

Outflow reconstruction of the lower extremity in chronic venous obstructive disease

Citation for published version (APA):

de Wolf, M. (2018). *Outflow reconstruction of the lower extremity in chronic venous obstructive disease*. Proefschriftmaken.nl | Uitgeverij Boxpress. <https://doi.org/10.26481/dis.20180706mw>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20180706mw](https://doi.org/10.26481/dis.20180706mw)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER 10
SUMMARY AND GENERAL DISCUSSION

Chronic venous disease is pathophysiologically compromised of two distinct mechanisms: venous insufficiency (incompetent venous valves leading to retrograde flow; reflux) and venous obstruction (the lumen of a vein is, partly or totally, blocked). (1, 2) Venous obstruction can be present in all vein segments, but is clinically most relevant in the major outflow tracts. (3-6) In the lower extremity the major outflow tracts are the deep veins, and to a lesser extent the great and small saphenous veins. The most important sources of deep venous obstruction are external compression of the vein (iliac vein compression syndrome; IVCS), and deep venous thrombosis (DVT); both in the acute phase and especially at the long term. (7-12) In the latter case it is termed the post-thrombotic syndrome (PTS), as chronic obstruction caused by the DVT-associated inflammatory response decreases outflow. There are currently numerous ways to remove a thrombus in the acute setting, all of these techniques hope to prevent PTS on the long term; these novel techniques however are beyond the scope of this thesis. (13, 14) Treatment options aimed at chronic venous obstruction can be divided in three types. Firstly, conservative treatment, consisting mainly of compression therapy, and to a lesser extent pharmaceuticals. (10-12) Conservative treatment is currently still the cornerstone of PTS-treatment in most countries and practices. Secondly, bypass surgery, either crossover bypasses (de Palma bypass, from the ipsilateral common femoral vein to the contralateral common femoral vein) or in-line veno-venous bypasses. (15) This type of open surgery has historically been reserved for the most severe cases of PTS (patients that were totally unresponsive to conservative treatment), because of its rather invasive character. And thirdly, percutaneous transluminal angioplasty (or venoplasty) and stenting, which has become available during the last three decades through technical advances in the field of interventional radiology. (16-25) The advent of these endovenous treatment modalities has made venous bypass surgery obsolete, in all but those cases in which both conservative treatment and PTA & stenting have failed. Conservative treatment itself however is still a valuable addition to endovascular therapy, in PTS and IVCS patients in whom PTA and stenting are not indicated, and in sole deep venous valvular insufficiency.

WHO SUFFERS FROM PTS?

DVT is a relatively prevalent disease and, because many DVT patients will develop chronic complications, so is PTS. (8, 9, 26) Extensive research has been conducted aimed at epidemiology and prevention of PTS, however its exact incidence differs greatly between studies. As is shown in chapter 2, most recent studies show incidence rates generally between being 20% and 80% for PTS as a whole, and between 5% and 25% for severe PTS. Differences are best explained by the difference in target population and varying definitions of PTS between studies. Many risk factors for PTS development have been evaluated, the most significant in daily practice being: age, obesity, gender, ipsilateral recurrence of DVT, the location of the initial thrombus (proximal vs distal),

and the presence and degree of residual occlusion and reflux post-DVT. Some of these risk factors of course can't be influenced in patients, and others only underscore the importance of conservative therapy in reducing the risk of PTS-development. Moreover, measurements of inflammatory markers, adhesion molecules and other measurable values in DVT patients show promise in working towards a more tailored risk stratification and thereby possibly an individualized secondary prevention protocol in DVT patients.

Looking at the demographics of the follow-up studies presented in this thesis (those in chapters 3-5 and 7-9), a number of observations about the population generally presenting for treatment of their PTS and IVCS can be made. Most are female and these patients are generally young, in their early forties, when treated. The time between a first DVT and the moment of treatment is approximately 10 years in our studies. Symptomatic PTS generally reveals itself 6-24 months after a DVT. Therefore, the PTS patients who present themselves at our clinic are generally young working mothers, who can be severely inhibited in their busy daily routine. The potential to significantly improve the lives of these patients and their families is therefore grand. The fact that risk of DVT and PTS increases with age, of course doesn't correspond with this fact of low average age of the patients treated in our studies. The contrast can probably be best explained by a physician-bias in offering stenting and hybrid procedures to patients who are still more (physically) active in life.

WHO TO STENT?

Whereas the indications for treating patients suffering an acute DVT are clear and well established world-wide, in PTS quite the opposite is true. Literature has suggested that PTS can be prevented by use of compression therapy in the months to years following the thrombosis.(10-12) However consensus is lacking on what treatment needs to be offered to what patients. In our studies we included patients based on two major criteria. The first being anatomical in nature: patients who are to be stented logically need one or more stentable lesions in their venous system. Secondly, patients need to suffer on a level of severity which makes offering them an (minimally invasive, however still invasive) intervention acceptable.

The presence of stentable lesions and the severity of obstruction was evaluated by use of two main imaging modalities in our studies. Duplex ultrasonography (DUS) was used to evaluate the levels of obstruction and the degree of stenosis per segment. Magnetic resonance venography (MRV) was used for the same reason, the advantages of MRV being: non-user dependability and the ability to create an overview of the venous system in a patient which DUS cannot do.(5, 27) DUS itself has the advantage of being more dynamic and it also has the possibility to assess venous reflux/valvular insufficiency (one of the two main pathological pathways of PTS). Moreover, DUS is

used in the follow-up period to assess stent patency (the “openness” of the stent) or the presence and degree of any stenosis. Of course we also used multiplane venography to assess the to-be-treated vessels at the time of the intervention.

One of the most important roles of imaging was to assign patients to one of the three treatment subgroups: IVCS, sole endovascular treatable PTS or hybrid treatable PTS. The combination of a lack of a medical history of DVT, the lack of post-thrombotic vein scarring, and the presence of extra-luminal compression on the iliac veins leads to patients being assigned to the IVCS subgroup. In patients who did show post-thrombotic venous scarring on imaging one important distinction was necessary for adequate treatment planning: the presence or absence of involvement of the inflow vessels of the common femoral vein in the post-thrombotic disease process. In a minority of patients inflow into the to-be-stented vein tract was deemed inadequate based on the DUS and MRV imaging, however it was judged that open-surgical removal of the post-thrombotic intraluminal scar tissue would be possible to mitigate the inflow problems. In those cases patients were allocated to the hybrid treatment subgroup. In addition to the removal of scar tissue, an arterio-venous fistula was created to counteract the increased thrombogenic state post-operatively. When it was expected that future stent inflow would be no issue, sole-endovascular treatment was planned for the patients. Ultimately this led to a distribution of half of the patients being treated purely endovascularly for PTS, a quarter being treated in a hybrid fashion for PTS and the remaining quarter being treated endovascularly for IVCS.

