

Behandeling van diepe veneuze trombose en longembolie

Auteurs F.W.G. Leebeek en M.V. Huisman, namens de Werkgroep Behandeling Veneuze Trombo-embolie CBO 2008

Trefwoorden antistolling, diepe veneuze trombose, heparine, LMWH, longembolie, pulmonale hypertensie, vena-cavafilter, veneuze trombose, vitamine K-antagonisten

Samenvatting

Veneuze trombose is een veel voorkomende ziekte, waarvoor na adequate en objectieve diagnostiek, directe behandeling met antistollingsmedicatie noodzakelijk is. De laatste jaren zijn diverse wetenschappelijke onderzoeken verricht om de behandeling verder te optimaliseren. In de nieuwe consensus 'Behandeling diepe veneuze trombose en longembolie' wordt uitgebreid ingegaan op de behandeling van zowel diepe veneuze trombose van het been of de arm, longembolie en oppervlakkige tromboflebitis.

Naast de medicamenteuze behandeling met antistolling, worden de waarden van chirurgische interventie en vena-cavafilters besproken. Ook wordt aandacht besteed aan de preventie van chronische complicaties van veneuze trombose, zoals het posttrombotisch syndroom en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie. Ook worden medische en verpleegkundige richtlijnen gegeven voor de thuisbehandeling van veneuze trombose.

(Ned Tijdschr Hematol 2008;5:134-42)

Inleiding

In de nieuwe Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO (CBO)-consensus, 'Behandeling diepe veneuze trombose en longembolie' wordt uitgebreid ingegaan op de behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) van het been of de arm en longembolie. Ook wordt de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis beschreven.

Allereerst wordt ingegaan op de medicamenteuze behandeling met antistolling, waarna wordt ingegaan op de mogelijkheden van chirurgische interventie en vena-cavafilters. Ook wordt aandacht besteed aan interventies die dienen ter preventie van chronische complicaties van veneuze trombose, zoals het post-trombotisch syndroom en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie. Ten slotte worden er medische en verpleegkundige richtlijnen gegeven voor de thuisbehandeling van veneuze trombose.

Initiële behandeling DVT

Historische studies hebben aangetoond dat anti-

stollingsbehandeling noodzakelijk is bij DVT.¹ Het doel hiervan is het voorkomen van uitbreiding van het stolsel en het voorkomen van vroege en late recidieven. Zodra de diagnose 'DVT' gesteld is, dient een patiënt daarom behandeld te worden. Hierbij wordt gestart met heparine, waarbij de voorkeur uitgaat naar subcutaan toegediend laagmoleculair-gewichtheparine (LMWH). Tegelijkertijd wordt gestart met een vitamine K-antagonist. Heparine dient ten minste 5 dagen te worden gecontinueerd en kan worden gestaakt indien de 'international normalized ratio' (INR) stabiel is en gedurende 2 dagen een waarde boven de 2,0 laat zien. De streefwaarde van de INR bedraagt 2,5 met een therapeutische breedte van 2,0-3,0. Bij een sterke klinische verdenking op DVT kan de behandeling met anticoagulantia gestart worden alvorens de diagnostiek is afgerond. Het risico van bloedingen lijkt lager te zijn dan het risico van uitbreiding van de trombose, indien niet direct wordt gestart met behandelen.

De afgelopen jaren hebben de LMWH's een opmars gemaakt bij de behandeling van veneuze trombose.

LMWH heeft een beter voorspelbare farmacokinetiek en biologische beschikbaarheid dan ongefractioneerde heparine. LMWH wordt toegediend in een dosering die aangepast is aan het lichaamsgewicht. Meerdere meta-analyses hebben aangetoond dat er minder recidief veneuze trombose optreedt onder behandeling met LMWH, in vergelijking met ongefractioneerde heparine.^{2,3} Er is zelfs een verschil in mortaliteit in het voordeel van LMWH aangetoond.³ Omdat er nauwelijks vergelijkende studies zijn uitgevoerd tussen verschillende LMWH-preparaten, wordt hier geen onderscheid tussen gemaakt. LMWH kan zowel 1- als 2-maal daags subcutaan worden toegediend. Een recent uitgevoerde meta-analyse toonde geen duidelijk verschil tussen beide strategieën met betrekking tot recidief veneuze trombose, bloedingen of mortaliteit.⁴ Er is geen noodzaak om routinematig anti-Xa-spiegels te controleren bij het gebruik van LMWH. Dit wordt wel aangeraden in geval van nierinsufficiëntie, zwangerschap of extreme obesitas. Hierbij dient een anti-Xa-spiegel 4 uur na subcutane toediening te worden bepaald, waarbij de streefwaarde bij een eenmaal daagse dosering tussen 1,0 en 2,0 IE/ml en bij een tweemaal daagse toediening tussen 0,6 en 1,0 IE/ml bedraagt. Bij een ernstige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring beneden 30 ml/min wordt de voorkeur uitgesproken voor ongefractioneerde, intraveneus toegediende heparine.

