

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V01210067

# Posttrombotisk syndrom og endovaskulær behandling

Jens-Ove Schmidt<sup>1</sup>, Marie Hvid Ipsen<sup>2</sup>, Nicolaj Eldrup<sup>3</sup> & Niels Bækgaard<sup>4</sup>

1) Karkirurgi, Kolding Sygehus, 2) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 3) Afdeling for Karkirurgi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) pensioneret karkirurgisk overlæge

Ugeskr Læger 2021;183:V01210067

### HOVEDBUDSKABER

- Posttrombotisk syndrom forekommer hyppigst efter iliacofemoral dyb venetrombose og ses hos ca. 50% af patienterne.
- Trods konservativ behandling, som er standard i Danmark, får en del patienter sår og gangbesvær med nedsat funktionsniveau.
- Disse patienter bør undersøges mhp. stentning af iliacavenen, som er en sikker og effektiv behandling.

Posttrombotisk syndrom (PTS) er en hyppigt forekommende komplikation efter dyb venetrombose (DVT) i underekstremiteterne. PTS angives at forekomme hos 20-50% [1], men rapporteres endda hos så mange som 71% af patienter fem år efter iliacofemoral DVT [2]. PTS er defineret ved tilstedeværelsen af varierende grader af kliniske manifestationer, som forekommer i årene efter en DVT (Tabel 1) [3]. Svær PTS med smerter og hudforandringer ses hos 10-15%. Venøse sår på ankelniveau ses hos 5-10% [1]. Da symptomerne fra den akutte DVT kan persistere i flere måneder, kan diagnosen først stilles 3-6 måneder efter DVT. PTS er forbundet med negativ påvirkning af patienternes livskvalitet (QOL) samt betydende samfundsøkonomiske omkostninger i form af udgifter til sygemelding, hospitalisering og ambulans behandling [4].

### PATOFYSIOLOGI

Et tromboseret venesegment kan efterfølgende enten rekanaliseres uden følgevirkninger eller forandres pga. to patofysiologiske elementer [5]: 1) reflux, som skyldes permanent skade af veneklapperne pga. inflammatoriske processer i venevæggen, som medfører fibrose og klapinsufficiens, og 2) obstruktion, som skyldes varierende grad af inkomplet opløsning af tromben og/eller inflammatoriske processer og fibrose i venevæggen, hvilket medfører mere eller mindre udbredte kroniske forsnævring eller tillukninger i venen og leder til kompromitteret venøst afløb.

**TABEL 1** Villalta-score til gradering af posttrombotisk syndrom (PTS).

<i>Symptomer vurderet af patienten</i>
Smerter
Kramper
Tunghedsfornemmelse
Kløe
Paræstesier
<i>Objektive kliniske fund vurderet af kliniker</i>
Prætibialt ødem
Indureret/fortykket hud
Hyperpigmentering
Øget venetegning
Rødme
Palpationsømhed i crusmuskulaturen
Venøse sår
<i>Pointgradering af symptomer og fund<sup>a</sup></i>
0: ikke til stede
1: mild
2: moderat
3: svær
<i>Den totale Villalta-score på 0-33 point<sup>b</sup></i>
0-4: ingen PTS
5-9: mild PTS
10-14: moderat PTS
≥ 15 eller tilstedeværelse af venøse sår: svær PTS

a) Sværhedsgraden af hvert symptom og fund graderes med 0-3, venøse sår graderes ikke.

b) Tilstedeværelsen af sår definerer automatisk svær PTS.

Begge forandringer bidrager til venøs hypertension i benet og resulterer i ændret mikrocirkulation og øget kapillær permeabilitet, som forårsager de kliniske manifestationer ved PTS. Bækkenvenerne har mindre tendens til spontan rekanalisering end de perifere vener. Kombinationen af obstruktion i bækkenvenerne og reflux i de dybe vener i benet resulterer i sværere grader af PTS, end hver faktor for sig gør [6]. Især patienter med obstruktion i bækkenvenerne kan få gangbesvær, hvilket kaldes venøs claudicatio. Til forskel fra ved arteriel claudicatio er årsagen ikke iskæmi, men et højt venøst tryk pga. det aktivitetsfremkaldte øgede blodtiløb til benet og det hæmmede afløb.

