

Initiële behandeling van een longembolie met laagmoleculairgewichtsheparine in het ziekenhuis en thuis: bewijs, consensus of common sense?

Reactie van M.V. Huisman op het artikel van H.M.A. Hofstee, A.J. Kooter en Y.M. Smulders

(Ned Tijdschr Hematol 2005;2(3):89-91)

De behandeling van longembolie (LE) met heparine is erop gericht om fatale recidief-LE, diepe veneuze trombose (DVT) van het been en posttrombotische klachten te voorkomen. In 1916 ontdekte de student Jay McLean heparine doordat hij leverextract injecteerde bij dieren en excessieve bloedingen ontstonden. Dit vormde de basis voor een serie experimenten waarin leverextracten met antistollingseigenschappen werden geproduceerd.¹ De term heparine werd voor het eerst gebruikt in een artikel in de 'American Journal of Physiology' uit 1918 van Howell, de leidinggevende van McLean.

De introductie van de laagmoleculairgewichtsheparine (LMWH) in de jaren negentig van de vorige eeuw heeft ertoe geleid dat de acute DVT-behandeling tegenwoordig bijna uitsluitend met LMWH plaatsvindt. Meerdere meta-analyses van gerandomiseerde studies, waarbij LMWH met ongefractioneerde heparine (UFH) werd vergeleken, onderbouwen de preferente keuze voor LMWH.² Uitzonderingen vormen patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min).

Een verdere ontwikkeling is dat de thuisbehandeling bij DVT-patiënten gemeengoed is geworden. Slechts een minderheid van de patiënten wordt in het ziekenhuis opgenomen voor UFH-behandeling. Bij een in Nederland uitgevoerde praktijkstudie betrof dit 5% van de patiënten.³ De voornaamste redenen voor ziekenhuisbehandeling was de aanwezigheid van comorbiditeit als kanker en LE-symptomen. Hoe staat het nu met de bewijsvoering voor de

LMWH-behandeling bij LE-patiënten? Onderzoek van Hofstee et al. (zie pagina 83-88) laat zien dat de behandeling van LE-patiënten thans door de overgrote meerderheid van Nederlandse internisten wordt gestart met LWMH. Van de 88 ziekenhuizen die zij met een enquête in september 2003 benaderden, begon 97% van de ondervraagde internisten de antistollingstherapie bij LE-patiënten met LMWH. Daarnaast bleek dat bijna de helft van de internisten in 25 daartoe ondervraagde ziekenhuizen deze LWMH-behandeling thuis laat starten, indien tenminste naar hun oordeel de klinische en sociale toestand van de patiënt dit toeliet.

Is dit beleid nu gebaseerd op bewijs, consensus of meer op de common sense?

Bewijs en consensus

Een blik op de literatuur leert dat met betrekking tot de initiële LMWH-behandeling van LE-patiënten er minder bewijsmateriaal is dan voor DVT. Twee recent gepubliceerde meta-analyses van gerandomiseerde studies bij LE-patiënten hebben hierin wel enigszins verandering gebracht.^{2,4} In beide artikelen wordt geconcludeerd dat het voor de effectiviteit, recidief-LE of het optreden van DVT er geen verschil is tussen het starten van de behandeling met LMWH of met UFH.

Een paar kanttekeningen zijn hierbij wel te maken. Het grootste deel van de patiënten waren DVT-patiënten die een niet-symptomatische LE hadden op de longscan. De scan was verricht in het kader van het onderzoek. Daarnaast is bij een aantal stu-

dies maar een klein aantal LE-patiënten geïncludeerd. De auteurs wijzen er zelf op dat de uitkomsten zijn gebaseerd op relatief kleine aantallen met een daaraan gerelateerde onzekerheid.

Een veel gevoerd argument om LE-patiënten ook met LMWH te behandelen is de bewering dat LE en DVT een ziekte-entiteit vormen en dat daarom dezelfde antistollingsbehandeling mogelijk is. In tegenstelling tot DVT-patiënten zijn LE-patiënten een heterogene populatie met een wisselende uitkomst. Onlangs is vastgesteld dat LE-patiënten, die zich ogenschijnlijk in een hemodynamisch stabiele situatie presenteren, duidelijk tekenen van rechterventrikeldysfunctie kunnen vertonen. Dergelijke patiënten hebben op de langere termijn een bewezen slechtere prognose.⁵ Recente epidemiologische studies hebben bovendien laten zien dat LE-patiënten een slechtere prognose hebben dan DVT-patiënten.^{6,7} Enige voorzichtigheid bij het generaliseren van deze patiëntengroepen lijkt dan ook op zijn plaats.

