

# Utilization of MR-venography in deep vein obstruction

Citation for published version (APA):

Arnoldussen, C. W. K. P. (2024). *Utilization of MR-venography in deep vein obstruction*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20240112ca>

## Document status and date:

Published: 01/01/2024

## DOI:

[10.26481/dis.20240112ca](https://doi.org/10.26481/dis.20240112ca)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

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

[Link to publication](#)

## General rights

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

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

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

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Utilization of MR-Venography in deep vein obstruction

Carsten W.K.P. Arnoldussen

## Summary

Deep vein thrombosis (DVT) has a considerable societal impact. Preventive measures are essential, but for those affected by the disease we need to optimize strategies to ensure early diagnosis and invest in treatment algorithms that preserve QoL. In addition to extensive iliofemoral deep vein thrombosis being a risk factor for post-thrombotic syndrome, it is also most difficult to accurately analyze with routine duplex ultrasound (DUS) imaging. Furthermore, the current obesity pandemic hampers DUS imaging and can further complicate early and correct diagnosis. These factors pose a challenge to improve diagnostic and therapeutic efforts.

As outlined in the introduction, the results presented in this thesis can be divided into 2 parts. The first part focusses on providing (imaging) tools to improve the added value and accessibility of imaging, specifically magnetic resonance venography (MRV). The following questions are posed and answered:

- How can we improve reporting standards for deep vein thrombosis (chapter 2).
- Can we evaluate specific thrombus imaging characteristics to estimate clot age and does this affect treatment outcome (chapter 3).
- How can diagnostic work up be improved using MRV, and how can MRV be made more accessible to non-academic hospitals for standard assessment of iliofemoral deep vein thrombosis (chapter 4).
- Can using MRV improve patient selection for ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis in patients with iliofemoral deep vein thrombosis (chapter 5).

The second part of this thesis describes the results of the Dutch CAVA trial, which was the third randomized controlled trial that specifically focused on the added value of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for the prevention of post-thrombotic syndrome in acute iliofemoral deep vein thrombosis.<sup>6</sup> There is a particular focus on how imaging and minimal invasive interventions can affect treating deep vein thrombosis in clinical practice:

- When treating iliofemoral deep vein thrombosis, does the addition of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis prevent or reduce the risk of developing post-thrombotic syndrome (chapter 6).
- How does technical success of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis and adjunctive interventions (e.g., iliac vein stenting) affect outcome regarding post-thrombotic syndrome (chapter 7).
- Does assessment of specific thrombus imaging characteristics on pre-interventional MR imaging allow for more accurate patient selection (chapter 8).

## Part 1

In chapter 2 we discuss the need for a classification that helps to identify patients with deep vein thrombosis potentially requiring additional interventional treatment based on thrombus

location. Numerous, mostly observational studies have reported on the outcome after 'proximal' or 'distal' deep vein thrombosis. However, proximal and distal are adjectives used liberally without a clear underlying definition on when exactly a thrombus is considered proximal or distal, complicating comparison of results between studies.

The 'open vein hypothesis' was formulated as a concept postulating that aggressive early thrombus removal and restoration of vein patency prevents the development of post-thrombotic syndrome. An indwelling thrombus induces vein wall injury and may lead to chronic vein wall changes beyond repair if venous patency and flow are not restored as soon as possible.

An important risk factor for suboptimal outcomes of anticoagulant therapy is the location of the thrombus: in the larger deep veins in pelvis and groin (e.g. common femoral vein, iliac veins and inferior caval vein) patients tend to develop more and more severe post-thrombotic syndrome. By correctly identifying patients with iliofemoral deep vein thrombosis (defined as 'proximal') compared to femoropopliteal (defined as 'distal') the effects and outcomes of any treatment algorithm chosen for either group can be compared more accurately. This particularly holds true for a comparison between study populations as often these deep vein thrombosis 'entities', 'proximal' and 'distal' are not treated differently. Additionally, one could argue that any (positive or negative) outcome effect of more invasive treatment algorithms might be underestimated by analysing proximal and distal deep vein thrombosis as one entity. Since dividing lower extremity deep vein thrombosis in 2 entities might still limit analysis, the lower extremity thrombosis (LET) classification was proposed as a comprehensible reporting standard distinguishing four different levels of thrombosis: calf vein, upper leg, groin and pelvis, and inferior caval vein thrombosis. In a study by Strijkers et al. using the LET classification for a deep vein thrombosis subgroup analysis was shown to be feasible. Additionally, part of the hypothesis on which the LET classification is based, i.e., more extensive deep vein thrombosis and iliofemoral involvement resulting in a higher LET classification, was shown to be indicative of developing more severe post-thrombotic syndrome (PTS). Nevertheless, we have to keep in mind that, while the LET classification focusses on the larger, more central veins as being a potential major discriminating factor for PTS development, the big picture is far more complex. Disease state definitions can have an important impact on the interpretation of treatment effectiveness. Our imaging-based test alone is most likely not sufficient to define the disease. The study of PTS is complex and has to rely on the currently available scoring systems. The Villalta score assesses severity of PTS, documents change in severity over time and has a good interobserver reliability. Limitations are however its subjective nature and diagnostic accuracy. In recent years, patient-reported outcomes have become more important and, if widely adopted, can potentially contribute more to comparisons across different trials. The aim of the LET classification to compare deep vein thrombosis patients more accurately between trials based on the anatomical distribution of thrombi in the lower extremities remains valid and could still be a valuable contribution to interpreting the bigger picture.

