kronisk venøs okklusion.

Patient	Alder, ÅR	Køn	Øvrige dispositioner	Tidligere dyb vena-trombose	Koagulopati	Stentanlæggelse	Supplerende varicekirurgi
1	33	K	Tidligere graviditet	Ja	Faktor V _{Leiden} (heterozygot)	V. iliaca communis og v. iliaca externa	–
2	36	K	Tidligere graviditet	Ja	Faktor V _{Leiden} (heterozygot)	V. iliaca communis	–
3	31	K	–	Ja	–	V. iliaca communis og v. iliaca externe	–
4	38	K	–	–	–	V. iliaca communis	Ja
5	42	K	Tidligere graviditet	Ja	Forhøjet antikardiolipin	V. iliaca communis	Ja
6	21	K	Overvægtig	Ja	–	V. iliaca communis	–
7	29	K	Tidligere graviditet	Ja	Forhøjet antikardiolipin	V. iliaca communis og v. iliaca externe	Ja
8	35	K	Tidligere graviditet	Ja	Protein S-mangel, protrombinmutation	V. iliaca communis og v. iliaca externe	Ja
9	42	K	–	–	Forhøjet antikardiolipin	V. iliaca communis	–
10	40	K	–	Ja	–	<i>Intention to treat</i>	–

Seks af de ti patienter havde isoleret v. iliaca communis-okklusion, hos en patient nåede okklusionen ned i v. iliaca externa, og hos tre patienter strakte okklusionen sig ned proksimalt i v. femoralis communis. Alle patienter blev vurderet med farve-Doppler-ultralydskanning (UL). Det blev fordret, at alle patienter havde normalt dybt venesystem, dvs. åbent og uden reflux fra lysken og distalt, inden de blev behandlet. Reflux blev defineret som retrogradt tilbageløb over et halvt sekunds varighed, bedømt ved UL under udførelse af stående kompressionstest.

Samtlige patienter blev præoperativt udredt med trombofiliscreening med henblik på vurdering af trombosedisponerende faktorer. Screeningen viste, at seks af de ti patienter havde koagulationsforstyrrelse: faktor V_{Leiden}-mutation i heterozygot form hos to patienter, protein S-mangel og protrombinmutation hos en patient, og forhøjede antikardiolipinantistoffer hos tre patienter. Yderligere disponerende for patienternes tidligere DVT var graviditet hos fem patienter og overvægt hos en patient (**Tabel 1**). Patienten med protein S-mangel og protrombinmutation fik under sin graviditet DVT på trods af antikoagulans (AK)-behandling.

Patienterne havde gennemsnitlig haft deres symptomer i tre og et halvt år før behandling (spændvidde: en måned til 20 år).

Hos syv af de ti patienter blev der foretaget venøs pletysmografi, som dog kun hos tre af patienterne var patologisk. Denne undersøgelse foregik ved, at patienten liggende med eleverede crura på støttebøjler fik anbragt en blodtryksmanchet omkring femur og en *strain-gauge* på crura til registrering af volumen. Herefter blev manchetten pustet op over venetrykket, og volumenøgningen blev registreret. Ved ligevægt blev manchetten deflateret, og hastigheden for volumenfaldet blev registreret som udtryk for den venøse

tømningshastighed. Undersøgelsen blev gentaget efter løb på gangbånd til smertefremkomst [6]. Ligeledes blev fire patienter undersøgt med venøs trykmåling, af dem var kun to patologiske. Denne undersøgelse er beskrevet i en tidligere artikel fra afdelingen [7]. To patienter fik desuden foretaget præoperativ flebografi til bestemmelse af okklusionens lokalisation.

Den endovaskulære behandling bestod i, at man i lokalanæstesi ved ultralydvejledt ipsilateral perkutan adgang gennem v. femoralis communis foretog flebografi. Ved hjælp af denne kontrastundersøgelse kunne en *guidewire* manipuleres igennem okklusionen, som blev prædilateret med en ballon. Herefter kunne der anlægges selvekspanderende stent (Wall-stent, Boston Scientific, eller Smart-stent, Cordis) i den pågældende okklusion (**Figur 1**). Alle patienter fik under proceduren injiceret 5.000 IE heparin intravenøst. Patienterne blev mobiliseret fire timer efter stentanlæggelsen. AK-behandling med tinzaparin 100 IE pr. kg to gange dagligt og vitamin K-antagonist-behandling (warfarin) blev påbegyndt postoperativt. Tinzaparin blev administreret, indtil *international normalized ratio* (INR) lå i terapeutisk niveau (INR 2-3), og AK-behandlingen blev fortsat i minimum seks måneder. Patienter med svær trombofili fik vedvarende warfarinbehandling. Det øvrige postoperative regimen bestod i anvendelse af graderede korte kompressionsstrømper kl. II.

