

# Tromboprofylaxe met laagmoleculaire heparine niet voldoende effectief bij zwangeren met hoog risico\*

Jeanine E. Roeters van Lennep, Elvera Meijer, Frans J.C.M. Klumper, Johanna M. Middeldorp, Kitty W.M. Bloemenkamp en Saskia Middeldorp

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3568

- DOEL** Het evalueren van de effectiviteit en veiligheid van tromboseprofylaxe met een lage dosis laagmoleculaire heparine (LMWH) bij vrouwen met een intermediair tot hoog risico op zwangerschapsgerelateerde veneuze trombo-embolie (VTE).
- OPZET** Retrospectief cohortonderzoek.
- METHODE** Wij verzamelden gegevens van alle zwangeren met een intermediair of hoog risico op een VTE in de periode 1996-2009. Volgens protocol werden zwangeren met een intermediair risico behandeld met een profylactische dosis LMWH gedurende 6 weken post partum en hoogrisico-zwangeren met een profylactische dosis LMWH tijdens de zwangerschap en 6 weken post partum. De effectiviteit werd gedefinieerd als de frequentie van een VTE tijdens de zwangerschap of < 3 maanden post partum. De veiligheid werd gedefinieerd als de frequentie van haemorrhagia post partum (HPP) > 500 ml of ernstige HPP > 1000 ml.
- RESULTATEN** Wij analyseerden 34 vrouwen (44 zwangerschappen) met een intermediair risico en 57 vrouwen (82 zwangerschappen) met een hoog risico op VTE. De frequentie van zwangerschapsgerelateerde VTE ondanks tromboseprofylaxe was 5,5% (95%-BI: 2,4-12,3). Alle VTE's traden op bij hoogrisico-vrouwen, waarbij het risico post partum hoger was dan ante partum, respectievelijk 7,0% (95%-BI: 2,9-16,7) en 1,8% (95%-BI: 0,4-9,2%). Het risico op HPP was 21,6% (95%-BI: 14,3-31,3) en op ernstige HPP 9,1% (95%-BI: 4,7-16,9) en was vergelijkbaar bij de vrouwen die tijdens de zwangerschap LMWH gebruikten en zij die post partum startten met de profylaxe.
- CONCLUSIE** Ondanks behandeling met een profylactische dosering LMWH tijdens de zwangerschap en post partum was het risico op een zwangerschapsgerelateerde VTE aanzienlijk bij hoogrisico-vrouwen. Tromboseprofylaxe met een lage, profylactische dosering LMWH lijkt bij deze vrouwen onvoldoende.

\* Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *Journal of Haemostasis and Thrombosis* (2011;9:473-80) met de titel 'Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight-heparin during pregnancy and postpartum: is it effective?'

Erasmus Medisch Centrum,  
afd. Inwendige Geneeskunde, Rotterdam.

Dr. J.E. Roeters van Lennep,  
internist vasculaire geneeskunde.

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Afd. Algemene Interne Geneeskunde:  
drs. E. Meijer, coassistent.

Afd. Verloskunde: dr. F.J.C.M. Klumper,  
dr. J.M. Middeldorp en

dr. K.W.M. Bloemenkamp, gynaecologen.

Academisch Medisch Centrum, afd. Vasculaire  
Geneeskunde, Amsterdam.

Prof.dr. S. Middeldorp,  
internist vasculaire geneeskunde.

Contactpersoon: dr. J.E. Roeters van Lennep  
(j.roetersvanlennep@erasmusmc.nl).

