Navorsings- en oorsigartikels

De preventie van diepe veneuze trombose

Marc Verstraete

Centrum voor Moleculaire en Vasculaire Biologie, K.U. Leuven, Campus Gasthuisberg, Herestraat 49, B-3000 Leuven

Ontvang 28 Maart 1994; goedgekeur 19 April 1994

UITTREKSEL

Daar bestaan tans ruim ooreenstemming dat die kliniese diagnose van diep veneuse trombose die ware voorkoms daarvan sterk onderskat. Die meeste gevalle van diep veneuse trombose kom voor na operasie, tydens swangerskap en puerperium, gedurende langdurige immobilisasie, by vetsugtige pasiënte met spatare, of pasiënte met soliede tumore.

Waar daar 'n familiële neiging tot trombose voorkom, veral by pasiënte jonger as 40 jaar in die afwesigheid van enige van die genoemde predisponerende kliniese risikofaktore, moet 'n aangebore afwyking van bloedstolling of fibrinolise uitgeskakel word, bv. anti-trombien III-, proteïen C-, proteïen S-, heparien Ko-faktor II- of sistatoom beta-sintetase gebrek, disfibrinogenemie, hipo- of displasminogenemie of ontoereikende fibrinolise. Vier en vyftig kliniese studies het getoon dat die insidensie van 'n positiewe radioaktiewe fibrinogeenflikkergram na 'n abdominale ingreep by 'n pasiënt ouer as 40 jaar aan die orde van 25% bedra. Die kliniese diagnose van longembolus word op 1,6% gestel, met 'n dodelike verloop van 0,8%.

Niefarmakologiese profilaktiese maatreëls teen na-operatiewe trombose sluit vroegtydige na-operatiewe mobilisasie in, sowel as elastiese drukprofiel-steunkouse en die gebruik van intermitterende pneumatiese kompressie.

Onder die farmakologiese maatreëls word bloedplaatjieaggregasieremmers, dekstran, orale antistolmiddels (kumarienderivate) lae dosis ongefraksioneerde heparien, lae molekulêre gewig heparien in diepte bespreek. Daar word spesiaal verwys na die hoërisiko- en probleemgroepe soos gevind word na heup- en knieërvanging, ortopediese trauma, neurochirurgie en veneuse trombo-embolisme na beroerte en kroonaartrombose.

ABSTRACT

The prevention of deep vein thrombosis

It is generally held that the clinical diagnosis of deep vein thrombosis constitutes a gross underestimate of the true incidence of the disease. Most cases of venous thrombosis occur after operation, during pregnancy and the puerperium, during prolonged immobilisation, in obese patients with varicose veins or in patients with solid tumours.

Where there is a familial predisposition to venous thrombosis, especially in patients under the age of 40 without the usual predisposing clinical risk factors, a congenital defect in blood coagulation or fibrinolysis should be excluded, eg. antithrombin III-, protein C-, protein S-, heparin co-factor II- or cysteine beta-synthetase deficiency, dysfibrinogenemia, hypo- or dysplasminogenemia or abnormal fibrinolysis.

A review of 54 clinical studies based on radioactive fibrinogen scintigraphy has shown that the incidence of deep vein thrombosis after an abdominal procedure in untreated patients over 40 is about 25%. The clinical diagnosis of pulmonary embolism is made in 1,6% with a fatal course in 0,8%.

Non-pharmacological prophylactic measures against post-operative venous thrombosis include early ambulation, elastic pressure stockings and intermittent pneumatic compression.

Pharmacological measures, i.e. the use of anti-platelet aggregating agents, dextran, oral anticoagulants (coumadin derivatives), low-dose unfractionated and low molecular weight heparins, are discussed in some depth. Special reference is made to the high-risk and problem groups, which include patients after hip and knee replacement, orthopaedic trauma, neurosurgical cases and venous thrombo-embolism complicating cerebral and coronary thrombosis.

Er bestaat ruime overeenstemming dat de klinische diagnose van diepe veneuze trombose de frequentie van de aandoening sterk onderschat. De meerderheid van de patiënten waarbij een diepe veneuze trombose vermoed wordt hebben specifieke symptomen en bij ruim de helft onder hen wordt de verdenking van diepe veneuze trombose niet bevestigd door objectieve testen. Anderzijds kunnen patiënten met relatief weinig symptomen een uitgebreide diepe veneuze trombose hebben. De meeste diepe veneuze

trombosen komen voor na operatie, tijdens zwangerschap en puerperium, gedurende langdurige immobilisatie bij patiënten met varices (inzonderheid indien zij ook obesitas zijn) of met vaste tumoren (vooral mucinogene adenocarcinomen). Men zal ook aan erfelijke oorzaken denken, voornamelijk als er een familiale tromboseneiging bestaat of als de trombose spontaan optreedt bij personen vóór de 40 jaar zonder onderliggende ziekte of in afwesigheid van een de hogervernoemde predisponerende factoren.

Vroegtijdige postoperative mobilisatie, elastiese drukprofiel steunkousen en intermitterende pneumatische compressie

Aangezien een trage doorstroming één van de componenten is van oudsher belangrijk worden gedacht in de trombosevorming werden maatregelen bedacht die het terugvloeien van het veneus bloed uit de benen bevorderen, respectievelijk de stase van veneus bloed tegengaan. Onder de eenvoudige maatregelen vallen fysiotherapeutische oefeningen, vroegtijdige postoperatieve mobilisatie en hoogstand van de onderbenen tijdens en na operatie; hiertoe moet op de goede wil en medewerking van de patiënt kunnen worden gerekend, wat niet steeds het geval is. De resultaten van goed gecontroleerde studies hebben aangetoond dat met elastiese zwachtels of elastiese steunkousen met drukgradiënt het aantal veneuze trombosen in de kuitspieren noemenswaardig kan verminderen, althans bij patiënten met een laag of middelmatig tromboserisico (Tabel 1).

