

- ⁵ Mather HG, Morgan DC, Pearson NG, Read KLO, Shaw DB, Steed GR, et al. Myocardial infarction: a comparison between home and hospital care for patients. *Br Med J* 1976;1:925-9.
- ⁶ Hill JD, Hampton JR, Mitchell JRA. A randomised trial of home-versus-hospital management for patients with suspected myocardial infarction. *Lancet* 1978;i:837-41.
- ⁷ Miettinen OS. The need for randomisation in the study of intended effects. *Stat Med* 1983;2:267-71.
- ⁸ Psaty BM, Koepsell TD, Lin D, Weiss NS, Siscovick DS, Rosendaal FR, et al. Assessment and control for confounding by indication in observational studies. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:749-54.
- ⁹ Verbeek ALM, Zielhuis GA. Interactieve epidemiologie voor patiënt en populatie [inaugurale rede]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen; 1997.

- ¹⁰ Britton A, McPherson K, McKee M, Sanderson C, Black N, Bain C. Choosing between randomised and non-randomised studies: a systematic review. *Health Technol Assess* 1998;2:i-iv, 1-124.
- ¹¹ Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 1998;317:1185-90.
- ¹² Reeves BC, Maclellan RR, Harvey IM, Sheldon TA, Russell IT, Black AMS. Comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies. In: Black N, Brazier J, Fitzpatrick R, Reeves B, editors. *Health services research methods, a guide to best practice*. Londen: BMJ Publishing Group; 1998.

Aanvaard op 12 april 2000

CBO-richtlijn 'Diepveneuze trombose en longembolie'; herziening van eerdere richtlijnen

H.R.BÜLLER, J.VAN DER MEER EN M. OUDKERK*

Sinds de vorige CBO-consensusbijeenkomsten 'Diagnostiek van diepveneuze trombose' (1986), 'Preventie van diepveneuze trombose en longembolie' (1988) en 'Diagnostiek van longembolie' (1992) zijn er nieuwe inzichten, nieuwe diagnostische mogelijkheden en nieuwe behandelingsmogelijkheden gekomen.

In principe zijn diepveneuze trombose en longembolie manifestaties van één en dezelfde ziekte; bovendien komen ze vaak gecombineerd voor. Immers, het merendeel van de patiënten met een manifeste en geobjectiverde longembolie heeft (asymptomatische) diepveneuze trombose aan de beenvenen, terwijl bij ongeveer de helft van de patiënten met een symptomatische en gedocumenteerde beenvenetrombose een asymptotische longembolie valt te diagnosticeren. In dit artikel worden de belangrijkste nieuwe elementen van deze richtlijn besproken. De richtlijn vormt een herziening van de 3 hiervoor genoemde richtlijnen.

DIAGNOSTIEK

Diepveneuze trombose. Bij de diagnostiek van diepveneuze trombose heeft compressie-ultrasonografie zich een vaste plaats veroverd, zowel nationaal als internationaal. Hierdoor is impedantieplethysmografie als niet-invasieve test van de eerste plaats verdrongen. Daarnaast is er de laatste jaren belangstelling ontstaan voor

Zie ook het artikel op bl. 1537.

SAMENVATTING

- Bij een klinisch vermoeden van diepveneuze trombose wordt de diagnostiek gebaseerd op een klinische score en achtereenvolgens compressie-ultrasonografie en D-dimeerbepaling.
- Voor de diagnostiek van longembolie leiden achtereenvolgende perfusiescintigrafie, ventilatiescintigrafie, echografie van de beenvaten en pulmonalisangiografie tot de laagste sterfte, morbiditeit en kosten.
- Diagnostiek met achtereenvolgens spiraal-CT en pulmonalisangiografie leidt tot evenveel sterfte en minder angiografieprocedures.
- Beslisregels op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek, bloedgaswaarden en een röntgenfoto van de thorax zijn nog onvoldoende betrouwbaar gebleken. De huidige D-dimeerbepalingen hebben te lage sensitiviteit en te grote variatie.
- Tromboseprofylaxe met heparinen met een laag moleculair gewicht is geïndiceerd bij algemene chirurgie, gewrichtsvervanging van knie of heup, craniale en spinale operaties, sub-arachnoïdale bloeding na aneurysmaoperatie, acuut myocardinfarct, ischemische beroerte of dwarslaesie, intensive-carepatiënten, patiënten met een acute verlamming door een neuromusculaire aandoening, en bedlegerige patiënten indien zij nog een risicofactor hebben. Profylaxe dient te worden voortgezet zolang de indicatie bestaat.
- In de acute fase van diepveneuze trombose of longembolie is initiële behandeling met heparine (met een laag moleculair gewicht) in een adequate dosering noodzakelijk. Wanneer tegelijk wordt begonnen met cumarinederivaten dient de heparinebehandeling tenminste 5 dagen voortgezet te worden.
- Na diepveneuze trombose verkleint het dragen van elastische kousen gedurende tenminste 2 jaar de kans op een posttrombotisch syndroom.

*Namens de werkgroep die de richtlijn voorbereidde, waarvan de leden aan het eind van dit artikel staan vermeld.

Academisch Medisch Centrum, afd. Inwendige Geneeskunde, Amsterdam.
 Prof.dr.H.R.Büller, internist.
 Academisch Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Groningen.
 Dr.J.van der Meer, internist-hematoloog.
 Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Daniel den Hoed Kliniek, afd. Radiologie, Rotterdam.
 Dr.M.Oudkerk, radioloog.
 Correspondentieadres: dr.J.J.E.van Everdingen, adjunct-directeur Kwaliiteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Postbus 20.064, 3502 LB Utrecht.

het vaststellen van een voorafkans op trombose ('pre-test likelihood') aan de hand van een klinisch scoringsstelsel op basis van anamnestiche en klinische gegevens. Een dergelijk stelsel zou van invloed kunnen zijn op de daaropvolgende keuze van objectieve diagnos-

tische tests ter verificatie van de diagnose. Objectieve tests blijven de hoeksteen van het diagnostische traject. Ditzelfde geldt voor de diagnostiek van longembolie.

