

PREVENTIE VAN POSTOPERATIEVE DIEPE VENEUZE TROMBOSE

PREVENTIE VAN POSTOPERATIEVE DIEPE VENEUZE TROMBOSE

EEN VERGELIJKEND ONDERZOEK NAAR DE WAARDE VAN
ORALE ANTICOAGULANTIA EN LAGE DOSES SUBCUTANE HEPARINE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE

AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM

OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS

PROF. DR. P.W. KLEIN

EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.

DE OPFNBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN OP

WOENSDAG 13 MAART 1974 DES NAMIDDAGS

TE 3.00 UUR PRECIES

DOOR

THEO JOZEF MARIE VICTOR VAN VROONHOVEN

GEBOREN TE VENLO

1974

BRONDER-OFFSET B.V. - ROTTERDAM

Promotor : Prof. Dr. H. Muller
Co-referenten : Prof. Dr. E.A. Loeliger
Dr. G. Hennemann

False facts are highly injurious to the progress of science, for they often endure long; but false views, if supported by some evidence, do little harm, for everyone takes a salutary pleasure in proving their falseness; and when this is done, one path toward error is closed and the road to truth is often at the same time opened.

Charles Darwin

Aan mijn ouders
Aan Sterk, Merel en Taco

VERANTWOORDING

Dit proefschrift werd bewerkt op de Afdeling Algemene Heelkunde van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.

Prof. Dr. H. Muller gaf de eerste stoot tot het onderzoek en begeleidde op de hem eigen efficiënte wijze de uiteindelijke redactie van het proefschrift.

De Afdeling Nucleaire Geneeskunde, in de persoon van Ing. J. van Zijl, verzorgde de levering van het gemerkte fibrinogeen.

Praktische hulp werd verleend door Mejuffrouw Thea van der Wal.

De Afdeling Haemostase en Thrombose onderzoek (Hoofd: Dr. J. Stibbe) was verantwoordelijk voor de stollingsonderzoekingen.

De nog jonge Afdeling Biostatistica (Hoofd: R. van Strik) bewerkte de statistische gegevens.

De figuren werden vervaardigd door de Tekenkamer van de Audiovisuele Dienst (Hoofd: A. Gisolf, arts).

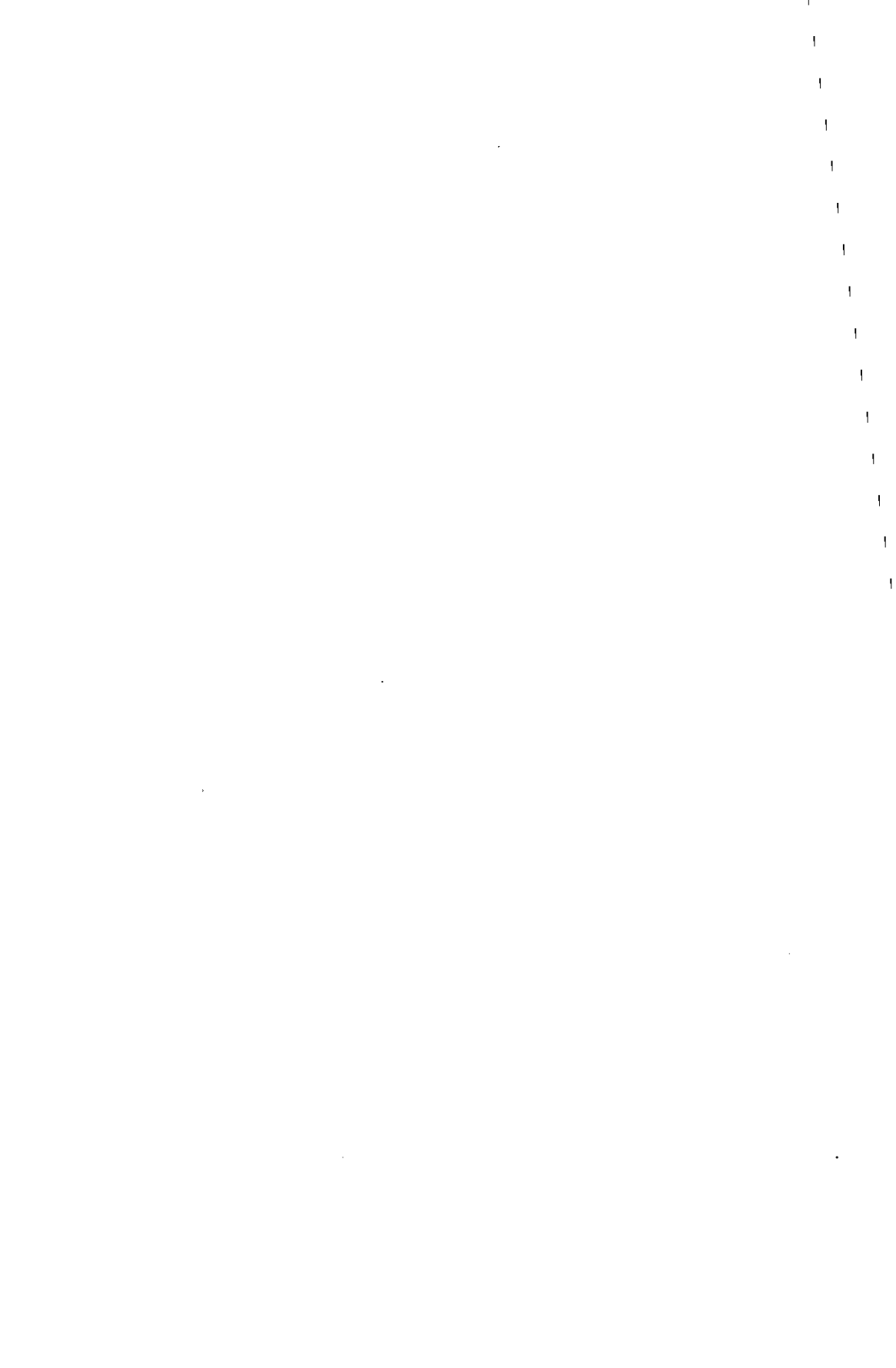
De administratieve hulp, geboden door Mevrouw J. Vlasveld-de Groot, Mevrouw J. Koopman-Schoonmade en Mejuffrouw Ireen de Groof, was zeer welkom.