## DIAGNOSTIK

Der er ikke beskrevet laboratorieanalyser eller funktionelle test af afgørende betydning for diagnosen, og billeddiagnostik i form af duplexskanning er førstevalg. Diagnosen kan underbygges med CT eller MR-  
flebografi, især i tilfælde med usikkert resultat af en UL-undersøgelse. Der lægges vægt på den anatomiske  
lokalisering af både obstruktion og reflux samt sværhedsgraden af PTS. Der kan dog forekomme både mindre  
grad af klapinsufficiens og/eller venøs obstruktion, uden at patienten har symptomer. PTS er således en klinisk  
diagnose, der er baseret på sygehistorien og tilstedeværelsen af symptomer og fund som nævnt i Tabel 1 [3].

## VILLALTA-SCORE TIL GRADERING AF POSTTROMBOTISK SYNDROM

Der er beskrevet flere scoringssystemer, som kan anvendes til beskrivelse og gradering af PTS, og de har hver  
med deres styrker og svagheder. Villalta-scoren er den hyppigst anvendte score til klinisk vurdering af PTS og  
kan med fordel anvendes med intervaller i et followupforløb [3, 7]. Den er baseret på fem subjektive  
patientvurderede symptomer og seks objektive kliniske fund samt eventuel tilstedeværelse af venøse sår i den  
afficerede ekstremitet. Hvert symptom og fund kan score 0-3 point, dvs. at der maksimalt kan opnås 33 point.  
Score  $\geq 5$  angiver tilstedeværelse af PTS, for gradering se Tabel 1.

Der er imidlertid flere problemer med Villalta-scoren [7], f.eks. tages der ikke hensyn til venøs claudicatio i  
scoren, selv om dette forekommer hos ca. 40% af patienterne efter iliacofemoral DVT og kan nedsætte QOL  
betydeligt [8].

## RISIKOFAKTORER FOR UDVIKLING AF POSTTROMBOTISK SYNDROM

Risikoen for udvikling af PTS og sværhedsgraden heraf menes at stige med tilstedeværelse af [9, 10]: 1) tidligere  
ipsilateral DVT: 6,3 gange øget risiko, 2) iliacofemoral DVT: op til seks gange øget risiko i forhold til rent perifer  
DVT, 3) dårligt reguleret antikoagulationsbehandling (AK) efter DVT: 2-3 gange øget risiko hos patienter, hvor AK  
er i subterapeutisk niveau i mere end halvdelen af tiden i de første tre måneder efter DVT, 4) høj alder: op til 3,9  
gange øget risiko, dog uden klar definition af aldersintervaller, 5) svær overvægt: 1,5-2 gange øget risiko i forhold  
til normalvægtige og 6) residualtrombe efter seks uger påvist med duplexskanning: to gange øget risiko i forhold  
til ingen residualtrombe.

## BEHANDLING

### Forebyggelse

Målet for forebyggelse og behandling af PTS er reduktion af morbiditet og forbedring af patientens livskvalitet.  
Den vigtigste indsats mod udvikling af PTS er forebyggelse af DVT [1]. Hvis der opstår akut iliacofemoral DVT,  
tyder flere studier på, at hurtig og effektiv behandling med kateterdirigeret venetrombolyse er med til at  
forebygge udviklingen og sværhedsgraden af PTS. CaVenT-studiet viste en absolut risikoreduktion for PTS efter  
fem år på 28% og number needed to treat på fire [2]. I to publikationer, der udgår fra de to centre, hvor man  
tilbyder venetrombolyse i Danmark, beskrives, at ud af hhv. 109 og 50 behandlede patienter udviklede kun hhv.  
16,5% og 17% PTS efter hhv. 71 og 12 måneders medianfollowup [11, 12]. Også i ATTRACT-studiet beskrives  
signifikant reduceret risiko for udvikling af moderat til svær PTS efter farmako-mekanisk venetrombolyse for  
iliacofemoral DVT efter to år [13]. Trombolyse har derimod ingen dokumenteret effekt på risikoen for PTS hos  
patienter med DVT perifert for lyskevenen [14].