The assessment of the level of severity of signs and symptoms in patients was more subjective; any patient suffering to a degree of which the treating physician found it significant enough to offer stent placement or a hybrid treatment was accepted. Generally these patients scored high in the CEAP classification, venous clinical severity score (VCSS) and Villalta scales (the higher the score the higher the severity), however this was not the case in a significant amount of patients. The reason for this lies in the fact that none of these scoring systems include important issues such as venous claudication or inability to function normally in daily life. We therefore chose to use these scoring systems as a measurement of effect after stenting, but they were not used for inclusion into the studies on.

HOW DO THE STENTS PERFORM TECHNICALLY?

Stents are placed to open up a vessel which was previously partially obstructed or totally occluded, therefore first and foremost stents need to stay patent as long as possible, ideally lifelong. In roughly 65-90% of cases patients were stented and that was it: no second intervention was needed and the stents remained patent for the rest of the follow-up period (this is called primary patency). In a number of cases a second intervention was needed to keep the stented vein segments patent during follow-up,

however no reocclusion occurred in these patients (this is called assisted primary patency. In cases such an assisted primary intervention was necessary, 80-99% remained patent during follow-up. In other patients a second intervention was needed to reopen stents which reoccluded during follow-up (this is called secondary patency). After such interventions, 90-100% remained patent during the follow-up period.

These patency rates varied somewhat between studies, differences were mainly due to two reasons: the differences in length of follow-up and the exact type of intervention. Most stents which reoccluded seemed to do so during the first year after placement. However, even after this period some stents reoccluded. Therefore it is logically that the studies with a longer follow-up period had lower patency rates. More important for patency rates are the technical details of the intervention. In patients suffering from more severe post-thrombotic lesions, more aggressive techniques were generally used, and therefore patency rate during follow-up was lower. This is best shown in the differences between patients stented for PTS and IVCS, with the latter faring better. Another difference is the type of stent used in a patient. When starting in 2009 we used relatively rigid stents, because no other were available with the desired radial force. This rigidity in the venous system led to stents kinking and fracturing in a number of cases, and thereby necessitating re-interventions leading to reduced (primary) patency rates.

Of special note are the cases in which a surgical desobstruction of the common femoral vein (endophlebectomy) was combined with stenting (the so called hybrid treatment) and the cases in which the deep venous system of both legs was treated (unilateral treatment vs bilateral treatment).(28) In the hybrid cases patency rates were much lower compared to sole stenting procedure; primary patency was 35-50%, assisted primary patency was 60-70% and secondary patency was 70-85% in the hybrid subpopulation. The reason for this is twofold. Firstly patients needing a hybrid treatment had the most severe post-thrombotic damage to their vein systems to begin with, leading to a lower overall quality of their venous system. Secondly the open surgery had a relatively strong thrombogenic effect, for this reason the arterio-venous (AV) fistulas were needed, but still the change of rethrombosis was relatively high. Moreover, we suspect that the AV-fistula itself might have played a role in a number of losses of primary patency as it is known that the specific flow conduction created by AV-fistulas can lead to intimal hyperplasia and stenosis. And again, in this population length of follow-up and the stent types used had an influence on the patency rates. In the bilaterally treated patients patency rates were also somewhat reduced compared to only unilaterally stenting. Also in these patients more severe post-thrombotic vein damage was present in the deep veins which led to a lower quality venous system. Of special note in this population is that in many cases not only the ilio-femoral tracts were affected, but also the inferior vena cava, adding to the severity and extensiveness of the disease.

Do patients improve in their symptoms?

As already stated above the scoring systems in use in venous literature, namely the VCSS, Villalta scale and the CEAP scoring system, are less than ideal as they are lacking some important symptoms of PTS.(29-33) Nevertheless we chose to use these because of lack of better tools. Moreover these scores are validated in international literature and are frequently used in other studies. To partly mitigate the absence of specific venous claudication scoring in these three scoring systems we chose to score the absence or presence of venous claudication separately.(34) In contrast to the three validated scoring systems this claudication scoring is not validated. We therefore chose to keep it as simple as possible by not assigning any grade of severity to claudication in patients. Of special note, in light of patients' follow-up is the CEAP score, which is known to be insensitive to changes over time. For this reason we chose to only use the CEAP score as a tool to describe our population at baseline, and neglect it for any follow-up analyses.

Overall we saw clinically and statistically relevant improvements in patients' signs and symptoms in all the follow-up studies (those in chapters 3-5 and 7-9). VCSS scores generally dropped 2-3 points during 1 – 2 years follow up in all three treatment groups; i.e. IVCS, endovascular-treated PTS and hybrid-treated PTS. Villalta scores dropped 5-7 points in the same groups during the same follow-up. Venous claudication subsided in about 70-90% of patients who were noted to suffer from it at baseline measurement. There were no great differences in the absolute number of points, the scores decreased over the three treatment subgroups, however the number of points at baseline was generally a bit lower in IVCS patients compared to endovenous-treated PTS patients, and a bit higher in the hybrid-treated patients. Ulcer healing rates and recurrence rates were also noted in these studies; most ulcers healed (ca. 80%) and most did not recur during follow-up (ca. 20% recurrence).

Worsening of symptomatology, expressed as increase in VCSS and/or Villalta score, was seen in less than 10% of treated patients, and was most prevalent in the IVCS subpopulation. From our studies it is unclear if this is a temporary issue or reflects long-term clinical worsening. Moreover, the relation to loss of patency or other complications is unclear, as it is true that a number of patients with patent stents (especially in the IVCS population) showed increase in clinical scores post-stenting and a number of patients with occluded stent during follow-up showed improved clinical scores.

Also of note is the already stated fact that many patients were treated years after their first DVT; the main time between the DVT and stenting was 10 years, and some patients were treated many decades after their first DVT. This forms an important distinction between stenting in PTS and the prevention of PTS by thrombolysis or thrombectomy, which is characterized by the fact that these preventive techniques suffer from a very narrow treatment window. Moreover this means that practically all PTS patients with sufficient symptoms could at this moment be treated.