Armvenetrombose is een relatief zeldzame trombose die vaak geassocieerd is met de aanwezigheid van een centraal veneuze katheter, extreme inspanning of compressie. Omdat er nauwelijks studies zijn verricht naar de behandeling van armvenetrombose, wordt de initiële behandeling uitgevoerd conform de behandeling bij DVT van het been.

Trombolysen als initiële behandeling bij DVT

Trombolytische behandeling heeft als doel het stolsel in de vene te lossen en daarmee snel de doorgankelijkheid van het veneuze systeem te herstellen. Hiermee kan op korte termijn het risico van een recidief-DVT verkleind worden, en op langere termijn kan een posttrombotisch syndroom worden voorkomen. Er zijn in de literatuur slechts kleine gerandomiseerde studies verricht om het effect van trombolysen te vergelijken met heparine als initiële behandeling van DVT. In een recente Cochrane Collaborationstudie werd geen verschil gezien in het vroege optreden van longembolie en recidief-DVT tussen patiënten die werden behandeld met trombolysen of heparine.⁵ Wel was

sprake van een duidelijk toegenomen resolutie van de trombusmassa, en ook de veneuze doorgankelijkheid was duidelijk beter bij de met trombolysen behandelde patiënten. Hiertegenover stond een grotere kans op complicaties, zoals bloedingen en allergieën. Er werd geen verschil gezien in mortaliteit. Dit leidt ertoe dat trombolysen wordt afgeraden als initiële behandeling bij DVT. Mogelijk is er een plaats voor trombolysen bij bepaalde patiënten met een massale iliofemorale trombose met een bedreiging van een lidmaat ten gevolge van secundaire arteriële obstructie. Dit dient individueel te worden afgewogen. Voor trombolysen is ook bij patiënten met een armvenetrombose slechts een beperkte plaats. Gerandomiseerde gecontroleerde studies ontbreken. Er is dus geen uitspraak te doen of trombolytische behandeling bij DVT van de arm superieur is aan antistolling met heparine. Daarom wordt ook bij de initiële behandeling van DVT van de arm geadviseerd geen trombolysen toe te passen.

Initiële behandeling van longembolie

Omdat bij de meeste patiënten met een proximale gelokaliseerde trombosebeelden ook een longembolie, symptomatisch of asymptomatisch, kan worden aangetoond, en omdat bij patiënten met longembolie ook vaak een proximale gelokaliseerde (boven het niveau van de knie) DVT wordt vastgesteld, worden de 2 ziektebeelden wel gezien als manifestaties van een zelfde ziekteproces. Dit heeft als resultaat dat de behandelingen van DVT en longembolie gelijk zijn. Ook zijn er geen verschillen gevonden in klinische studies naar de effectiviteit van de behandeling van patiënten met DVT of patiënten met zowel DVT als longembolie. Bij de initiële behandeling kan gebruik gemaakt worden van LMWH. In de meest studies zijn patiënten met zowel DVT als longembolie geïnccludeerd en blijkt LMWH effectief en veilig te zijn voor deze ziektebeelden.^{6,7} Dit betekent dat de patiënten met longembolie op dezelfde wijze kunnen worden behandeld als patiënten met DVT.

Trombolysen als initiële behandeling van longembolie

Trombolysen leidt bij longemboliepatiënten tot snellere verbetering van radiologische en hemodynamische afwijkingen, dan wanneer alleen antistolling wordt gegeven.⁸ Er zijn echter geen verschillen in mortaliteit of verbetering van klachten op langere termijn. Een recente meta-analyse toonde aan dat bij patiënten met massale longembolie met hemodynamische instabiliteit, trombolysen in vergelijking met

Tabel 1. Langetermijnbehandeling van diepe veneuze trombose en longembolie.