Het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) is 5 keer zo hoog tijdens de zwangerschap en in het kraambed dan in de periode buiten de zwangerschap.<sup>1</sup> Vanwege dit verhoogde risico heeft de American College of Chest Physicians (ACCP) een richtlijn opgesteld met adviezen om vrouwen met een verhoogd risico op VTE te behandelen met laagmoleculaire heparine (LMWH) tijdens de zwangerschap en/of in het kraambed.<sup>2</sup> Echter, de meeste van deze adviezen zijn zwakke aanbevelingen waarbij verschillende opties worden geboden en waarbij het onduidelijk is hoe de verhouding van risico's, kosten en belasting voor de patiënt liggen ten opzichten van de preventie van VTE's. De oorzaak hiervan is dat de richtlijnen veelal gebaseerd zijn op data van retrospectieve cohortstudies waarin de onderzoekspopulatie en de dosering LMWH erg heterogeen waren.<sup>3-4</sup>

Aangezien de beste behandelingsstrategie voor deze groep vrouwen niet bekend is, zijn er verschillende nationale richtlijnen en ziekenhuisprotocollen in omloop die gebaseerd zijn op de ACCP-richtlijnen.<sup>5-7</sup> Eén van de opties is om profylactisch een lage dosis LMWH voor te schrijven. Voordelen van deze optie is dat de dosering niet hoeft te worden aangepast aan het gewicht en de

anti-Xa-spiegels niet hoeven te worden gecontroleerd.<sup>8</sup> Wij verrichtten een retrospectief cohortonderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van een protocol waarbij tromboseprofylaxe werd toegepast met een lage dosis LMWH bij vrouwen met een intermediair of hoog risico op zwangerschapsgerelateerde VTE.

## PATIËNTEN EN METHODEN

### DATAVERZAMELING EN PATIËNTEN

De studiepopulatie bestond uit zwangere vrouwen die bekend waren bij de afdeling Verloskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Wij doorzochten de elektronisch patiëntendossiers op de zoektermen 'trombose', 'embolie' of 'antistolling' in de tijdspanne 1996-2010. Vrouwen werden geëxcludeerd als zij LMWH gebruikten om een andere reden dan tromboseprofylaxe vanwege een verhoogd risico op VTE.

Zwangere vrouwen met een intermediair of hoog risico op VTE werden behandeld volgens ons protocol (tabel 1):<sup>7</sup> zwangeren met een intermediair risico werden behandeld met een profylactische dosis LMWH gedurende 6 weken post partum. Zwangeren met een hoog risico, bijvoorbeeld als zij een trombosebeen of longembolie in de voorgeschiedenis hadden of bij dragerschap van een trombofiliedefect, kregen een profylactische

dosis LMWH tijdens de zwangerschap en 6 weken post partum voorgeschreven. Medische voorgeschiedenis (in het bijzonder eerdere VTE en trombofiliestatus), klinische gegevens, medicatie tijdens en na de zwangerschap en obstetrische gegevens werden ingevoerd in een database.

Een profylactische dosis LMWH bestond uit nadroparine 2850 internationale antifactor Xa-eenheden (IE) 1 dd per subcutane injectie of een equivalent daarvan. Bloedverlies post partum werd geschat met behulp van de gravimetrische methode. Deze methode bestaat uit het wegen van materialen zoals doorweekte celmatjes en daarvan het droge gewicht af te trekken. Follow-upgegevens tot 3 maanden post partum waren bekend voor alle vrouwen.

### EINDPUNTEN

Het primaire eindpunt was een zwangerschapsgerelateerde symptomatische VTE, dan wel longembolie of diepveneuze trombose, vastgesteld volgens gangbare diagnostiek.<sup>9</sup> Een VTE werd beschouwd als 'zwangerschapsgerelateerd' als deze optrad tijdens de zwangerschap of  $\leq 3$  maanden post partum of na een zwangerschapsafbreking bij  $\geq 16$  weken amenorroeduur (AD).

Het secundaire eindpunt was haemorrhagia post partum (HPP), gedefinieerd volgens de WHO-criteria als: bloed-