In de laatste jaren werd gezocht naar fysische methoden ter preventie van operatieve veneuze trombosen, waarvan de toepassing niet meer afhankelijk is van de patiënt. Elektrische stimulatie van de kuitspieren door faradisatie tijdens operatie, automatisch ingestelde passieve oefeningen van de benen gebruikmakend van een geautomatiseerde trapper en intermitterende pneumatische kuitcompressie met zogenaamde opblaasbare kousen (Tabel 1), geven wel een duidelijke antitrombotiese bescherming.⁶⁻⁸ Zo werd met behulp van de radioactief fibrinogeen-test aangetoond dat kuitspierstimulatie van één been tijdens operatie gepaard ging met een significante vermindering van diepe veneuze trombose aan dit been in vergelijking met het controlebeen. Er moeten heel wat technische bijzonderheden in acht genomen worden opdat intermitterende pneumatische kuitcompressie in routine-gebruik de gewenste preventie tegen diepe veneuze trombose zou verzekeren. Zo moeten de snelheid en hoogte van de drukstijging in opblaasbare kousen precies geregeld zijn en voor de spierstimulatie van de kuitspieren heeft een nuttige interval tussen twee galvanische stroomstimuli een kritische duur. Elastiese drukprofiel steunkousen zijn in de praktijk even doelmatig, eenvoudiger en goedkoper dan intermitterende pneumatische compressie en zij zijn ongeveer even efficiënt als ongefractioneerde subcutane heparine in lage doses bij patiënten met laag tromboserisico⁹ (Tabel 1). Het is niet bewezen dat intermitterende pneumatische compressie veneuze trombosen en ook longembolieën kunnen voorkomen.^{5,11}

Bloedplaatjesaggregatieremmers

Met bloedplaatjesaggregatieremmers vermindert de incidentie van diepe veneuze trombose volgens bepaalde overzichten met 20 tot 25%⁵ en volgens andere zelfs met 37%.¹⁰ De klinische studies werden hoofdzakelijk met aspirine uitgevoerd.

Oudere studies met als beoordelingscriterium de klinische diagnose van diepe veneuze trombose, zijn veel duidelijker ten gunste van aspirine maar werden niet weerhouden in de overzichtsanalyse van klinische studies. De tegenstelling tussen de resultaten van klinische

onderzoekingen met aspirine waarbij de diagnose diepe veneuze trombose louter klinisch of eerder op een objectieve wijze (zoals scintigrafie van de benen) werd gesteld, zou verklaard worden doordat aspirine ook de inflammatoire reacties belet en aldus de pijn, kuitgevoeligheid en temperatuur van een bestaande diepe veneuze trombose maskeert. Hoe dan ook, met bloedplaatjesaggregatieremmers is de incidentie van longembolieën in de algemene heelkunde significant gedaald van 1,7% in de controlegroep tot 0,5% in de groep behandeld met bloedplaatjesaggregatieremmers (hoofdzakelijk aspirine).¹⁰

Dextran

Vooraf in Scandinavische landen werd veel werk verricht om het klinisch nut te evalueren van gedepolymeriseerd dextran 70 (gemiddeld molecuul gewicht 70000) en dextran 40 (gemiddeld molecuul gewicht 40000). De in de literatuur beschreven resultaten van trombosepreventie met dextran lopen wat uiteen omdat deze twee verschillende dextranpreparaten elk nog in verschillende doseringen worden gebruikt. Op basis van dierproeven en enkele klinische onderzoekingen kan men aannemen dat dextran 40 en 70 even werkzaam zijn. De thans aanbevolen dosis is 500 ml dextran 70 aan 6% of dextran 40 aan 10%, waarvan het infuus begonnen wordt tijdens de narcose; dezelfde dosis wordt na de operatie herhaald en over minstens 2 uur toegediend. Het derde en vierde infuus volgen de eerste en tweede postoperatieve dag. Samenvattend kan men stellen dat in de algemene heelkunde, inclusief urologische en gynecologische operaties, een dextraninfuus gelijktijdig begonnen met de narcose, de incidentie van diepe veneuze trombosen gediagnosticeerd met de radiofibrinogeen-test, Doppler-methode of contrastflebografie, op significante wijze vermindert weliswaar in duidelijk mindere mate dan orale anticoagulantia en ongefractioneerd of laag moleculair gewicht (LMW) heparine. De frequentie van niet-dodelijke¹¹ en dodelijke¹² longembolieën in de algemene heelkunde verminderen eveneens op significante wijze met dextran.

Dextran moet intraveneus toegediend worden en gedraagt zich bij de mens als een antigeen, vooral als de molecule een hoog moleculair gewicht heeft. Allergische en anafylactische reacties komen in 1,1 tot 1,7% der gevallen voor. Dit wordt thans voorkomen door de intraveneuze toediening van 20 ml hapten dextran (MG 1000, 15% oplossing) te starten vóór het begin van het intraveneus infuus met dextran 40 of dextran 70. Zoals voor elke plasma-expander is voorzichtigheid geboden bij patiënten met dreigende decompensatio cordis. Bij deze patiënten gebruikt men slechts dextran in glucose-oplossing.