Indicatie	Duur antistolling
idiopathische (spontane) DVT of longembolie met of zonder erfelijke risicofactor	ten minste 6 maanden VKA
DVT of longembolie met antifosfolipidenantistoffen	12 maanden VKA
DVT of longembolie met verworven risicofactor (operatie, gips, bedrust, centraal veneuze katheter, enzovoort)	zolang de oorzaak blijft bestaan, met een minimum van 3 maanden VKA
recidiverende spontane DVT of longembolie met of zonder erfelijke risicofactor ontstaan binnen 1 jaar na staken antistolling	onbepaalde tijd (levenslang) VKA
recidiverende spontane DVT of longembolie met of zonder erfelijke risicofactor ontstaan langer dan 1 jaar na staken antistolling	onbepaalde tijd (levenslang) VKA; overweeg 12 maanden VKA
DVT of longembolie bij patiënt bekend met een maligniteit	ten minste 6 maanden met LMWH. Indien de maligniteit niet is gezezen, doorgaan met VKA

DVT=diepe veneuze trombose, VKA=vitamine K-antagonisten, LMWH=laagmoleculairgewichtheparine.

heparine gepaard ging met een significant reductie van recidief longembolie of overlijden.⁹ Dit heeft geleid tot de aanbeveling dat trombolysen alleen geïndiceerd is voor patiënten die zich presenteren met een massale longembolie met hemodynamische instabiliteit, waarbij dit wordt gedefinieerd als patiënten die een systolische bloeddruk lager dan 100 mmHg hebben, al dan niet gepaard gaande met shockverschijnselen.¹⁰ Indien trombolysen wordt toegepast, wordt aanbevolen om systemische trombolysen te geven en geen lokale toediening via een katheter toe te passen omdat dit laatste een toegenomen risico op bloedingen met zich meebrengt.

Thuisbehandeling van DVT

In de huidige consensus wordt een uitgebreide onderbouwing gegeven voor het behandelen van DVT in de thuissituatie.^{11,12} Sinds het beschikbaar komen van de LMWH's zijn verschillende studies verricht waarbij DVT in de thuissituatie is behandeld. Hierbij bleek dat thuisbehandeling even veilig en effectief is als behandeling in het ziekenhuis. Uiteraard werd in deze studies een groot aantal patiënten geëxcludeerd. Daarom zijn duidelijke richtlijnen nodig wie wel en niet in aanmerking komt voor thuisbehandeling, alsmede wat de leefregels zijn bij een doorgemaakte DVT. In de huidige consensus zijn, in samenwerking met het Nederlandse Huisartsen Genootschap, exclusiecriteria voor thuisbehandeling opgenomen. Ook zijn voorwaarden voor thuisbehandeling geformuleerd. Het advies luidt om in alle ziekenhuisinstellingen een richtlijn op te stellen waarin de diverse taken en verantwoordelijkheden worden beschreven, zowel

medisch inhoudelijk, organisatorisch als coördinerend. De aanbeveling van de werkgroep luidt om na objectieve vaststelling van een DVT en na het uitsluiten van de exclusiecriteria - zoals een hoog risico van bloedingen of comorbiditeit - initiële behandeling van de DVT thuis te verrichten. Vooralsnog wordt thuisbehandeling van longembolie afgeraden omdat studies naar de veiligheid hiervan ontbreken.

Langetermijnbehandeling van DVT en longembolie

Duur van antistollingsbehandeling met vitamine K-antagonisten

Behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) is zeer effectief in het voorkomen van uitbreiding en recidief-DVT of longembolie na het optreden van een proximale gelokaliseerde DVT, een kuitvenetrombose of longembolie. Bij het staken van de antistolling na 3-6 maanden is er een recidiefrisico tussen 2,5 en 10% per jaar.^{13,14} Indien de behandeling met VKA wordt voortgezet is er een kleine kans op recidief veneuze trombo-embolie (VTE) (1% per jaar).¹⁵ Hiertegenover staat een sterke toename van het aantal ernstige bloedingen. Belangrijk is dat indien de antistolling wordt gestaakt, de kans op recidief VTE in het begin het hoogst is en dat dit stabiliseert na 9 maanden. Het risico van ernstige bloedingscomplicaties onder VKA-behandeling is 1-3% per jaar.¹⁶ Dit is uiteraard afhankelijk van de leeftijd en comorbiditeit. Het nut van een langdurig voortgezette antistollingsbehandeling neemt in de loop van de tijd dus af, omdat de frequentie van recidief-VTE in de loop van de tijd afneemt en de bloedingscomplicaties juist toe-