**TABEL 1** Risico op veneuze trombo-embolie (VTE) tijdens zwangerschap en in het kraambed; criteria en therapieadvies

risicogroep en criterium	therapieadvies	
	zwangerschap	kraambed
<b>intermediair risico</b>		
asymptomatische vrouw met trombofilie (anders dan de hoogrisico-trombofiliedefecten hieronder beschreven) én een positieve familieanamnese (1e graad) voor VTE	klinische observatie	profylactische dosis LMWH (nadroparine 2850 IE* 1 dd of een equivalent) gedurende 6 weken post partum
asymptomatische vrouw zonder trombofilie met een 1e-gradsfamilie lid met VTE bij wie geen trombofilie is vastgesteld		
vrouw met een uitgelokte VTE in de voorgeschiedenis (gerelateerd aan een tijdelijke risicofactor : immobilisatie, kraambed of anticonceptiepill)		
<b>hoog risico</b>		
asymptomatische vrouw met een hoogrisico-trombofiliedefect (antitrombinedeficiëntie, homozygote factor V-Leiden- of protrombine-20210A-mutatie of een combinatie van trombofiliedefecten)	profylactische dosis LMWH (nadroparine 2850 IE* 1 dd of een equivalent) gedurende de gehele zwangerschap	profylactische dosis LMWH (nadroparine 2850 IE* 1 dd of een equivalent) gedurende 6 weken post partum
vrouw met een idiopatische VTE in de voorgeschiedenis (niet gerelateerd aan een tijdelijke risicofactor)		
vrouw met een eenmalige VTE in de voorgeschiedenis in combinatie met trombofilie		
vrouw met $\geq 2$ VTE's in de voorgeschiedenis (die geen langdurige antistolling gebruiken)		

\*Internationale antifactor Xa-eenheden.

verlies > 500 ml ≤ 24 h na een vaginale bevalling of een sectio caesaria.<sup>10</sup> Omdat de WHO-criteria voor HPP omstreden zijn, werd tevens 'ernstige HPP' vastgesteld met als criterium > 1000 ml bloedverlies.<sup>11</sup>

### STATISTISCHE ANALYSE

Wij berekenden het absolute risico van een zwangerschapsgelateerde VTE en het 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) door het aantal zwangerschapsgelateerde VTE's te delen door het aantal zwangerschappen. Eerst analyseerden wij alleen de eerste zwangerschappen in de database, aangezien een eerdere zwangerschap de therapeutische voor de volgende zwangerschap zou kunnen beïnvloeden. Daarna analyseerden wij alle zwangerschappen. De frequentie van HPP en bloedtransfusies ≤ 24 h na de bevalling werd vergeleken tussen de vrouwen die LMWH tijdens de zwangerschap gebruikten en de vrouwen die post partum met LMWH startten. De  $\chi^2$ -toets werd gebruikt om na te gaan of deze groepen van elkaar verschilden. Een p-waarde < 0,05 werd gekozen als teken van statistische significantie.

### RESULTATEN

Met onze zoekactie werden in totaal 316 vrouwen gevonden. Hiervan excludeerden wij er 220 die LMWH om een

andere reden gebruikten dan tromboseprofylaxe vanwege een verhoogd risico op VTE. Vervolgens werden 5 vrouwen geëxcludeerd die een intermediaire (n = 3) of een therapeutische dosis (n = 2) gebruikten, zodat wij uiteindelijk 91 vrouwen analyseerden die een profylactische dosis LMWH tijdens de zwangerschap en/of in het kraambed hadden gebruikt (tabel 2). Deze 91 vrouwen hadden in totaal 126 zwangerschappen doorgemaakt die konden worden geanalyseerd: 34 vrouwen hadden 44 zwangerschappen met een intermediair risico op VTE en 57 vrouwen hadden 82 zwangerschappen met een hoog risico. De meeste vrouwen (93,4%) hadden een VTE in de voorgeschiedenis en 41,8% (n = 38) was drager van een trombofiliedefect.

Van de 34 vrouwen die alleen tromboseprofylaxe in het kraambed kregen, hadden er 9 volgens het protocol ook tijdens de zwangerschap LMWH-profylaxe moeten krijgen. Van de 57 vrouwen die tijdens de zwangerschap en in het kraambed LMWH-profylaxe kregen, hadden er 7 volgens protocol alleen in het kraambed profylaxe moeten krijgen.