Nieuwe laboratoriumtests en met name de kwantificering van D-dimeren, afbraakproducten van zogenaamde 'gecrosslinkte' fibrine, zijn uitvoerig geëvalueerd in klinische onderzoeken.¹ Verhoogde waarden van plasma-D-dimeerconcentraties doen zich bij tal van andere ziekten dan trombo-embolie voor. Normale waarden bij een klinisch vermoeden van trombo-embolie zouden pleiten tegen de aanwezigheid van deze ziekte. Indien de initiële echografie- en de D-dimeeruitslag beide normaal zijn, hoeft er geen verdere diagnostiek te worden verricht en kunnen anticoagulantia veilig achterwege worden gelaten, tenzij er sprake is van een hoge klinische score. In dat geval wordt flebografie aanbevolen.

Bij een normale echografie- en een afwijkende D-dimeeruitslag dient na 5 tot 7 dagen herhalingsechografie te worden verricht. Hierbij kan men zich beperken tot de patiënten die een matige of hoge klinische score hebben.

Er resteren 2 indicaties voor flebografie: een sterk klinisch vermoeden van diepveneuze trombose tezamen met negatieve bevindingen bij compressie-echografie, en een vermoeden van een recidiverende diepveneuze trombose. Ook bij kuitvenetrombose is flebografie nog altijd de enige methode die diagnostische zekerheid geeft. Echografie is ongeschikt om kuitvenetrombose te visualiseren. Dit is weinig bezwaarlijk omdat de kans op longembolie als complicatie ervan te verwaarlozen is. Omdat echter een deel van de distale diepveneuze trombi ascendeert, moet het echo-onderzoek na circa 5 dagen worden herhaald. Wanneer de echografie-uitslagen tweemaal normaal zijn, kan met voldoende zekerheid worden geconcludeerd dat er geen belangrijke diepveneuze trombose is en dat er geen behandeling met anticoagulantia behoeft te worden gegeven.

Longembolie. Sinds het uitbrengen van de richtlijn 'Diagnostiek van longembolie' in 1992 is onderzoek gedaan om aan de hand van de symptomen tot klinische beslisseregels bij vermoeden van longembolie te komen. Uit dit onderzoek blijkt dat men, ook wanneer men naast anamnese en lichamelijk onderzoek nog de thoraxfoto, het ECG en de bloedgaswaarden in de klinische besluitvorming betreft, de aanwezigheid van longembolieën met onvoldoende zekerheid kan vaststellen. De recentste gegevens bieden wat dit betreft geen belangrijke nieuwe gezichtspunten. De arteriële bloedgasanalyse toont vaak een verlaagde zuurstofspanning en een alkalose bij patiënten met longembolieën. Bij patiënten zonder longembolie komt uiteraard eveneens frequent een verlaagde zuurstofspanning voor en van de longemboliepatiënten blijkt 15% een normale arteriële zuurstofspanning te hebben. Ook het ECG toont bij 30% van de patiënten met een bewezen longembolie in het geheel geen afwijkingen. Bij drukstijging in de A. pulmonalis die heeft geleid tot een verhoogde druk in het rechter ventrikel en het rechter atrium, kan bij circa driekwart van de patiënten een overbelasting van het rechter ven-

trikel op het ECG worden vastgesteld. Overbelasting treedt pas op bij een longvatobstructie van circa 35% van de totale longcirculatie. Ook is bij overbelasting van het rechter ventrikel op het ECG geen onderscheid mogelijk tussen longembolieën of andere longaandoeningen. Er zijn momenteel geen literatuurgegevens voorhanden die een nieuwe rol van het ECG bij de diagnostiek van longembolieën voldoende kunnen onderbouwen. Vooralsnog blijkt de belangrijkste rol van het ECG differentieel-diagnostisch te zijn; hiermee kan bijvoorbeeld een myocardiinfarct van een longembolie worden onderscheiden.

Verminderde sterfte door betere diagnostiek. Het is van groot belang dat door middel van diagnostiek de juiste patiënten met een longembolie worden geïdentificeerd, omdat sterfte ten gevolge van onterecht niet behandelen of onterecht wel behandelen niet acceptabel is. Daarom werden voor de huidige aanbevelingen de parallel verloopende sterfte- en morbiditeitsuitkomsten van de verschillende analyses bij de richtlijn uit 1992 als leidraad gebruikt.

Uit de kosteneffectiviteitsanalyse die aan de vorige richtlijn ten grondslag lag, bleek dat elke strategie waarbij als sluitstuk pulmonalisangiografie wordt toegepast, de beste is. Hierbij bleek een sterke kostenreductie ten opzichte van de toenmalige behandelingspraktijk; tevens bleek dat de overbehandeling van patiënten met anticoagulantia bij vermoeden van longembolie in Nederland van circa 50% kon worden teruggebracht naar 5%.

De waarde van deze strategie, gebaseerd op pulmonalisangiografie, is in de afgelopen periode in één academisch en één algemeen ziekenhuis onderzocht en inderdaad heeft dit beleid tot de genoemde effecten geleid. Daarnaast is in 3 Nederlandse ziekenhuizen de veiligheid van pulmonalisangiografie vast komen te staan: in een groep van 750 patiënten werd zonder enige sterfte en zonder morbiditeit van betekenis pulmonalisangiografie doorgevoerd, zoals door een van ons (M.O.) werd vastgesteld. Tevens werd duidelijk dat de aanbevolen strategie niet algemeen werd toegepast. De nadere analyse bleef vooral achterwege bij patiënten met een 'niet-diagnostische' uitkomst bij ventilatie-perfusiescintigrafie; tevens bleek dat de betreffende groep patiënten, in tegenstelling tot wat in de richtlijn werd aanbevolen, soms niet met anticoagulantia werd behandeld, hetgeen tot hogere sterfte aanleiding kan geven.