nemen. Om een goede behandeling die gebaseerd is op het risico van recidief-VTE te kunnen vaststellen, wordt een onderverdeling gemaakt in verschillende subgroepen (zie *Tabel 1*).

Bij patiënten met een eerste DVT of longembolie bij een tijdelijke risicofactor lijkt een korte behandeling voldoende. De aanbeveling luidt dat patiënten met een tijdelijke risicofactor, zoals een operatie, recent trauma of immobilisatie, gedurende 3 maanden worden behandeld met VKA. Indien sprake is van een eerste DVT of longembolie zonder duidelijk aanwijsbare oorzaak, zogenoemde idiopathische DVT of longembolie, is de kans op recidief-VTE duidelijk hoger dan bij patiënten met een tijdelijke risicofactor. Hierbij lijkt dus een langere behandelduur geïndiceerd. Dit leidt tot de aanbeveling dat patiënten met een eerste idiopathische DVT of longembolie gedurende ten minste 6 maanden met VKA worden behandeld.

Bij een eerste DVT of longembolie bij een protrombotisch genotype of een prognostische marker van een verhoogd risico van recidief-VTE, is de behandelduur moeilijker in te schatten. Hoewel diverse studies zijn verricht waarin is aangetoond dat protrombotische afwijkingen in het bloed, zoals een antitrombinedeficiëntie, proteïne C- en S-deficiëntie, geactiveerd proteïne C (APC)-resistentie en de genmutaties factor V Leiden en protrombinegenvariant het risico van een eerste DVT of longembolie sterk verhogen, leidt dit slechts tot een gering verhoogd risico op het ontstaan van een tweede DVT of longembolie.¹⁷ Omdat er geen studies zijn verricht met een behandelingsstrategie die is afgestemd op de aan- of afwezigheid van dit soort risicofactoren en de duur van de behandeling van VKA, is het advies om deze patiënten gedurende 6 maanden te behandelen met antistolling. De aanwezigheid van antifosfolipidenantistoffen, zoals lupus anticoagulans of anticardiolipinenantistoffen, verhogen de kans op DVT of longembolie sterk. Voor patiënten met antifosfolipidenantistoffen werd een verhoogd risico op recidief-VTE gezien en wordt daarom een behandelduur van 12 maanden geadviseerd.¹⁸

Bij een patiënt met recidief-VTE is een langdurige behandeling met VKA noodzakelijk. Hoelang patiënten na een recidief-VTE moeten worden doorbehandeld, is niet zeker. In de enige studie die is uitgevoerd bij de patiënten met een recidief-VTE, zijn deze patiënten gedurende maximaal 4 jaar behandeld.¹⁹ Hierbij werd een duidelijk voordeel gezien bij patiënten die langdurig behandeld werden, versus patiënten die geen langdurige behandeling kregen. Omdat de

behandelwinst moet worden afgezet tegen een verhoogd risico op bloedingen, wordt geadviseerd om ook bij patiënten met een recidief-VTE het beleid te individualiseren. Het advies van de CBO-werkgroep is om bij patiënten met een recidief-VTE gedurende langere (mogelijk onbepaalde) tijd (levenslang) met VKA te behandelen. Bij patiënten met een recidief-VTE dat optreedt na meer dan 1 jaar na staken van de antistollingsbehandeling, kan overwogen worden om slechts gedurende 1 jaar met VKA te behandelen. Bij de langdurige behandeling met VKA is de behandeling voor patiënten met DVT van been, arm of een longembolie hetzelfde.