Knælange kompressionsstrømper klasse II-III (23-46 mmHg) og AK regnes som standardbehandling efter DVT.

Rekommandationer opdateres jævnligt, og der henvises hertil [15]. Behandling med direkte orale antikoagulantia (DOAK) frem for vitamin K-antagonister (VKA) synes at mindske risikoen for PTS. Høj risiko for recidiv af DVT indikerer længere eller vedvarende AK, da recidiv øger risikoen for PTS betydeligt.

Statinbehandling kan muligvis nedsætte risikoen for PTS [16, 17], i et igangværende studie undersøger man denne mulige sammenhæng.

### Konservativ, farmakologisk og kirurgisk behandling

Behandling af PTS rettes imod forbedring af det venøse afløb fra ekstremiteten, hvilket resulterer i forbedring af mikrocirkulationen og dermed reduktion af ødem og forebyggelse af hudforandringer. Behandling med knælange, graduerede kompressionsstrømper klasse II-III (23-46 mmHg) regnes som standardbehandling af PTS [16] (Figur 1).

---

**FIGUR 1** Underekstremitet med tegn på svært posttrombotisk syndrom. Der ses hyperpigmentering, staseeksem og sår trods kompressionsbehandling med strømper i kompressionsklasse III. Billedet bringes med patientens tilladelse.



---

Diuretika har ingen dokumenteret effekt på reduktion af PTS-relateret ødem [1]. Venoaktive farmaka synes at kunne reducere ødemer ved kronisk venøs insufficiens, men den langsigtede effekt af denne behandling er ikke evalueret i større kliniske studier. Livsstilsinterventioner som vægttab, benelevation samt superviseret træning for at bedre venepumpefunktionen i læggen og dermed opnå en bedring af symptomerne kan anvendes. Superviseret motion ved PTS kan forbedre patienternes QOL og sænke Villalta-scoren, men har ingen dokumenteret effekt på gangdistancen [16].

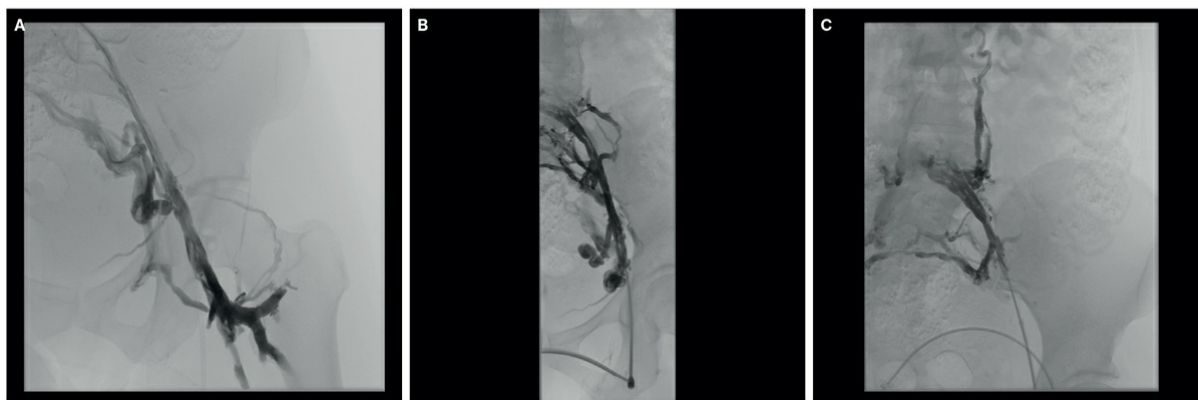
Åben kirurgisk behandling er især blevet anvendt for at ophæve den iliaco-kavale afløbshindring hos patienter med svær PTS. Der er også udført indgreb til erstatning af insufficiante veneklapper [18, 19]. Klinisk effekt og holdbarhed står imidlertid ikke mål med risikoen ved de fleste åbne indgreb. Der tilbydes derfor ikke rutinemæssig åben kirurgi på de dybe vener i Danmark.