Nieuwe technieken. Intussen vond ook internationaal discussie plaats over de ontwikkelingen van 3 nieuwe diagnostische technieken, namelijk de klinische beslisseregels, de spiraal-CT en de D-dimeertest voor het aantonen of uitsluiten van longembolieën.^{2,3}

Als bij de berekeningen wordt uitgegaan van 15,6 miljoen inwoners en van een incidentie van 2,6 patiënten bij wie longembolie wordt vermoed per 1000 inwoners per jaar, en als wordt aangenomen dat al deze patiënten adequaat worden behandeld, dan zouden toch nog 245 patiënten per jaar ten gevolge van de longembolie sterven. Wanneer geen behandeling plaatsvindt, zou het aantal patiënten dat in Nederland door longembolie sterft,

ruim 4000 inwoners per jaar bedragen bij een natuurlijk beloop van de ziekte. De morbiditeitscijfers bewegen zich met een factor 3 parallel aan de mortaliteitsgegevens. Als iedereen behandeld zou worden zonder verdere diagnostiek (dat wil zeggen alleen op basis van anamnese) zouden de totale kosten uitkomen op 120 miljoen gulden per jaar.

WAT IS DE BESTE DIAGNOSTISCHE STRATEGIE?

Na de analyse van de in 1992 gepropageerde strategie, die ook elders werd gepubliceerd, zijn er verschillende andere kosteneffectiviteitsanalyses gevolgd.^{3,4} Sindsdien is er meer informatie gekomen over verschillende niet-invasieve technieken zoals echografie, D-dimeerbepaling en spiraal-CT. De keuze welke strategie men uiteindelijk in een ziekenhuis toepast, is afhankelijk van de beschikbaarheid van de diagnostische tests. De belangrijkste bevinding blijft dat pulmonalisangiografie noodzakelijk is als laatste stap in elke diagnostische strategie die men kiest.

Perfusiescintigrafie. Daarnaast is het zinvol om het aantal patiënten dat pulmonalisangiografie nodig heeft te reduceren door de toepassing van niet-invasieve tests voorafgaand aan de pulmonalisangiografie. Hier blijft perfusiescintigrafie van groot belang omdat de normale perfusiescan met grote zekerheid een longembolie uitsluit bij een niet onaanzienlijk aantal patiënten.

Spiraal-CT. Spiraal-CT kan zinvol worden toegepast, vooral als vervanging van de ventilatiescintigrafie. Dit omdat spiraal-CT in toenemende mate beschikbaar is voor de routinediagnostiek, terwijl ventilatiescintigrafie veel minder algemeen beschikbaar is. Het is te verwachten dat spiraal-CT een toenemende rol in het diagnostische en therapeutische beleid bij veneuze tromboembolie zal spelen, vooral als de specificiteit nog verder zal toenemen. Een combinatie van spiraal-CT en ventilatiescintigrafie heeft geen extra waarde.

Echografie. Echografie van de benen werd aanvankelijk beschouwd als een zeer interessante test. Deze is niet-invasief en overal beschikbaar. De toepassing was gebaseerd op de gedachte dat bij het overgrote deel van patiënten met bewezen longembolie tevens diepveneuze trombose aanwezig is. Recentelijk is duidelijk geworden dat de sensitiviteit van echografie bij patiënten bij wie longembolie vermoed wordt niet meer is dan 35%, terwijl slechts 18% van al deze patiënten diepveneuze trombose blijkt te hebben bij echografisch onderzoek.⁵ Hieruit volgt dat de rol van echografie in de analyse van longembolie in de toekomst duidelijk omschreven is, doch beperkt zal blijven.

Plasma-D-dimeerbepaling. De plasma-D-dimeerbepaling staat sinds het begin van de jaren negentig sterk in de belangstelling. Het idee dat het met een simpele bloedtest mogelijk is longembolie uit te sluiten, heeft alle aandacht. Alhoewel de sensitiviteit van de test, in het bijzonder die van de ELISA en de snelle individuele assays, erg hoog is, zal men toch nog te veel patiënten missen met deze tests om ze te kunnen accepteren als screeningstest. De sensitiviteit moet zonder enige twijfel tenminste 99% zijn met een specificiteit van circa 50%,

wil de D-dimeerbepaling waarde hebben voor de behandeling van patiënten met veneuze trombo-embolie.⁶

Pulmonalisangiografie. In ziekenhuizen waar de toepassing van pulmonalisangiografie niet mogelijk is, bestaat een probleem: de sterfte wordt zonder toepassing van deze techniek bij elke strategie onacceptabel hoog. Daarom moet men dan overwegen de patiënten naar een ander ziekenhuis te transporteren. Wel zou men de eerste stappen van een diagnostische strategie in het eigen ziekenhuis kunnen uitvoeren. Als men dan niet in staat is om een duidelijke diagnose te stellen, dient men elders pulmonalisangiografie te laten toepassen. Het is duidelijk dat de kosten van elke strategie waarbij pulmonalisangiografie plaatsvindt, toenemen wanneer men de patiënt moet transporteren. Met het oog op de veel hogere sterfte wanneer men dit onderzoek achterwege laat, zijn deze kosten gerechtvaardigd.