Intensiteit van antistollingsbehandeling met vitamine K-antagonisten

In het verleden is aangetoond dat de ondergrens van de INR van een adequate behandeling met VKA bij patiënten met VTE rond 2,0 ligt.²⁰ Lagere intensiteit leidt tot een minder effectieve behandeling, maar eenzelfde bloedingsrisico. Ook voor patiënten met het antifosfolipidesyndroom is een behandeling met VKA met een INR van 2,0 afdoende. In recente studies werd onverwacht een hoger recidief-risico gevonden bij patiënten met een hoge intensiteit van de INR.²¹

In de overzichten van de Nederlandse Federatie van Trombosediensten is vastgesteld dat maximaal 75-80% van de patiënten binnen de INR-streefwaarde is ingesteld. Voorheen lag deze streefwaarde tussen 2,5 en 3,5, waarbij patiënten bijna altijd boven de ondergrens van 2,0 werden gedoseerd. Dit heeft geleid tot de aanbeveling dat, alhoewel de therapeutische range van INR 2,0 tot 3,0 dient te worden aangehouden, er kan worden overwogen om een streefwaarde van 2,5-3,5 te hanteren om de tijd binnen de therapeutische range van 2,0-3,0 te optimaliseren. Omdat de behandeling, zoals boven vermeld, niet afhankelijk is van de aan- of afwezigheid van een erfelijke trombofiliefactor, is er geen indicatie voor het verrichten van onderzoek van erfelijke trombofiliefactoren bij patiënten die een DVT of longembolie hebben doorgemaakt.

Nieuwe anticoagulantie

In de afgelopen jaren zijn diverse nieuwe antistollingsmiddelen ontwikkeld, waaronder pentasaccharides, zowel kort- als langwerkend, orale trombineremmers en orale factor Xa-remmers. Het grote voordeel van deze medicamenten is dat er geen laboratoriumcontrole meer nodig is. Behandeling

met pentasaccharide lijkt even effectief te zijn als behandeling met LMWH voor de initiële behandeling van DVT en longembolie.^{22,23} Tot op heden zijn deze medicamenten in Nederland echter niet geregistreerd voor behandeling van DVT en longembolie en derhalve zijn ze ook niet in de consensustekst opgenomen. Met betrekking tot de orale Xa- en trombineremmers zijn er nu studies gaande naar de effectiviteit en veiligheid van deze antistollingsmedicatie in vergelijking met VKA. Mogelijk dat deze nieuwe antistollingsmiddelen in de toekomst de behandeling met VKA gaan vervangen.

Overige behandelingen van diepe veneuze trombose en longembolie

Chirurgische trombectomie als initiële behandeling van DVT wordt afgeraden. Bij patiënten met een massale iliofemorale trombose van het been (phlegmasia cerulea dolens) met risico van veneus gangreen secundair aan veneuze occlusie, kan een chirurgische trombectomie worden overwogen. Bij de behandeling van DVT van de arm wordt operatieve embolectomie en/of kathetergeleide trombusextractie afgeraden. Bij de behandeling van longembolie is er ook geen bewijs voor het nut van chirurgische embolectomie als initiële behandeling. Wel zijn er patiënten beschreven bij wie conservatieve behandeling niet succesvol was en chirurgische embolectomie is verricht. Bij bepaalde patiënten die geen trombolyse kunnen ondergaan of bij wie er door de klinische conditie geen tijd is voor het toedienen van trombolyse, kan chirurgische embolectomie worden overwogen. In sommige onderzoeken waarin embolectomie werd verricht, was de extractie succesvol, maar was wel sprake van een hoge mortaliteit.²⁴ Derhalve wordt voor de meeste patiënten een katheterextractie of fragmentatie afgeraden.

Een vena-cavafilter is een implanteerbaar zeefje dat percutaan via de femoralis of vena jugularis wordt ingebracht in de vena cava inferior onder het niveau van de nierven. Het doel van vena-cavafilters is om de mortaliteit te verlagen ten gevolge van longembolie afkomstig van een DVT van been- of bekkenvenen. In recente literatuur is er vooral in de Verenigde Staten een sterke toename van het gebruik van vena-cavafilters. Omdat het risico van longembolie slechts tijdelijk verhoogd is en bescherming slechts kortdurend noodzakelijk is, wordt met name gebruik gemaakt van tijdelijke vena-cavafilters. Deze