To accurately evaluate the location and extend of the thrombus in acute deep vein thrombosis is not always easy. In particular in more extensive thromboses, or when only standard ultrasound evaluation protocols are used, reporting limitations occur. Multiple studies have reported on the added value of MRI and CT specifically in those cases. Furthermore, evidence emerged that it was possible to distinguish acute from chronic thrombus material using magnetic resonance direct thrombus imaging. Our contrast enhanced magnetic resonance venography protocol combined with the initial experience published by Spritzer et al., allowed for an

evaluation of imaging characteristics that might be of value in interpreting thrombus image evolution in acute deep vein thrombosis. In chapter 3 we report our thrombus image interpretation concept and the feasibility of such an interpretation. As outlined in the previous paragraph, in deep vein thrombosis, restoring flow and patency of the vein is considered vital. The sooner treatment is started, and flow is restored, the less thrombus organization and vein wall remodeling potentially has occurred. Experts in the field regard thrombus that has developed less than two weeks ago as acute, up to three weeks as subacute, and persisting for more than three weeks as chronic or 'old'. Susceptibility to thrombolytic agents diminishes as the thrombus organizes and the vein wall remodels and develops more chronic changes. Long-term follow up after catheter-directed thrombolysis in the series of Baekgaard et al. has shown functional veins without reflux in up to 82% of patients treated. One of the strict inclusion criteria was a patient reported duration of complaints < 14 days. It is however not optimal to have to depend on a patient reported duration of complaints to estimate thrombus age or suitability for invasive treatment as a patient's perception or memory of the onset of complaints can be inaccurate. The question was whether we could improve on this by using thrombus imaging characteristics identified on our magnetic resonance venography examinations to virtually age thrombus in a more objective and standardized way. The results in chapter 3 show that it is feasible to identify specific imaging characteristics of thrombus and vein wall changes in MRV studies with good to excellent interobserver agreement. Key findings were the fact that it could be applied on all MRV studies and that the imaging thrombus age score in each patient seemed to have a distribution comparable, though not exactly equal, to that of patient reported duration of complaints. Some patients would be labelled as acute deep vein thrombosis based on imaging information but reported a relative long duration of complaints and vice versa. Unfortunately, there was no true gold standard to compare the results too, such as for example in vivo thrombus samples. Nevertheless, the outcome of this study has served as a base to further investigate the consequences of these image findings regarding the treatment of iliofemoral deep vein thrombosis.

In chapter 5 we further discuss the importance of taking into account thrombus age when treating iliofemoral deep vein thrombosis with catheter-directed thrombolysis. We demonstrated that both duration of complaints as a measure to 'age thrombus' and specific thrombus MRV imaging characteristics could be predictive for treatment outcome. It is important to note that there were specific differences between the analysis of patient reported duration of complaints and MRV imaging characteristics. Patient reported duration of complaints as evaluated in this study was compared to long term outcome (patency, no reflux) with a median of 5 years. The imaging data focused on providing proof of concept and were correlated to short term outcome (duration of and success rate of catheter-directed thrombolysis). Interestingly, specific differences between patient reported duration of complaints and the MRV analysis indicated that patient reported duration of complaints was important in particular for the long-term outcome, but for short term outcomes MRV analysis provided an edge for patient selection. Thus there could be additional value to combining both evaluations in future to further improve patient selection and outcome.

Several studies have shown that the use of blood pool agents is favourable, due to a long steady state imaging window for high-resolution acquisition of the entire deep venous system in the lower extremities, allowing for detailed depiction of the entire venous system and (intra)luminal changes.<sup>26</sup> Unfortunately, in 2011 the most frequently used contrast agent for magnetic resonance venography, named Ablavar® (Gadofosveset-trisodium, Lantheus Medical), was taken off the market in Europe. It is important to mention that this was a marketing decision, not a flaw in the contrast agent itself or complications after administering

it. The implications were nevertheless clear and urged us to revisit our contrast enhanced approach to magnetic resonance venography. Chapter 4 presents our comparison of two contrast agents, a regular gadolinium-based agent gadobutrol (Gadovist, Bayer HealthCare) and Gadofosveset-trisodium. Furthermore, we evaluated 3 separate imaging protocols including a non-contrast enhanced protocol, which resulted in 3 important study outcomes. First, we found that the use of a contrast agent was superior to a non-contrast enhanced protocol for evaluation of the deep venous system. Second, gadobutrol was found to be able to replace Ablavar without decline in image quality or interpretation. Third, by updating our scan protocol and applying new, now generally available, fat suppression techniques, we were able to significantly reduce the required scan time, making MRV even more accessible.