WHAT ARE THE DOWNSIDES TO STENTING?

All in all, the complications noted in all studies were deemed acceptable. Indeed PTA and stenting is generally well tolerated by patients, and complications which do occur are generally mild and temporary. In cases in which a hybrid approach is used, complications are more frequent and more severe, however most are still confined to the immediate post-operative period. In both endovenous and hybrid interventions reocclusion is the most important complication, this is in line with literature.⁽¹⁵⁻²⁵⁾ In patients treated because of IVCS however, in contrast to reports by many other authors, no occlusions of the stents have been noted. All loss of primary patency in this subgroup was related to renewed or persistent stenosis after stenting, reasons for this included; compression on stents, stents which were misplaced (placed distally of the compression) and other types of stent-failure. The underlying reasons for reocclusion in the PTS population are thought to relate to problems on one of three levels; inflow into the stents at the level below stenting, at the level of the stents themselves or at the level of outflow above the stents. As we always tried to land stents in healthy vein segments, so above and below the post-thrombotic aberrations, we aimed to reduce inflow and outflow problems. This was generally easily manageable at the outflow end, because mostly post-thrombotic synechiae ended at the caval confluence, so stenting into the cava was generally not needed. However, these synechiae frequently did continue into the femoral and deep femoral veins, which put the inflow into the stents at risk. Of course this was the reason to perform a hybrid procedure in many cases, but with or without the endophlebectomy and AV-fistula, the lesions in the distal femoral, popliteal and deep femoral vein were left untouched. Therefore we suspect inflow problems might have had a significant influence on patency rates. Other important potential influences on patency were on the level of the stents themselves, these included; stent-geometrical problems (such as angulation and articulation between different stents), inadequate anticoagulation (relatively low INR in some patients), extrinsic compression on the stents or endophlebectomy area (for example hematoma or lymphoma which developed after the open-surgical part of the hybrid procedure) or stenosis due to intimal hyperplasia caused by the AV-fistula.

On the long term the restenosis and reocclusions were the only important complications. However, on the short term there were a number of issues related to the invasiveness of the procedures. In the patients treated in a solely endovascular manner the only important complications were related to bleeding, with minor bleeding complications occurring in less than 10 percent, and major bleeding complications occurring in less than 1 percent. The most important contributing factor being the fact that procedures were performed in patients who were anticoagulated at the time of the intervention, which logically increased bleeding risk. In the patients treated by hybrid procedures bleeding complications were more frequent (both major and minor complications occurring in circa 15 percent of patients). In these patients the procedures were also

performed under full anticoagulation, but of course the surgical trauma was much more severe compared to the endovascularly treated patients. Other important complications in the hybrid subpopulation were also related to surgical trauma, these being: wound infection (circa 30 percent), wound dehiscence (circa 10 percent) and lymphorrhea (circa 40 percent). These complications were generally well manageable and had little to no influence on the long term results of the procedure. However, they were a great source of morbidity on the short term and as such an increased length of hospital stay and a prolonged time until patients were fully mobile again post-intervention. Of note is the fact that there were no clinically evident pulmonary embolisms during follow-up, and also mortality of other causes was nil.

WHAT MIGHT THE FUTURE BRING?

During the time this thesis was underway, endovascular treatment of IVCS and PTS has become an accepted treatment option worldwide, exemplified in the inclusion of it in many recent guidelines. As such commercial interest has quickly increased, many new tools are quickly becoming available as we speak. Arguably the most important being new types of stents, optimized for use in the venous system. There will probably be a continuation of this trend, with new stents becoming available and others being optimized. Even though logically these might seem superior to the “old” stents, there is currently little to no evidence to back this up. Direct comparison between stents will be needed, however it is questionable if that type of study will be performed in the near future. Of course the most advancements can be made in the group which performs the worst, in this case the patients suffering from extensive PTS who are treated by hybrid means. As frequently the endophlebectomized area tends to stenose or collapse during (early) follow-up, reinforcement of this vein segment might increase early patency rates. One way would be to leave a fixed-diameter stent-like device or inlay in the area post-surgery, preventing collapse or compression (by haematoma or lymphocele). Ideally however one would forego the open-surgical part altogether and also use purely endovascular means in the patients with these most extensive post-thrombotic aberrations. Stenting through the common femoral vein and into the femoral or deep femoral vein might be possible and if so be superior compared to the hybrid procedure, as this will mitigate many of the open-surgery related issues.

However, the greatest possibilities for advancement in the field of PTS lie within prevention. Currently a multitude of tools and techniques, both chemical and mechanical in nature, are becoming available which are all aimed at removing the thrombus in the acute phase of the disease. Currently the first clinical results are somewhat disappointing, but in time these modalities might make PTS a disease of the past. This will leave IVCS however, still necessitating PTA and stent placement in the venous system.

REFERENCES

1. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol.* 2008;143(2):180-90.
2. Bergan JJ. *The vein book.* Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press; 2007. xvii, 617 p. p.
3. Cockett FB, Thomas ML, Negus D. Iliac vein compression.--Its relation to iliofemoral thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *British medical journal.* 1967;2(5543):14-9.
4. Raju S, Neglen P. High prevalence of nonthrombotic iliac vein lesions in chronic venous disease: a permissive role in pathogenicity. *Journal of vascular surgery: official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter.* 2006;44(1):136-43; discussion 44.
5. Arnoldussen CW, Toonder I, Wittens CH. A novel scoring system for lower-extremity venous pathology analysed using magnetic resonance venography and duplex ultrasound. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine.* 2012;27 Suppl 1:163-70.
6. Arnoldussen CW, Wittens CH. An imaging approach to deep vein thrombosis and the lower extremity thrombosis classification. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine.* 2012;27 Suppl 1:143-8.
7. May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology.* 1957;8(5):419-27.
8. Gabriel F, Labios M, Portoles O, Guillen M, Corella D, Frances F, et al. Incidence of post-thrombotic syndrome and its association with various risk factors in a cohort of Spanish patients after one year of follow-up following acute deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2004;92(2):328-36.
9. Roumen-Klappe EM, den Heijer M, Janssen MC, van der Vleuten C, Thien T, Wollersheim H. The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study. *Thromb Haemost.* 2005;94(4):825-30.
10. Brandjes DP, 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(9054):759-62.
11. Kahn SR, Shbaklo H, Shapiro S, Wells PS, Kovacs MJ, Rodger MA, et al. Effectiveness of compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome (the SOX Trial and Bio-SOX biomarker substudy): a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007;7:21.
12. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141(4):249-56.
13. Enden T, Sandvik L, Klow NE, Hafsahl G, Holme PA, Holmen LO, et al. Catheter-directed Venous Thrombolysis in acute iliofemoral vein thrombosis--the CaVenT study: rationale and design of a multicenter, randomized, controlled, clinical trial (NCT00251771). *Am Heart J.* 2007;154(5):808-14.