Orale anticoagulantia (coumarinederivaten)

Door pre-operatief begonnen antistolling met coumarinederivaten is de frequentie van diepe veneuze trombose in de algemene heelkunde verminderd met ongeveer 59% (Tabel 1); ook het aantal klinisch vastgestelde longembolieën is of significante wijze gereduceerd. Het effect van deze preventie is sterk afhankelijk van een juiste dosering waarbij de International Normalized Ratio (INR) tot 3 maanden na de operatie tussen 2 en 3 wordt gehouden.⁵

Orale anticoagulantia kunnen enkele dagen of de avond vóór de operatie of nog tijdens de eerste postoperatieve dag gestart worden.^{13,14}

Ondanks overtuigende bewijzen van de geringere frequentie van veneuze trombosen en longembolieën dank zij preventie met coumarinepreparaten in de pre- en postoperatieve perioden, staan de meeste chirurgen, verloskundigen en gynaecologen eerder aarzelend tegenover deze vorm van profylaxe, en denken zij er niet aan de toediening van orale anticoagulantia 72 tot 48 uur vóór de operatie te beginnen. Hun voornaamste bezwaar is dat de bloedingskans gedurende de eerste dagen na de ingreep (2,0-7,0% ernstige bloedingen met een mortaliteit van 0,08 tot 0,1%) een groter risico kan betekenen voor de patiënt dan de mogelijkheid van een dodelijke embolie. En uiteraard is een overmatige bloeding door iedereen observeerbaar, terwijl een longembolie voorkómen geen tastbaar gegeven is. Verder argumenteren zij dat ook de laboratoriumcontrole in de postoperatieve fase moeilijkheden kan opleveren. Dit valt niet te ontkennen. Om doelmatig te zijn moet de antistolling intensief diep ingesteld worden. Ook vergt het behouden van het precieze evenwicht tussen de gewenste antitrombotische bescherming en het optreden van bloedingen, frequente bloedafnamen, een betrouwbaar laboratorium en een goede coördinatie tussen artsen en verpleegkundigen.

In een onderzoek beperkt tot gynecologische patiënten werd met laag gedoseerde orale anticoagulantia (1mg warfarine per dag) een significante vermindering van diepe veneuze trombose bekomen.¹⁵ Zo lang deze bevindingen niet worden bevestigd, kan deze lage dosering niet in de algemene heelkunde worden aanbevolen.

Ongefractioneerde heparine, subcutaan toegediend in lage doses

Een stroom van prospectieve en geobjectiveerde onderzoeken met subcutane ongefractioneerde heparine in lage doses by geopereerde patiënten hebben nieuwe perspectieven geopend in de profylaxe van postoperative trombo-embolieën. In al deze klinische studies werd geconcentreerde heparine (25000 IE/ml) gebruikt om het injectievolume klein te houden en huidhematomen te voorkomen. De profylaxe wordt 2 uur vóór de operatie aangevangen met 5000 IE en voortgezet met 2 tot 3 maal 5000 IE per 24 uur gedurende de eerstvolgende 7 dagen of tot de patiënt volledig ambulant is.

In klinische onderzoeken bij geselecteerde, algemeen chirurgische patiënten bleken lage doses heparine voldoende te zijn om niet alleen de klinische symptomen van een beentrombose te verminderen, maar ook de frequentie van een positieve beenscintigrafie in de kuitspieren van 25% in de controlegroep tot 8% in de heparinegroep te reduceren (een vermindering in het relatief risico met 68%) (Tabel 1). De incidentie van proximale veneuze trombosen daalt van 6 tot 0,6%.¹⁶ Het is bekend dat ongeveer 20% van de trombosen in de kuitspieren proximalewaarts uitbreiden met een 50% risico op longembolie.¹⁷ Dergelijke uitbreiding van kuitvenetrombose werd bij 26% van de controlegroep (placebo) vastgesteld, maar bij slechts 9,5% van de patiënten behandeld met lage doses ongefractioneerde heparine.¹⁸ Het is dan ook niet te verwonderen dat, met ongefractioneerde heparine in lage doses, het totaal aantal

klinisch gediagnosticeerde longembolieën gehalveerd wordt (van 3,0 tot 1,7%) evenals het aantal dodelijk verlopende longembolieën.¹⁹⁻²²

Bij geopereerde kankerpatiënten is het trombosegevaar veel groter dan bij geopereerde patiënten zonder kanker. De frequentie van een positieve beenscintigrafie is 49% in een controlegroep van geopereerde kankerpatiënten tegenover 13% in een groep geopereerde kankerpatiënten behandeld met lage doses ongefractioneerde heparine.

De frequentie van ernstige bloedingen stijgt met nauwelijks 2% tijdens een preventie met subcutane ongefractioneerde heparine in lage doses; het aantal wondhematomen ligt wel hoger.^{11,19,23}

Laag moleculair gewicht heparines

In 1984 zijn de laag moleculair gewicht (LMW) heparines geïntroduceerd voor klinisch onderzoek. Een aantal van deze bereidingen zijn inmiddels in de handel. Zij hebben alle een moleculair gewicht tussen 2000 en 7000 daltons maar verschillen onderling door een aantal andere kenmerken, zodat elke bereiding als een afzonderlijke LMW-heparine moet beschouwd worden met eigen farmacologische karakteristieken, doses en bijwerkingen.²³⁻²⁵ In de algemene heelkunde werden bij ruim 3500 patiënten LMW-heparines ten overstaan van placebo controles vergeleken (Tabel 1). De relatieve vermindering van diepe veneuze trombose was 86% (95% CI:3-5).⁵ Deze statistisch significante resultaten met LMW-heparines werden bekomen met een vaste dosering (eventueel aangepast aan het lichaamsgewicht) zonder controle van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en met 1 tot 2 subcutane injecties per dag.²⁶ Het relatief risico voor longembolie is 0,62%, een niet significant verschil ten voordele van LMW-heparine.²⁷

Er werden twee recente meta-analyses gepubliceerd over klinische studies die een LMW-heparine met ongefractioneerde heparine in de algemene heelkunde hebben vergeleken.²⁶⁻²⁷ De incidentie van diepe veneuze trombose daalde van 6,7% met ongefractioneerde heparine tot 5,3% met LMW-heparine, een significant relatief risico van 0,79% (95% CI, 0,65-0,95).²⁶ In de andere meta-analyse was het relatief risico 0,86 en juist niet significant (95% CI, 0,72-1,04).²⁷ Alleen rekening houdend met klinische studies uitgevoerd met de huidig aanbevolen doses LMW-heparines wordt het voordeel van LMW-heparines ten overstaan van ongefractioneerde heparine wel significant (relatief risico 0,80, $p=0,02$).²⁷ Alhoewel er met LMW-heparines minder dodelijke en niet dodelijke longembolieën alsmede ernstige bloedingen voorkwamen, t.o.v. ongefractioneerde heparine, zijn deze verschillen volgens een meta-analyse niet significant,²⁷ volgens een andere wel significant.²⁶