Postoperativ kontrol af patienterne skete efter seks uger, seks måneder, 12 måneder og efterfølgende hvert år. Ved hver kontrol blev patienterne vurderet klinisk, og der blev foretaget UL-undersøgelse af den behandlede ekstremitet (**Figur 2**). Her blev det vurderet, om venesegmentet med den anlagte stent var åbent, og patienternes veneklapfunktion blev undersøgt for at konstatere, om der var reflux i den pågældende ekstremitet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Resultater**Tidlige resultater (<30 dage)**

Der skete en teknisk *failure*, hvor okklusionen i v. iliaca på trods af flere forsøg ikke kunne gennembrydes. Hos ni patienter kunne okklusionen gennembrydes med *guidewire*.

Hos en af de ni patienter (patient nr. 8), hvor stentanlæggelsen initialt var en succes, indtrådte der to døgn senere trombose af stenten i v. iliaca communis og v. iliaca externa. Patienten blev sat i trombolysebehandling via et kateter placeret i v. poplitea, og stenten blev rekanaliseret i løbet af et døgn, hvorefter der blev anlagt yderligere en stent. Denne patient havde massiv trombosedisposition i form af protein S-mangel og protrombinmutation.

Der opstod ingen alvorlige procedurereleterede komplikationer.

Alle ni patienter blev udskrevet med åbne stent.

Sene resultater

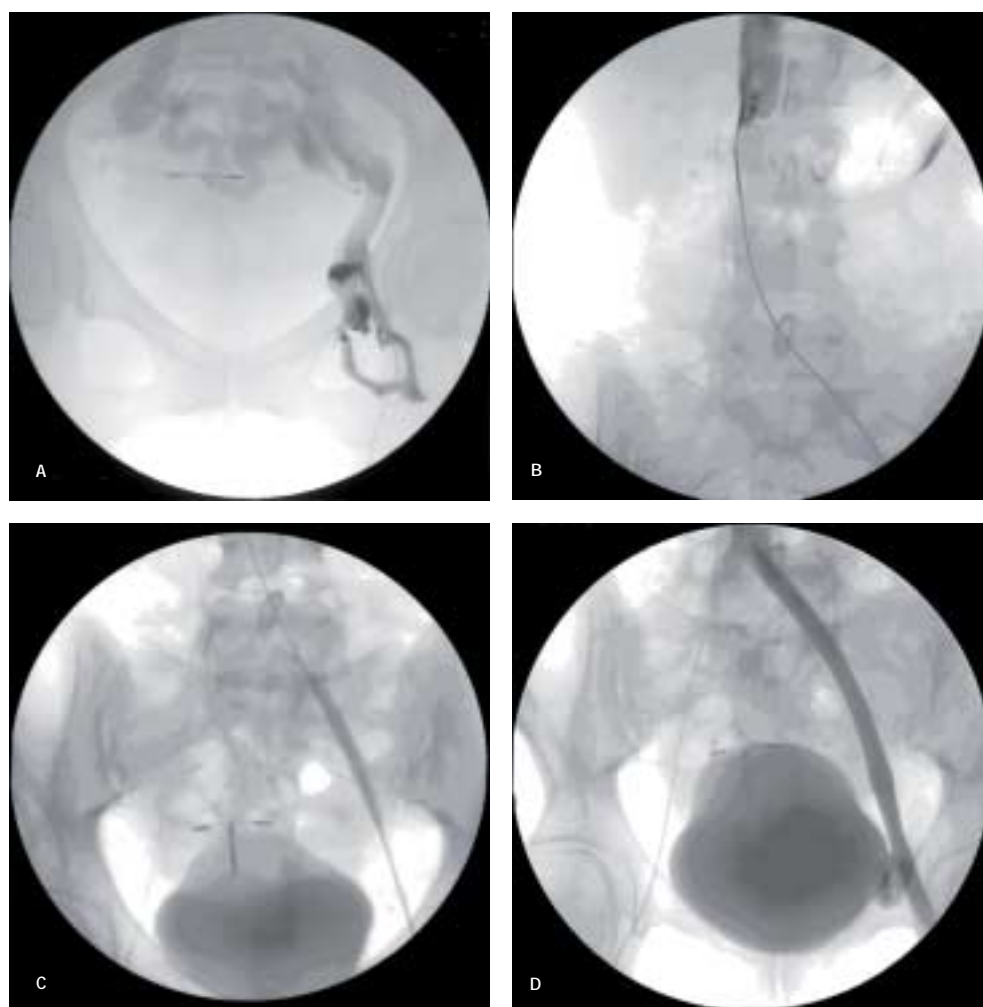
Ved kontrolbesøgene, med en median opfølgningstid på 32,5 måneder (spændvidde 6-53 måneder), var kun en stent lukket