Wanneer men afziet van de kosteneffectiviteit en wanneer ventilatiescintigrafie in een ziekenhuis niet mogelijk is, zijn de strategie waarbij als sluitstuk de pulmonalisangiografie wordt toegepast, en de strategieën waarbij spiraal-CT wordt gebruikt in plaats van ventilatiescintigrafie en echografie, uitwisselbaar. Dit gegeven kan vooral toepassing vinden in een ziekenhuis dat zowel over spiraal-CT als over pulmonalisangiografie beschikt. De toepassing van spiraal-CT resulteert in een reductie van 16% van de angiografieprocedures.⁷

PREVENTIE

Tromboseprofylaxe: waarom? Tromboseprofylaxe beoogt de morbiditeit, in het bijzonder het posttrombotische syndroom, en de mortaliteit door veneuze tromboembolie te reduceren. Het belang hiervan wordt enerzijds bepaald door de omvang van het risico op veneuze tromboembolie, anderzijds door de resultaten van behandeling in geval van veneuze tromboembolie, mits deze tijdig wordt herkend. Uit oudere gegevens blijkt dat diepveneuze trombose, zonder profylaxe, voorkwam bij 20-30% (algemeen-chirurgische operaties) tot 50-75% (heupvervangingsoperaties, electief of na een fractuur) van de chirurgische patiënten, bij 20-30% van de patiënten met een acuut hartinfarct en bij 50-75% van de patiënten met een ischemische beroerte of een dwarslaesie. Ondanks behandeling met anticoagulantia ontwikkelt zich bij 50% van de patiënten met diepveneuze trombose het posttrombotische syndroom, terwijl 2-3% van de patiënten sterft als gevolg van een longembolie tijdens de behandeling. Deze gegevens rechtvaardigen de toepassing van tromboseprofylaxe bij uiteenlopende categorieën van patiënten.

Het risico op veneuze tromboembolie wordt mogelijk beïnvloed door opgetreden wijzigingen in chirurgische technieken en anesthesiologie en door een kortere duur van ziekenhuisopnamen en een toename van dagbehandeling en kortdurende opname ('short stay'). Thrombolytica en diverse antithrombotica, toegepast bij patiënten met een acuut myocardinfarct, hebben ongetwijfeld een gunstig effect op het voorkomen van veneuze tromboembolie. Onduidelijk is welk effect een postoperatieve aanvang van de medicamenteuze trom-

boseprofylaxe heeft in vergelijking met de gebruikelijke preoperatieve.

Veneuze trombo-embolie wordt bepaald door een combinatie van risicofactoren. Voor een deel zijn deze exogeen, zoals een operatie, trauma, immobilisatie, adipositas, maligniteit, zwangerschap/kraambed en orale anticonceptie. Het tromboserisico neemt toe met de leeftijd. Daarnaast is in de loop der tijd een toenemend aantal erfelijke of verworven stollingsafwijkingen als risicofactoren onderscheiden. Daartoe behoren erfelijke deficiënties van antitrombine, proteïne C en proteïne S, factor-V-Leiden en de protrombine-G20210A-mutatie. Gecombineerd erfelijk-verworven zijn een verhoogde factor-VIII-spiegel en hyperhomocysteinemie, terwijl antifosfolipideantistoffen/lupus anticoagulans tot de verworven afwijkingen behoren.

Het ligt voor de hand om de profylaxe aan te passen aan de omvang van het tromboserisico. Onderzoek van een dergelijke gedifferentieerde benadering is echter niet voorhanden.

Voorgestelde strategie. Mede gezien de omvang van de populatie die in aanmerking komt voor profylaxe gaat daarom de voorkeur uit naar een strategie met de volgende kenmerken: eenvoud, uniformiteit in keuze en dosering van een antithromboticum, uitvoerbaarheid zonder controle met een laboratoriumtest en een acceptabele prijs, naast aangetoonde effectiviteit en veiligheid. Een lichaamsgewicht hoger dan 100 kg of lager dan 50 kg en een uitgesproken trombose- of trombofilie vormen de enige redenen om af te wijken van de standaardprofylaxe; bij gebrek aan gepubliceerde onderzoeksresultaten zijn aanpassingen empirisch.

Eerdere veneuze trombo-embolie is een indicatie voor profylaxe tijdens zwangerschap en kraambed. Bij asymptomatische erfelijke deficiënties van proteïne C of S kan profylaxe beperkt blijven tot het kraambed, maar bij een asymptomatische erfelijke antitrombinedeficiëntie wordt profylaxe eveneens tijdens de gehele zwangerschap aanbevolen. Van andere asymptomatische stollingsafwijkingen staat onvoldoende vast dat de voordelen van profylaxe tijdens zwangerschap of kraambed opwegen tegen de hieraan verbonden risico's.

Tromboseprofylaxe: welke middelen of methode? De belangrijkste ontwikkeling sinds de vorige richtlijn in 1988 is de introductie van heparinen met een laag moleculair gewicht (LMW-heparinen). Als de resultaten van alle onderzoeken worden samengevat, zijn er geen duidelijke verschillen in effectiviteit en bloedingsrisico te zien tussen LMW-heparinen en ongefractioneerde heparine, alhoewel er mogelijk een beperkt voordeel is van LMW-heparinen.⁸ LMW-heparinen verdienen de voorkeur op grond van praktische voordelen en kosteneffectiviteit. In vergelijking met acetylsalicylzuur, dextranen en cumarinederivaten bleken ze een grotere effectiviteit te hebben.