PREVENTIE VAN DIEPE VENEUZE TROMBOSE BIJ TOTALE HEUP- OF KNIE-ARTHROPLASTIEK

Er is weinig bekend over de frequentie van diepe veneuze trombosen vóór een totale heup- of knie-arthroplastiek. De frequentie van flebografisch bevestigde diepe veneuze trombose zonder tromboseprofylaxe is na electieve totale heuparthroplastiek ongeveer 40-50% en na totale knie-

TABEL 2 Preventie van diepe veneuze trombose na heuparthroplastie*

	Aantal studies	Aantal patiënten	Aantal patiënten met DVT	Incidentie %	95% C.I.	Vermindering (%) in relatief risico
Onbehandelde controlepatiënten	10	459	232	50	46-55	--
Aspirine	6	418	189	45	40-50	11
Elastiese drukgradiënt kousen	2	137	52	38	30-40	25
Ongefractioneerde heparine (niet onder geleide van aPTT)	6	257	88	34	29-40	32
Dextran 70	5	229	68	30	24-36	41
Intermitterende pneumatische compressie	3	261	54	21	16-25	60
Coumarine	3	162	30	18	12-24	63
LMG-heparine	6	581	93	16	13-19	68
Ongefractioneerde heparine dosis aangepast aan aPTT	2	78	9	11	4-19	77
*Diagnose gesteld op basis van contrastflebobografie						

vervanging 72%⁵⁻¹¹ (Tabel 2). Bij 20% tot 30% van de patiënten is er sprake van een proximale localisatie.²⁸ Het aantal fatale longembolieën ligt, zonder trombose-preventie, tussen de 1% en 5% voor de ganse orthopedische groep.²⁹⁻³²

Met **aspirine** en **elastiese steunkousen** is er volgens sommigen een beperkte (19%)⁵ maar stellig onvoldoende bescherming tegen diepe veneuze trombose in deze hoog-risico patiënten (Tabel 2). Een ander overzicht meldt met bloedplaatjesaggregeremmers (hoofzakelijk aspirine) een reductie tot 50%.¹⁰

Met ongefractioneerde heparine subcutaan toegediend, doch zonder aanpassing van de dosering aan de geactiveerde partiële tromboplastinetijd, is de trombose-incidentie nog te hoog (29-40%); zij verbetert aanzienlijk als men de dosis heparine op geleide van de aPTT aanpast (trombose-incidentie 4-19%).⁵ Zowel distale als proximale veneuze trombosen worden aldus in grote mate voorkomen.

Met **LMW-heparine** zonder aanpassing van de dosering aan de aPTT is de trombose-incidentie 16%.⁵ In een aantal studies werd LMW-heparine rechtstreeks vergeleken met ongefractioneerde heparine. Diepe veneuze trombose kwam voor in respectievelijk 13,8% en 21,2% van de patiënten (relatief risico 0,68, 95% CI: 0,54-0,86); er waren ook minder fatale en niet fatale longembolieën met LMW-heparine (1,7%) dan met ongefractioneerde heparine (4,1%) (relatief risico 0,43, 95% CI: 0,22-0,82).²⁶ Er was geen verschil in het aantal patiënten met ernstige bloedingen als men die twee behandelingsgroepen vergelijkt.^{26,27} Het

argument om LMW-heparine te verkiezen in de orthopedische chirurgie is dat om één bijkomende diepe veneuze trombose te voorkomen er 14 patiënten moeten behandeld worden met LMW-heparine ten overstaan van 71 patiënten behandeld met ongefractioneerde heparine.

Tromboseprofylaxe na arthroplastiek met ongefractioneerde heparine waarvan de dosis bepaald wordt op geleide van de aPTT of met een LMW-heparine waarvan de dosis wordt aangepast aan het lichaamsgewicht, maar niet aan de aPTT, geeft ongeveer dezelfde totale reductie in veneuze trombosen doch met significant minder proximale trombosen (13% met ongefractioneerde heparine t.o.v. 3% met LMW-heparine).³³ In deze studie werd de dosis LMW-heparine met een derde verhoogd vanaf de derde postoperatieve dag omdat het postoperatief trombose-risico vanaf de vierde dag toeneemt.

Coumarines kunnen de trombose-incidentie bij totale heuparthroplastiek verminderen van 50% tot 18%. Men heeft gepoogd deze resultaten te verbeteren met een getrapte instelling van coumarines.¹³ Warfarin word gestart 10 dagen vóór de operatie doch met lage doses (INR 1,5-1,9), na de operatie wordt de antistolling dieper ingesteld (INR 2,7). Alhoewel deze pre-operatieve antistolling het aantal bloedingen niet verhoogt, verzekert zij ook geen betere antitrombose-preventie dan wanneer warfarine begonnen op de operatiedag zelf.¹⁴ Coumarines in lage doses (1mg warfarin per dag) biedt geen afdoende bescherming na heuparthroplastiek.³⁴⁻³⁶

PREVENTIE VAN DIEPE VENEUZE TROMBOSE IN DE ORTHOPEDISCHE TRAUMATOLOGIE

Na collum-femoris-fractuur is de incidentie van een positieve beenscintigrafie 68% en van een flebografisch bewezen diepe veneuze trombose in het desbetreffend been tussen 38% en 49% (Tabel 3).^{5,32}

Een afdoende profylaxe met **aspirine** of **elastische drukprofiel steunkousen** werd nog niet op bevredigende wijze aangetoond.¹⁴ In een overzichtsartikel werd met aspirine of andere remmers van de bloedplaatjesaggregatie een reductie van 31% vermeld.¹⁰ Ongefractioneerde heparine subcutaan toegediend is slechts een afdoende trombosepreventie in de orthopedische traumatologie als de dosis onder geleide van de aPTT aangepast wordt (in een bepaalde studie was de incidentie van diepe veneuze trombose met vaste doses ongefractioneerd heparine 14%, met aangepaste doses 7%).³⁷

Dextranplossingen verzekeren aan orthopedische patiënten een beperkte protectie tegen diepe veneuze trombosen (incidentie 30%) en longembolieën; deze profylaxe is gemakkelijk uit te voeren en vergt geen stollingstest ter controle.³⁸ Het bloedingsgevaar is evenwel ongeveer van dezelfde grootteorde als met orale anticoagulantia.