kunnen na enkele weken tot circa 3 maanden worden verwijderd. Helaas ontbreken in de literatuur goede indicaties voor plaatsing van vena-cavafilters. Er is slechts 1 gerandomiseerde studie uitgevoerd, waarbij er na langdurige follow-up geen significant verschil bleek te zijn in mortaliteit ten gevolge van longembolie en totale sterfte bij patiënten die werden behandeld met een vena-cavafilter ten opzichte van patiënten die filter hadden.²⁵ Derhalve is de aanbeveling om terughoudend te zijn met plaatsing van een vena-cavafilter. De indicaties waarvoor een vena-cavafilter kan worden overwogen, zijn een DVT of longembolie met contra-indicatie voor antistolling of een ernstige bloeding tijdens antistolling. Een andere indicatie is recidieflongembolie onder adequaat ingestelde antistolling.

Compressietherapie, een behandeling met zwachteltechnieken of therapeutische elastische kousen, wordt toegepast om oedeem van de extremiteiten te reduceren. Het doel is om in de toekomst een posttrombotisch syndroom te voorkomen. In een aantal studies is aangetoond dat het dragen van therapeutische elastische kousen de kans op het ontstaan van een posttrombotisch syndroom verlaagd.^{26,27} Derhalve dienen patiënten die een DVT hebben, zo spoedig mogelijk te starten met het dragen van een therapeutische elastische kous (klasse 3, 34-46 mmHg) voor een periode van minimaal 2 jaar na het doormaken van een DVT.

Bijzondere situaties van DVT en longembolie *Patiënten met een maligniteit*

Patiënten met een maligniteit hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een DVT of longembolie en hebben ook tijdens behandeling met VKA een hoog recidiefrisico en een hoog risico op bloedingen. Recentelijk is een aantal studies verricht waarin behandeling met LMWH vergeleken is met VKA. Hieruit bleek dat er een significante reductie optrad van recidief-VTE bij 6 maanden behandeling met LMWH.²⁸ Ook werd bij patiënten met een niet-gemetastaseerde maligniteit een positief effect gezien op de mortaliteit.²⁹ Dit leidt tot de aanbeveling dat patiënten met een maligniteit die een DVT of longembolie ontwikkelen, gedurende 6 maanden met LMWH subcutaan in een therapeutische dosering dienen te worden behandeld. Indien de maligniteit niet is genezen, dient de antistollingsbehandeling na de initiële 6 maanden met VKA of eventueel met LMWH te worden gecontinueerd.³⁰

Behandeling van DVT en longembolie in de zwangerschap.

Helaas is de bewijsvoering over de behandeling van DVT en longembolie in de zwangerschap zeer beperkt en vaak geëxtrapoleerd van niet-zwangeren. Bekend is dat zwangerschap en kraambed sterk risicoverhogende momenten zijn voor DVT en longembolie. Een longembolie is een belangrijke oorzaak van directe maternale sterfte in Nederland. Voor de behandeling ervan gaat de voorkeur uit naar LMWH, alhoewel die niet voor behandeling van DVT tijdens de zwangerschap is geregistreerd. Als alternatieve behandeling geldt intraveneuze of subcutaan toegediende ongefractioneerde heparine, maar deze behandeling geeft ongemak in de gebruikelijke noodzakelijke frequente controles van de geactiveerde partiële tromboplastine tijd. Tevens is er ten opzichte van LMWH een verhoogde kans op osteoporose en heparinegeïnduceerde trombocytopenie. Belangrijk is dat bij de langetermijnbehandeling met VKA rekening wordt gehouden met teratogeniciteit en toxiciteit en het risico van bloedingen tijdens de zwangerschap. De aanbevelingen van de werkgroep zijn dat patiënten met objectief aangetoonde DVT of longembolie in de zwangerschap behandeld dienen te worden met heparine, waarbij de voorkeur uitgaat naar LMWH in een tweemaal daagse dosering aangepast aan het actuele gewicht. Vrouwen die worden behandeld voor een DVT of longembolie met LMWH dienen 24 uur voor de bevalling of een electieve sectio caesarea de LMWH te staken.³¹ In de zwangerschap worden bij voorkeur geen VKA gegeven voor de behandeling van DVT of longembolie. Indien toch wordt besloten tot behandeling met VKA, mogen deze niet in de 6^e tot de 16^e week en niet na de 36^e week gegeven te worden. Aanbevolen wordt om bij vrouwen, die voor een zwangerschap VKA gebruiken als behandeling van DVT of longembolie en die een zwangerschap nastreven, fenprocoumon om te zetten in acenocoumarol. Zodra de vrouw over tijd is, dient zij een zwangerschapstest te verrichten. De antistollingsbehandeling dient bij een DVT of longembolie, die is opgetreden tijdens de zwangerschap, ten minste tot 6 weken post partum te worden gecontinueerd.

