

Tromboseprofylaxe bij grote orthopedische ingrepen

Rationale, klinische praktijk en nieuwe ontwikkelingen

Auteur M.T. Nurmohamed

Trefwoorden Venueze trombo-embolie, diep veneuze trombose, coumarine, laagmoleculaire heparine, fondaparinux, ximelagatran.

Samenvatting

Veneuze trombo-embolie, dat wil zeggen diep veneuze trombose en longembolie, is bij grote orthopedische ingrepen een belangrijk probleem. Zonder tromboseprofylaxe komt (meestal asymptomatische) diep veneuze trombose voor bij 50-60% van de geopereerde patiënten. Longembolieën worden gerapporteerd tot 30% met een percentage fatale afloop oplopend tot meer dan 10% bij heupfractuurpatiënten.

Tijdens de ziekenhuisopname krijgt dan ook iedereen tromboseprofylaxe. Desondanks is de restincidentie diep veneuze trombose tijdens het ziekenhuisontslag 15-20%. Deze, merendeel asymptomatische, diep veneuze trombose is klinisch van belang omdat zij in ongeveer 3% tot symptomatische veneuze trombo-embolie leidt.

Daarnaast kan diep veneuze trombose binnen 2 tot 3 jaar het posttrombotische syndroom veroorzaken. Op die grond is tromboseprofylaxe ook in de periode na ziekenhuisontslag geïndiceerd. Fondaparinux induceert een incidentiedaling van (asymptomatische) veneuze trombo-embolie van 13,7 tot 6,8% ten opzichte van laagmoleculaire heparine. Het gebruik van fondaparinux en laagmoleculaire heparine gaat echter gepaard met ernstige bloedingen, namelijk 2,7 versus 1,7%. Ximelagatran, een orale directe trombine-remmer, is even effectief als laagmoleculaire heparine.

Nederlandse kosteneffectiviteitsanalyses ontbreken nog voor deze nieuwe middelen.

(Ned Tijdschr Hematol 2004;1(2):48-53)

Inleiding

Diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE), tezamen veneuze tromboembolie (VTE), komen frequent voor na grote orthopedische ingrepen. Zonder tromboseprofylaxe is de incidentie van DVT in de eerste 2 weken postoperatief 50-60%, met een proximale percentage van 15-50% (zie *Tabel 1* op pagina 49).¹ Deze DVT's, flebografisch aangetoond, zijn voor het merendeel asymptomatisch.

Geobjectiveerde longembolieën komen voor tot 30%. De hoogste kans op longembolieën komt voor bij heupfractuurchirurgie met een percentage fatale longembolieën van meer dan 10%.

Tromboseprofylaxe is daarom onontbeerlijk tijdens de ziekenhuisperiode.

Pathogenese

Hypercoagulatie door weefselbeschadiging en perioperatieve stase is een belangrijke factor bij het ontstaan van DVT bij alle chirurgie. Bij grote orthopedische ingrepen zijn er nog additionele factoren: beenmergbeschadiging leidt tot hoge spiegels weefselfactor met stollingsactivering tot gevolg, direct vaattrauma van proximale beenvaten bevordert stolselvorming door vaatwandbeschadiging en lokale uitputting van weefselplasminogeenactivator waardoor het fibrinolytische systeem minder goed functioneert.

Bij knieervangende operaties wordt onder bloedleegte gewerkt wat tot stase van bloed en anoxie in het onderbeen leidt. Dit heeft uitputting van de reserves weefselplasminogeenactivator tot gevolg. Hiernaast ontstaat zwelling van het geopereerde

Tabel 1. Incidentie van veneuze trombo-embolie tijdens ziekenhuisperiode.

	Diep veneuze trombose (%)		Longembolie(%)	
	totaal	proximaal	totaal	fataal
totale heupprothese	45-57	23-36	0,7-30	0,1-0,4
totale knieprothese	40-84	9-20	1,8-7	0,2-0,7
heupfractuur	36-60	17-36	4,3-24	3,6-12,9

gebied door ontstekingsreacties en hematomen wat weer veneuze compressie en stase veroorzaakt.

Deze mechanismen verklaren de veel hogere VTE-incidenties na grote orthopedische ingrepen in vergelijking tot na algemeen chirurgische ingrepen.

Tromboseprofylaxe tijdens de ziekenhuisperiode

Ongefractioneerde heparine, 'Low Molecular Weight Heparin' (LMWH) en coumarinederivaten zijn de belangrijkste gevestigde antistollingsmiddelen.