## Endovaskulær behandling

Endovaskulær behandling, dvs. ballondilatation og stentning, udføres for at genetablere det centrale venøse afløb fra ekstremiteten. Indsættelse af en stent forudgås af prædilatation af det obstruerede venesegment med højtryksballon og efterfølges af efterdilatation af selve stenten, ligeledes med højtryksballon (Figur 2 og Figur 3). Dilataationen er smertefuld, og indgrebet foretages derfor ofte i generel anæstesi.

---

**FIGUR 2** Digital subtraktionsflebografi, der viser svære kroniske forandringer i henholdsvis lyskenære vener (**A**), vena iliaca externa (**B**) og vena iliaca communis (**C**). I lysken ses åbenstående vena profunda femoris af normal kaliber. Centralt ses svært reduceret venediameter og segmentvis okklusion, intraluminal septae og talrige store kollaterale vener. Billederne bringes med patientens tilladelse.



**FIGUR 3** Digital subtraktionsflebografi (samme patient som i Figur 1) efter rekanalisering af vena iliaca communis, vena iliaca externa og vena femoralis communis. Stenten ender i vena femoralis communis lige centralt for indmundingen af vena profunda femoris. Stents ses fuldt udfoldede på forfraoptagelse (A) og på sideoptagelse (B). Det kollaterale afløb ses helt ophævet som tegn på uhindret venøst afløb igennem det stentede segment. Billederne bringes med patientens tilladelse.



I litteraturen beskrives høje tekniske successrater på 95-100% samtidig med meget lave komplikationsrater. Trods dilatation med højt tryk og til stor diameter beskrives risikoen for veneruptur som meget lille. Størsteparten af de beskrevne blødninger har været af begrænset omfang og selvlimiterende [20, 21]. Øvrige komplikationer som stentfraktur, migration og infektion er ligeledes sjældne [22]. Migration til hjertet er beskrevet kasuistisk, men skyldtes en for lille stentdiameter. Stents beliggende perifert for ligamentum inguinale giver en større risiko for in-stent-restenose og fraktur, men reintervention ved behov har god effekt [23]. Stentning hen over cava bifurkaturen er forbundet med en lille risiko for kontralateral DVT [22, 24].

Stentning skal altid følges op med AK. Der hersker ingen international konsensus om hverken præparatvalg eller

behandlingsvarighed. En nyligt publiceret Delphi-analyse viser, at 2-6 ugers behandling med lavmolekulært heparin efterfulgt af VKA foretrækkes af de fleste adspurgte eksperter, og at behandlingsvarigheden bør være mindst seks måneder, medmindre specielle forhold gør sig gældende. VKA foretrækkes frem for DOAK. Modsat arterielle stents har trombocythæmmere ikke fundet plads i efterbehandlingen af venøse stents [20, 25].

Stentokklusion kan hyppigst behandles med kateterdirigeret trombolyse og evt. restentning [20].

Behandlingsrefraktær okklusion medfører normalt ikke værre symptomer end de oprindelige.

Resultater opgøres sædvanligvis både mht. stentholdbarhed (patencyrate) og klinisk effekt. Patencyraten rapporteres som primær (angiver holdbarheden af rekonstruktionen uden yderligere indgreb), assisteret primær (hvor der er foretaget holdbarhedsbevarende indgreb) og sekundær (hvor rekonstruktionen har været lukket, men er blevet genåbnet). Samtidig angives observationstiden. Der rapporteres om patencyraten for stents i bækkenvenerne i fire større arbejder, heriblandt to metaanalyser, hvoraf den seneste dog indeholder blandede data, idet stents i de inkluderede studier blev anlagt på forskellige indikationer. Der beskrives primær patencyrate på 51-71%, assisteret primær patencyrate på 73-89% og sekundær patencyrate på 82-91% efter 2-6 års observation [21, 22, 26, 27]. For nyere, dedikerede venestents, som har større radial styrke og fleksibilitet end de ældre stents, beskrives i sidstnævnte metaanalyse en primær patencyrate på 79% efter 12 måneder, hvilket tyder på, at der kan opnås bedre langtidsholdbarhed med denne type stents [27]. I et dansk studie beskrives 19 procedurer fra årene 2000-2013. Der beskrives 100% teknisk succes og 89% primær patencyrate efter en median followuptid på 81 måneder [28].