Het laatste deel van deze paragraaf betreft de behandeling van kinderen met veneuze trombose. Hierover is recentelijk een artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Kindergeneeskunde* verschenen en dit wordt niet verder besproken in dit artikel.³²

Behandeling van tromboflebitis

In de huidige consensus wordt ook een behandelingsadvies gegeven voor oppervlakkige tromboflebitis. Dit betreft een aseptische ontstekingsreactie ten gevolge van trombusvorming in oppervlakkige venen. Er kan onderscheid worden gemaakt in primaire en secundaire tromboflebitis. Bij de secundaire vorm gaat het om een tromboflebitis ten gevolge van een intraveneus katheter of een infuus. Bij een primaire tromboflebitis, ofwel superficiële tromboflebitis, consulteert de patiënt vaak de huisarts. Meestal treedt hierbij een spontane genezing op binnen enkele weken. Het is echter mogelijk dat onder een tromboflebitis een DVT schuilgaat en er bestaat de mogelijkheid tot uitbreiding naar een DVT of longembolie. In de literatuur is een sterk wisselende incidentie beschreven. In een recent Nederlands onderzoek werd slechts bij 3% van de patiënten met een spontane oppervlakkige tromboflebitis een uitbreiding van trombose gevonden.³³ Een spontane oppervlakkige tromboflebitis van de vena saphena magna kan gedurende 6-12 dagen worden behandeld met 'non-steroidal anti-inflammatory drugs' (NSAID's) in een therapeutische dosering, of gedurende 6-30 dagen met een LMWH in een profylactische dosering. In de meeste gerandomiseerde behandelstudies kregen alle interventiegroepen tevens compressieve kousen en/of bandages voorgeschreven. In 1 kleine, niet-geblindeerde studie werd aangetoond dat LMWH beter is dan NSAID's.

In de jongste richtlijn van de American College of Chest Physicians (ACCP) wordt voor tromboflebitis een behandeling met LMWH gedurende 30 dagen geadviseerd.³⁰ Dit wordt ook bevestigd in een recent overzichtsartikel op basis van vrijwel dezelfde studies, waarop ook de ACCP-richtlijnen zijn gebaseerd.³⁴ Derhalve is de aanbeveling om patiënten met een oppervlakkige tromboflebitis van de vena saphena magna te behandelen met 6-30 dagen LMWH in een profylactische dosering in combinatie met compressieve bandage of therapeutische elastische kousen. Eventueel kan ook behandeld worden met een NSAID.

Complicaties veneuze trombose

Recente studies hebben aangetoond dat chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) frequent voorkomt als een complicatie van een longembolie.^{25,36} Pulmonale hypertensie wordt gedefinieerd als een gemiddelde druk in de arteria pulmonalis in rust van boven de 25 mmHg

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Na het vaststellen van veneuze trombo-embolie (VTE) dient, naast behandeling met laagmoleculairegewichtheparine (LMWH), direct gestart te worden met vitamine K-antagonisten.
2. Thuisbehandeling van longembolie wordt in afwachting van wetenschappelijke studies vooralsnog ontraden.
3. De duur van de antistollingsbehandeling van VTE met vitamine K-antagonisten bij de aanwezigheid van een tijdelijke risicofactor is 3 maanden.
4. VTE-patiënten met een erfelijke trombofiliefactor worden, net als bij een idiopathische VTE, gedurende 6 maanden behandeld met vitamine K-antagonisten.

of bij inspanning boven de 30 mmHg. Er is aangetoond dat 3-5% van de patiënten met een acute longembolie pulmonale hypertensie ontwikkelen. Bij patiënten met een doorgemaakte longembolie met persisterende dyspneuklachten na 2 maanden behandeling, dient onderzoek te worden verricht naar CETPH. Met name indien risicofactoren, zoals recidief longembolie, idiopathische longembolie, jonge leeftijd en hoge mate van vasculaire obstructie, aanwezig zijn. In bepaalde patiënten met CETPH kan een pulmonale trombendarteriëctomie worden verricht, mits uitgevoerd in een centrum met ervaring. Deze patiënten dienen ook levenslang met VKA te worden behandeld.