efter en opfølgningstid på 53 måneder. Det drejer sig om patienten med retrombose, trombolyse og yderligere stentanlæggelse.

Ovenstående patient havde ved de første kontrolbesøg haft spændingsfornemmelse i crus, og en flebografi havde vist insufficente perforanter på crus, som patienten efterfølgende fik opereret. Ved kontrolbesøgene fik yderligere tre patienter konstateret reflux i det overfladiske venesystem, og de fik efter stentanlæggelsen foretaget overfladisk varicekirurgi; en patient i form af resektion af v. safena parva og to patienter i form af safena magna-kirurgi med stella venosa-resektion suppleret med safena magna-stripping. To af de variceopererede patienter kunne ved sidste kontrolbesøg berette om periodevis hævelse af anklen, men det var intet problem i deres dagligdag.

En patient (patient nr. 2) fik en måned efter stentanlæggelsen konstateret en stenose distalt for den anlagte stent, men den krævede ikke korrektion.

Af de otte patienter med åbne stent havde de fem ingen gener ved gang, mens tre patienter havde en gangdistance på



Figur 1. Flebografiske billeder før og efter stentbehandling. **A.** Okklusion af venstre v. iliaca communis, hvor der ses dannelse af kollateraler. **B.** Gennembrydning af okklusionen med *guidewire*. **C.** Prædilataation med ballon. **D.** Åben v. iliaca communis med stent, hvor der nu ingen kollateraler ses.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

500-1.000 meter. Disse tre patienter vil med henblik på restentning blive tilbudt flebografi til visualisering af en eventuel stenose, som ikke er set med UL.

Patienten med lukket stent kunne gå fem kilometer uden problemer. Der blev ikke konstateret reflux i det dybe vensystem hos nogle af patienterne.

Diskussion

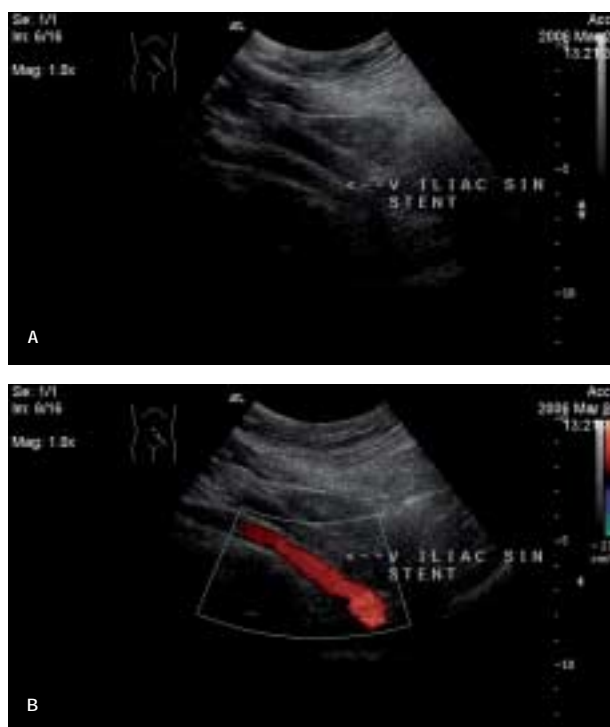
På opfølgningstidspunktet, som var knap tre år i gennemsnit, var otte af de ni anlagte stent åbne (89%). I undersøgelsen af *Neglen et al* fra 2000, hvor der blev behandlet i alt 102 ekstremiteter (94 patienter), fandt man en primær og en sekundær åben stent-rate på henholdsvis 82% og 92% efter et år, hvilket stemmer godt overens med vores resultater [2]. I en anden undersøgelse fra 2002 med behandling af 304 ekstremiteter (292 patienter) blev der påvist en primær og en sekundær åben stent-rate på henholdsvis 71% og 90% efter to år [5].