## **Part 2**

In November 2019, results of the CAVA randomized controlled trial, evaluating the value of adding catheter-directed thrombolysis to standard anticoagulation therapy for iliofemoral deep vein thrombosis, were published (chapter 6). The rationale for selecting iliofemoral deep vein thrombosis patients specifically was that spontaneous recanalization in these patients is less likely, hence the potential benefit of thrombolysis might outweigh bleeding risks associated with catheter-directed thrombolysis. Results after one-year follow-up did not show a significant difference in proportions with post-thrombotic syndrome between the two study groups: 29% in the ultrasound accelerated catheter-directed thrombolysis (UA-CDT) group versus 35% in the standard treatment group. Treatment of underlying deep vein stenosis, however, was more actively executed with 76% in the CAVA trial, compared to 28% in the ATTRACT trial, and 16% in the CaVenT trial. These higher numbers were closer to expectations of the experts in the field but did not result in a reduction in post-thrombotic syndrome at one-year follow-up. Furthermore, there was a low inclusion rate and the number of cases treated by each specialist team was limited which could have affected the (long-term) outcome as was reported before.

Taking the above points into consideration a post hoc analysis of the CAVA trial was performed (chapter 7) to look specifically at those patients in which the treatment (ultrasound accelerated catheter-directed thrombolysis) was technically successful. Again, the proportion of post-thrombotic syndrome at one year, the primary endpoint of the CAVA-trial, did not differ significantly between the catheter-directed thrombolysis group and control group. There was, however, a lower severity of post thrombotic complaints and the generic QoL was higher. This finding stresses the importance of accurate evaluation of eligible patients prior to treatment selection, ideally non-invasive as described in chapter 5.

Most patients develop PTS within the first two years following the initial deep vein thrombosis diagnosis. There is however a steady increase in incidence reported over 10 to 20 years after the event. The earlier trial by Plate et al. that evaluated open venous thrombectomy and the CaVenT-trial, suggested that there could be benefits to restoring unimpeded venous flow, showing a reduction of up to 28% in PTS incidence. It is important to note, when comparing these results to the ATTRACT- and CAVA-trials, that the most compelling data emerged at five-year follow-up. The ATTRACT-trial was published in 2017 with an endpoint of two-year follow-up and the CAVA-trial was published in 2020 with one-year follow-up. Taking this into account, one- and two-year follow-up might be too short to measure the full effects of additional treatments. Notten et al. published additional long-term follow-up results for the CAVA-trial. In this analysis, 120 patients (79,8%) of the total CAVA-trial study population

participated in a final follow-up visit, 62 patients from the intervention group (52%). The median follow-up was 39 months (interquartile range 23,3-63,8 months). PTS developed in 19 (30,6%) in the intervention group versus 26 (44,8%) in the standard treatment group. Using the International Society on Thrombosis and Haemostasis consensus definition (Villalta score > 5 or venous ulceration at 6-month assessment or later) the absolute reduction was 22.2%. Although this study was limited by its sample size, the overall findings indicate a reduction of (mild) PTS without impact on quality of life. This strengthens the concept that the impact of ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis on the prevention of PTS increases with time and future studies should consider a longer follow-up to evaluate the definitive outcome.

In the observational studies, involvement of the iliofemoral veins was identified as a risk factor for PTS.<sup>3</sup> In the CAVA-trial we incorporated a more precise identification of proximal (iliofemoral) deep vein thrombosis, not only analyzed with DUS, but also confirmed with MRV. The goal was to be more precise in selecting patients, since an iliofemoral deep vein segment specifically needed to be involved. The results however, are inconclusive; no significant overall reduction in PTS at one-year follow-up was shown. However, as outlined in the previous paragraph, longer term follow up did indicate a reduction in PTS. Furthermore, a subgroup analysis of the ATTRACT-trial focusing on patients with specific iliofemoral vein involvement comparing pharmaco-mechanical thrombolysis to standard treatment did show a difference in patients with moderate to severe PTS (Villalta score >9 or ulcer) and severe PTS (Villalta >14 or ulcer). PTS was 18% versus 28% in the moderate to severe group, and 8,7% versus 15% in the severe group, both in favor of pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis (PCDT). When the venous clinical severity score (VCSS) was used as primary outcome measure the difference was 6,6% versus 14% in favor of PCDT. This subgroup analysis combined with the long-term follow up results of the CAVA-trial suggests that there might still be merit to the observational concept of iliofemoral involvement, thus in future trials, involvement of these deep vein segments should be taken into account.

In order to achieve better outcomes following thrombolysis, optimization of the treatment strategy and better selection criteria for eligible patients are essential. Ideally those patients that are to benefit most from the proposed treatment are to be selected. In particular for catheter-directed thrombolysis and its associated bleeding risk, being able to improve on selection prior to treatment can greatly benefit patients and outcomes. Chapter 8 details the results of our study on the potential for a MRV imaging-based thrombus-aging system to aid selecting iliofemoral deep vein thrombosis patients eligible for catheter-directed thrombolysis. Imaging thrombus assessment could also be used to identify those most likely to be resistant to thrombolytic therapy. The study has shown that there is merit to this concept. Using MRV thrombus characteristics, thrombi could be identified as acute, sub-acute and old. Moreover, MRV-estimated thrombus age was found to be associated with both duration and success rate of the intervention, as was shown in the significant difference between average thrombolysis time in the MRV-based groups: 23 (19–25) hours for acute, 43 (41–62) hours for subacute, and 85 (74–96) hours for old thrombi ( $p < 0.0001$ ). This would help to avoid (unnecessary) risks associated with unsuccessful catheter-directed thrombolysis: an extensive treatment duration and complications such as bleeding. In view of the results, MRV should be considered a prerequisite for patients potentially eligible for catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis.