### FREQUENTIE VAN VTE

De frequentie van zwangerschapsgelateerde VTE ondanks tromboseprofylaxe volgens protocol was 5,5% (n = 5; 95%-BI: 2,4-12,3) bij analyse van de eerste zwanger-

**TABEL 2** Kenmerken van een studiepopulatie van vrouwen met een intermediair of hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die profylactisch werden behandeld met laagmoleculaire heparine (LMWH)

kenmerk	alle vrouwen (n = 91)	intermediair risico (LMWH post partum) (n = 34)	hoog risico (LMWH tijdens zwangerschap en post partum) (n = 57)
aantal zwangerschappen	126	44	88
leeftijd ten tijde van zwangerschap in jaren (SD)	31,9 (4,6)	32,1 (4,3)	31,7 (4,8)
VTE in voorgeschiedenis; n (%)	85 (93,4)	32 (94,1)	53 (93,0)
1	80 (87,9)	31 (91,2)	48 (84,2)
≥ 2	5 (5,5)	1 (2,9)	5 (8,8)
risicofactor ten tijde van VTE; n (%)			
tijdelijke risicofactor	11 (12,9)	9 (28,1)	2 (3,8)
hormoon-gelateerd	59 (69,4)	17 (53,1)	42 (79,2)
anticonceptie-pil	32 (37,6)	12 (37,5)	20 (37,7)
zwangerschap	12 (15,3)	1 (3,1)	11 (20,8)
post partum	15 (17,6)	4 (12,5)	11 (20,8)
idiopathisch	15 (17,6)	6 (18,8)	9 (17,0)
erfelijke trombofilie; n (%)	38 (41,8)	5 (14,7)	33 (57,9)
in combinatie met VTE	32 (35,2)	3 (8,8)	29 (50,9)
asymptomatisch	6 (6,6)	2 (5,9)	4 (7,0)
ernstige trombofilie*	4 (4,4)	0 (0,0)	4 (7,0)
milde trombofilie	2 (2,2)	2 (5,9)	0 (0,0)

\*Homozygote factor V-Leiden-mutatie, homozygote factor II-G20210A-mutatie, combinatie van trombofiliedefectie of antithrombine-deficiëntie.

schap in de database (tabel 3). Alle 5 VTE's traden op bij de hoogrisico-vrouwen die tijdens de zwangerschap en in het kraambed een profylactische dosis LMWH gebruikten. 1 VTE (1,1%; 95%-BI: 0,3-5,9) trad ante partum op en 4 (4,4%; 95%-BI: 1,8-10,8) post partum.

In de totale groep van 126 zwangerschappen werden er 7 (5,6%, 95%-BI: 2,8-11,0) zwangerschapsgelateerde VTE's gediagnosticeerd, waarvan 2 (1,6%; 95%-BI: 0,4-5,6) ante partum en 5 (4,0%; 95%-BI: 1,8-8,9) post partum, alle in de hoogrisico-groep. 2 (40%) van de 5 postpartum-VTE's traden op na de periode van 6 weken waarin LMWH-profylaxe werd toegediend.

Alle 7 zwangerschapsgelateerde VTE's traden op bij vrouwen die in de voorgeschiedenis een VTE hadden doorgemaakt, van wie bij 5 (71,4%) de eerdere VTE hormoon-gelateerd was. 4 (42,9%) van de vrouwen met een recidief-VTE hadden een trombofiliedefect. Details over de omstandigheden waaronder de zwangerschapsgelateerde VTE optraden staan in een eerdere publicatie.<sup>9</sup>

#### FREQUENTIE POSTPARTUMBLOEDINGEN

De bevalling werd bij 21,6% (n = 19; 95%-BI: 14,3-31,3) gecompliceerd door HPP en bij 9,1% (n = 8; 95%-BI: 4,7-16,9) door ernstige HPP (tabel 4). De frequentie van al dan niet ernstige HPP was niet significant hoger bij vrouwen die LMWH gebruikten tijdens de zwangerschap dan bij vrouwen die post partum met LMWH begonnen: 30,3 versus 16,3% (p = 0,12). De frequentie van HPP en ernstige HPP was respectievelijk 16,9% en 8,5% bij vaginale bevallingen en 41,2% en 11,8% bij sectiones caesareae en was niet significant verschillend voor vrouwen die tijdens de

zwangerschap met LMWH werden behandeld en die post partum met deze behandeling startten. Deze resultaten waren vergelijkbaar wanneer alle 126 zwangerschappen werden geanalyseerd (data niet getoond).