In de orthopedie is de betere effectiviteit en veiligheid van LMWH's ten opzichte van ongefractioneerde heparine duidelijk aangetoond.^{1,2}

Ondanks LMWH-toediening is er nog een 15–20% restpercentage (asymptomatische) DVT op het moment van het ziekenhuisontslag.³

De coumarinederivaten zijn ten opzichte van LMWH iets minder effectief maar mogelijk wel iets veiliger. Hierdoor is de werkzaamheid/veiligheidsbalans van coumarinederivaten en LMWH vergelijkbaar. Coumarinederivaten hebben wel als nadeel dat laboratoriumcontroles uitgevoerd dienen te worden.¹

Tromboseprofylaxe na de ziekenhuisperiode

Geleidelijk aan groeit het besef dat asymptomatische trombi op het moment van het ziekenhuisontslag kunnen leiden tot symptomatische en potentieel fatale VTE. Dit treedt op bij 1–3% van de patiënten in de periode na ontslag uit het ziekenhuis.⁴ Daarnaast is er mogelijk een aanzienlijk risico op het posttrombotische syndroom met gerapporteerde

percentages tot meer dan 20% maar prospectieve studies ontbreken nog.^{3,5}

Bovenstaande maakt duidelijk dat ook in de fase na ontslag uit het ziekenhuis tromboseprofylaxe (voortgezette profylaxe) noodzakelijk is.

Gangbare middelen

Coumarinederivaten

Het bloedingsrisico van coumarinederivaten in de orthopedische chirurgie is tot dusver niet-adequaat onderzocht. Gerapporteerde percentages bij andere populaties variëren per behandelde patiënt tussen de 1 en 8% voor een ernstige bloeding terwijl fatale bloedingen tussen de 0,5 en 4,8 % zijn gemeld.⁶ Een belangrijk punt is het additionele bloedingsrisico wanneer er eveneens een 'Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug' (NSAID) wordt gebruikt. Tot dusver is er 1 prospectief gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd waarin een coumarinederivaat als voortgezette profylaxe werd onderzocht.⁷ Patiënten die een totale heupvervangingsoperatie ondergingen kregen de eerste 3 dagen LMWH en werden in dit open onderzoek vervolgens gerandomiseerd. De randomisatie vond hetzij naar LMWH hetzij naar acenocoumarol plaats. Beide behandelingen werden gedurende 6 weken gegeven. Van de 1.289 patiënten kregen er 644 LMWH en 645 acenocoumarol. Er was geen significant verschil in symptomatische VTE-percentages (2,3% voor LMWH en 3,3% voor acenocoumarol, $p=0,30$). Bij acenocoumarol traden daarentegen significant meer ernstige bloedingen op (respectievelijk 1,4% bij LMWH en 5,5% bij acenocoumarol, $p<0,001$). Dit open

onderzoek suggereert dat LMWH veiliger is dan acenocoumarol.

LMWH

Er zijn diverse dubbelblinde trials uitgevoerd bij totale knie- of heupoperaties waarbij LMWH werd gegeven tot 6 weken na ziekenhuisontslag en vergeleken werd met placebo. Een meta-analyse hiervan liet naast een aanzienlijke risicoreductie van asymptomatische DVT (19,6% bij placebo versus 9,6% bij LMWH) ook een belangrijke reductie van symptomatische VTE zien (3,3% bij placebo versus 1,3% bij LMWH). Deze reductie ging overigens niet gepaard met een toename van ernstige bloedingen (0,3% bij placebo versus 0,1% bij LMWH).⁴

LMWH's zijn daarom een veilig en effectief alternatief voor coumarinederivaten in de periode na ziekenhuisontslag. Bovendien is voor het gebruik van LMWH's geen laboratoriumcontrole nodig.

Nieuwe middelen

Pentasaccharide

Fondaparinux, een synthetische pentasaccharide, remt via antitrombine alleen factor Xa van het stollingssysteem en heeft geen trombocytinteractie. Het wordt subcutaan toegediend en 6 uur postoperatief gestart.