Efter stentning er der fundet smertereduktion hos 52%, ødemreduktion hos 42%, heling af venøse sår hos 76% og bedret gangdistance hos 92%. Samtidig beskrives der i flere af studierne i metaanalyserne signifikant bedring i forskellige kliniske scorer og bedring af QOL [21].

I det danske studie beskrives total symptomfrihed eller væsentlig reduktion af venøs claudicatio hos 84% efter median seks trekvart år [28].

I det eneste randomiserede studie på området sammenligner man stentning af central venøs obstruktion (n = 26) og konservativ behandling (n = 25), heraf ca. en tredjedel med PTS i begge grupper. Der beskrives signifikant smertereduktion, bedring i klinisk score og QOL i stentgruppen efter 6-18 måneder [29].

## DISKUSSION

Der findes ingen pålidelige tal for den reelle forekomst af PTS i Danmark. Selvom PTS er oprettet som selvstændig diagnose i ICD-10-systemet (DI87.0), er der stor sandsynlighed for, at mange patienter med PTS bliver diagnosticeret med andre vene- eller sårrelaterede tilstande, selvom PTS netop kan være den uerkendte årsag til disse tilstande. Endelig vil en mindre andel kunne være fejlagtigt diagnosticeret med arteriel insufficiens.

Incidensen af DVT i den vestlige verden er ca. 75/100.000 årligt [30]. I Danmark med 5,8 mio. indbyggere vil der således være 4.350 tilfælde årligt. Ca. 25% heraf vil have iliocofemoral DVT (n = 1.087) og 25-30% heraf vil udvikle moderat til svær PTS (n = 300) [13]. Når det videre antages, at to ud af tre af disse patienter har så udbredte forandringer, at stentning ikke er mulig, kan det estimeres, at ca. 100 patienter årligt vil kunne tilbydes endovaskulær behandling.

Det er forfatterens ønske at øge opmærksomheden på PTS per se samt især på muligheden for endovaskulær behandling af de patienter, som har svære symptomer efter iliocofemoral DVT, og som ikke har opnået tilstrækkelig symptomlindring med kompressionsbehandling alene. Litteraturen understøtter, at stentning af bækkenvenerne ved moderat til svær PTS medfører signifikant symptomlindring, heling af sår og forbedring af

QOL. Behandlingen har derfor også potentiale til at lette den socioøkonomiske byrde, som PTS medfører for samfundet.

Det er forfatterens vurdering og erfaring, at endovaskulær genåbning af de iliacofemorale vener er teknisk gennemførlig på centre, der i forvejen har rutine i endovaskulære indgreb på de centrale vener, såsom venetrombolyse. I Danmark udføres denne type veneintervention på de karkirurgiske afdelinger på Kolding Sygehus og Rigshospitalet.

**Korrespondance** *Jens-Ove Schmidt*. E-mail: [jens.ove.schmidt@rsyd.dk](mailto:jens.ove.schmidt@rsyd.dk)

**Antaget** 4. maj 2021

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 5. juli 2021

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2021;183:V01210067

## SUMMARY

### The post-thrombotic syndrome and its endovascular treatment

Jens-Ove Schmidt, Marie Hvid Ipsen, Nicolaj Eldrup & Niels Bækgaard

Ugeskr Læger 2021;183:V01210067

Post-thrombotic syndrome (PTS) is a complication after deep venous thrombosis, causing considerable disability in affected patients. In this review, we present the aetiology, pathophysiology, risk factors and diagnosis of PTS and discuss different treatments with a special focus on endovascular treatment for iliac vein obstruction, which is documented as a safe, effective and durable treatment for severe PTS. Although treatment of PTS in Denmark currently only is based on conservative strategy, we would like to encourage, that endovascular treatment should be considered as a treatment option in these patients.