Tromboseprofylaxe met LMW-heparinen komt in aanmerking bij uiteenlopende categorieën van patiënten: (a) patiënten die algemene chirurgie ondergaan, waartoe in dit kader ook urologische en gynaecologische patiënten worden gerekend;⁸ (b) patiënten die een ge-

wrichtsvervangende operatie van knie of heup ondergaan;⁸ profylaxe wordt aanbevolen gedurende 6 weken na de operatie; alhoewel niet als zodanig onderzocht, vormen cumarinederivaten een profylaxealternatief na ontslag uit het ziekenhuis; (c) patiënten met craniale en spinale operaties;⁹ de profylaxe moet men beginnen binnen 24 uur na de operatie, rondom de operatie krijgen de patiënten compressiekousen; (d) bedlegerige patiënten met een schedelletsel, behalve als er een intracranieel hematoom aanwezig is, in welke situatie compressiekousen worden geadviseerd;¹⁰ (e) patiënten met een subarachnoidale bloeding nadat een aneurysma is geopereerd; vóór de operatie krijgen zij compressiekousen; (f) patiënten met een acuut myocardinfarct; (g) patiënten op de intensive-careafdeling, gewoonlijk met hartfalen en/of respiratoire insufficiëntie; (h) patiënten die worden opgenomen met een acute internogeneeskundige aandoening, die reeds bedlegerig zijn of een aantal dagen bedrust krijgen, en bij wie tenminste één andere risicofactor aanwezig is (hartfalen, ernstige luchtweginfectie of eerdere veneuze trombo-embolie);¹¹ (i) patiënten gedurende de eerste weken na een ischemische beroerte of dwarslaesie;¹² (j) patiënten met een acute verlamming door een neuromusculaire aandoening. In geval van therapeutisch bedoelde bedrust geeft men alleen LMW-heparinen als er bijkomende risicofactoren zijn.

Tijdens de zwangerschap lijkt profylaxe met LMW-heparinen op grond van de beschikbare gegevens veilig te zijn.¹³ Hierbij komen bijwerkingen, zoals door heparine geïnduceerde trombocytopenie en osteoporose, aanzienlijk minder frequent voor dan bij toepassing van ongefractioneerde heparine. In Nederland wordt het gebruik van cumarinederivaten tijdens de 16e tot 36e week van de zwangerschap veilig geacht; deze behandeling wordt als alternatief beschouwd.

Compressiekousen zijn effectief gebleken ter preventie van veneuze trombo-embolie bij algemeen-chirurgische operaties en electieve heupvervangingsoperaties, maar niet bij knieoperaties.¹⁴ Andere mogelijke toepassingen zijn niet of onvoldoende onderzocht. Compressiekousen komen in aanmerking in plaats van LMW-heparinen als er een verhoogd bloedingsrisico aanwezig is en als een bloeding in het operatiegebied omvangrijk is en ernstige gevolgen kan hebben.

Tromboseprofylaxe: waar en hoe lang? Het tromboserisico wordt bepaald door de aanwezigheid van risicofactoren en niet door de verblijfplaats van de patiënt. Onder vergelijkbare omstandigheden komt profylaxe daarom ook in aanmerking bij dagbehandeling, bij een kort verblijf in het ziekenhuis, bij verblijf in een verpleeghuis of in de thuissituatie.

In onderzoeken wordt tromboseprofylaxe meestal geëvalueerd na een periode van 7-10 dagen. Het is aanmerkelijk dat voortzetting van de profylaxe zinvol is zolang de risicofactor aanwezig is die de reden vormde voor het beginnen met de profylaxe.

THERAPIE

Trombosebehandeling: waarom? Het doel van anti-thrombotica bij de behandeling van patiënten met ve-

neuze trombo-embolie is (a) direct verdere aangroei van de trombus te stoppen, waardoor toename van de obstructie van de circulatie wordt voorkomen; dit betreft zowel lokale uitbreiding in de diepe beenvenen als embolisatie naar de longen; en (b) complicaties op de langere termijn te voorkomen, zoals het recidiveren van de trombose of de longembolie en het zogenaamde post-trombotische syndroom.

Uit een in 1960 uitgevoerd vergelijkend onderzoek bij patiënten met een longembolie in het Verenigd Koninkrijk is gebleken dat antitrombotische behandeling (met een combinatie van heparine en cumarinederivaten) noodzakelijk is.¹⁵ Tot die tijd bestond er grote scepsis over deze behandeling omdat men meende dat de voordelen niet opwogen tegen de bijwerkingen, voornamelijk bloedingen. Het onderzoek werd voortijdig gestopt omdat van de patiënten die geen behandeling kregen circa 25% overleden was (voornamelijk door longembolieën), terwijl nog eens een kwart een niet-fataal recidief doormaakte.

In Nederland is het tot het begin van de afgelopen jaren negentig gebruikelijk geweest om, in het bijzonder bij patiënten met een trombosebeen, de behandeling te beperken tot het geven van vitamine-K-antagonisten (cumarinen).

Een in 1992 uitgevoerd dubbelblind, vergelijkend onderzoek naar de waarde van heparine plus acenocoumarol versus acenocoumarol alleen bij de initiële behandeling van patiënten met een acute trombose in de diepe beenvenen werd eveneens voortijdig afgebroken omdat bleek dat het weglaten van de heparine samenstelling met een bijna driemaal zo grote kans op het terugkeren van de trombose gedurende de eerste 6 maanden van observatie.¹⁶ Sindsdien bestaat er algemene consensus over dat de behandeling dient te bestaan uit circa 1 week heparinetoediening. Tegelijkertijd wordt een behandeling met cumarinederivaten begonnen en deze wordt gecontinueerd gedurende tenminste 3 maanden.

