

Toepassingsgebied

Richtlijn voor indicatiestelling en praktische uitvoering van kathetergeleide trombolysie bij ernstige diep veneuze trombose (DVT) van de proximale bovenbeensvene en/of de vena iliaca. Uitvoering van dit protocol vindt plaats op de Verpleegafdeling Interne Geneeskunde en Angiografiekamer.

Verantwoordelijkheden/bevoegdheden

De indicatie voor katheter geleide trombolysie wordt gesteld in samenspraak met de dienstdoende arts vasculaire geneeskunde (tijdens kantooruren via sein 59459, daarbuiten via de telefooncentrale) en de dienstdoende interventieradioloog (tijdens kantooruren via sein 58211, daarbuiten via de dienstdoende arts radiologie 59389) in samenspraak met de eventuele (externe) verwijzer.

Algemene aandachtspunten

ACHTERGROND

Het post-trombotisch syndroom (PTS) kenmerkt zich door chronische restklachten na adequate antistolling behandeling van DVT. De incidentie van PTS is 30-50% voor proximale DVT (vena poplitea of hoger), 50-70% voor DVT van het been met betrokkenheid van de bekkenvene.¹ Het ontbreken van rekanalisatie en veneuze klep disfunctie na een adequate duur antistollingsbehandeling verhoogt het risico op PTS. Gebruik van een compressiekous (drukklasse III) gedurende 2 jaar halveert de incidentie van PTS van het been^{2, 3}.

Het doel van katheter geleide trombolysie bij diep veneuze trombose is snelle rekanalisatie van de ader. Dit heeft twee mogelijke voordelen: 1) sneller herstel van de klachten van acute DVT en 2) voorkomen van PTS op langere termijn. Het risico op ernstige bloedingen is laag bij katheter geleide trombolysie en wordt geschat tussen de 2-5%.⁴ Het echter onduidelijk of de verbeterde doorgankelijkheid ook leidt tot een afname van PTS bij DVT. Voor trombolysie van DVT van het proximale bovenbeen en bekkenvene bestaat één gerandomiseerde studie, met serieuze methodologische beperkingen, die het effect op PTS heeft bestudeerd.⁴ De gemiddelde duur van catheter geleide trombolysie bedroeg 58 uur waarna er bij 48% van de patiënten sprake was van volledige rekanalisatie, bij 41% gedeeltelijke rekanalisatie (50-99% resolutie) en bij 11% geen rekanalisatie (<50% resolutie). Na 6 maanden was bij 66% van de patiënten in de trombolysie groep sprake van rekanalisatie en bij 47% in de controle groep. PTS na 2 jaar bedroeg 41% in de trombolysie groep en 56% in de controlegroep (absolute risicoreductie 14,4%, 95% CI 0,2-27,9%, p=0,047, number needed to treat 7, 95% CI 4-502). Incidentie van ernstige bloedingen rondom trombolysie bedroeg 3% en de incidentie van klinisch relevante, niet ernstige bloedingen 5-6%.⁴

INDICATIE

Gezien de boven beschreven onzekerheid over het nut van trombolysie bij DVT, is het lastig om te definiëren welke patiënt baat heeft bij katheter geleide trombolysie.

Op grond van expert opinion en lokale consensus dient trombolysie overwogen te worden bij:

1. DVT van de bekkenvene.
2. Phlegmasia cerulea dolens of alba (DVT met arteriële insufficiëntie t.g.v. zwelling).

Afwegingen bij de indicatiestelling:

1. Ernst van de symptomen. Gezien het verhoogde bloedingsrisico geassocieerd met trombolysie en de onzekerheid t.a.v. preventie van PTS, wordt katheter geleide trombolysie gereserveerd voor patiënten met ernstige symptomen. Deze bestaan tenminste uit zwelling, verkleuring en (forse) pijnklachten (VAS score >4).

Titel	Trombolysie bij diep veneuze trombose (DVT) van het been
Versie	2
Publicatiedatum	23-08-2016
Controledatum	27-07-2019
Status	Gepubliceerd



2. Duur van de klachten korter dan 3 weken. De succeskans van katheter geleide trombolysie neemt af bij langer bestaande DVT t.g.v. organisatie/verbindweefsel van het stolsel. Indien de indicatie voor trombolysie gesteld wordt, dan heeft het de voorkeur dit binnen 1 week uit te voeren; na 3 weken wordt aangenomen dat de succeskans kleiner is.
3. Leeftijd. Het risico op bloedingscomplicaties door behandeling met zowel anticoagulantia als fibrinolytica neemt toe met de leeftijd. Daarnaast betekent het ontwikkelen van een PTS op jonge leeftijd een langere duur van chronische klachten. Dit betekent dat jongere patiënten eerder in aanmerking komen voor trombolysie dan oudere patiënten. Een exacte leeftijdsgrens waarboven geen trombolysie meer gedaan wordt, is niet goed te definiëren. Een richtlijn is om terughoudend te zijn met indicatie stelling trombolysie bij patiënten boven de 65 jaar.