Een meta-analyse van 4 omvangrijke, vergelijkbare trials is recent gepubliceerd.⁸ Twee trials zijn uitgevoerd bij heupvervangingschirurgie ('European Pentasaccharide Hip Elective Surgery Study': EPHEBUS en 'Pentasaccharide in Total Hip Replacement Surgery Study': PENTATHLON), 1 bij heupfractuurchirurgie ('Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery': PENTHIFRA) en 1 uitgevoerd bij knievervangende operaties ('Pentasaccharide in Major Knee Surgery': PENTAMAKS). Fondaparinux, dosering eenmaal daags 2,5 mg, werd in deze studies vergeleken met het LMWH-preparaat enoxaparine. De dosering van enoxaparine was hetzelfde tweemaal daags 30 mg, postoperatief gestart (PENTATHLON en PENTAMAKS) dan wel eenmaal daags 40 mg, preoperatief gestart (EPHEBUS en PENTHIFRA). De VTE-incidentie tot dag 11 was 6,8% in de fondaparinuxgroep (n=2.682) en 13,7% in de enoxaparinegroep (n=2.703, 'Odds Ratio': OR=55,2%, 95% BI: 45, 8-63,1, p<0,001). Ernstige bloedingen traden vaker op in de fondaparinuxgroep (2,7%) dan in de enoxaparinegroep (1,7%). De bloedingen bij fondaparinux waren niet fataal of in een 'kritisch orgaan' en bestonden met

name uit een verhoogde transfusiebehoefte. Een posthoc analyse liet zien dat de bleedingsincidentie afnam naarmate de injectie op een later moment postoperatief werd gegeven. Dit ging niet ten koste van de effectiviteit.

Een nadeel van fondaparinux is dat vanwege de lange eliminatiehalfwaardetijd, 16 uur, en het ontbreken van een specifiek antidotum terughoudendheid is geboden bij postoperatieve epidurale anesthesie vanwege de kans op spinale hematomen.⁹

Samengevat lijkt fondaparinux, dat tweemaal duurder is dan LMWH, een belangrijke aanwinst te zijn als tromboseprofylaxe. De formele plaatsbepaling kan echter pas plaatsvinden nadat kosteneffectiviteitsanalyses voor de Nederlandse situatie beschikbaar zijn.

Orale trombineremmer

Ximelagatran is een directe trombineremmer die na orale toediening omgezet wordt in de werkzame stof melagatran. Het wordt al dan niet gecombineerd met een subcutane injectie van melagatran.

Recent werden 4 grote studies gepubliceerd. Een studie bij 2.764 patiënten die een heup- of knievervangingsartroplastiek ondergingen.¹⁰ In deze studie werd toediening van melagatran/ximelagatran (melagatran vlak voor de operatie toegediend) vergeleken met toediening van enoxaparine (de avond voor de operatie gestart). Het percentage asymptomatische VTE was bij melagatran/ximelagatran 20,3% en bij enoxaparine 26,6%. Het totaal aantal bloedingen bij melagatran/ximelagatran was hoger dan bij enoxaparine, respectievelijk 3,3 en 1,2%. Hierbij was er overigens geen verschil in het aantal ernstige bloedingen.

In een ander onderzoek bij 2.788 patiënten, die een totale heup- of knieprothese kregen, werd postoperatief gestarte melagatran/ximelagatran vergeleken met preoperatief gestarte enoxaparine. Hier waren zowel de VTE-frequentie (respectievelijk 31,0 en 27,3%) als ernstige bloedingen (respectievelijk 1,4 en 1,7%) niet-significant verschillend.¹¹

In een Amerikaans onderzoek werd bij 680 patiënten, die een electieve knievervangingsoperatie ondergingen, ximelagatran vergeleken met het coumarin derivaat warfarine.¹² De VTE-incidentie was 19,2% bij ximelagatran en 25,7% bij warfarine (p=0,070) terwijl de incidenties van ernstige bloedingen respectievelijk 1,7 en 0,9% waren. Recent zijn deze resultaten in een ander grootschalig onderzoek bevestigd.¹³

Bovenstaande laat zien dat ximelagatran een vergelijkbare effectiviteits-/veiligheidsratio als LMWH

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De DVT-restincidentie na grote orthopedische chirurgie op het moment van ziekenhuisontslag is ondanks tromboseprofylaxe met LMWH 15-20%.
2. Het merendeel van deze DVT is asymptomatisch maar leidt vervolgens in ongeveer 30% tot een symptomatische VTE in de posthospitalisatieperiode.
3. Asymptomatische trombi kunnen ook tot het posttrombotisch syndroom leiden.
4. VTE bij grote orthopedische chirurgie is dus ook na de ziekenhuisopname een belangrijk probleem waarvoor voortgezette antistolling noodzakelijk is.
5. Fondaparinux doet de incidentie van VTE dalen van 13,7 naar 6,8% ten opzichte van LMWH. Fondaparinuxbehandeling gaat echter gepaard met meer ernstige bloedingen, namelijk 2,7% versus 1,7% bij LMWH-behandeling.
6. LMWH wordt tegenwoordig het meest gebruikt tijdens de ziekenhuisopname als tromboseprofylacticum.
7. In nagenoeg elke kliniek in Nederland wordt voortgezette antistolling gegeven.