Trombosebehandeling: wat is de beste methode? In de laatste 10-15 jaar is door adequaat klinisch onderzoek een aantal verbeteringen aangebracht in de behandeling van patiënten met veneuze trombo-embolie. Allereerst werden de toedieningswijze van heparine en de controle van de heparinetherapie verbeterd. Het bleek dat continue intraveneus toegediende heparine qua effectiviteit en veiligheid vergelijkbaar was met 2 dd subcutaan toegediende heparine. Wel is het voor beide toedieningsvormen noodzakelijk dat de dosis zorgvuldig gecontroleerd wordt door middel van herhaalde stollingstests (geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT)).

Het gebruik van een doseringsnomogram bleek hierbij nuttig om vooral initieel te lage heparinespiegels te voorkomen. De introductie van de LMW-heparinen heeft de behandeling verder vereenvoudigd. Deze middelen hebben inmiddels heparine zelf vervangen, zeker wat betreft de behandeling van patiënten met een diepveneuze trombose.¹⁷

Voor de behandeling van longembolieën lijkt hetzelfde te gelden, alhoewel er slechts een beperkt aantal onderzoeken ter beschikking is om deze indruk te onder-

steunen. Het grote voordeel van LMW-heparinen is dat bij het gebruik geen laboratoriumcontrole nodig is. De dosis kan worden vastgesteld aan de hand van het lichaamsgewicht. Voorts kunnen de LMW-heparinen één- of tweemaal daags subcutaan worden toegediend. De therapie dient evenals die met heparine gedurende tenminste 5 dagen te worden gegeven. Door het toedieningsgemak en het wegvallen van de noodzaak van laboratoriumcontrole kunnen patiënten thuis worden behandeld; de behandeling is even veilig en effectief als behandeling in het ziekenhuis met intraveneuze heparine. Wederom betreffen deze bevindingen voornamelijk patiënten met trombosebenen; om uitspraken te kunnen doen over degenen die zich primair met een longembolie presenteren, heeft men meer gegevens nodig.

Ook is enige duidelijkheid ontstaan over de plaats van filters; die worden gewoonlijk in de V. cava inferior geplaatst. De waarde van deze filters is beperkt tot de patiënten die hetzij contra-indicaties hebben voor antitrombotica, hetzij geobjectiveerde recidieven doormaken bij adequate antistollingsbehandeling. Het is niet zinvol gebleken filters te plaatsen bij patiënten die gewoon met LMW-heparinen en cumarinen kunnen worden behandeld.¹⁸

Tenslotte is duidelijk geworden dat het dragen van op maat gemaakte elastische kousen direct in aansluiting op de diagnose 'diepveneuze trombose' en gedurende tenminste 2 jaar effectief is bij de preventie van het post-trombotische syndroom.¹⁹

Trombosebehandeling: waar schiet kennis nog tekort? Een van de belangrijkste, nog maar partieel beantwoorde vragen is hoe lang de behandeling met cumarinen moet worden gecontinueerd: 3, 6, 12 maanden of langer? Totdat definitiever onderzoeksgegevens beschikbaar komen, lijkt het verstandig 3 groepen patiënten te onderscheiden: die met 'gering', 'gemiddeld' en 'hoog' risico op het krijgen van een recidieftrombose. De eerste categorie omvat patiënten met bijvoorbeeld een postoperatief ontstane trombose, terwijl de middengroep bestaat uit de patiënten met een eerste trombose-episode. De laatste groep wordt gevormd door patiënten met recidiverende trombosen of met een blijvend riskante toestand, bijvoorbeeld door een maligniteit. Als leidraad is te overwegen de eerste groep gedurende 4 à 6 weken tot 3 maanden te behandelen met vitamine-K-antagonisten, terwijl in de middelste en laatste categorie de duur respectievelijk 3 tot 6 maanden en 1 jaar of langer zou kunnen bedragen.

Een ander onopgelost probleem is de plaats van thrombolytica. Bij diepveneuze trombose en een longembolie zonder hemodynamische instabiliteit is er geen plaats voor behandeling met thrombolytica. Daarentegen is er mogelijk wel enig voordeel bij patiënten met massale longembolieën waarbij er wel pompfunctiestoornissen optreden.

In de werkgroep die de richtlijn voorbereidde, hadden zitting: prof.dr.J.W.ten Cate, internist, Amsterdam (voorzitter stuurgroep); prof.dr.H.R.Büller, internist, Amsterdam (voorzitter subwerkgroep Behandeling); dr.J.van der Meer, internist-hematoloog, Groningen (voorzitter subwerkgroep Preventie);