Intermitterende pneumatische compressie is bijzonder afdoende in deze indicatie maar stuit op praktische moeilijkheden en wordt door de doorgaans oudere patiënten slecht aanvaard.

Orale anticoagulantia reduceren de frequentie van diepe veneuze trombosen op significante wijze tot 20-29% en verminderen het voorkomen van longembolieën, maar de totale mortaliteit, althans bij patiënten boven de 70 jaar, daalt niet op significante wijze.^{14,32} Vandaar geldt de aanbeveling om orale anticoagulantia te starten bij alle patiënten met femur-halsfractuur die tussen 40 en 70 jaar zijn en een nog redelijke levensverwachting hadden vóór het ongeval. Aangezien een diepe veneuze trombose meestal in die eerste twee dagen na het trauma ontstaat, wordt de antistolling zo vlug mogelijk ingesteld en doorgezet zolang de patiënt niet volledig mobiliseerbaar is. In de

praktijk is hiertoe een zestal weken vereist, soms ook drie maanden.

LMW-heparines blijken in deze hoge risicogroep de meest afdoende preventie tegen veneuze trombosen te bieden aangezien de incidentie van flebografisch bevestigde trombose slechts 11% is.³⁹⁻⁴¹

Patiënten met multiple trauma's, al of niet geassocieerd met heupfractuur, vormen ook een hoge risicogroep voor diepe veneuze trombose. Omdat deze patiënten vaak ook een hersentrauma hebben is men huiverig ten overstaan van anticoagulantia wegens het gevaar van hersenbloeding. Intermitterende pneumatische compressie is evenwel niet altijd mogelijk, bijvoorbeeld wegens een beenfractuur ter hoogte van de ledematen. In dit geval kan men overwegen een filter in de vena cava inferior te plaatsen.

PREVENTIE VAN DIEPE VENEUZE TROMBOSE NA INTRACRANIËLE NEUROCHIRURGIE

Patiënten die intracranieële neurochirurgie hebben ondergaan vormen een hoge risicogroep voor diepe veneuze trombose. De beenscintigrafie met radioactief fibrinogeen wordt in 24% van de gevallen positief; in de grote meerderheid zijn het trombosen in de kuit (Tabel 4).

Wegens het gevaar van intracranieële bloedingen werden tot heden vooral fysische methoden gebruikt om veneuze trombosen te voorkomen. Intermitterende pneumatische compressie, maar ook elastische drukprofiel steunkousen, weliswaar in mindere mate, blijken afdoende efficiënt te zijn. In een rechtstreeks vergelijkend onderzoek waren beide fysische methoden zelf even efficiënt.⁴⁵

Tot op heden is er slechts een beperkte ervaring met **ongefractioneerde heparine** in lage subcutane doses; deze profylaxe blijkt effectief en veilig te zijn.⁴⁶

PREVENTIE VAN DIEPE VENEUZE TROMBOSE NA RUGGEMERGTRAUMA OF CHIRURGIE VAN DE WERVELKOLOM

De incidentie van diepe veneuze trombose nagegaan met contrastflebograpie, bij verlamde patiënten ten gevolge van acuut ruggemergtrauma, is gemiddeld 38% en de klinische

TABEL 3 Preventie van diepe veneuze trombose na heupfractuur*

[illegible]

TABEL 4 Preventie van diepe veneuze trombose (DVT) na neurochirurgie*

	Aantal studies	Aantal patiënten	Aantal patiënten met DVT	Incidentie %	95% C.I.	Vermindering (%) in relatief risico
Onbehandelde controlepatiënten	7	406	98	24	20-28	--
Elastische drukgradiënt kousen	1	80	7	9	2-15	64
Intermitterende pneumatische compressie	6	362	24	7	4-9	73
Ongefractioneerde heparine in lage doses	1	50	3	6	0-13	75
*Diagnose gesteld op basis van beenscintigrafie						

incidentie van longembolie 5%. Het risico op veneuze trombose is het grootst tijdens de eerste twee weken.^{32,47}

Het aantal placebo-gecontroleerde studies bij verlamde patiënten na ruggemergtrauma is zeer beperkt. Met op geleide van de aPTT aangepaste doses ongefractioneerde heparine of LMW-heparine in vaste dosering werd een merkwaardige vermindering bekomen van diepe veneuze trombose, nagegaan met impedantie plethysmografie,⁴⁸⁻⁴⁹ duplex of contrastflebobografie.⁵⁰⁻⁵² Deze schaarse gegevens laten niet toe een positieve aanbeveling te formuleren.⁵³

PREVENTIE VAN VENEUZE TROMBOSE NA EEN VERS MYOCARDINFARCT

Na een vers myocardinfarct wordt zelden de klinische diagnose van diepe veneuze trombose gesteld. De beenscintigrafie is evenwel positief in ongeveer 24% van niet-geanticoaguleerde patiënten met een acuut myocardinfarct (Tabel 5). Het zijn meestal oudere patiënten (boven de 70 jaar) en patiënten in shock die het hoogste risico voor een diepe veneuze trombose hebben.