#### BESCHOUWING

In dit retrospectieve cohortonderzoek van 91 zwangere vrouwen met intermediair tot hoog risico op VTE bleek dat tromboseprofylaxe met een profylactische dosis LMWH lang niet altijd effectief was bij vrouwen met een hoog risico op VTE.

#### RISICO OP VTE

Het absolute risico op een recidief-VTE bij zwangeren met een VTE in de voorgeschiedenis en zonder tromboseprofylaxe varieerde in eerdere onderzoeken van 2,4-25,0% ante partum en van 5,1-8,3% post partum.<sup>12-13</sup> Er zijn 2 onderzoeken gepubliceerd waarin de studiepopulatie uitsluitend bestond uit vrouwen met een eerdere VTE, bij wie het effect van LMWH als tromboseprofylaxe werd onderzocht.<sup>3,14</sup> Hierin varieerde de frequentie van recidief-VTE ante partum van 0-3% en post partum van 0,0-6,3%. De resultaten van deze onderzoeken zijn echter niet goed vergelijkbaar met ons onderzoek omdat de dosering LMWH niet duidelijk was,<sup>14</sup> of omdat het percentage VTE's met uitlokkende factoren in de voorgeschiedenis veel hoger lag (94%) dan in ons onderzoek (12,9%).<sup>3</sup> Hoewel het VTE-risico het hoogst is de eerste 6 weken na de bevalling, blijft dit tot 3 maanden verhoogd.<sup>1</sup> In ons onderzoek trad 40% van de postpartum-VTE's op na de 6

**TABEL 3** Frequentie van zwangerschapsgelateerde veneuze trombo-embolie (VTE) bij vrouwen met een intermediair of hoog risico die profylactisch werden behandeld met laagmoleculaire heparine (LMWH)

zwangerschapsgelateerde VTE	alle vrouwen n (%; 95%-BI)	intermediair risico (LMWH post partum) n (%; 95%-BI)	hoog risico (LMWH tijdens zwangerschap en post partum) n (%; 95%-BI)
aantal vrouwen	91	34	57
aantal zwangerschappen	126	44	82
VTE ante of post partum			
alleen 1e zwangerschappen	5 (5,5; 2,4-12,3)	0 (nvt)	5 (8,8; 3,9-19,0)
alle zwangerschappen	7 (5,6; 2,8-11,0)	0 (nvt)	7 (8,5; 4,3-16,6)
ante partum			
alleen 1e zwangerschappen	1 (1,1; 0,3-5,9)	0 (nvt)	1 (1,8; 0,4-9,2)
alle zwangerschappen	2 (1,6; 0,4-5,6)	0 (nvt)	2 (1,6; 0,4-5,6)
post partum			
alleen 1e zwangerschappen	4 (4,4; 1,8-10,8)	0 (nvt)	4 (7,0; 2,9-16,7)
alle zwangerschappen	5 (4,0; 1,8-8,9)	0 (nvt)	5 (6,1; 2,7-13,5)

nvt = niet van toepassing.

weken tromboseprofylaxe. Wij zagen geen VTE's bij de vrouwen van wie het risico werd beschouwd als intermediair en die daarom alleen profylactische dosis LMWH in het kraambed gebruikten.

Onze resultaten suggereren dat de profylactische dosering LMWH te laag is en de duur wellicht te kort voor de hoogrisico-groep.<sup>14</sup> Het lijkt erop dat het mogelijk is om risicostratificatie toe te passen waarbij vrouwen kunnen worden geïdentificeerd voor wie een profylactische dosis LMWH gedurende 6 weken in het kraambed wel voldoende is.