Financiële steun werd verleend door het Hippocrates Studiefonds.

Al diegenen, die hebben bijgedragen bij het tot standkomen van dit proefschrift, met name collegae en Afdelingsverpleegkundigen, ben ik ten zeerste erkentelijk.

INHOUD

	blz.
Hoofdstuk I Inleiding	9
Hoofdstuk II De diagnose diepe veneuze trombose	15
Hoofdstuk III Etiologie, vóórkomen, preventie en behandeling van postoperatieve diepe veneuze trombose	36
Hoofdstuk IV Eigen onderzoek	56
Hoofdstuk V Resultaten van het onderzoek	63
Hoofdstuk VI Bespreking van de resultaten van het onderzoek	87
Hoofdstuk VII Samenvatting en conclusies	107
Summary	111
Literatuur lijst	114



HOOFDSTUK I

INLEIDING

Diepe veneuze trombose is een veel voorkomende en ernstige complicatie bij een groot aantal patiënten, vooral in de postoperatieve fase. Volgens recente onderzoeken komt een diepe veneuze trombose in de postoperatieve fase voor bij 20 tot 30% van de geopereerde patiënten (Kakkar 1972).

Elke chirurg zal dan ook bij herhaling worden geconfronteerd met het probleem van de diepe veneuze trombose en de eventuele gevolgen ervan. De grootte van dit probleem blijkt nog steeds toe te nemen (Morrell e.a. 1963, Laufman 1969). Stijging in de leeftijd van de geopereerde patiënt, het toenemend aantal grote en langdurige operaties en het veelvuldig gebruik van spierrelaxantia en positieve drukbeademing tijdens de narcose zijn een aantal van de factoren, die daarbij een rol lijken te spelen (Dyde en Bethel 1968).

Er zijn twee belangrijke redenen, die het optreden van een diepe veneuze trombose tot een ernstige postoperatieve complicatie maken.

In de eerste plaats het feit, dat een trombose aanleiding kan geven tot het ontstaan van een *longembolie* en in de tweede plaats het feit, dat als gevolg van een diepe veneuze trombose zich later een *posttrombotisch syndroom* kan ontwikkelen.

Een longembolie in aansluiting op een trombose doet zich naar schatting voor in 10 tot 30% van de gevallen en zou, indien niet behandeld, in 20 tot 30% daarvan een dodelijke afloop hebben (Barritt en Jordan 1960, Lindskog 1962, Sevitt 1965). Het is echter ook bekend, dat een groot aantal longembolieën nooit gediagnosti-

seerd worden (Smith 1965, Kistner e.a. 1972).

Volgens gegevens van de General Register Office (1969) overlijden in Groot Brittannië elk jaar 2500 mensen als gevolg van een longembolie. Coon en Willis (1959) berekenden, dat in de Verenigde Staten jaarlijks 47000 patiënten overlijden, bij wie een longembolie de belangrijkste doodsoorzaak is. De getallen voor de patiënten, bij wie een longembolie medeverantwoordelijk gesteld kan worden voor het overlijden, zijn waarschijnlijk nog veel hoger. Ongeveer negen procent van alle ziekenhuisdoden zouden het gevolg zijn van een longembolie (Coon en Coller 1959a, 1959b).