dr.M.Oudkerk, radioloog, Rotterdam (voorzitter subwerkgroep Diagnostiek); en verder: dr.W.J.J.Assendelft, huisarts-epidemioloog, Amsterdam; dr.W.N.J.C.van Asten, klinisch fysicus, Heerlen; dr.J.D.Banga, internist, Utrecht; dr.E.J.R.van Beek, radioloog, Amsterdam; J.H.A.M.van den Bergh, longarts, Alkmaar; dr.A.C.de Boer, internist, Den Bosch; dr.D.P.M.Brandjes, internist, Amsterdam; dr.E.C.Chérieux, cardioloog, Maastricht; dr.A.van den Ende, klinisch chemicus, Amsterdam; dr.J.J.E.van Everdingen, adjunct-directeur Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht; dr.G.A.Dekker, gynaecoloog, Amsterdam; mw.E.C.M.van Dingenen, arts, stafmedewerker Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht; mw.J.H.H.van Geest-Daelderop, arts Trombosedienst, Den Bosch; dr.H.J.L.van Gerwen, dermatoloog, Bergen op Zoom; prof.dr.K.G.Go, neurochirurg, Groningen; mw.dr.E.W.M.Grijseels, huisarts, Instituut voor Medical Technology Assessment, Rotterdam; dr.K.Hamulyák, internist, Maastricht; mw.S.G.Hicks, assistent-geneeskundige interne geneeskunde, Rotterdam (overleden 1998); mw.drs. I.Hovius, verplegingswetenschapper, Groningen; drs.P.J.de Kam, medisch statisticus, Groningen; dr.L.J.Kappelle, neuroloog, Utrecht; dr.J.N.Keeman, chirurg, Amsterdam; dr.M.A.Koopmanschap, econoom, Rotterdam; mw.drs.M.M.Kroeze, sociaal wetenschapper, stafmedewerker CBO, Utrecht; dr.D.A.Legemate, vaatchirurg, Amsterdam; prof.dr.W.P.Th.M.Mali, radioloog, Utrecht; dr.F.J.M.van der Meer, internist, Leiden; mw.dr.M.A.M.von der Möhlen-Tonino, arts, stafmedewerker Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht; mw.drs.M.J.W.van Oosterhout, verplegingswetenschapper, Den Haag; dr.P.M.T.Pattynama, radioloog, Leiden; mw.dr.M.Peters, kinderarts, Amsterdam; prof.dr.P.E.Postmus, longarts, Amsterdam; dr.M.H.Prins, internist-epidemioloog, Amsterdam; drs.W.L.J.van Putten, biostatisticus, Rotterdam; dr. J.A.Reekers, radioloog, Amsterdam; prof.dr.F.R.Roosendaal, klinisch epidemioloog, Leiden; mw.A.C.C.Scholten, arts, stafmedewerker Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht (overleden 1998); R.J.Snijder, longarts, Nieuwegein; M.P.M.Stokkel, nucleair-geneeskundige, Utrecht; dr. B.A.Swierstra, orthopedisch chirurg, Rotterdam; mw.drs. M.K.Tuut, epidemioloog, stafmedewerker Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht; dr.J.C.J.M.Veraart, dermatoloog, Maastricht; prof.dr.F.W.A.Verheugt, cardioloog, Nijmegen; prof.dr.C.A.Visser, cardioloog, Amsterdam; mw. C.J.G.M.van der Voorde-Rosenbrand, arts, stafmedewerker Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht; dr.F.G.J.Willekens, chirurg, Den Bosch; dr.H.C.H.Wollersheim, internist, Nijmegen; dr.J.O.M.Zaat, huisarts, Purmerend.

ABSTRACT

Guideline 'Deep venous thrombosis and pulmonary embolism': revision of earlier versions

– Diagnosis of clinically suspected deep venous thrombosis is based on a clinical score, serial compression ultrasonography and D-dimer assay.

– For the diagnosis of pulmonary embolism perfusion scintigraphy, ventilation scintigraphy, echography of the leg veins and pulmonary angiography in that order lead to the lowest mortality, morbidity and costs.

– Diagnostics with spiral CT followed by pulmonary angiography leads to equal mortality and fewer angiography procedures.

– Decision rules based on anamnesis, physical examination, blood gas analysis and chest radiograph have proved to be insufficiently reliable. The present D-dimer assays have too little sensitivity and too much variability.

– Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin is

indicated for general surgery, joint replacement of the knee or hip, cranial and spinal surgery, subarachnoid haemorrhage after surgical treatment of an aneurysm, acute myocardial infarction, ischaemic stroke or spinal cord lesion, intensive care patients, patients with acute paralysis due to a neuromuscular disorder, and bedridden patients with a riskfactor. Prophylaxis has to be continued as long as the indication exists.

– In the acute phase of deep venous thrombosis or pulmonary embolism treatment with (low-molecular-weight) heparin in an adequate dose is necessary. When started at the same time as coumarin derivatives the treatment with heparin has to be continued for at least 5 days.

– The risk of postthrombotic syndrome after deep venous thrombosis will be lowered by carrying compression stockings for at least 2 years after the event.

LITERATUUR

- Beek EJR van, Schenk BE, Michel BC, Ende B van den, Brandjes DPM, Heide YT van der, et al. The role of plasma D-dimers concentration in the exclusion of pulmonary embolism. *Br J Haematol* 1996;92:725-32.
- Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, Moerlose P de, Slosman D, Unger PF, et al. Contribution of D-dimer plasma measurement and lower-limb venous ultrasound to the diagnosis of pulmonary embolism: a decision analysis model. *Am Heart J* 1994;127:624-35.
- Erkel AR van, Rossum AB van, Bloem JL, Kievit J, Pattynama PMT. Spiral CT angiography for suspected pulmonary embolism: a cost-effectiveness analysis. *Radiology* 1996;201:29-36.
- Hull RD, Feldstein W, Stein PD, Pineo GF. Cost-effectiveness of pulmonary embolism diagnosis. *Arch Intern Med* 1996;156:68-72.
- Rossum AB van, Houwelingen HC van, Kieft GJ, Pattynama PMT. Prevalence of deep vein thrombosis in suspected and proven pulmonary embolism: a meta-analysis. *Br J Radiol* 1998;71:1260-5.
- Oudkerk M, Beek EJR van, Cate JW ten, redacteuren. *Pulmonary embolism*. Berlijn: Blackwell Science; 1999.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (CBO). *Richtlijn Diep veneuze trombose en longembolie*. Utrecht: CBO; 1999.
- Nurmohamed MT, Riel AM van, Henkens CMA, Koopman MM, Que GT, d'Azemar P, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996;75:233-8.
- Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998;339:80-5.
- Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996;335:701-7.
- Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group. *Thromb Haemost* 1996;76:529-34.
- Prins MH, Gelsema R, Sing AK, Heerde LR van, Ottolander GJ den. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis* 1989;19:245-50.
- Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668-72.
- Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994;154:67-72.
- Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet* 1960;1:1309-12.
- Brandjes DPM, Heijboer H, Büller HR, Rijk M de, Jagt H, Cate JW ten. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327:1485-9.