#### FREQUENTIE VAN BLOEDINGEN POST PARTUM

In onze studie was de frequentie van HPP en ernstige HPP respectievelijk 21,6% (95%-BI: 14,3-31,3) en 9,1% (95%-BI: 4,7-16,9). Dit is relatief hoog vergeleken met andere onderzoeken waarbij een frequentie van 2,1-12,0% wordt beschreven, maar is vergelijkbaar met andere Nederlandse onderzoeken.<sup>15-18</sup> Een mogelijke oorzaak voor het vaker voorkomen van HPP in Nederland is dat in vergelijking met andere landen een meer conservatief beleid wordt gevoerd in het derde stadium van de bevalling (bijvoorbeeld geen standaardtoediening van oxytocine). Tevens kan bij ons onderzoek hebben meegespeeld

dat het een tertiair behandelcentrum betrof waarbij vrouwen mogelijk meer comorbiditeit hadden.

Wij hadden niet de beschikking over een controlegroep, maar de vrouwen die post partum startten met LMWH zouden als controle beschouwd kunnen worden van de vrouwen die al tijdens de zwangerschap LMWH gebruikten. De frequentie van HPP was niet significant verschillend tussen deze 2 groepen zodat wij het gebruik van een profylactische dosering LMWH gedurende de zwangerschap veilig achtten.

#### STERKE EN ZWAKE PUNTEN ONDERZOEK

De relatief homogene populatie en het gebruik van één dosering LMWH was de kracht van ons onderzoek. De retrospectieve studieopzet en het ontbreken van een controlegroep was een beperking. Tevens kunnen wij niet geheel uitsluiten dat wij recidief-VTE's misten. Echter de kans is niet heel groot aangezien alle vrouwen werden geïnstrueerd door hun behandelend internist en gynaecoloog zich in ons ziekenhuis te melden indien zij klachten hadden die zouden kunnen duiden op een VTE.

**TABEL 4** Frequentie van bloedingscomplicaties post partum bij vrouwen met een intermediair of hoog risico die profylactisch werden behandeld met laagmoleculaire heparine (LMWH)

bloedingscomplicatie	alle vrouwen (n = 88)*	intermediair risico (LMWH post partum) (n = 33)‡	hoogrisico (LMWH tijdens zwangerschap en post partum) (n = 55)§
fluxus post partum > 500 ml; n (%)			
alle bevallingen	19 (21,6)	10 (30,3)	9 (16,4)
vaginale bevallingen	12/71 (16,9)	6/25 (24,0)	6/46 (13,0)
sectiones caesareae	7/17(41,2)	4/8 (50,0)	3/9 (33,3)
fluxus post partum >1000 ml; n (%)			
alle bevallingen	8 (9,1)	3 (9,1)	5 (9,1)
vaginale bevallingen	6/71 (8,5)	3/25 (12,0)	3/46 (6,5)
sectiones caesareae	2/17(11,8)	0/8 (0,0)	2/9 (22,2)
geschat bloedverlies in ml; mediaan(uitersten)			
alle bevallingen	350 (50-3500)	350 (150-2200)	350 (50-3500)
vaginale bevallingen	350 (50-2200)	300 (150-2200)	400 (50-1600)
sectiones caesareae	350 (100-3500)	500 (300-800)	350 (100-3500)
bloedtransfusies; n (%)			
alle bevallingen	6 (6,8)	3 (9,1)	3 (5,5)
vaginale bevallingen	3/71 (4,2)	2/25 (8,0)	1/46 (2,2)
sectiones caesareae	3/17 (17,6)	1/8 (12,5)	2/9 (22,2)

\*Bij 3 patiënten ontbraken gegevens.

‡Bij 1 patiënt ontbraken gegevens.

§ Bij 2 patiënten ontbraken gegevens.