I vores materiale blev der ikke observeret komplikationer i forbindelse med den endovaskulære behandling. I undersøgelsen af *Neglen et al* blev komplikationsraten opgjort til at være 10%. Der var her tale om komplikationer i form af bl.a. retroperitoneal blødning og arteriepunktur, som nødvendiggjorde en åben operation med indsættelse af graft. Disse komplikationer skete i begyndelsen af studiet, hvor man foretog punkturen af v. femoralis communis blindt. Herefter begyndte man at anvende UL, hvilket stort set fik elimineret disse problemer [2]. Stentanlæggelse må betragtes som en minimalt invasiv metode, der kan udføres under kun få dages indlæggelse. I den forbindelse skal det nævnes, at i det ene tilfælde, hvor det ikke lykkedes at gennembryde okklusionen i v. iliaca, var proceduren forbundet med megen smerte og ubehag for patienten. Dette er argumentet for, at nogle foretager stentanlæggelse i universel anæstesi [8].

Restenose i stent placeret i det femoro-iliakale segment er fundet at være afhængige af flere faktorer. I en undersøgelse af *Neglen & Raju* har man fundet frem til tre risikofaktorer for udvikling af restenose i stenten, nemlig forekomsten af tidligere trombose, positiv trombofilitest og behandling med lange stent, der når under ligamentet. Undersøgelsen viser ligeledes, at det kun er 23% af de behandlede ekstremiteter, der er helt uden restenose efter 42 måneder [9].

I overensstemmelse med ovenstående forekom tidlig trombose og sen okklusion af stent i vores materiale kun hos en og samme patient, som tidligere havde haft DVT. Denne patient havde derudover også massiv tromboedisposition i form af protein S-mangel og protrombinmutation. Patienten fik ikke venøs claudicatio, da stenten okkluderede, hvilket sandsynligvis skyldes en gradvis og ikke en akut tillukning og dermed dannelsen af kollateraler.

Undersøgelser har vist, at man bør placere stenten et par centimeter op i v. cava inferior, hvis forandringerne findes på overgangen mellem v. cava inferior og v. iliaca communis, idet man på denne måde lettere undgår udvikling af stenose



Figur 2. A. Ultralydbillede med åben stent i v. iliaca communis ved opfølgningsundersøgelse. B. Farve-Doppler-ultralydskanning, hvor den røde farve illustrerer, at stenten er åben. (Foto: Marius Rasmussen).

her [2, 10]. Undersøgelserne viser således, at hos de patienter, som ikke fik placeret stenten et godt stykke op i v. cava, var der mere end en tredjedel, der tromboiserede inden for 3-8 måneder. I vores materiale havde de patienter, som havde haft forandringer på overgangen til v. cava, fået anlagt stent, som strakte sig op i v. cava inferior. I flere undersøgelser har man ligeledes fundet frem til, at stent med stor diameter på 14-16 mm bør anvendes, da der er øget forekomst af okklusion i stent med lavere diameter på grund af den neointimale hyperplasi, som kan udvikles med tiden. Det har ligeledes vist sig bedre med stent, der dækker hele udstrækningen af det patologisk forandrede område, hvorved man undgår de såkaldte *skip lesions*, hvor der lettere udvikles stenose [8].

Vi har fundet, at test som venøs trykmåling og venøs pletysmografi ikke er pålidelige til påvisning af hæmodynamiske ændringer, hvorfor vi valgte at gå bort fra disse. Dette er også tilfældet i andet materiale [8]. Problemet er, at der er tale om meget lave tryk i venesystemet med svært reproducerbare målinger. Patienterne i dette materiale er således udelukkende behandlet på baggrund af UL-fund og -symptomer. Vores erfaringer er, at UL i erfarne hænder er et godt diagnostisk redskab til at erkende, om der er okklusion af iliacavenen, mens der ved opfølgningsundersøgelse hos patienter med restsymptomer eller recidiv bør suppleres med flebografi. I en undersøgelse fra 2000 konstateredes det derudover, at flebografi er en upålidelig diagnostisk metode, og der anbefales

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

derfor generel brug af intravaskulær UL til diagnostik. Især patienter med May-Thurners syndrom kan have ganske diskrete radiologiske forandringer, som let kan overses [10].

Andre har også behandlet patienter med v. iliaca-okklusion og nedenforliggende dyb reflux. Disse patienter har overvejende haft venøst ulcus cruris. Resultaterne er lovende med sårheling hos mange patienter. Der er ikke oplyst om recidiv [5].