14. Vedantham S, Goldhaber SZ, Kahn SR, Julian J, Magnuson E, Jaff MR, et al. Rationale and design of the ATTRACT Study: a multicenter randomized trial to evaluate pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for the prevention of postthrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis. *Am Heart J*. 2013;165(4):523-30 e3.
15. AbuRahma AF, Robinson PA, Boland JP. Clinical, hemodynamic, and anatomic predictors of long-term outcome of lower extremity venovenous bypasses. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*. 1991;14(5):635-44.
16. Alhalbouni S, Hingorani A, Shiferson A, Gopal K, Jung D, Novak D, et al. Iliac-femoral venous stenting for lower extremity venous stasis symptoms. *Ann Vasc Surg*. 2012;26(2):185-9.
17. Delis KT, Bjarnason H, Wennberg PW, Rooke TW, Gloviczki P. Successful iliac vein and inferior vena cava stenting ameliorates venous claudication and improves venous outflow, calf muscle pump function, and clinical status in post-thrombotic syndrome. *Ann Surg*. 2007;245(1):130-9.
18. Gutzeit A, Zollikofer Ch L, Dettling-Pizzolato M, Graf N, Largiader J, Binkert CA. Endovascular stent treatment for symptomatic benign iliofemoral venous occlusive disease: long-term results 1987-2009. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(3):542-9.
19. Hartung O, Benmiloud F, Barthelemy P, Dubuc M, Boufi M, Alimi YS. Late results of surgical venous thrombectomy with iliocaval stenting. *Journal of vascular surgery*. 2008;47(2):381-7.
20. Nazarian GK, Austin WR, Wegryn SA, Bjarnason H, Stackhouse DJ, Castaneda-Zuniga WR, et al. Venous recanalization by metallic stents after failure of balloon angioplasty or surgery: four-year experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1996;19(4):227-33.
21. Neglen P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *Journal of vascular surgery*. 2007;46(5):979-90.
22. O'Sullivan GJ, Sheehan J, Lohan D, McCann-Brown JA. Iliofemoral venous stenting extending into the femoral region: initial clinical experience with the purpose-designed Zilver Vena stent. *The Journal of cardiovascular surgery*. 2013;54(2):255-61.
23. Rosales A, Sandbaek G, Jorgensen JJ. Stenting for chronic post-thrombotic vena cava and iliofemoral venous occlusions: mid-term patency and clinical outcome. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2010;40(2):234-40.
24. Titus JM, Moise MA, Bena J, Lyden SP, Clair DG. Iliofemoral stenting for venous occlusive disease. *Journal of vascular surgery*. 2012;53(3):706-12.
25. Ye K, Lu X, Li W, Huang Y, Huang X, Lu M, et al. Long-Term Outcomes of Stent Placement for Symptomatic Nonthrombotic Iliac Vein Compression Lesions in Chronic Venous Disease. *J Vasc Interv Radiol*. 2012.
26. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for

- standardization. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):879-83.
27. Arnoldussen CW, de Graaf R, Wittens CH, de Haan MW. Value of magnetic resonance venography and computed tomographic venography in lower extremity chronic venous disease. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine.* 2013;28 Suppl 1:169-75.
 28. Vogel D, Comerota AJ, Al-Jabouri M, Assi ZI. Common femoral endovenectomy with ilio caval endoluminal recanalization improves symptoms and quality of life in patients with postthrombotic iliofemoral obstruction. *Journal of vascular surgery.* 2012;55(1):129-35.
 29. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *Journal of vascular surgery.* 2004;40(6):1248-52.
 30. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):884-8.
 31. Kahn SR, Desmarais S, Ducruet T, Arsenault L, Ginsberg JS. Comparison of the Villalta and Ginsberg clinical scales to diagnose the post-thrombotic syndrome: correlation with patient-reported disease burden and venous valvular reflux. *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):907-8.
 32. Strijkers RH, Wittens CH, Kahn SR. Villalta scale: goals and limitations. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine.* 2012;27 Suppl 1:130-5.
 33. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, Shortell CK, Marston WA, Gillespie D, et al. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *Journal of vascular surgery.* 2010;52(5):1387-96.
 34. 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(1):118-26.

ADDENDA

Nederlandse samenvatting

Valorisation

Dankwoord

List of publications

Curriculum Vitae

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Chronisch veneuze ziekte kan pathofysiologisch ingedeeld worden in een tweetal mechanismen; veneuze insufficiëntie (incompetente, lekkende veneuze kleppen leiden tot retrograde flow, dit noemt men ook wel reflux) en veneuze obstructie (het lumen van een vene wordt gedeeltelijk of in zijn totaliteit geblokkeerd). Veneuze obstructie kan in principe vóórkomen in alle veneuze segmenten in het lichaam, maar klinisch is dit het meest relevant in de grote venen. In de onderste extremiteiten betreffen dit de diepe venen en in mindere mate de vena saphena magna en parva. De belangrijkste oorzaken van diep veneuze obstructie zijn externe compressie op de vene (iliacaal veneus compressie syndroom, IVCS) en diep veneuze trombose (DVT); zowel in de acute fase als op de lange termijn. In geval van lange termijn problematiek in het kader van DVT spreekt men van het post-trombotisch syndroom (PTS). Dit betreft de chronische obstructie in een vene die wordt veroorzaakt door de (lokale) inflammatoire reactie die samengaat met een DVT. Momenteel zijn er multipale technieken beschikbaar om een trombus in de acute fase te verwijderen (de meeste hiervan worden overigens in het algemeen nog als relatief experimenteel gezien). Al deze technieken zijn er op gericht PTS op de (middel)lange termijn te voorkomen, deze technologieën liggen echter buiten het bereik van deze thesis. Behandelopties gericht op chronisch veneuze obstructie kunnen worden ingedeeld in drie typen.