Daily practice in the experienced centers has evolved from (strictly) catheter-directed thrombolysis to more aggressive mechanical thrombectomy, including rheolytic thrombectomy as used in the ATTRACT-trial and various aspiration catheters and pump-assisted aspiration

systems. These approaches might change the selection criteria and eligibility of patients for minimally invasive thrombus removal. Whether using our image-based thrombus assessment could be an aid in these treatment options is yet to be investigated. Furthermore, we do not know if more aggressive, mechanical approaches affect the vein wall and valves. The damage to the vein wall and valves, the concept of early thrombus removal intends to prevent, could very well be induced by these more aggressive techniques for thrombus removal.

## Nederlandse samenvatting

Diep veneuze trombose (DVT) heeft een aanzienlijke maatschappelijke impact. Preventieve maatregelen zijn essentieel, maar voor degenen die door de ziekte worden getroffen, moeten we strategieën optimaliseren om vroege diagnose te waarborgen en te investeren in behandelalgoritmen die de kwaliteit van leven behouden. Naast uitgebreide iliofemorale diepe veneuze trombose als een risicofactor voor post-trombotisch syndroom, is het ook het moeilijkst om nauwkeurig te analyseren met routinematige duplex-echografie (DUS) beeldvorming. Bovendien belemmert de huidige obesitasepidemie DUS-beeldvorming en kan deze de vroege en juiste diagnose verder compliceren. Deze factoren vormen een uitdaging om diagnostische en therapeutische inspanningen te verbeteren.

Zoals beschreven in de inleiding, kunnen de resultaten gepresenteerd in deze scriptie worden onderverdeeld in 2 delen. Het eerste deel richt zich op het verstrekken van (beeldvormings) tools om de toegevoegde waarde en toegankelijkheid van beeldvorming, specifiek magnetische resonantie-venografie (MRV), te verbeteren. De volgende vragen worden gesteld en beantwoord:

- Hoe kunnen we rapportagestandaarden voor diepe veneuze trombose verbeteren (hoofdstuk 2).
- Kunnen we specifieke beeldkenmerken van trombus evalueren om de leeftijd van de stolsel te schatten en heeft dit invloed op de behandelingsuitkomst (hoofdstuk 3).
- Hoe kan de diagnostische werkzaamheid worden verbeterd met behulp van MRV en hoe kan MRV toegankelijker worden gemaakt voor niet-academische ziekenhuizen voor standaardbeoordeling van iliofemorale diepe veneuze trombose (hoofdstuk 4).
- Kan het gebruik van MRV de patiëntselectie verbeteren voor echo-geaccelereerde kathetergerichte trombolysen bij patiënten met iliofemorale diepe veneuze trombose (hoofdstuk 5).

Het tweede deel van deze scriptie beschrijft de resultaten van de Nederlandse CAVA-studie, die de derde gerandomiseerde gecontroleerde studie was die specifiek gericht was op de toegevoegde waarde van echogeleide kathetergerichte trombolysen voor de preventie van post-trombotisch syndroom bij acute iliofemorale diepe veneuze trombose.<sup>6</sup> Er is bijzondere aandacht voor hoe beeldvorming en minimaal invasieve interventies van invloed kunnen zijn op de behandeling van diepe veneuze trombose in de klinische praktijk:

- Bij de behandeling van iliofemorale diepe veneuze trombose, voorkomt of vermindert de toevoeging van echo-geaccelereerde kathetergerichte trombolysen het risico op het ontwikkelen van post-trombotisch syndroom (hoofdstuk 6).
- Hoe beïnvloedt technisch succes van echo-geaccelereerde kathetergerichte trombolysen en aanvullende interventies (zoals iliacale veneuze stenting) de uitkomst met betrekking tot post-trombotisch syndroom (hoofdstuk 7).
- Leidt de beoordeling van specifieke beeldkenmerken van de trombus op pre-interventionele MR-beeldvorming tot een meer nauwkeurige selectie van patiënten (hoofdstuk 8).

## Deel 1

In hoofdstuk 2 bespreken we de noodzaak van een classificatie die helpt bij het identificeren van patiënten met diepe veneuze trombose die mogelijk extra interventionele behandeling nodig hebben op basis van de locatie van de trombus. Talloze, voornamelijk observationele studies hebben gerapporteerd over de uitkomst na ‘proximale’ of ‘distale’ diepe veneuze trombose. Echter, proximaal en distaal zijn bijvoeglijke naamwoorden die vrijelijk worden gebruikt zonder een duidelijke onderliggende definitie wanneer een trombus precies als proximaal of distaal wordt beschouwd, wat vergelijking van resultaten tussen studies bemoeilijkt.