CONTRA-INDICATIES

Absoluut

- Irreversibele ischemische schade
- Recent (<3 maanden) cerebrovasculair accident (CVA)
- Actieve en/of recente bloedingen (< 3 maanden)
- Bekend intracranieel aneurysma
- Hersentumor of recente neurochirurgische ingreep
- Recent schedeltrauma
- Zwangerschap

Relatief

- Recente (<30 dagen) grote operatieve procedures
- Gastro-intestinaal bloedverlies (afgelopen jaar) e/o actieve IBD (Crohn, colitis)
- Menstruatie
- Recente bevalling (<14 dagen, of >14 dagen met persisterend vaginaal bloedverlies)
- Ernstige lever- en/of nierinsufficiëntie
- Sepsis
- Nierstenen
- Leeftijd >85 jaar
- Diabetische retinopathie
- (Gemetastaseerde) maligniteit
- Stollingsstoornis(sen)
- Trombocytopenie/-pathie
- Hypertensie (systolisch > 180 mmHg of diastolisch > 110 mmHg)
- Recent trauma, geen schedeltrauma

Contra-indicaties (algemeen)

- Bekende contrastallergie
- (Ernstig) gestoorde nierfunctie: eGFR <30 mL/min*
- Dehydratie*
- Gebruik van metformine*

* Verhoogd risico op contrastnefropathie. In de meeste gevallen vervallen deze contraïndicaties na adequate voorbereiding (tijdelijk staken metformine en/of prehydratie).

Werkwijze/beleid

Dit protocol bestaat uit 6 delen:

- I. Voorbereiding
- II. Benodigheden angiografiekamer
- III. Medicatiebereidingsvoorschriften
- IV. Katheterisatie
- V. Trombolysie en heparinisatie tijdens trombolysie

Titel	Trombolyse bij diep veneuze trombose (DVT) van het been
Versie	2
Publicatiedatum	23-08-2016
Controledatum	27-07-2019
Status	Gepubliceerd



VI. Nazorg

I. VOORBEREIDING

Diagnostische work-up

- Compressie-echografie met duplex is het primaire diagnosticum voor DVT van de onderste extremiteit. Bij een bekkenvenetrombose is geen compressie mogelijk en kan alleen van duplex gebruikt gemaakt worden.
- Voor analyse uitgebreidheid; overweeg tevens een CT of MR-V te maken, waarbij tijdens reguliere werktijden een MR-V volgens het aanwezige radiologie protocol de voorkeur heeft, i.v.m. de stralen belasting.

Voorbereiding na indicatiestelling voor veneuze trombolyse:

1. De verpleging van de afdeling is verantwoordelijk voor:
 - Het brengen van de patiënt, met bed en in OK-jas, naar de angiokamer.
 - Het vooraf plaatsen van een blaaskatheter.
 - Het meegeven van een aanvraag radiologie naar de angiokamer.
 - Het meegeven van 2 medicatie perfusoren (voor Medacinaze en Heparine; zie bereiding) en 1 infuuspomp met 1L NaCl 0,9%.
 - Het plaatsen van 2 goedlopende veneuze infusen.
2. De behandelend interventieradioloog is verantwoordelijk voor:
 - Het voorafgaand aan het onderzoek indicatie, uitvoering en eventuele complicaties van de procedure bespreken met de patiënt. Ten getuigenis hiervan wordt de WGBO verklaring ingevuld en gearchiveerd.
 - Het uitvoeren van katheter gestuurde trombolyse zoals in dit document beschreven.