1. Conservatieve behandeling: deze bestaat voornamelijk uit het gebruik van compressietherapie en in mindere mate van medicijnen. Conservatieve therapie is momenteel nog steeds de hoeksteen van de behandeling van PTS in de meeste landen en klinieken.
2. Bypass chirurgie: deze behandeling bestaat uit het aanleggen van ofwel een “cross-over” bypass (de Palma operatie, er wordt een bypass gecreëerd van de ipsilaterale vena femoralis communis naar de contralaterale vena femoralis communis) ofwel een “in-line” bypass (het creëren van een bypass door deze ipsilateraal voor en na de obstructie te anastomosereren). Deze types chirurgie zijn historisch altijd gereserveerd geweest voor de meest ernstige gevallen van PTS (ergo: ernstige klachten en geen respons op conservatieve behandeling) omwille van het invasieve karakter van deze ingrepen.
3. Percutane transluminale angioplastiek (PTA, ofwel “dotteren”, een endoveneuze techniek) gecombineerd met stenting: deze technieken zijn de laatste drie decennia beschikbaar gekomen uit technische vooruitgangen binnen de interventie radiologie. Hierbij blaast men een speciaal type ballon op in de vene die geobstrueerd/geoccludeerd is met als gevolg dat het bloedvat weer “open” is, vervolgens laat men een stent achter (een soort metalen veertje) om het bloedvat ook op de lange termijn open te houden.

Door de komst van deze endoveneuze behandelingsoptie is de veneuze bypasschirurgie obsoleet geworden in de meeste gevallen. Conservatieve therapie is nog steeds een waardevolle additie aan de endoveneuze therapie; in gevallen van PTS en IVCS waarvoor stenting niet geïndiceerd is en in solitaire diep veneuze insufficiëntie.

Welke patiënten lijden aan PTS?

DVT is een relatief veel voorkomende ziekte en omdat veel patiënten chronische complicaties van DVT zullen ontwikkelen is PTS dat ook. Men heeft uitgebreid wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de epidemiologische aspecten van PTS en de preventie hiervan, echter verschilt de exacte incidentie sterk tussen verschillende studies. Zoals men in hoofdstuk 2 kan lezen laten de meeste recente studies een incidentie zien tussen de 20 en 80 procent voor PTS in het algemeen en tussen de 5 en 25 procent voor ernstige PTS. Verschillen in deze percentages kunnen verklaard worden door andere onderzoekspopulaties en verschillende definities van (ernstige) PTS. Veel risicofactoren voor de ontwikkeling van PTS zijn in de loop van de jaren onderzocht, de meest significante voor de dagelijkse klinische praktijk zijn; leeftijd, de aanwezigheid van obesitas, geslacht, een tweede episode van DVT ipsilateraal, de locatie van de initiële trombose (proximaal of distaal) en de aanwezigheid van residuale obstructie en/of reflux. Een aantal van deze risico factoren zijn uiteraard niet aan te pakken bij patiënten. Anderen laten echter zien wat het belang van adequate conservatieve therapie is na een DVT. Daarnaast zijn er meetbare stoffen in het bloed van patiënten, zoals inflammatoire markers en adhesie moleculen, die mogelijk in de toekomst kunnen bijdragen bij het creëren van een gepersonaliseerd risicoprofiel en geïndividualiseerde secundaire preventie.

Wanneer we kijken naar de demografische gegevens van de patiënten in de follow-up studies in deze thesis (hoofdstukken 3-5 en 7-9), kunnen we een aantal observaties doen over de populatie die zich in het algemeen presenteert met PTS en IVCS in onze kliniek. Er is een voorkeur voor het vrouwelijk geslacht en de meeste patiënten zijn relatief jong, begin veertig, op het moment van behandeling. De patiënten bestaan dus voor een belangrijk deel uit werkende jonge moeders, die ernstig beperkt worden in hun dagelijkse routine. De mogelijkheid om de levens van deze patiënten en hun families te verbeteren is daarom erg belangrijk. Het feit dat het risico op het ontwikkelen van een DVT en PTS toeneemt met de leeftijd komt uiteraard niet overeen met deze relatief jonge leeftijd bij presentatie van patiënten in ons centrum. Vermoedelijk is dit deels te verklaren vanuit een verwijzers-bias of behandelaars-bias voor het aanbieden van deze therapie aan patiënten die nog (fysiek) actief zijn in hun leven.

Welke patiënten kan men stenten?

Hoewel de indicaties voor het behandelen van een acute DVT wereldwijd relatief uniform geaccepteerd zijn, is voor het PTS juist het tegenovergestelde waar. De literatuur stelt dat PTS voorkomen kan worden bij een significant aantal mensen door het gebruik van compressietherapie in de maanden tot jaren na de DVT. Echter mist er consensus betreffende welke andere therapieën aangeboden kunnen/moeten aan welke PTS-patiënten. In onze studies was inclusie gebaseerd op twee belangrijke criteria. Allereerst moet er sprake zijn van een anatomische obstructie in het diepe venenstelsel welke stentbaar geacht wordt. Ten tweede moet de patiënt dermate ernstige klachten ondervinden dat een (minimaal invasieve, doch nog steeds invasieve) interventie acceptabel is.

De aanwezigheid van stentbare laesies en de ernst van obstructie hebben wij geëvalueerd

middels twee beeldvormende technieken. Duplex ultrasonografie (DUS) is gebruikt om de niveaus van obstructie en de mate van stenose per segment te evalueren. Magnetische resonantie venografie (MRV) is gebruikt om dezelfde redenen. De voordelen van MRV boven DUS zijn dat de kwaliteit van het onderzoek niet afhangt van de uitvoerder en het feit dat met MRV een overzichtelijk beeld kan worden gemaakt van het gehele veneuze systeem. DUS heeft aan de andere kant weer het voordeel dat het erg dynamisch is en dat hiermee ook veneuze reflux kan worden geëvalueerd. Bovendien hebben wij DUS gebruikt tijdens follow-up om de “patency” (ofwel de openheid) van de stents te beoordelen. Hiernaast hebben wij uiteraard ook gebruik gemaakt van conventionele venografie om de te behandelen vaten te beoordelen ten tijde van de interventie.