Obductie-onderzoeken hebben trouwens ook bevestigd dat diepe veneuze trombose en longembolie frequente verwickelingen van een transmuraal myocardinfarct zijn; zo werden er bij 10-15% van alle myocardinfarctpatiënten die tijdens het ziekenhuisverblijf overleden, bij obductie één of meer longembolieën gevonden. Men kan opwerpen dat deze gegevens dateren van de periode dat langdurige bedrust aan myocardinfarctpatiënten werd opgelegd. Dit is echter minder waarschijnlijk, aangezien de meeste veneuze trombosen in de eerste 3 dagen na een myocardinfarct beginnen; het is echter wel mogelijk dat een bestaande trombose in de kuitvenen tijdens langdurige immobilisatie gemakkelijk uitbreidt naar de vena poplitea en de dijvenen.

Met **elastische steunkousen met drukgradiënt** verminderdt de frequentie van diepe veneuze trombose in de onderbenen op significante wijze.⁵⁴ Met **subcutane ongefractioneerde heparine** in lage dosis (5000 IE tot 7500 IE om de 12 uur), aangevangen binnen de 12 uur na

de eerste tekenen van een myocardinfarct, is er een significante reductie van diepe veneuze trombosen, met scintigrafie gediagnostiseerd. Aangezien deze test vaak binnen de eerste 72 uur na myocardinfarct reeds positief is, is het wel belangrijk deze preventie zo snel mogelijk te beginnen.⁵⁵ Er komen ook duidelijk minder longembolieën voor bij de patiënten die na myocardinfarct met heparine in lage doses behandeld werden; maar deze reductie is te gering in overigens kleine reeksen bestudeerde patiënten om de totale mortaliteit tijdens ziekenhuisverblijf te beïnvloeden.

Menigvuldige klinische studies met **orale anticoagulantia** hebben eveneens aangetoond dat diepe veneuze trombosen en klinische longembolieën tot minstens een derde van de verwachte incidentie kunnen gereduceerd worden met een INR tussen 2 en 2,5.⁵⁶

PREVENTIE VAN DIEPE VENEUZE TROMBOSE NA EEN CEREBROVASCULAIR ACCIDENT TEN GEVOLGE VAN ACUTE HERSENISCHEMIE

De incidentie van diepe veneuze trombose bij verlamde patiënten verschilt aanzienlijk, afhankelijk van de ernst van de verlamming en de leeftijd van de patiënt. De beenscintigrafie is positief in 47% van de patiënten met een acuut cerebrovasculair accident (CVA) met 1-2% fatale longembolieën (Tabel 5).⁵ Bij ongeveer de helft van hen kan men klinisch een diepe veneuze trombose vermoeden en bij slechts een vierde komen oedeem en pijn voor. Ook flebografisch werd de hoge incidentie van diepe veneuze trombose bevestigd bij patiënten met een matig neurologisch deficit (positief flebogram in 31%) en ernstige paraplegie (positief flebogram in 59%). Het is vooral in de eerste weken van de verlamming dat het gevaar voor veneuze trombose het grootst is; ondanks verdere immobilisatie vermindert dit risico tijdens het chronisch stadium van de ziekte.

Het is merkwaardig dat een diepe veneuze trombose in 53% van de verlamde ledematen en in 7% van de niet-verlamde ledematen scintigrafisch gediagnostiseerd werd.

TABEL 5 Preventie van diepe veneuze trombose (DVT) na vers myocardinfarct en acute hersenischemie*

	Aantal studies	Aantal patiënten	Aantal patiënten met DVT	Incidentie %	95% C.I.	Vermindering (%) in relatief risico
<u>Myocardinfarct</u>						
Onbehandelde controlepatiënten	4	214	51	24	18-30	--
Ongefractioneerde heparine in lage doses	4	165	11	7	3-11	72
<u>Acute hersenischemie</u>						
Onbehandelde controlepatiënten	3	75	35	47	35-38	--
Ongefractioneerde heparine in lage doses	2	58	15	26	15-37	45
LMG-heparine	3	121	12	10	5-15	79

*Diagnose gesteld op basis van beenscintigrafie

In een ander onderzoek, weliswaar bij meer chronische CVA-patiënten, was dit onderscheid ook flebografisch aanwezig (33% in het verlamde been, 8% in het niet-verlamde been).

De frequentie van klinisch gediagnostiseerde longembolieën in de eerste 5 weken na een acuut CVA ligt volgens bepaalde auteurs tussen 15 en 30%; ongeveer de helft van deze patiënten sterven. Volgens obductie, weliswaar over een te beperkt aantal CVA-patiënten uitgevoerd, is de incidentie van longembolieën na een acuut CVA 16% (9% zekere en 7% onzekere diagnose); al deze patiënten hadden een positieve beenscintigrafie. Het is niet met zekerheid uit te maken in welke mate de bij obductie vastgestelde longembolie de doodsoorzaak was, maar dit zal wel in een minderheid het geval zijn. Bij verlamde patiënten zijn overgewicht, duur van bedrust (die trouwens voor beide benen gelijk zijn) geen risicofactoren voor het ontstaan van veneuze beentrombosen. Patiënten die nog een residuele motorische activiteit behouden in het aangetaste been hebben evenveel diepe veneuze trombosen als die met een volledig verlamd been.

Een aantal onderzoekers hebben subcutane **ongefractioneerde heparine of LMW-heparine** gedurende 14 dagen toegediend aan patiënten met een ischemisch cerebraal infarct.⁵⁷⁻⁵⁹ Deze tromboseprofylaxe werd gestart binnen de eerste 48 uur na het begin van de neurologische symptomen. De geobjectiveerde incidentie van diepe veneuze trombose was gedaald tot 4-8%.

Deze studies tonen ook aan dat heparine in lage dosering niet schadelijk is bij patiënten met een acuut cerebrovasculair accident ten gevolge plotse hersenischemie. Behalve enkele hematomen in de heparinegroep waren er geen ernstige bloedingen. De ingestelde preventie tegen veneuze trombosen blijft echter zonder invloed op de neurologische

evolutie en de mortaliteit van CVA-patiënten. Een groep neurologen besloot ook onlangs op basis van een meta-analyse dat een antitrombotische behandeling bij patiënten met acute hersenischemie niet aan te bevelen is.⁶⁰ De uitkomst van enkele grootscheepse gecontroleerde klinische onderzoeken die thans in uitvoering zijn, zal hopelijk meer klaarheid brengen.