Conclusie

In de nieuwe CBO-consensus 'Behandeling van DVT en longembolie' is de behandelingsstrategie door de voortschrijdende inzichten aangescherpt. Ook de duur en intensiteit van langetermijnbehandeling met vitamine K-antagonisten, zowel bij een eerste als bij een recidief-VTE, zijn strikt gedefinieerd. De noodzaak voor testen op erfelijke trombofiliefactoren is uiterst beperkt en wordt niet aangeraden; immers, het beïnvloedt de behandelduur niet.

Voor de volledige consensustekst en volledige referentielijst wordt verwezen naar de website van het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO te Utrecht (www.cbo.nl).

Samenstelling Werkgroep Behandeling Veneuze Trombo-embolie

Dhr. dr. F.W.G. Leebeek en dhr. dr. M.V. Huisman (voorzitters), mw. drs. J.J.M. Delemarre, mw. dr. C.J.M. de Groot, mw. dr. D.N. Kolbach, dhr. dr. K.W. van Kralingen, dhr. drs. E. Lenters, dhr. dr. F.J.M. van der Meer, mw. dr. C.H. van Ommen, dhr. prof. dr. P.M.T. Pattynama, dhr. dr. H.E.J.H. Stoffers, dhr. dr. A.C. Vahl, mw. J.C.W.M. van der Wel-van Poppel, mw. drs. M. Houtsma. Dhr. prof. dr. H.R. Büller was algemeen voorzitter van de richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose.

Dit artikel is eerder verschenen in Hart Bulletin 2007;38:119-25 en met toestemming van Bohn Staf-leu van Loghum overgenomen.

Referenties

1. Barrit DW, Jordan S. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
2. Van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW, Castro AA, Clark OA, Atallah AN, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001100.
3. Van Dongen CJ, Van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001100.
4. Van Dongen CJ, MacGillavry MR, Prins MH. Once versus

- twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003074.
5. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002783.
 6. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
 7. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire*. *N Engl J Med* 1997;337:663-9.
 8. Anderson DR, Levine MN. Thrombolytic therapy for the treatment of acute pulmonary embolism. *CMAJ* 1992;146:1317-24.
 9. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744-9.
 10. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22.
 11. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, Van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:682-7.
 12. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.
 13. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
 14. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352-61.
 15. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001367.
 16. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.
 17. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:729-36.
 18. Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:389-94.
 19. Schulman S, Buller H. Optimization of treatment for venous thromboembolism and prevention of recurrences. *Haemostasis* 1999;29 Suppl S1:79-80.
 20. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-81.
 21. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-8.
 22. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73.
 23. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702.
 24. Greenfield LJ, Langham MR. Surgical approaches to thromboembolism. *Br J Surg* 1984;71:968-70.
 25. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena-cavafilters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416-22.
 26. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, De Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62.
 27. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:249-56.
 28. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
 29. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23:2123-9.
 30. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombo-

tic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:401S-28S.

31. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood 2005;106:401-7.*

32. Van Ommen CH, Smiers F, Appel I. Veneuze tromboembolie bij kinderen: diagnostiek, preventie en behandeling. *Tijdschr Kindergeneeskd 2007;75:197-204.*

33. Van Weert H, Dolan G, Wichers I, De Vries C, Ter Riet G, Buller H. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Pract 2006;55:52-7.*

34. Wichers IM, Di Nisio M, Buller HR, Middeldorp S. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Haematologica 2005;90:672-7.*

35. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med 2004;350:2257-64.*

36. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation 1999;99:1325-30.*

Ontvangen 28 maart 2008, geaccepteerd 16 mei 2008.

Correspondentieadres

Dhr. dr. F.W.G. Leebeek, internist-hematoloog

Erasmus MC
Afdeling Hematologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Tel.: 010 703 49 35
E-mailadres: f.leebeek@erasmusmc.nl

Dhr. dr. M.V. Huisman, internist

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Inwendige geneeskunde (C1R)
Postbus 9600
2300 RC Leiden

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.