Eén van de belangrijkste taken van de beeldvorming was de ondersteuning in het indelen van de patiënten in drie subgroepen; de IVCS-patiënten, de PTS-patiënten die geholpen zouden gaan worden middels puur endovasculaire technieken (PTA en stenting) en de patiënten bij wie een combinatie nodig zou zijn van endovasculaire behandeling en open-chirurgie (de hybride behandeling). De combinatie van een afwezigheid van DVT in de voorgeschiedenis, geen post-trombotische verlittekening in de vaten op beeldvorming en de aanwezigheid van extraluminale compressie op een diepe vene brachten patiënten in de IVCS-subgroep. In patiënten bij wie wel post-trombotische verlittekening aanwezig was in de diepe venen was het van belang te weten in welke mate de inflow vaten van de vena femoralis communis betrokken waren bij de ziekte. Bij een minderheid van de patiënten werd deze inflow onvoldoende geacht voor een puur endovasculaire ingreep, deze patiënten werd een hybride ingreep aangeboden. Hierbij wordt de vena femoralis communis chirurgisch geopend en het post-trombotische littekenweefsel voorzichtig verwijderd met het idee dat hierdoor de inflow in de stents (die meer craniaal geplaatst worden) verbeterd wordt. Dit wordt de hybride ingreep genoemd, daar endovasculaire technieken worden gecombineerd met open-chirurgie. Naast het verwijderen van dit littekenweefsel wordt ook een arterioveneuze fistel (AVF) aangelegd, dit om de erg trombogene status per- en postoperatief te attaqueren. Wanneer werd ingeschat dat de inflow geen probleem zou vormen ten tijde van het stenten werden patiënten ingepland voor een puur endoveneuze ingreep op de angiosuite. Uiteindelijk leidde dit tot de volgende globale verdeling; een kwart van de patiënten werd behandeld middels puur endovasculaire technieken voor IVCS, de helft werd puur endovasculair behandeld voor PTS en een kwart werd behandeld middels de hybride techniek.

De evaluatie van de uitgebreidheid van de ernst van de symptomen was relatief iets subjectiever; elke patiënt waarbij de behandelend arts inschatte dat de klachten significant genoeg waren om stenting of de hybride ingreep uit te voeren kwam in aanmerking hiervoor, met in acht neming dat er ook een anatomische obstructie was uiteraard. Over het algemeen scoorden deze patiënten hoog binnen de “Clinical, Etiological, Anatomical and Pathofysiological-classification” (CEAP-classificatie), de “venous clinical severity score” (VCSS) en de Villalta schaal. Bij al deze scoresystemen geldt hoe hoger de score hoe ernstiger de klachten. Echter was dit niet bij alle patiënten het geval. De reden hiervoor is vermoedelijk dat geen van deze scoresystemen rekening houden met de specifieke klachten van veneuze claudicatie of met de beperkingen

die een patiënt ondervindt tijdens het dagelijks functioneren. Om deze reden hebben we ervoor gekozen de genoemde scoresystemen wel te gebruiken om de uitkomst van behandeling te meten tijdens de studies, maar om deze niet mee te laten wegen bij de inclusie van patiënten.

Wat is het technische effect van stentplaatsing?

Stents worden geplaatst om bloedvaten, die eerst partieel of totaal geoccludeerd waren, open te houden. In circa 65-90% van de gevallen in onze studies werden patiënten eenmaal gestent en was daarmee de behandeling voltooid; geen secundaire interventies waren nodig en de stents bleven patent gedurende de follow-up periode (dit wordt de “primary patency” genoemd). In een aantal gevallen was een tweede interventie nodig om de stent open te houden (dus spoedige reocclusie te voorkomen), maar in deze gevallen was er dus nog nooit een reocclusie van de stents opgetreden (dit wordt de “assisted primary patency” genoemd). In deze gevallen was er sprake van een patency van 80-99% gedurende de follow-up. In een aantal andere casus was een tweede ingreep nodig om een geoccludeerde stent opnieuw open te maken (in die gevallen spreekt men van “secondary patency”). Na een dergelijke tweede interventie bleef 90-100% patent gedurende de follow-up periode.

Deze patency rates varieerden enigszins tussen de verschillende studies. Verschillen waren voornamelijk te wijten aan twee redenen: de verschillen in de lengte van follow-up tussen studies en het type ingreep dat was uitgevoerd bij een patiënt. De meeste stent reocclusies vonden plaats in het eerste jaar na stenting. Echter, waren er ook gevallen van reocclusie later tijdens de follow-up. Om deze reden is het ook logisch dat de lagere patency rates gevonden werden bij de studies met de langere follow-up tijden. Belangrijker is het verschil in patency rates tussen de verschillende behandelingen. Bij patiënten met ernstigere post-trombotische afwijkingen waren over het algemeen agressievere technieken nodig, welke geassocieerd zijn met hogere kansen op reocclusie van de stents. Dit verschil is het duidelijkst te zien tussen de patiënten die behandeld zijn voor IVCS vergeleken met PTS. Hierbij waren de resultaten bij de IVCS-patiënten beter. Een ander verschil berust op het type stent dat werd gebruikt. Toen wij onze behandelingen startten in 2009 waren enkel relatief rigide stents beschikbaar, omdat andere meer flexibele stents niet voldoende radiale kracht bezaten voor gebruik in het veneuze stelsel. Deze rigiditeit leidde tot stents die ombogen of breuken vertoonden gedurende de follow-up. Om die reden waren secundaire interventies nodig en nam de primaire patency rate af.

Specifiek van belang waren de casus waarbij er een chirurgische desobstructie van de vena femoralis communis (een endoflebectomie) nodig was in combinatie met PTA en stenting (de zogenaamde hybride techniek) en de patiënten waarbij beide benen behandeld moesten worden (unilaterale vs. bilaterale behandeling). De patency rates waren veel lager in de groep waarbij een hybride ingreep werd uitgevoerd; primary patency was 35-50%, assisted primary patency was 60-70% en secundaire patency was 70-85%. Hiervoor zijn twee belangrijke oorzaken aan te wijzen. Allereerst waren de hybride ingrepen nodig bij patiënten met de meest uitgebreide post-trombotische afwijkingen. Deze patiënten hadden om te beginnen al een veel lagere kwaliteit aan

hun veneuze systeem. Ten tweede had de endoflebectomie zelf een sterk trombogene effect door de mate van chirurgische schade. Om deze reden hebben we er ook voor gekozen ten tijde van de ingreep een AV-fistel te creëren. Echter bleek de kans op retrombose nog steeds relatief hoog. We vermoeden dat de AV-fistel zelf een reden kan zijn geweest van de reocclusie in een aantal gevallen, daar het bekend is dat de specifieke flowcondities die de fistel creëert kunnen leiden tot lokale intimahyperplasie en stenose. En wederom had ook in deze populatie de lengte van de gemiddelde follow-upduur en het type stent dat werd gebruikt een effect op de patency rates in vergelijking met andere studies. Wanneer we de bilateraal behandelde patiënten vergelijken met de unilateraal behandelde patiënten, zien we ook een enigszins lagere patency rate. Ook bij deze patiënten was een uitgebreidere pre-interventionele veneuze schade aanwezig. Ook van belang is dat in deze patiënten veelal niet alleen de iliofemorale trajecten werden gestent, maar ook de vena cava inferior.