- ¹⁷ Bijsterveld N, Hettiarachchi R, Peters R, Prins MH, Levi M, Büller HR. Low-molecular weight heparin in venous and arterial thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82 Suppl 1:139-47.
- ¹⁸ Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med* 1998;338:409-15.

- ¹⁹ Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, Rijk M de, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349:759-62.

Aanvaard op 29 mei 2000

Oorspronkelijke stukken

De waarde van de 'niet-diagnostische' longscan – verdere classificatie naar de kans op longembolie niet betrouwbaar

H.S.BROEKHUIZEN-DE GAST, M.M.C.TIEL-VAN BUUL, M.UBBINK, B.L.F.VAN ECK-SMIT, H.R.BÜLLER EN E.J.R.VAN BEEK

De diagnostiek van longembolie blijft een actueel onderwerp, getuige de grote aantallen publicaties en de discussies bij de laatste Nederlandse consensusbijeenkomst 'Diepveneuze trombose en longembolie' van 28 november 1998.^{1,2} Longperfusie-ventilatiescintigrafie blijft een belangrijke screeningstest, waarbij dient te worden opgemerkt dat de mate van klinisch vermoeden ('pre-test probability', gebaseerd op de prevalentie van longembolie in de populatie waartoe de patiënt behoort en op gegevens uit anamnese en lichamelijk onderzoek) van invloed is op de voorspellende waarde van het onderzoek.³⁻⁵ Er zijn diverse classificaties in gebruik waarmee longscans kunnen worden ingedeeld naar de mate van waarschijnlijkheid dat een longembolie aanwezig is. De 'Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis' (PIOPED)-classificatie spreekt van een 'normale uitslag' en van 'zeer geringe', 'geringe', 'intermediaire' en 'grote waarschijnlijkheid'.³ Een meer praktijkgerichte classificatie spreekt nog maar van drie mogelijke uitslagen.^{6,7} De eerste is een normaal perfusiescintigram; dit sluit bij een patiënt met een 'geringe of intermediaire waarschijnlijkheid' voorafgaande aan de diagnostische test longembolie nagenoeg uit (kans op longembolie < 0,2%).⁸ Hierbij is het veilig om de patiënt geen anticoagulantia te geven.^{9,10} De tweede mogelijkheid is 'grote waarschijnlijkheid' als uitslag van longscintigrafie (één of meer segmentale perfusiedefecten, bij een normale ventilatiescan¹). Dit is bij de meeste patiënten voldoende bewijs voor de aanwezigheid van longembolie (kans op longembolie > 90%);⁸ zij dienen dan te worden behandeld met heparine en orale anti-

Zie ook het artikel op bl. 1531.

SAMENVATTING

Doel. Vaststellen in hoeverre bij 'niet-diagnostische' longscans gemaakt wegens een klinisch vermoeden van longembolie de kans op longembolie nader bepaald kan worden.

Opzet. Retrospectief.

Methode. Alle 114 niet-diagnostische longperfusie-ventilatiescans die in 1997 in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam waren gemaakt van 114 achtereenvolgende patiënten (55 mannen en 59 vrouwen in de leeftijd van 27-85 jaar) werden blind en onafhankelijk herbeoordeeld door 3 beoordelaars (een ervaren nucleair-geneeskundige, een ervaren en een onervaren assistent-geneeskundige), waarbij zij met gebruikmaking van een longsegmentenkaart de kans op longembolie schatten als < 25%, 25-50%, 50-75% en > 75%. Dit deden zij eerst zonder en vervolgens met de thoraxröntgenfoto. De uitslagen werden gegroepeerd naar normale of afwijkende uitslag van het pulmonalisangiogram. De overeenstemming tussen waarnemers werd berekend door middel van kappastatistiek.

Resultaten. Van 58 patiënten kon een longscan worden vergeleken met een röntgenthoraxfoto en een pulmonalisangiogram. Bij 43 patiënten met een normaal angiogram gaven de beoordelaars gemiddeld bij 50% van de scans een geschatte kans op een longembolie aan van < 25%, bij 27% een kans van 25-50%, bij 9% een kans van 50-75% en bij 5% een kans van > 75%. Bij 15 patiënten met een afwijkend pulmonalisangiogram was dit respectievelijk 22%, 38%, 20% en 12%. De kappa tussen de waarnemers voor de beoordeling zonder thoraxfoto was $\leq 0,16$ en voor die met de thoraxfoto $\leq 0,41$.

Conclusies. Het was niet mogelijk aan niet-diagnostische longscans een betrouwbare gradering van de kans op longembolie toe te kennen, ongeacht of de patiënt wel of geen longembolie had. De variabiliteit in overeenstemming tussen waarnemers was kleiner indien de longscan werd beoordeeld in aanwezigheid van de thoraxfoto, doch ook dan was deze onacceptabel groot.

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Afd. Nucleaire Geneeskunde: mw.H.S.Broekhuizen-de Gast (thans: Reinier de Graaf Gasthuis, afd. Nucleaire Geneeskunde, Reinier de Graafweg 3-11, 2625 AD Delft), mw.dr.M.M.C.Tiel-van Buul en mw. dr.B.L.F.van Eck-Smit, nucleair-geneeskundigen; mw.M.Ubbink, arts-onderzoeker.

Afd. Vasculaire Geneeskunde: prof.dr.H.R.Büller, internist.

Afd. Radiologie: dr.E.J.R.van Beek, radioloog.

Correspondentieadres: mw.H.S.Broekhuizen-de Gast.

coagulancia.^{3,11-13} Deze twee uitslagen geven voldoende houvast om het therapeutische beleid te bepalen. De problemen ontstaan in de resterende patiëntengroep