of warfarine heeft. Het toedieningsgemak en het voorspelbare farmacokinetische profiel, waardoor er geen laboratoriumcontrole noodzakelijk is, zijn belangrijke voordelen.¹⁴

De klinische praktijk

Uit een recente enquête blijkt dat tijdens de ziekenhuisperiode LMWH in 91% van de ziekenhuizen wordt gebruikt.¹⁵ Bij 36% van de ziekenhuizen als monotherapie en bij 55% in combinatie met coumarinederivaten. LMWH wordt in 85% preoperatief gestart. Coumarinederivaten als monotherapie worden gebruikt bij 9% van de ziekenhuizen.

Bij 97% van de ziekenhuizen wordt voortgezette profylaxe gegeven die in 37% uit LMWH bestaat en in 63% uit coumarinederivaten. LMWH wordt meestal tot 6 weken postoperatief gegeven terwijl bij de coumarinederivaten deze periode varieert tussen de 6 en 12 weken.

Opmerkelijk is dat in 37% van de ziekenhuizen toediening van NSAID's, met name bij patiënten met reumatoïde artritis, gewoon wordt voortgezet. Deze patiënten lopen wellicht hierdoor een verhoogd perioperatief bloedingsrisico.¹⁶ Toediening van aspirine wordt nagenoeg altijd gestaakt.

Verdere aandachtspunten

Heparinegeïnduceerde trombocytopenie

Heparinegeïnduceerde trombocytopenie (HIT) wordt veroorzaakt door antistoffen gericht tegen het heparine/plaatjesfactor-4-complex en is sterk geassocieerd met arteriële en/of veneuze trombo-embolie. HIT komt voor bij 2-5% van de met ongefractioneerde heparinebehandelde patiënten die orthopedische chirurgie ondergaan. Voor LMWH wordt de incidentie op 0,5% geschat.¹⁷

Voor de antistolling dienen in deze gevallen danaparoiëde of lepirudine te worden overwogen. Op theoretische gronden komt fondaparinux nog niet in aanmerking omdat dit middel niet reageert met HIT-antistoffen en de functie en aggregatie van bloedplaatjes niet beïnvloedt.¹⁸

Tijdstip van eerste injectie

LMWH-toediening wordt in West-Europa meestal preoperatief gestart in tegenstelling tot Noord-Amerika waar LMWH-toediening altijd postoperatief gestart wordt. De rationale voor het preoperatief starten is gelegen in het feit dat trombogenese primair tijdens de operatie plaatsvindt.

De preoperatieve LMWH-toediening geeft echter mogelijk wel een verhoogd perioperatief bloedings-

risico. Dit is dan ook de reden voor een postoperatieve start van LMWH-toediening in Noord-Amerika. Daarnaast kan regionale anesthesie een andere overweging zijn voor een postoperatieve start van LMWH-toediening. De kans op een hematoom bij regionale anesthesie is afhankelijk van de tijdsduur tussen het geven van anticoagulantia en de plaatsing (of verwijdering) van de katheter. De in ontwikkeling zijnde CBO-richtlijn 'Antistolling en neuraxisblokkade' geeft hier praktische adviezen over.

Conclusie

Grote orthopedische ingrepen hebben een hoog risico op (merendeels asymptomatische) VTE. Ondanks tromboseprofylaxe is er aan het eind van de ziekenhuisperiode nog een DVT-restincidentie van 15-20%, flebografisch aangetoond. Voortgezette profylaxe halveert de restincidentie en reduceert het aantal symptomatische VTE in de periode na ziekenhuisontslag tot 1-3%. Wellicht wordt ook het later optredende posttrombotisch syndroom gereduceerd maar data hierover ontbreken.

Fondaparinux is tijdens de ziekenhuisperiode, als tromboseprofylacticum, aanzienlijk effectiever dan LMWH met een 55% risicoreductie van VTE (6,8% bij fondaparinuxbehandeling en 13,7% bij LMWH-behandeling). Fondaparinuxbehandeling gaat echter gepaard met 1% meer ernstige bloedingen ten opzichte van behandeling met LMWH (respectievelijk 2,7 en 1,7%). Fondaparinux is aanzienlijk duurder dan LMWH en voor een juiste plaatsbepaling ontbreken nog Nederlandse kosten-effectiviteitsanalyses.