De ‘open ader-hypothese’ werd geformuleerd als een concept dat postuleert dat agressieve vroege verwijdering van de trombus en het herstel van de ader doorgankelijkheid het ontwikkelen van post-trombotisch syndroom voorkomt. Een aanwezige trombus veroorzaakt letsel aan de aderwand en kan leiden tot chronische veranderingen in de aderwand die niet meer kunnen worden hersteld als veneuze doorgankelijkheid en doorstroming niet zo snel mogelijk worden hersteld.

Een belangrijke risicofactor voor suboptimale resultaten van anticoagulantia is de locatie van de trombus: bij een trombose in de grotere diepe aderen in het bekken en de lies (bijv. de gemeenschappelijke femorale ader, iliaca-aderen en inferieure vena cava) ontwikkelen patiënten vaker een ernstiger post-trombotisch syndroom. Door patiënten met zo een iliofemorale diepe veneuze trombose (gedefinieerd als ‘proximaal’) te identificeren in vergelijking met femoropopliteale (gedefinieerd als ‘distaal’) kunnen de effecten en uitkomsten van elk gekozen behandelingschema voor beide groepen nauwkeuriger worden vergeleken. Dit geldt met name voor een vergelijking tussen onderzoekspopulaties, omdat deze diepe veneuze trombose ‘entiteiten’, ‘proximaal’ en ‘distaal’, vaak niet verschillend worden behandeld. Bovendien kan men stellen dat elk (positief of negatief) effect op uitkomst van meer invasieve behandelingsmethoden onderschat kan worden door proximale en distale diepe veneuze trombose als één entiteit te analyseren in de wetenschap dat de uitkomsten van de huidige behandelingen tussen deze twee groepen al verschillend zijn. Aangezien het verdelen van diepe veneuze trombose in twee entiteiten nog steeds de analyse kan beperken, werd de classificatie voor diepe veneuze trombose in het onderbeen (LET-classificatie) voorgesteld als een begrijpelijke rapportagestandaard die vier verschillende niveaus van trombose onderscheidt: kuitader, bovenbeen, lies en bekken en inferieure vena cava trombose. In een studie door Strijkers et al. bleek het gebruik van de LET-classificatie voor een subgroepanalyse van diepe veneuze trombose haalbaar te zijn. Bovendien werd aangetoond dat het LET-classificatie systeem, gebaseerd op de hypothese dat uitgebreide diepe veneuze trombose en iliofemorale betrokkenheid leiden tot een hogere LET-classificatie, een indicatie is van het ontwikkelen van ernstiger post-trombotisch syndroom (PTS). We moeten echter in gedachten houden dat, terwijl de LET-classificatie zich richt op de grotere, meer centrale aderen als een potentieel belangrijke onderscheidende factor voor de ontwikkeling van PTS, het grotere geheel veel complexer is. De definitie van de ziektestatus kan desalniettemin een belangrijke impact hebben op de interpretatie van de effectiviteit van de behandeling. We moeten ons realiseren dat onze enkel op beeldvorming gebaseerde test waarschijnlijk niet voldoende is om de ziekte in zijn geheel te definiëren.

Het onderzoek naar PTS is complex en moet steunen op de momenteel beschikbare scoresystemen. De Villalta-score beoordeelt de ernst van PTS, documenteert de verandering in ernst in de loop van de tijd en heeft een goede interbeoordelaarsbetrouwbaarheid. De beperkingen zijn echter de subjectiviteit en diagnostische nauwkeurigheid. In de afgelopen jaren zijn patiëntgerapporteerde uitkomsten belangrijker geworden en kunnen ze, indien wijdverbreid aangenomen, potentieel bijdragen aan vergelijkingen tussen verschillende onderzoeken. Het doel van de LET-classificatie om diepe veneuze trombose patiënten tussen onderzoeken nauwkeuriger te vergelijken op basis van de anatomische verdeling van trombi in de onderste ledematen blijft valide en kan nog steeds een waardevolle bijdrage leveren aan het interpreteren van het grotere geheel.

Het nauwkeurig beoordelen van de locatie en omvang van de trombus bij acute diepveneuze trombose is niet altijd eenvoudig. Met name bij meer uitgebreide tromboses of wanneer alleen standaard echografieprotocollen worden gebruikt, treden beperkingen in de rapportage op.<sup>13</sup> Verschillende studies hebben gerapporteerd over de toegevoegde waarde van MRI en CT in het algemeen en specifiek in die voor echografie lastige gevallen. Bovendien is bewijs ontstaan dat het mogelijk was om acuut van chronisch trombusmateriaal te onderscheiden met behulp van directe MRI-beeldvorming van de trombus. Ons contrastversterkte magnetische resonantie-venografieprotocol, gecombineerd met de initiële ervaring gepubliceerd door Spritzer et al., maakte een evaluatie mogelijk van beeldvormingskenmerken die van waarde zouden kunnen zijn bij het interpreteren van trombusbeeldvorming bij acute diepveneuze trombose. In hoofdstuk 3 rapporteren we ons concept van trombusbeeldinterpretatie en de