## LEERPUNTEN

- **Het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) is 5 keer zo hoog tijdens de zwangerschap en in het kraambed dan in de periode buiten de zwangerschap.**
- **Vrouwen met een verhoogd risico op VTE (bijvoorbeeld door een trombosebeen of longembolie in de voorgeschiedenis of door dragerschap van een trombofiliedefect) hebben een indicatie voor tromboseprofyaxe met laagmoleculaire heparine (LMWH) tijdens de zwangerschap en/of in het kraambed.**
- **De optimale dosis en duur van tromboseprofyaxe is voor deze groep nog niet goed uitgezocht waardoor er verschillende protocollen in omloop zijn.**
- **In dit retrospectief onderzoek was ondanks de LMWH-tromboseprofyaxe tijdens de zwangerschap en post partum de frequentie van zwangerschaps-gerelateerde VTE aanzienlijk bij de hoogrisico-zwangeren: post partum 7,0% (95%-BI: 2,9-16,7) en ante partum 1,8% (95%-BI: 0,4-9,2).**
- **In dit onderzoek leidde het gebruik van een profylactische dosis LMWH tijdens de zwangerschap niet tot een hogere frequentie van haemorrhagia post partum.**

## CONCLUSIE

Tromboseprofyaxe met een profylactische dosering laagmoleculaire heparine leidde tot aanzienlijk therapiefalen bij zwangere vrouwen met een hoog risico op veneuze trombo-embolie. Waarschijnlijk is voor effectieve behandeling een hogere dosis LMWH nodig. Om de optimale behandlungsstrategie te bepalen bij deze hoogrisico-vrouwen is een gerandomiseerd onderzoek nodig waarbij meerdere doseringen LMWH worden vergeleken.

Belangenconflict: Saskia Middeldorp ontvangt via haar instituut vergoedingen voor adviezen en lezingen (Glaxo Smith Kline (GSK), Sanofi, Bayer), onderzoeksgrants (GSK) en voor het schrijven van manuscripten (Bayer). Financiële ondersteuning voor dit onderzoek: geen gemeld.

Aanvaard op 14 april 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2011;155:A3433

[Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

## LITERATUUR

- 1 Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008;6:632-7.
- 2 Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. American College of Chest P. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(Suppl):844S-86S.
- 3 Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3:949-54.
- 4 Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG.* 2001;108:1134-40.
- 5 Diagnostiek, behandeling en preventie van veneuze trombo-embolie in zwangerschap en kraambed. versie 1.0. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; 2009.
- 6 Concept Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomangement (herziening 2011) Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en het Nederlands Huisartsen Genootschap; 2010.
- 7 Hematologieklapper. Leiden; Leids Universitair Medisch Centrum; 2006.
- 8 Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thromb Res.* 2007;119:265-74.
- 9 Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJCM, Middeldorp AM, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight-heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *Journal of Haemostasis and Thrombosis.* 2011;9:473-80.
- 10 Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;116:164-9.
- 11 Coker A, R O. Definitions and classifications. In: Lynch CB KL, Lalonde AB, Karoshi M, editor. *A textbook of postpartum haemorrhage.* Duncow: Sapiens Publishing; 2006. p. 11-6.
- 12 Simioni P, Tormene D, Prandoni P, Girolami A. Pregnancy-related recurrent events in thrombophilic women with previous venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2001;86:929.
- 13 De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol.* 2006;135:386-91.
- 14 Rozanski C, Lazo-Langner A, Kovacs MJ. Prevention of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy in women with a past history of VTE (abstract). *Blood.* 2009;114:1217-8.
- 15 Maslovitz S, Many A, Landsberg JA, Varon D, Lessing JB, Kupferminc MJ. The safety of low molecular weight heparin therapy during labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17:39-43.
- 16 Kominiarek MA, Angelopoulos SM, Shapiro NL, Studee L, Nutescu EA, Hibbard JU. Low-molecular-weight heparin in pregnancy: peripartum bleeding complications. *J Perinatol.* 2007;27:329-34.
- 17 Cohn D, Roshani S, Stehouwer AC, Hamers S, Wolf H, van der Post JA, Büller HR, Kamphuisen PW, Middeldorp S. Risk of postpartum haemorrhage in women receiving therapeutic doses of low-molecular-weight heparins: a cohort study. *Thromb Res.* 2009;123(suppl 2):S134.
- 18 Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Postpartum haemorrhage in nulliparous women: incidence and risk factors in low and high risk women. A Dutch population-based cohort study on standard (> or = 500 ml) and severe (> or = 1000 ml) postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115:166-72.