II. BENODIGDHEDEN ANGIOGRAFIEKAMER

- Vascular pack
- Steriele handschoenen
- Drukspuit
- 10 mL lidocaine 1%
- 9F introducer sheath
- 2 kraantjes of 'arthro-slangetjes'
- 2 perfusoren: 1 voor Medacinaze (urokinase) en 1 voor Heparine
- 1 infuuspomp voor NaCl 0,9%
- Medacinaze (urokinase)
- Contrast: Ultravist 300 mg/mL (jopromide)
- Op indicatie Interventie radioloog: vena cava filter

III. MEDICATIEBEREIDINGSVOORSCHRIFTEN

Preparatie 10cc-spuut voor Medacinaze bolus:

Los 250.000 EH Medacinaze op in 10 cc NaCl 0,9% of steriel water
10 cc = 250.000 EH Medacinaze

Toediening Medacinaze bolus:

Unilaterale DVT (bolus 250.000 EH): Spuit om de 30 seconden 0,2 cc (= 5000 EH) Medacinaze in, totdat de volledige 250.000 EH zijn geïnjecteerd (totale duur 30 sec x 50 = 25 min).

Bilaterale DVT (bolus 125.000 EH per been): Spuit om de 30 seconden 0,1 cc (= 2500 EH) Medacinaze in, totdat de volledige 125.000 EH zijn geïnjecteerd (totale duur 30 sec x 50 = 25 min).

Bereiding 500 cc-zak voor Medacinaze perfusor:

Los 10 x 250.000 EH OF 5 x 500.000 EH Medacinaze op in 500 cc NaCl 0,9% of steriel water 2.500.000 EH / 500 cc = 5.000 EH/cc

NB: 500 cc zijn goed voor ± 25 uur trombolyse (dit zou ruim voldoende moeten zijn tot eerstvolgende flebografische controle op vaatkamer)!

Instelling Medacinaze perfusor:

Unilaterale DVT: Geef 100.000 EH/uur, stel loopsnelheid perfusor in op 20,0 cc/uur.

Titel	Trombolyse bij diep veneuze trombose (DVT) van het been
Versie	2
Publicatiedatum	23-08-2016
Controledatum	27-07-2019
Status	Gepubliceerd



Bilaterale DVT: Geef 50.000 EH/uur/been, stel loopsnelheid perfusor in op 10,0 cc/uur/been.

Bereiding 50 cc-spuut voor Heparine Leo bolus & perfusor:
 Los 25.000 EH Heparine Leo (5 cc) op in 45 cc NaCl 0,9% = 50 cc.
 25.000 EH / 50 cc = 500 EH/cc.

Toediening Heparine Leo bolus:
 Geef bolus van 5000 EH (10 cc).

Instelling Heparine Leo perfusor:
 1000 EH/uur, stel daartoe loopsnelheid van perfusor in op 2,0 cc/uur.

IV. KATHETERISATIE

Deze ingreep dient te worden uitgevoerd met de patiënt in buikligging.

Vasculaire toegang

- Locale infiltratie anesthesie van de punctieplaats
- Echo-geleide veneuze punctie waarbij het van zeer groot belang is dat:
 - De vene in één keer goed wordt aangeprikt.
 - Uitsluitend de voorwand wordt geperforeerd.
 - De punctieplaats dusdanig wordt gekozen dat, na de diagnostische fase, trombolyse en eventueel daarop volgende interventie kan/kunnen worden uitgevoerd. In de meeste gevallen zal dit betekenen dat de ipsilaterale vena poplitea als toegang dient te worden gekozen.
- Inbrengen van een 9F sheath en op gebruikelijke wijze opvoeren van voerdraad en later katheter tot in de relevante vaatas.
- Proefinjectie met contrast ter bepaling van ligging katheter.
- DSA-series maken. Zie hiervoor de respectievelijke protocollen.
- In samenspraak met de aanvrager specialist wordt de indicatie tot trombolyse geverifieerd, waarbij acht wordt geslagen op contra-indicaties (zie boven).
- Laat de 0.035 voerdraad in positie.
- Verwijder de katheter voor medicijnafgifte (**KM**) uit de beschermende verpakking (NB lengte afstemmen op lengte van te lyseren trombus).
- Bevestig plugkranen aan de luerfittingen met labels "Coolant" en "Drug" en flush beide kanalen met heparinewater
- Laad de **KM** over een voerdraad van uitwisselbare lengte die al in positie is over de behandellocatie
- Positioneer de **KM** over het gethromboseerde ilio-femoro-popliteale traject. De distale radiopake markering bevindt zich bij de distale tip van de **KM**. De proximale radiopake markering bevindt zich bij het proximale uiteinde van het behandelgebied. Wanneer de **KM** met succes is geplaatst, wordt de voerdraad van de **KM** verwijderd.