REFERENTIES

1. Verhaeghe, R. & Vermeylen, J. (1994). Diepe veneuze trombose, *Tijdschr voor Geneesk.* 50, 187-191.
2. Buller, H., R. Lensing, A.W.A., Hirsh, J. & Ten Cate, J.W. (1991). Deep vein thrombosis: new non-invasive diagnostic tests, *Thromb Haemost.* 66, 133-137.
3. Heijbour, H., Buller, H.R., Lensing, A.W.A., Turpie, A.G.G., Colly, L.P. & Ten Cate, J.W. (1993). A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients, *N.Engl. J. Med.*, 329, 1365-1369.
4. Verstraete, M. (1993). The diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis, *N. Engl. J. Med.*, 329, 1418-1419.
5. Clagett, G.P., Anderson, F.A., Levine, M.N., Salzman, E.W. & Wheeler, H.B. (1992). Prevention of venous thromboembolism, *Chest*, 102, Suppl., 391-407.
6. Coe, N.P., Collins, R.E.C. & Klein, L.A. et al. (1978). Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots, *Surgery*, 83, 230-234.
7. Muhe, E. (1984). Intermittent sequential high-pressure compression of the leg: a new method of preventing deep vein thrombosis, *Am. J. Surg.*, 147, 781-785.
8. Nicolaides, A.N., Miles, C., Hoare, M. et al. (1983). Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of post-operative deep venous thrombosis, *Surgery*, 94, 21-25.
9. Nicolaides, A.N. (1990). Benefits of prophylaxis in general surgery, *Acta Chir. Scand.*, Suppl., 556, 25-29.

10. (1994). Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. Part 111. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients., *Br. J. Med.*, 308, 235-246.
11. Clagett, G.P. & Reisch, J.S. (1988). Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis, *Ann. Surg.*, 208, 227-240.
12. Kline, A., Hughes, L.E. & Campbell, H. et al. (1975). Dextran 70 in prophylaxis of thromboembolic disease after surgery: a clinically oriented randomized double-blind trial, *Brit. Med. J.*, 2, 109-112.
13. Francis, C., Marder, V. & Ewart, C. et al. (1983). Two-step warfarin therapy: prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. *J. Am. Med. Assoc.*, 249, 374-378.
14. Swierstra, B.A., Stibbe, J. & Schouten, H.J. (1988). Prevention of thrombosis after hip arthroplasty. A prospective study of preoperative oral anticoagulants, *Acta Orthop. Scand.*, 59, 139-143.
15. Poller, L., McKernan, A. & Thomson, J.M. et al. (1987). Fixed minidose warfarin: a new approach to prophylaxis against venous thrombosis after major surgery, *Br. Med. J.*, 295, 1309-1312.
16. Nicolaides, A.N. (1978). The current status of low dose heparin in the prophylaxis of thrombophlebitis and pulmonary embolism, *World J. Surg.*, 2, 13-19.
17. Kakkar, V.V., Howe, C.T., Flanc, C. & Clarke, M.B. (1969). Natural history of deep vein thrombosis, *Lancet*, 2, 230-233.
18. Kakkar, V.V. (1994). Prevention of venous thromboembolism. In *Haemostasis and Thrombosis*, Bloom, A.L., Thomas, D.P. & Tuddenham, E.C.G. eds. (Churchill Livingstone) pp. 1361-1379.
19. Collins, R., Scrimgeour, A. & Yusuf, S. et al. (1988). Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N. Engl. J. Med.*, 318, 1162-1173.
20. (1975). International Multicentre Trial Group. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: an international multicentre trial, *Lancet*, 2, 45-51.
21. Kiil, J., Kiil, J., Axelsen, F. & Anderson, D. (1978). Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism and deep-vein thrombosis by low-dose heparin, *Lancet*, 1, 1115-1116.
22. Sagar, S., Massey, J. & Sanderson, J.M. (1975). Low-dose heparin prophylaxis against fatal pulmonary embolism, *Brit. Med. J.*, 4, 257-259.
23. Verstraete, M. (1990). Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins, *Drugs*, 40, 498-530.
24. Hirsh, J. (1986). In vitro effects of low molecular weight heparins on experimental thrombosis and bleeding, *Hemostasis*, 16, 82-86.
25. Fareed, J. (1988). Comparative study on the in vitro and in vivo activities of seven low molecular weight heparins, *Haemostas*, 18 (Suppl.3), 3-15.
26. Nurmohamed, M.T., Rosendaal, F.R. & Büller, H.R. et al (1992). Low-molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet*, 340, 152-156.
27. Leizorovicz, A., Haugh, M.C., Chapuis, F-R., Samama, M.M. & Boissel, J.P. (1992). Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis, *Br. Med. J.*, 305, 913-920.
28. Hirsh, J. (1992). Prevention of venous thrombosis in patients undergoing major orthopedic procedures, *Acta Chir. Scand.*, Suppl. 556, 30-35.
29. Sheppard, H., Henson, J., & Ward, D.J. et al. (1977). A clinic-pathology study of fatal pulmonary embolism in a specialist orthopaedic hospital, *Arch. Orth. Traumatic Surg.*, 2, 223-225.
30. (1986). Consensus Conference. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism, *J. Am. Med. Assoc.*, 256, 744-749.
31. Hull, R., Raskobly, M.C. & Hirsh, J. (1986). Prophylaxis of venous thromboembolism: an overview, *Chest*, (1986), 85, 379-383.
32. Merli, G.J. (1993). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism prophylaxis in orthopedic surgery, *Med. Clin. North Am.*, 97, 397-411.
33. Leyvraz, P., Bachmann, F., Hoek, J., Büller, H-R., Postel, M. & Samam, M. et al. (1991). Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomized comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin, *Br. Med. J.*, 303, 543-548.
34. Poller, L., McKernan, A., Thomson, J.M., Elstein, M., Hirsch, P.J. & Jones, J.B. (1987). Fixed minidose warfarin: a new approach to prophylaxis against venous thrombosis after major surgery, *Brit. Med. J. - Clinical Research*, 295 (6609), 1309-1312.
35. Dale, C., Gallus, A.S., & Wycherley, A. et al. (1991). Prevention of venous thrombosis with minidose warfarin after joint replacement, *Br. Med. J.*, 303, 224-227.
36. Fordyce, M.J.F., Baker, A.S. & Staddon, G. E. (1991). Efficacy of fixed minidose warfarin prophylaxis in total hip replacement, *Brit. Med. J.*, 303, 219-220.
37. Taberner, D., Poller, L., & Thomson, J. et al. (1989). Randomized study of adjusted versus fixed low dose heparin prophylaxis of deep vein thrombosis in hip surgery, *Br. J. Surg.*, 76, 933-935.
38. Bergqvist, E., Bergqvist, D., Bronge, A., Dahlgren, S. & Lindquist, B. (1972). An evaluation of early prophylaxis following fracture of the femoral neck. A comparison between dextran and dicoumarol, *Acta Chir. Scand.*, 138, 689-694.
39. Bergqvist, D., Burmark, U.S., & Frisell, J. et al. (1986). Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily: a prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis, *Brit. J. Surg.*, 7, 204-208.
40. Bergqvist, D., Matzsch, T. & Burmarke, U.S. et al (1988). Low molecular weight heparin given the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in prevention of thrombosis, *Brit. J. Surg.*, 75, 888-891.
41. Barsotti, J., Gruel, Y. & Rosset, P. et al (1987). Prevention of deep vein thrombosis (DVT) by enoxaparine (Lovenox) after surgery for fracture of femoral neck: one daily injection of 40 mg versus two daily injections of 20 mg, *Thromb. Haemostas*, 58.
42. Gerhart, T., Yett, H., & Robertson, L. et al. (1991). Low molecular weight heparinoid compared with warfarin for prophylaxis of deep vein thrombosis in patients who are operated on for fracture of the hip, *J. Bone Joint Surg.*, 73, 494-502.
43. Mearns, M., Lafoz, E., Navarro, A., Granero, X., Caja, V., Caceres, E., Salvador, R. & Ruiz, J. (1989). A prospective double-blind trial of low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture, *J. Trauma*, 29, 873-875.
44. Watrisse, G., Lecoutre, D., & Groux-Pante, C. (1991). Etude prospective non contrôlée de l'efficacité et de la tolérance d'une héparine de bas poids moléculaire (tédelparine) dans la prophylaxie thrombo-embolique en chirurgie traumatologique du col du fémur, *J. Mal. Vasc.*, 16, 367-371.
45. Turpie, A.G.G., Hirsh, J. & Gent, M. et al. (1989). Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients, *Arch Intern Med.*, 149, 679-681.
46. Cerrato, D., Ariano, C. & Fiaccino, F. (1978). Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients, *J. Neurosurg*, 49, 378-381.
48. Green, D., Lee, M.Y., & Ito, Y.Y. et al (1988). Fixed- vs adjusted-dose heparin in the prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury, *JAMA*, 260, 1255-1258.