haalbaarheid van een dergelijke interpretatie. Zoals beschreven in de vorige alinea wordt bij diep veneuze trombose het herstellen van de doorstroming en patency van de ader als cruciaal beschouwd. Hoe eerder de behandeling wordt gestart en de doorstroming in de aders wordt hersteld, des te minder trombusorganisatie en veneuze wandhermodellering mogelijk hebben plaatsgevonden. Experts op het gebied beschouwen trombus die minder dan twee weken geleden is ontwikkeld als acuut, tot drie weken als subacuut en persisteert gedurende meer dan drie weken als chronisch of ‘oud’. De gevoeligheid voor trombolytische middelen neemt af naarmate de trombus zich organiseert en de veneuze wand zich herstructureert en meer chronische veranderingen ontwikkelt. Langdurige follow-up na kathetergerichte trombolysen in de serie van Baekgaard et al. heeft aangetoond dat functionele aderen zonder reflux voorkwamen bij maximaal 82% van de behandelde patiënten. Een van de strikte inclusiecriteria was een gemelde duur van klachten < 14 dagen. Het is echter niet optimaal om afhankelijk te zijn van de gemelde duur van klachten van een patiënt om de leeftijd van de trombus te schatten of de geschiktheid voor invasieve behandeling te bepalen, omdat de perceptie of het geheugen van een patiënt over het begin van klachten onnauwkeurig kan zijn. De vraag was of we dit konden verbeteren door trombusbeeldkenmerken die op onze magnetische resonantie venografie-onderzoeken waren geïdentificeerd te gebruiken om de trombus leeftijd virtueel in te schatten op een meer objectieve en gestandaardiseerde manier.

De resultaten in hoofdstuk 3 tonen aan dat het haalbaar is om specifieke beeldkenmerken van trombus en aderwandveranderingen te identificeren in MRV-studies met een goede tot uitstekende interbeoordelaarsovereenkomst.<sup>25</sup> Belangrijke bevindingen waren het feit dat het op alle MRV-studies kon worden toegepast en dat de beeldscore voor trombusleeftijd in elke patiënt een vergelijkbare, zij het niet exacte, distributie leek te hebben als de door patiënten gerapporteerde duur van klachten. Sommige patiënten zouden worden geclassificeerd als een acute diepe veneuze trombose op basis van beeldvormingsinformatie, maar rapporteerden een relatief lange duur van klachten en vice versa. Helaas was er geen echte gouden standaard om de resultaten mee te vergelijken, zoals bijvoorbeeld in vivo trombusmonsters. Desondanks heeft de uitkomst van deze studie als basis gediend om de gevolgen van deze beeldvondsten verder te onderzoeken met betrekking tot de behandeling van iliofemorale diepe veneuze trombose.

In hoofdstuk 5 bespreken we verder het belang van het in aanmerking nemen van de leeftijd van het trombus bij de behandeling van iliofemorale diepe veneuze trombose met kathetergerichte trombolysen. We hebben aangetoond dat zowel de duur van de klachten als maatstaf voor ‘trombus veroudering’ als specifieke trombus MRV-beeldvormingskenmerken voorspellend kunnen zijn voor de behandelingsuitkomst. Het is belangrijk op te merken dat er specifieke verschillen waren tussen de analyse van de door de patiënt gerapporteerde duur van de klachten en de MRV-beeldvormingskenmerken. De door de patiënt gerapporteerde duur van de klachten, zoals in deze studie geëvalueerd, werd vergeleken met de langetermijnresultaten (doorgankelijkheid aders, geen reflux) met een mediane follow-up van 5 jaar. De beeldvormingsgegevens richtten zich op het leveren van het bewijs van concept en werden gecorreleerd met de kortetermijnresultaten (duur en succespercentage van de kathetergerichte trombolysen). Interessant genoeg duiden specifieke verschillen tussen de door de patiënt gerapporteerde duur van de klachten en de MRV-analyse erop dat de door de patiënt gerapporteerde duur van de klachten met name belangrijk was voor de langetermijnresultaten, maar dat de MRV-analyse een voordeel bood bij de patiëntselectie voor de kortetermijnresultaten. Daarom zou er in de toekomst mogelijk aanvullende waarde kunnen zijn door beide evaluaties te combineren om de patiëntselectie en uitkomsten verder te verbeteren. Verschillende studies hebben aangetoond dat het gebruik van zogenaamde ‘bloedpoel’ contrastmiddelen gunstig is, vanwege een lange retentie van deze middelen in het bloed. Hierdoor is hoge resolutie beeldvorming in een stabiele aankleuring toestand van bloed en weefsel mogelijk van het gehele diepe veneuze systeem in de onderste ledematen. Dit resulteert in gedetailleerde afbeelding van het gehele veneuze systeem en (intra)luminale veranderingen in 1 scan. Helaas werd in 2011 het meest gebruikte ‘bloedpoel’ contrastmiddel voor magnetische resonantie venografie, genaamd Ablavar® (Gadofosveset-trinatrium, Lantheus Medical), van de markt gehaald in Europa. Het is belangrijk op te merken dat dit een marketingbeslissing was, geen gebrek in het contrastmiddel zelf of complicaties na toediening ervan. De implicaties waren echter duidelijk en hebben