V. TROMBOLYSE EN HEPARINISATIE TIJDENS TROMBOLYSE

NB: Op de vaatkamer wordt *voldoende* Medacina- en Heparine-oplossing (tot aan de eerstvolgende flebografische controle, na start trombolyse is dit na circa 18-20 uur), bereid en aan de afdeling (in de spuiten in de perfusoren) meegegeven (aan de start van de trombolyse en na elke flebografische controle bij continueren van de trombolyse); zodat men op de afdeling zo min mogelijk Medacina- en Heparine-oplossingen hoeft te bereiden.

- Geef bolus Medacina 250.000 EH bij unilaterale DVT en 125.000 EH per been bij bilaterale DVT in circa 25 min zoals beschreven onder 'Benodigheden angiokamer'.
- Stel de loopsnelheid van de Medacina perfusor vervolgens in op 20,0 cc/uur (=100.000 EH/uur) bij unilaterale DVT en 10,0 cc/uur per been (=50.000 EH/uur per been) bij bilaterale DVT en schakel de perfusor op de vaatkamer al in.
- Bevestig de infuusleiding met zoutoplossing aan de plugkraan die bevestigd is aan de fitting met het blauwe label "Coolant". Stel het infusietempo in op het minimale tempo van 35 ml/uur.

HEPARINE LEO

Trombolyse lost het stolsel op, maar voorkomt geen trombusvorming! Tijdens de trombolyse procedure wordt heparine via een perifeer infuus toegediend in een therapeutische dosering. Er is nl. sprake van een zeer recente acute veneuze trombose. Heparinisatie dient te worden gecontroleerd aan de hand van de APTT, de dosering kan op basis van de APTT worden bijgesteld aan de hand van het heparinisatieschema.

Titel	Trombolyse bij diep veneuze trombose (DVT) van het been
Versie	2
Publicatiedatum	23-08-2016
Controledatum	27-07-2019
Status	Gepubliceerd



- Geef een bolus van 5000 EH Heparine Leo op de zijpoort van de introducer sheath bij unilaterale DVT of een bolus van 2500 EH Heparine Leo per been bij bilaterale DVT (alternatief via perifeer infuus).
- Stel de Heparine Leo perfusor in op 1000 EH/uur. Schakel de perfusor op de vaatkamer al in (dus NIET pas op de afdeling).
- Controleer de aPTT (met het overige lab beschreven onder 'Laboratoriumbepalingen') en stel de dosering van Heparine bij aan de hand van het heparinisatieschema. Streef naar aPTT van 45-60 sec.

Aanpassing Heparineperfusor aan de hand van aPTT	
<39 sec	Geef een bolus van 2500E
	Perfusor 150 E/u verhogen
	Controle LAB* 3 uur na aanpassing
39-45 sec	Perfusor 100 E/u verhogen
	Controle LAB* 3 uur na aanpassing
45-60 sec	Perfusorstand continueren
	Controle LAB* na 6 uur
60-75 sec	Perfusor 50 E/u verlagen
	Controle LAB* 3 uur na aanpassing
75-90 sec	Heparine perfusor 30 minuten stop
	Daarna perfusor 100E/u verlagen
	Controle LAB* na 3 uur
> 90 sec	Heparine perfusor 60 minuten stop
	Daarna perfusor 150 E/u verlagen
	Controle LAB* na 3 uur

* LAB = INR, Hb, fibrinogeen en aPTT

Overweging Filter in Vena Cava inferior

Vooraf bespreken met dienstdoend interventieradioloog. Er is geen evidence dat een tijdelijk cava filter geïndiceerd is bij locale veneuze trombolyse. Een filter kan overwogen worden, als extra veiligheidsmaatregel, als patiënt naast DVT ook uitgebreide bewezen longemboliën heeft.

Infusieperiode

De interventieradioloog begeleidt de patiënt naar de verpleegafdeling en draagt de patiënt over. De patiënt wordt behandeld op de verpleegafdeling en gemonitord volgens de instructies onder het kopje "Nazorg".

Mondelinge en schriftelijke overdracht afspraken naar behandelend zaalarts.

Controle lab

De verpleging van de afdeling draagt zorg voor lab controle (Hb, trombo, APTT en fibrinogeen) volgens het hierboven weergegeven schema. Bij fibrinogeen <1.0 g/L overleg met arts Vasculaire Geneeskunde (sein 59459). Bij overige vragen of problemen in relatie tot de trombolyse ook overleggen met de dienstdoende interventieradioloog.

Controle flebografie

Als 's ochtends de interventie start dan 's middags of 's avonds controleren en de volgende ochtend. (nodig later herhalen in onderling overleg) Als de interventie 's middags of 's avonds plaatsvindt dan volgt de eerste controle de volgende ochtend en verder op indicatie in onderling overleg.