49. Green, D., Lee, M.Y. & Lim, A.C. et al. (1990). Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann. Intern. Med.*, 113, 571-574.
50. Rem, J.A., Merlo, A., Mindermann, Th. & Gratzl, O. (1992). Safety of low molecular weight heparin (LMWH) CY216 (Fraxiparine 0.3 ml) in elective spinal and cranial operations, *Thromb. Haemostas*, 69, 1113 (Abstract).
51. Macouillard, G., Castagnera, L., Claverie, J.P., Janvier, G. & Maurette, P. (1993). Prevention of deep venous thrombosis in spinal surgery: comparison of intermittent sequential pneumatic compression versus low molecular weight heparin, *Thromb. Haemost*, 69,646 (Abstract).
52. Waring, W.P. & Karunas, R.S. (1991). Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease, *Paraplegia*, 29, 8-16.
53. Merli, G.J., Crabbe, S., Pharm, D., Paluzzi, R.G. & Fritz, D. (1993). Etiology, incidence, and prevention of deep vein thrombosis in acute spinal cord injury, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 74, 1199-1205.
54. Kierkegaard, A. & Norgen, L. (1993). Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction, *Eur. Heart J.*, 14, 1365-1368.
55. Emerson, P.A. & Marks, P. (1977). Preventing thromboembolism after myocardial infarction: effect of low-dose heparin or smoking, *Br. Med. J.*, 1, 18-20.
56. Ross, A. (1992) Myocardial infarction: adjunctive anti-thrombotic therapy to thrombolysis. In *Thrombosis in Cardiovascular Disorders*, Fuster, V. & Verstraete M., eds. (W.B. Saunders, Philadelphia) pp. 327-342.
57. Turpie, A.G.G., Levine, M.N. & Hirsh, J. et al. (1987). Double-blind randomized trial of ORG 10172 low-molecular-weight heparinoid in the prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke, *Lancet*, 1, 523-526.
58. Turpie, A.G.G., Gent, M. & Côte, R. et al. (1992). A low-molecular-weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke, *Ann. Intern. Med.*, 117, 353-357.
59. Prins, M.H., Den Ottolander, G.J.H. & Gelsema, R. et al. (1987). Deep vein thrombosis prophylaxis with a low molecular weight heparin (Kabi 2165) in stroke patients, *Thromb. Haemost*, 57 (suppl), 117.
60. Sandercock, P.A.G., Van den Belt, A.G.M., Lindley, R.I. & Slattery, J. (1993) Antithrombotic therapy in acute ischemic stroke: an overview of the completed randomised trials, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 56, 17-25.