Baseret på ovenstående gennemgang ser det ud til, at kronisk v. iliaca-okklusion kan behandles effektivt og sikkert med stentanlæggelse, og korttidsresultaterne er gode. Langtidsholdbarheden af stent i det venøse system kendes imidlertid ikke, og en længere opfølgingsperiode er derfor nødvendig. Imidlertid er resultaterne bedre end ved åben kirurgi. Den endovaskulære behandling bør i højere grad tilbydes til patienter med symptomatisk kronisk v. iliaca-okklusion. Denne undersøgelse har bevirket, at vi på afdelingen ikke længere foretager åbne indgreb for denne lidelse [7].

Korrespondance: *Rikke Broholm*, Karkirurgisk Afdeling B, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: rbroholm@dadlnet.dk

Antaget: 24. august 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Tak til overlæge *Marius Rasmussen*, Sygehuset i Thorshavn, i forbindelse med efterundersøgelse af en patient på Færøerne samt levering af ultralydskanningsbilleder.

Litteratur

1. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62.
2. Neglen P, Raju S. Balloon dilation and stenting of chronic iliac vein obstruction: technical aspects and early clinical outcome. *J Endovasc Ther* 2000;7:79-91.
3. Neglen P. Endovascular treatment of chronic iliofemoral venous obstruction – a review. *Phlebology* 2003;43:204-11.
4. Akesson H, Brudin L, Dahlstrom JA et al. Venous function assessed during a 5 year period after acute ilio-femoral venous thrombosis treated with anticoagulation. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:43-8.
5. Raju S, Owen S, Neglen P. The clinical impact of iliac venous stents in the management of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2002;35:8-15.
6. Mendes RR, Marston WA. Physiologic assessment of the venous system. I: Rutherford RB. *Vascular surgery*, 6th Edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2005:223-33.
7. Bækgaard N, Sillesen HH, Jensen LP et al. Karkirurgisk rekonstruktion ved venøs okklusion i underekstremiteterne. *Ugeskr Læger* 2002;164:3350-3.
8. Raju S, McAllister S, Neglen P. Recanalization of totally occluded iliac and adjacent venous segments. *J Vasc Surg* 2002;36:903-11.
9. Neglen P, Raju S. In-stent recurrent stenosis in stents placed in the lower extremity venous outflow tract. *J Vasc Surg* 2004;39:181-7.
10. Neglen P, Berry MA, Raju S. Endovascular surgery in the treatment of chronic primary and post-thrombotic iliac vein obstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:560-71.

Metadon til behandling af kroniske ikkemaligne smerter

Afdelingslæge Anette Bendixen, sygeplejerske Eva McGehee & overlæge Gitte Handberg

Odense Universitetshospital, Fyns Amts Smertecenter, Anæstesiologisk-Intensiv Afdeling V

Resume

Introduktion: Anvendelsen af metadon kan være vanskelig, og anvendelsen af metadon til kroniske ikkemaligne smerter er kun sparsomt belyst i litteraturen, hvorimod man i flere arbejder har påvist fordele ved metadon til behandling af cancersmerter. Formålet med denne undersøgelse var at vurdere fordele og ulemper ved metadon til behandling af kroniske smerter og at evaluere den i Fyns Amts Smertecenter anvendte metode i forbindelse med iværksættelse af behandlingen.

Materiale og metoder: Undersøgelsen var retrospektiv og inkluderede 83 ambulante patienter, der havde kroniske ikkemaligne smerter og blev behandlet med metadon enten som førstevalgs-

opioid eller ved rotation fra et andet opioid med en rotationsratio på 10:1 (morphin:metadon) initialt og herefter titreret til maksimal effekt med færrest bivirkninger.

Resultater: Blandt de patienter, der havde fået medicineringen omlagt, opnåede 59% god smertelindring på metadon med en døgndosis på 20,5 (spændvidde: 1,5-82,5) mg, seponeringsfrekvensen var 24% pga. bivirkninger og 17% pga. manglende effekt. Blandt opioidnaive patienter opnåede 12% god smertelindring på en døgndosis på 3,75 (spændvidde: 3,5-4) mg. Her forårsagede bivirkninger seponering i 76% af tilfældene og manglende effekt i 12% af tilfældene.

Konklusion: Opioidbehandlede kroniske smertepatienter, som er utilstrækkelig smertelindret på igangværende opioid, kan profitere af en omlægning til metadon, idet 59% i vores undersøgelse blev bedre smertelindret, samtidig med at omlægningen generelt var opioidbesparende. Den anvendte metode var sikker og acceptabel for patienterne, og analysen gav ikke anledning til grundlæggende procedureændringer.