## REFERENCER

1. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. *Br J Haematol* 2006;134:357-65.
2. Haig Y, Enden T, Grøtta O et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e64-e71.
3. Kahn SR, Partsh H, Vedantham S et al. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost* 2009;7:879-83.
4. Roberts LN, Patel RK, Donaldson N et al. Post-thrombotic syndrome is an independent determinant on health-related quality of life following both first proximal and distal deep vein thrombosis. *Haematologica* 2014;99:e41-e43.
5. Vedantham S. Valvular dysfunction and venous obstruction in the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res* 2009;123(suppl 4):S62-S65.
6. Neglen P, Thrasher TL, Raju S. Venous outflow obstruction: an underestimated contributor to chronic venous disease. *J Vasc Surg* 2003;38:879-85.
7. Wik HS, Ghanima W, Sandset PM et al. Scoring systems for postthrombotic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2017;43:500-4.
8. Delis KT, Bountouroglou D, Mansfield AO. Venous claudication in iliofemoral thrombosis: long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life. *Ann Surg* 2004;239:118-26.
9. Galanaud JP, Monreal M, Kahn SR. Epidemiology of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res* 2018;164:100-9.



10. Dronkers CEA, Mol GC, Maraziti G et al. Predicting post-thrombotic syndrome with ultrasonographic follow-up after deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2018;118:1428-38.
11. Broholm R, Sillesen H, Damsgaard MT et al. Postthrombotic syndrome and quality of life in patients with iliofemoral venous thrombosis treated with catheter-directed thrombolysis. *J Vasc Surg* 2011;54:18s-25s.
12. Madsen CP, Gesla J, Vijdea RL et al. [Results of catheter-directed thrombolysis for acute ilio-femoral deep venous thrombosis – a retrospective cohort study](#). *JRSM Cardiovasc Dis* 2018;7:1-8.
13. Comerota AJ, Kearon C, Gu CS et al. Endovascular thrombus removal for acute iliofemoral deep vein thrombosis. *Circulation* 2019;139:1162-73.
14. Kearon C, Gu CS, Julian JA et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis in acute femoral-popliteal deep vein thrombosis: analysis from a stratified randomized trial. *Thromb Haemost* 2019;119:633-44.
15. Kakkos SS, Gohel M, Baekgaard N et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practical guideline on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9-82.
16. Makedonov I, Kahn SR, Galanaud JP. Prevention and management of the post-thrombotic syndrome. *J Clin Med* 2020;9:923-43.
17. Cucuruz B, Kopp R, Pfister K et al. Risk and protective factors for post-thrombotic syndrome after deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8:390-5.
18. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:413-8.
19. Schleimer K, Barbanti ME, Grommes J et al. Update on diagnosis and treatment strategies in patients with post-thrombotic syndrome due to chronic venous obstruction and the role of endovenous recanalization. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2019;7:592-600.
20. Black SA, Alvi A, Baker SJ et al. Management of acute and chronic iliofemoral venous outflow obstruction: a multidisciplinary team consensus. *Int Angiol* 2020;39:3-16.
21. Qiu P, Zha B, Xu A et al. Systematic review and meta-analysis of iliofemoral stenting for post-thrombotic syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:407-16.
22. Neglen P, Hollis KC, Olivier J et al. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg* 2007;46:979-90.
23. Raju S, Tackett Jr P, Neglen P. Reinterventions for nonocclusive iliofemoral venous stent malfunctions. *J Vasc Surg* 2009;49:511-8.
24. Duarte-Gamas L, Rocha-Neves JP, Pereira-Neves A et al. Contralateral deep vein thrombosis after stenting across the ilio caval confluence in chronic venous disease – a systematic Review. *Phlebology* 2020;35:221-30.
25. Milinis K, Thapar A, Shalhoub J et al. Antithrombotic therapy following venous stenting: international delphi consensus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:537-44.
26. Black S, Gwozdz A, Karunanithy N et al. Two year outcome after chronic iliac vein occlusion recanalisation using the Vici Venous Stent. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;56:710-8.
27. Williams ZF, Dillavou ED. A systematic review of venous stents for iliac and venacaval occlusive disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8:145-53.
28. Klitfod L, Just S, Foegh P et al. Excellent long-term results with iliac stenting in local anesthesia for post-thrombotic syndrome. *Acta Radiol Open* 2015;4:2058460115592164.
29. Rossi FH, Kambara AM, Izukawa NM et al. Randomized double-blinded study comparing medical treatment versus iliac vein stenting in chronic venous disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2018;6:183-91.
30. Bækgaard N. Incidence and location of deep vein thrombosis in the lower extremities: what do we know? *Phlebology* 2017;24:97-104.