Verbeteren de symptomen bij patiënten?

Zoals hierboven al vermeld missen de belangrijkste scoringssystemen binnen de veneuze literatuur (CEAP-classificatie, VCSS en de Vilalta schaal) een aantal belangrijke symptomen van PTS. Doch aangezien er momenteel geen betere middelen voorhanden zijn hebben we toch gebruik gemaakt van deze scoringssystemen. Deze scores zijn gevalideerd binnen de internationale literatuur en worden frequent gebruikt bij andere studies. Om deels tegemoet te komen aan de afwezigheid van veneuze claudicatio bij deze scoringssystemen, hebben we ervoor gekozen om separaat de aan- of afwezigheid van dit symptoom te scoren bij de patiënten vóór stenting en gedurende de follow-up. Hierbij dient gezegd te worden dat deze scoring niet gevalideerd is. Om deze reden hebben we ervoor gekozen deze dataverzameling zo simpel mogelijk te houden en hebben we alleen de aan- of afwezigheid van veneuze claudicatio klachten genoteerd, er is dus geen indeling gemaakt in ernst van dit symptoom. Ook van belang is het bekende feit dat de CEAP-classificatie relatief ongevoelig is voor veranderingen in de tijd. Om die reden hebben we ervoor gekozen de CEAP-classificatie alleen te gebruiken om per studie de patiënt populatie te beschrijven, niet om veranderingen na behandeling te meten.

Over het algemeen zagen we zowel een statistisch als klinisch relevante verbetering in symptomen bij patiënten in alle follow-up studies (hoofdstuk 3-5 en 7-9). VCSS-scores verminderden over het algemeen twee tot drie punten gedurende één tot twee jaar follow-up in alle drie de verschillende behandelgroepen. Villalta scores daalden ca. 5-7 punten in diezelfde groepen gedurende de follow-up. Veneuze claudicatio verdween in ca. 70-90% van de patiënten die positief voor dit symptoom scoorden pre-interventioneel. Tussen de verschillende groepen was er geen groot verschil in puntendaling. Echter waren de baseline scores wel iets verschillend tussen de groepen; die bij de IVCS-groep waren iets lager dan bij de PTS-groep en de patiënten die een hybride ingreep nodig hadden scoorden iets hoger bij de baseline meting dan de patiënten die endovasculair behandeld zouden worden. Genezing van ulcera werd ook gescoord in de studies; de meeste ulcera genazen (ca. 80%) en de meeste daarvan recideerden vervolgens niet (wederom ca. 80%).

Verslechtering in symptomatologie, uitgedrukt als een toename in VCSS en/of Villalta score na behandeling, werd gezien in minder dan 10% van de behandelde patiënten. Dit werd het frequentst gezien in de IVCS-groep. Uit onze studies werd niet duidelijk of dit een tijdelijke of permanente stijging is. Een van de potentiële redenen hiervoor kan zijn dat deze patiënten initieel gemisclassificeerd zijn als IVCS-patiënt. Het is namelijk bekend dat de compressie op de vena iliaca communis, zoals gezien wordt bij IVCS, ook aanwezig is bij een groot deel van de normale gezonde populatie. Om deze reden is het mogelijk dat mensen met een dergelijke compressie in combinatie met symptomen zoals gezien worden bij chronisch veneuze ziekte, doch met een andere oorzaak hiervoor dan de compressie, geïncubeerd zijn. Een ander punt van onduidelijkheid is de relatie tussen verlies van patency en andere complicaties. Een aantal patiënten met patente stents (met name in de IVCS groep) lieten namelijk een verslechtering in scores zien, maar aan de andere kant waren er ook patiënten met geoccludeerde stents die na een occlusie verbeterde scores lieten zien.

Een ander belangrijk feit is dat veel patiënten een lange tijd na hun (eerste) DVT-event zijn behandeld. De gemiddelde tijd tussen de eerste DVT-event en stenting/behandeling is namelijk 10 jaar en sommige patiënten zijn zelfs meerdere decennia na hun DVT pas behandeld. Dit is een belangrijk verschil met de patiënten bij wie trombolysie of een andere trombus verwijderende techniek wordt toegepast ten tijde van een acute DVT om PTS te voorkomen. Daarbij is er een nauw tijdsvenster voor de behandeling (veelal enkele weken). Ons werk laat zien dat mensen dus vele jaren na een DVT nog steeds behandeld kunnen worden indien er voldoende PTS-gerelateerde klachten aanwezig zijn en er sprake is van een anatomische obstructie in de diepe venen.

Wat zijn de nadelen van de behandeling met stents?

Globaal genomen zijn de complicaties, welke werden gezien in deze studies, als acceptabel geïnterpreteerd. PTA en stenting wordt over het algemeen goed verdragen door patiënten en de complicaties die optraden waren over het algemeen mild en tijdelijk. In alle subgroepen was er sprake van een, in intensiteit tussen patiënten verschillende, mate van pijn per- en postinterventie, met name in de lage rug. Vermoedelijk werd dit veroorzaakt door de mechanische stress die de ballon en stent op het omliggende weefsel gaven. Over het algemeen ging deze pijn vanzelf over en/of was goed behandelbaar middels NSAID's. In de casus waarbij een hybride ingreep nodig was kwamen complicaties frequenter voor en waren ernstiger, maar de meesten waren nog steeds beperkt tot de directe post-interventionele periode. In zowel de endoveneus als hybride behandelde PTS-populaties was reocclusie van de stents de meest belangrijke complicatie, zoals dit ook in de relevante wetenschappelijke literatuur beschreven wordt. Echter zagen wij in tegenstelling tot de literatuur geen stent-occlusies in de IVCS-groep. Er was wel verlies van primary patency in deze groep, dit werd echter veroorzaakt door persistente stenose na stenting. Oorzaken hiervoor waren; compressie op de stent, misplaatste stents (caudaal van de stenose) en andere typen van stent-falen. De onderliggende redenen voor patency verlies bij de PTS-behandelgroepen hangen vermoedelijk samen met problemen op de volgende drie niveaus; caudaal van de stent ofwel ter hoogte van het inflow traject, op het niveau van de