Een nadeel van LMWH en fondaparinux is de dagelijkse subcutane toediening. Dit is niet het geval bij de orale, directe trombineremmer ximelagatran die qua effectiviteit en veiligheid gelijkwaardig is aan LMWH. Ten opzichte van coumarinederivaten heeft deze nieuwe trombineremmer het voordeel dat laboratoriumcontrole niet nodig is.

Alleen de medicatiekosten in overweging nemend kan aan LMWH de voorkeur worden gegeven als tromboseprofylacticum tijdens de ziekenhuisperiode. Reëler is om ook de verwachte besparingen na de ziekenhuisperiode, minder VTE en minder vaak een posttrombotisch syndroom, in deze overweging mee te nemen. Hierdoor komt ook fondaparinux als tromboseprofylacticum in aanmerking.

Voor de posthospitaalperiode zijn LMWH en coumarinederivaten beschikbaar waarbij de voor-

keur uitgaat naar LMWH gezien de betere werkzaamheid/veiligheidsbalans.

Referenties

1. Geerts WH, Heit JA, Clagett CP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119 (Suppl 1):132-75.
2. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbroucke JP, et al. Low molecular weight heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992;340:152-6.
3. Ginsberg JS, Gent M, Turkstra F, Buller HR, MacKinnon B, Magier D, et al. Postthrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 2000;160:669-72.
4. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001;358:9-15.
5. Siragusa S, Beltrametti C, Barone M, Piovella F. Clinical course and incidence of post-thrombotic syndrome after profound asymptomatic post-operative deep vein thrombosis. Results of a transverse epidemiologic study. *Minerva Cardioangiol* 1997;45:57-66.
6. Kuijter PMM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Int Med* 1999;159:457-60.
7. Samama CM, Vray M, Barre J, Fiessinger JN, Rosencher N, Lecompte T, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement. *Arch Int Med* 2002;162:2191-6.
8. Turpie ACG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Int Med* 2002;162:1833-40.
9. Heit JA. The potential role of fondaparinux as venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement or hip fracture surgery. *Arch Int Med* 2002;162:1806-8.
10. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, Dahl OE, Lassen MR, Rosencher N, et al. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: The EXPRESS study. *J Thromb Haemost* 2003;1:2490-6.
11. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, Dahl OE, Mouret P, Rosencher N, et al. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Haemost* 2003; 89:288-96.
12. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, Lotke PA,

Ginsberg JS, Lieberman JR, et al. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Ann Intern Med* 2002;137:648-55.

13. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS, Paiement G, et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003;349:1703-12.

14. Levi M, Peters RJG, Piek JJ, Buller HR. Nieuwe anticoagulantia. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:909-15.

15. Schonenberg D, Van Meeteren M, Nelissen RGHH, Van der Horst-Bruinsma IE, Pöll RG, Nurmohamed MT. Tromboseprohylaxe in de orthopedische chirurgie: De klinische praktijk in Nederland anno 2002. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1856-60.

16. Nurmohamed MT, Dijkmans BAC. Prevention of post-discharge venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis undergoing knee or hip arthroplasty: a continuing matter of debate. *Ann Rheum Dis* 2001;60:905-7.

17. Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1415-23.

18. Bauer KA. Fondaparinux sodium: a selective inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58 (Suppl 2):14-7.

Ontvangen 2 juni 2003, geaccepteerd 22 januari 2004.

Correspondentieadres

Dr. M.T. Nurmohamed, reumatoloog-epidemioloog

VU medisch centrum
Afdeling Algemene Inwendige
Geneeskunde, 4A40
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel: 020-4444824
Fax: 020-4442138
E-mail: mt.nurmohamed@vumc.nl

Belangenconflict: De auteur is als onafhankelijk onderzoeker betrokken (geweest) bij diverse studies met de in dit artikel genoemde farmaca (LMWH's: dalteparine, enoxaparine, nadroparine, tinzaparine en danaparöide). Financiële vergoeding: geen gemeld.

AIDS IS NOG ALTIJD EEN

ONGENEESLIJKE ZIEKTE

ONVERSCHILLIGHEID NIET



AIDS FONDS • GIRO 8957

AIDS SOA INFOLIJN 0900-204 204 0 (10 EUROCENT P.M.) • WWW.AIDSFONDS.NL