ons ertoe aangezet om onze contrastversterkte benadering van magnetische resonantie venografie opnieuw te bekijken. Hoofdstuk 4 worden de resultaten van onze vergelijking van twee contrastmiddelen, een regulier gadolinium-gebaseerd middel gadobutrol (Gadovist, Bayer HealthCare) en Gadofosveset-trinatrium beschreven. Bovendien hebben we naast contrastmiddelen, 3 afzonderlijke beeldvormingsprotocollen geëvalueerd, waaronder een niet-contrastversterkt protocol, wat resulteerde in 3 belangrijke onderzoeksresultaten. Ten eerste ontdekten we dat het gebruik van een contrastmiddel superieur was aan een niet-contrastversterkt protocol voor evaluatie van het diepe veneuze systeem. Ten tweede bleek gadobutrol in staat om Ablavar te vervangen zonder afname van beeldkwaliteit of interpretatie mogelijkheden. Ten derde waren we door het updaten van ons scanprotocol en het toepassen van nieuwe, nu algemeen verkrijgbare, vetonderdrukkingstechnieken in staat om de vereiste scantijd aanzienlijk te verminderen, waardoor MRV nog toegankelijker werd.

## Deel 2

In november 2019 werden de resultaten van de gerandomiseerde gecontroleerde CAVA-studie gepubliceerd, waarin de waarde van toevoeging van kathetergerichte trombolysen aan standaard antistollingstherapie voor iliofemorale diepe veneuze trombose werd geëvalueerd (hoofdstuk 6). De reden om specifiek iliofemorale diepe veneuze trombosepatiënten te selecteren was dat spontane rekanalisatie bij deze patiënten minder waarschijnlijk is, waardoor het potentiële voordeel van trombolysen mogelijk groter is dan de bloedingsrisico's die gepaard gaan met kathetergerichte trombolysen. Resultaten na één jaar follow-up toonden geen significant verschil in proporties met post-trombotisch syndroom tussen de twee onderzoeksgroepen: 29% in de groep met echo-geaccelereerde kathetergerichte trombolysen (UA-CDT) versus 35% in de standaardbehandelingsgroep. De behandeling van onderliggende diepe veneuze stenose werd echter actiever uitgevoerd met 76% in de CAVA-studie, vergeleken met 28% in de ATTRACT-studie en 16% in de CaVenT-studie. Deze hogere aantallen waren dicht bij de verwachtingen van de experts in het veld, maar resulteerden niet in een vermindering van post-trombotisch syndroom bij follow-up na één jaar. Bovendien was er een lage inclusie ratio en was het aantal gevallen dat door elk specialistisch team werd behandeld beperkt, wat het (langetermijn) resultaat zou kunnen hebben beïnvloed, zoals eerder werd gerapporteerd.

Bovenstaande punten in overweging nemend, werd een post-hoc analyse van de CAVA-studie uitgevoerd (hoofdstuk 7) om specifiek te kijken naar die patiënten waarbij de behandeling (echo-geaccelereerde kathetergerichte trombolysen) technisch succesvol was. Opnieuw verschilde de proportie van post-trombotisch syndroom na één jaar, het primaire eindpunt van de CAVA-studie, niet significant tussen de groep met kathetergerichte trombolysen en de controlegroep. Er was echter een lagere ernst van post-trombotische klachten en de generieke kwaliteit van leven was hoger. Deze bevindingen benadrukken het belang van nauwkeurige evaluatie van geschikte patiënten vóór de behandelingsselectie, idealiter niet-invasief, zoals beschreven in hoofdstuk 5.

De meeste patiënten ontwikkelen PTS binnen de eerste twee jaar na de initiële diagnose van diepe veneuze trombose. Er wordt echter een gestage toename van het incidentiepercentage gemeld over 10 tot 20 jaar na het evenement. De eerdere studie van Plate et al. die open veneuze trombectomie evalueerde en de CaVenT-studie, suggereerden dat er voordelen zouden kunnen zijn bij het herstellen van ongehinderde veneuze doorstroming, met een vermindering van maximaal 28% in het incidentiepercentage van PTS. Belangrijk is op te merken, dat bij het vergelijken van deze resultaten met de ATTRACT- en CAVA-studies, de meest overtuigende gegevens naar voren kwamen bij een follow-up van vijf jaar. De ATTRACT-studie werd gepubliceerd in 2017 met een eindpunt van twee jaar follow-up en de CAVA-studie werd gepubliceerd in 2020 met een follow-up van één jaar. Het is aldus de vraag of één- en tweejarige follow-up wellicht te kort kan zijn om de volledige effecten van de aanvullende behandelingen te meten. Notten et al. publiceerden aanvullende langetermijnresultaten voor de CAVA-studie. In deze analyse namen 120 patiënten (79,8%) van de totale CAVA-studiepopulatie deel aan een laatste follow-upbezoek, 62 patiënten uit de interventiegroep (52%). De mediane follow-

up was 39 maanden (interkwartielafstand 23,3- 63,8 maanden). PTS ontwikkelde zich bij 19 (30,6%) patiënten in de interventiegroep versus 26 (44,8%) in de standaardbehandelingsgroep. Bij gebruik van de consensusdefinitie van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (Villalta-score > 5 of veneuze ulceratie bij 6-maandenbeoordeling of later) was de absolute vermindering 22,2%. Hoewel deze studie beperkt was door de steekproefomvang, geven de algemene bevindingen aan dat er een vermindering van (milde) PTS was zonder invloed op de kwaliteit van leven. Dit versterkt het concept dat de impact van echo-geaccelereerde cathetergerichte trombolysen op de preventie van PTS toeneemt met de tijd en toekomstige studies zouden een langere follow-up moeten overwegen om het definitieve resultaat te kunnen evalueren.