- DSA wordt verricht om de behandellocatie te beoordelen.
- Indien er onderliggende stenotische lesies aan het licht komen, of als er sprake is van wand adherente resttrombus wordt alleen behandelning overwogen indien er (NA trombolyse) sprake is van $\geq 50\%$ reststenose. De behandeling van dergelijke stenotische lesies kan bestaan uit PTA met stentplaatsing onder lokaal anesthesie direct aansluitend op trombolyse of zo snel mogelijk (indien stents besteld moeten worden). Er worden alleen nitinol selfexpandable stents gebruikt. I.v.m. de dynamiek van een vene worden stents ruim oversized. (30%)

Einde behandeling

Wanneer de infusieprocedure is beëindigd i.v.m. succes, een ernstige bloedingscomplicatie of omdat er geen verdere trombusresolutie optreedt, dient de katheter op de angiokamer verwijderd te worden. In het algemeen wordt aangehouden dat een behandeling langer dan 48 uur niet zinvol is.

- Stop de Medacinasen toediening. De introducer-sheath blijft dan nog 2 uur in situ en er wordt de reeds lopende Heparine-perfusor wordt op de zijpoort van de introducer-sheath geplaatst. Het heparine infuus wordt gedurende 2 uur op dezelfde stand gecontinueerd (ter voorkoming van re-trombosering door aanwezigheid van trombogene sheath in vene).
- De introducer-sheath wordt 2 uur na het stoppen van de Medacinasen toediening (halfwaardetijd urokinase is ongeveer 18 minuten) verwijderd door de afdeling interventie radiologie.
- Na verwijderen van de introducer-sheath wordt de punctieopening gedurende ± 5 min afgedrukt en wordt een drukverband aangelegd voor circa 3 uur.
- Na 3 uur wordt het drukverband door de dienstdoende van de interne geneeskunde verwijderd en wordt de punctieplaats gecontroleerd. Indien punctieplaats droog is, wordt MeporeTM op de punctieplaats aangebracht en wordt het hele been tot aan de lies (volgens vissengraad-/vlecht patroon!) gezwachteld met Rosalin[©] korterekzwachtels met daaronder witte watten + Tubigrip eroverheen.

SCORE SUCCES TROMBOLYSE

- | |
|--|
| 1. GOED 100% patency (= volledig open) |
| 2. MATIG 51-99% patency |
| 3. SLECHT 1-50% patency |
| NIET SUCCESVOL 0% patency (volledige occlusie) |

VI. NAZORG

Antistolling na afloop van trombolyse (en evt stentplaatsing)

Bij ongecompliceerd beloop kan de standaard antistollingstherapie na verwijderen van de introducer-sheath worden herstart, bij voorkeur met een DOAC, anders LMWH met VKA.

Poli controle 2 weken polikliniek vasculaire geneeskunde (Order: "IVAS nieuwe patiënt"; specifiek benoemen dat het controle na opname voor trombolyse betreft en dat de afspraak ongeveer 2 weken later plaats moet vinden).

Nazorg verpleging op afdeling

- Op de verpleegafdeling worden de controles (tensie, punctieplaats- en voet-/beencontrole) uitgevoerd en genoteerd op de controlelijst bij het nazorgformulier: eerste uur om het kwartier en vervolgens elk uur.
- Bij complicatie(s) tijdens de nazorg worden direct de zaalarts, consulent vasculaire geneeskunde en de interventieradioloog verwittigd.

Steunkous

Voor ontslag dient een tijdelijke steunkous gegeven te worden via de consulent vasculaire geneeskunde (sein 59459). Binnen 4 weken zal via de polikliniek een, langer meegaande, klasse III steunkous voorgeschreven worden.

Verslaglegging

Auteur: M. Coppens

Versie 1: 23-12-2013

Versie 1.1 (tekstuele updates): 21-07-2016

Bronvermelding/literatuur

(1) Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-e494S.

(2) Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349(9054):759-762.

(3) Prandoni P, Lensing AW, Prins MH et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141(4):249-256.

Titel	Trombolyse bij diep veneuze trombose (DVT) van het been
Versie	2
Publicatiedatum	23-08-2016
Controledatum	27-07-2019
Status	Gepubliceerd



(4) Enden T, Haig Y, Klow NE et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9810):31-38.

Auteur(s)

M. Coppens

Autorisator(en)

M.L.T.B.M. Kohlen