stents zelf of boven het niveau van de stents ofwel in het outflow traject. Onderdeel van de standaard behandelingsprocedure was het “landen” van de stents in gezond weefsel, dus boven en onder de post-trombotische verlittekening, dit met als doel de inflow- en outflowproblemen te minimaliseren. Op het niveau van de outflow was dit vaak relatief makkelijk te bereiken, omdat de meeste DVT's en daarmee ook de post-trombotische afwijkingen stopten op het niveau van de cavale confluens. Om deze reden was stenting van de vena cava inferior meestal ook niet nodig. Deze verlittekening liep echter vaak wel door in de vena femoralis en vena femoralis profunda, waardoor de inflow richting de stents in potentieel gevaar kwam. Dit was uiteraard in veel gevallen de reden voor het primair uitvoeren van de hybride procedure, echter bleven ook daarbij de afwijkingen in de distale vena femoralis, femoralis profunda en poplitea onbehandeld. We vermoeden dan ook dat inflow problemen de grootste invloed hadden op de patency rates in de PTS-subpopulaties. Andere belangrijke potentiële beperkingen voor de patency rates bevonden zich op het niveau van de stents zelf. Van belang waren onder andere: stent-geometrische factoren (zoals angulatie en articulatie tussen meerdere stents), inadequate antistolling (relatief laag INR bij sommige patiënten), extraluminale compressie op de stents of het endoflebectomie gebied (bijvoorbeeld door hematoom of lymfocele die frequent postoperatief ontstonden na de hybride procedure) of stenose door intimahyperplasie veroorzaakt door de AV-fistel.

Op de lange termijn waren restenose en reocclusie de enige belangrijke complicaties. Op de korte termijn was er ook sprake van een aantal complicaties gerelateerd aan de invasiviteit van de ingreep. In de puur endovasculair behandelde patiënten was de enige complicatie gerelateerd aan bloedingen; relatief kleine bloedingen kwamen voor in minder dan 10 procent van de gevallen en ernstige bloedingen in minder dan 1 procent. De belangrijkste reden voor het vóórkomen van deze complicaties was het feit dat patiënten werden behandeld onder volledige antistolling. Dit werd gedaan om de kans op stent-occlusie te verlagen, maar logischerwijs neemt de kans op bloedingen hierbij toe. In de groep die middels hybride technieken werd behandeld was het percentage bloedingscomplicaties groter (ca. 15 procent). Deze procedure werd ook onder volledige antistolling uitgevoerd, echter was het chirurgische trauma bij deze patiënten logischerwijs groter. Andere belangrijke complicaties in de hybride behandelde populatie waren: wondinfectie (ca. 30 procent), wond dehiscentie (ca. 10 procent) en lymforroe (ca. 40 procent). Deze complicaties waren over het algemeen goed behandelbaar en hadden weinig tot geen invloed op de lange termijnresultaten. Echter waren ze wel een belangrijke oorzaak voor morbiditeit op de korte termijn, verlengde ziekenhuisopname en verlengde tijd tot patiënten weer volledig mobiel waren na een ingreep.

Ook van belang is het feit dat er tijdens de follow-up geen gevallen waren van klinische longembolie en ook de mortaliteit van andere oorzaken afwezig was.

Wat kan de toekomst nog brengen?

Gedurende de tijd dat deze thesis in de maak was is de endovasculaire behandeling van IVCS en PTS langzamerhand één van de geaccepteerde behandelingsopties geworden wereldwijd en daarmee ook opgenomen in meerdere recente richtlijnen. Om deze

reden is de commerciële interesse hierin ook snel toegenomen en komen er vele nieuwe gereedschappen op de markt. Vermoedelijk is de komst van de specifieke veneuze stent de belangrijkste eerste stap geweest in de afgelopen jaren. Vermoedelijk zal het veneuze stentontwerp geleidelijk aan steeds verder verbeterd worden. Hoewel het verbeterde ontwerp van de stents logischerwijs zou moeten leiden tot betere klinische resultaten, is hier op dit moment nog geen goed wetenschappelijk bewijs voor. Directe vergelijking tussen stents zal nodig zijn, echter is het maar de vraag of een dergelijke studie in de nabije toekomst zal worden uitgevoerd.

Uiteraard zijn de meeste verbeteringen te behalen in de groep die klinisch er het slechts aan toe is. In dit geval zijn dat de patiënten met zeer uitgebreide post-trombotische afwijkingen die behandeld worden middels de hybride procedure. Omdat de geopereerde vena femoralis communis frequent stenoseert of samenvalt tijdens de (vroege) follow-up, is versteviging van dit veneuze segment een mogelijke optie om de resultaten te verbeteren. Een manier hiervoor zou zijn om ook in dat gebied een stent-achtige device achter te laten, waardoor samenvallen van het vat of dichtdrukken ervan door hematomen of lymfoceles niet meer mogelijk is. Echter zou men idealiter helemaal geen open-chirurgie meer uitvoeren en dus patiënten met zeer uitgebreide verlittekening puur endovasculair behandelen. Stenting van de distale vena femoralis communis is wellicht een waardevol alternatief en zou eventueel ook superieur kunnen zijn aan de hybride operatie. In ieder geval zou dat het vóórkomen van chirurgische complicaties sterk moeten verlagen.

De grootste winst die te behalen is ligt echter bij de preventie van PTS. Momenteel zijn een groot aantal technieken en gereedschappen, zowel chemisch als mechanisch, beschikbaar aan het komen welke gericht zijn op het verwijderen van de trombus in de acute fase. Momenteel zijn de eerste klinische resultaten hiervan helaas enigszins teleurstellend, echter zouden deze behandelingen PTS een ziekte van het verleden kunnen maken. Dit zal echter geen optie zijn voor IVCS, hiervoor zal PTA en stenting dan altijd nog nodig zijn.