In de observationele studies werd betrokkenheid van de iliofemorale aderen geïdentificeerd als een risicofactor voor PTS. In de CAVA-trial hebben we een nauwkeurigere identificatie van proximale (iliofemorale) diepe veneuze trombose opgenomen, niet alleen geanalyseerd met DUS, maar ook bevestigd met MRV. Het doel was om preciezer te zijn in het selecteren van patiënten, omdat een iliofemoraal diep veneus segment specifiek betrokken moest zijn. De resultaten zijn echter inconclusief; er werd geen significante algehele vermindering van PTS bij een follow-up van één jaar getoond. Zoals echter beschreven in de vorige alinea, duidde de langere follow-up wel op een vermindering van PTS. Bovendien toonde een subgroepanalyse van de ATTRACT-trial, die zich richtte op patiënten met specifieke iliofemorale veneuze betrokkenheid en farmaco-mechanische trombolysen vergeleek met standaardbehandeling, wel een verschil in patiënten met matige tot ernstige PTS (Villalta-score >9 of ulcus) en ernstige PTS (Villalta >14 of ulcus). PTS was 18% versus 28% in de matige tot ernstige groep, en 8,7% versus 15% in de ernstige groep, beide ten gunste van farmaco-mechanische cathetergerichte trombolysen (PCDT). Toen de veneuze klinische ernst score (VCSS) als primaire uitkomstmaat werd gebruikt, was het verschil 6,6% versus 14% ten gunste van PCDT. Deze subgroepanalyse in combinatie met de resultaten van langdurige follow-up van de CAVA-trial suggereert dat er nog steeds waarde kan worden gehecht aan het observationele concept van iliofemorale betrokkenheid. Bij toekomstige onderzoeken zou dus rekening moeten worden gehouden met de betrokkenheid van deze diepe veneuze segmenten.

Om betere resultaten te behalen na trombolysen zijn optimalisatie van de behandeling en betere selectiecriteria voor geschikte patiënten essentieel. Idealiter worden die patiënten geselecteerd die het meeste baat hebben bij de voorgestelde behandeling. Met name voor kathetergestuurde trombolysen en het daarmee geassocieerde bloedingsrisico kan een verbeterde selectie voorafgaand aan de behandeling de patiënten en uitkomsten aanzienlijk ten goede komen. Hoofdstuk 8 geeft de resultaten weer van ons onderzoek naar het potentieel van een MRV- beeldvormingssysteem voor het selecteren van iliofemorale diepe veneuze trombosepatiënten die in aanmerking komen voor kathetergestuurde trombolysen. Beeldvormende beoordeling van trombi kan ook worden gebruikt om diegenen te identificeren die waarschijnlijk resistent zijn tegen trombolytische therapie. Het onderzoek heeft aangetoond dat er waarde zit in dit concept. Met behulp van MRV-trombuskenmerken konden trombi worden geïdentificeerd als acuut, subacuut en oud. Bovendien bleek dat de op MRV geschatte trombusleeftijd geassocieerd was met zowel de duur als het succespercentage van de interventie, zoals bleek uit het significante verschil tussen de gemiddelde trombolysetijd in de MRV-gebaseerde groepen: 23 (19-25) uur voor acute, 43 (41-62) uur voor subacute en 85 (74-96) uur voor oude trombi ( $p < 0,0001$ ). Dit zou helpen om (onnodige) risico's geassocieerd met onsuccesvolle kathetergestuurde trombolysen te vermijden: een uitgebreide behandelduur en complicaties zoals bloedingen. Gezien de resultaten moet MR-Venografie worden beschouwd als een voorwaarde voor patiënten die potentieel in aanmerking komen voor kathetergestuurde trombolysen voor iliofemorale diepe veneuze trombose.

De dagelijkse praktijk in ervaren centra is geëvolueerd van (strikt) cathetergerichte trombolysen naar meer agressieve mechanische trombectomie, inclusief rheolytische trombectomie zoals gebruikt in de ATTRACT-trial en verschillende aspiratiecatheters en pomp-ondersteunde aspiratiesystemen. Deze benaderingen kunnen de selectiecriteria en de geschiktheid van patiënten voor minimaal invasieve trombusverwijdering veranderen. Of het gebruik van onze beeldgebaseerde trombusbeoordeling een hulpmiddel kan zijn bij deze behandelingsopties, moet nog worden onderzocht. Bovendien weten we

niet of meer agressieve, mechanische benaderingen de veneuze wand en kleppen ook negatief beïnvloeden. De potentiële schade aan de veneuze wand en kleppen, waar het concept van vroege trombusverwijdering op gericht is, zou heel goed kunnen worden veroorzaakt door deze meer agressieve technieken voor trombusverwijdering.