Voor de dagelijkse praktijk lijkt het er wel op dat de LMWH's, net als bij DVT-patiënten, de eerste keuze van initiële behandeling voor niet-massale LE zijn geworden. In de meest recente CBO-consensustekst staat dit ook als zodanig vermeld.⁸ In 2004 is tijdens de 'American College of Chest Physicians' (ACCP)-conferentie over antitrombotische behandeling een zelfde advies beschreven.⁹ Hierbij dient opgemerkt te worden dat in Nederland slechts voor één soort LMWH een officiële registratie voor de behandeling van LE bestaat. Een belangrijk praktische overweging is nog dat de instelling van een patiënt op een adequate hoeveelheid UFH voor problemen kan zorgen door niet tijdig doordoseren en vergissingen bij de intraveneuze pompen. Het LMWH-alternatief, simpel te doseren op het lichaamsgewicht, is hierbij aantrekkelijk. Uitzonderingen zijn, net als bij de initiële DVT-behandeling, patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min). Daarnaast is massale LE met shockverschijnselen een indicatie om met UFH te beginnen vanwege het risico van onvoldoende absorptie na s.c. toediening.

Thuisbehandeling

De vraag of LE-patiënten ook initieel in de thuis-situatie behandeld kunnen worden, kan nog niet beantwoord worden met de huidige gegevens van gedegen uitgevoerd gerandomiseerd onderzoek. Het beste bewijs voor de veiligheid van thuisbehandeling

komt uit het relatief kleine cohort vervolgonderzoek uit Canada.¹⁰ Dit artikel is ook door Hofstee et al. geciteerd. Nadere beschouwing van deze studie leert echter dat, alhoewel geen patiënt tijdens follow-up overleden was aan complicaties, 5,6 % van de thuisbehandelde patiënten een recidief-LE kreeg en 1,9% een grote bloeding.

Gezien het relatief kleine aantal patiënten dat in deze niet-gerandomiseerde studie werd betrokken, dient de conclusie te luiden dat thuisbehandeling van LE-patiënten voornamelijk moet worden afgeraden. Zorgvuldige selectie van stabiele jonge LE-patiënten maakt het in incidentele gevallen waarschijnlijk wel mogelijk om patiënten buiten het ziekenhuis te behandelen. Er is echter dringend behoefte aan beter gefundeerd vergelijkend onderzoek alvorens de standaardbehandeling van LE-patiënten bestaat uit het starten van LMWH buiten het ziekenhuis. Het tegenwoordige gebrek aan opnamemogelijkheden van eerstehulpafdelingen, mag zeker niet de belangrijkste reden zijn deze vorm van behandeling te snel tot common-sensegeneeskunst te verheffen.

Referenties

1. Hammerschmidt DE, Dr Jay McLean—one of the discoverers of heparin. *J Lab Clin Med* 2004;144:273-4.
2. Van Dongen CJJ, Van den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparin versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD001100. Review.
3. Van Hulsteijn LH, Brenninkmeijer BJ, Trugg RA, Litjens-van de Ven AJ, Huisman MV. Protocol voor ambulante behandeling van diep veneuze trombose van het been: effectief en veilig in de dagelijkse praktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:557-60.
4. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175-83.
5. Van der Meer RW, Pattynama PM, Van Strijen MJ, Van den Berg- Huijsmans AA, Hartmann IJ, De Roos A, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index assessed with helical CT predict clinical outcome during three-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005, April 21st. (Epub ahead of print).
6. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
7. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon

WM, Melton LJ 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159:445-53.

8. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn 'diepe veneuze trombose en longembolie'. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden communications;1999.

9. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Schunemann HJ. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2004;126:172-3S.

10. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000;83:209-11.

Correspondentieadres

Dr. M.V. Huisman, internist

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Algemene Interne Geneeskunde
en Endocrinologie, kamer C4-68
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel.: 071 526 37 61
E-mail: m.v.huisman@lumc.nl



**Iets doen
voor de
Zonnebloem?**

Bouw mee aan ons nieuwe vakantieschip!

giro 145 (Breda)

www.ietsdoenvoordezonnebloem.nl

 VOOR
GOEDE DOELLEN