In het merendeel van de gevallen treedt een longembolie op zonder voorafgaande waarschuwing in de zin van een klinisch herkenbare trombose. Reeds in 1941 vermeldde Welch en Faxon, dat bij 128 patiënten met een dodelijk verlopende longembolie slechts in 5,5% klinische aanwijzingen voor een diepe veneuze trombose gevonden waren. Deze discrepantie tussen het afwezig zijn van verschijnselen van een perifere trombose en het optreden van een longembolie was tot voor kort moeilijk te verklaren, maar is tegenwoordig beter begrijpelijk. Met behulp van onderzoek-technieken als flebografie en de ^{125}J -fibrinogeen test is gebleken, dat meer dan de helft van het totale aantal diepe veneuze trombosen niet gepaard gaat met klinische verschijnselen (Kemble 1971).

Omdat het al of niet optreden van een longembolie zo onvoorspelbaar is, behoeft het geen verwondering te wekken, dat de aandacht vooral gericht geweest is op maatregelen, die bedoeld zijn om postoperatieve trombosen te voorkomen.

Zoals reeds werd gezegd is de tweede reden om het optreden van een diepe veneuze trombose als een ernstige postoperatieve complicatie te beschouwen de mogelijkheid van het ontstaan van een posttrombotisch syndroom. Dit syndroom, dat het gevolg is van destructie van de kleppen in het diepe veneuze systeem van de benen als gevolg van een doorgemaakte trombose, wordt gekenmerkt door zwelling van de benen, varices, ulceraties en andere trofische stoornissen. Deze afwijkingen ontstaan in de regel pas geruime tijd na de periode van de diepe veneuze trombose. Ze gaan weliswaar niet gepaard met een hoge mortaliteit, maar de morbiditeit is veel groter dan algemeen wordt aangenomen. Gjöres (1956) berekende dat één procent van de totale Zweedse bevolking lijdt aan een van de verschij-

ningsvormen van het posttrombotisch syndroom. Haeger (1968) vermeldde, dat één op de dertig werkende mannen in Zwitserland in de uitoefening van zijn beroep hinder ondervindt van deze aandoening. Ook hier geldt derhalve, dat preventie van het trombotische proces een belangrijke aangelegenheid is, vooral omdat behandeling van dit syndroom soms zeer moeilijk en in een niet onaanzienlijk aantal van de gevallen zelfs onmogelijk is.

De belangstelling voor de postoperatieve tromboembolische complicaties, de etiologie, de frequentie, het natuurlijke beloop en de preventie ervan is de laatste jaren weer sterk toegenomen. Dit is voor een belangrijk deel te danken aan de verbeterde methoden om een diepe veneuze trombose vast te stellen, met name de flebografie en de ^{125}J -fibrinogeen test (Negus 1972).

Het gebruik van deze objectieve detectie-methoden heeft pas goed de grootte van het probleem van de postoperatieve diepe veneuze trombose duidelijk gemaakt. Dat bij 30% van de electief geopereerde patienten op een algemeen chirurgische afdeling in de postoperatieve fase een trombose kan optreden, is een mogelijkheid waarmee tot voor kort geen rekening werd gehouden (Kemble 1971). Bovendien is hiermee het reeds lang bekende klinische gegeven bevestigd, dat het fysisch-diagnostisch onderzoek ons bijna volledig in de steek laat, wanneer het gaat om de diagnose diepe veneuze trombose te stellen. Ondanks een nauwgezet lichamenlijk onderzoek wordt de diagnose gemist in tweederde van de gevallen, waarin bij flebografisch onderzoek wel sprake is van een trombose (Lambie e.a. 1970). Daarnaast is gebleken, dat bij 40% van de patienten, bij wie op klinische gronden de diagnose diepe veneuze trombose is gesteld, met flebografisch onderzoek of met de ^{125}J -fibrinogeen test geen trombus kan worden aangetoond (Kemble 1971, Milne e.a. 1971).

Het vele onderzoek, dat gedurende de laatste jaren op dit gebied werd verricht en dat zijn weerspiegeling vond in een groot aantal redactionele hoofdartikelen in vooraanstaande medische tijdschriften (Actualité thérapeutique 1972, Editorial 1971, Editorial 1972a, 1972b, Quarterly Review 1972) was voornamelijk gericht op het vinden van een effectieve *profylaxe* tegen diepe veneuze trombose. Aan een goede profylaxe moet de eis gesteld worden, dat zij eenvoudig is uit te voeren, op routine basis kan worden toegepast en geen of

slechts weinig bijwerkingen heeft.

Bij de studies van onder meer Kakkar e.a. (1971, 1972), Gordon-Smith e.a. (1972b) en Gallus e.a. (1973) bleek het mogelijk te zijn de frequentie van het optreden van diepe veneuze trombose in de postoperatieve fase significant te verlagen door *subcutaan lage doses heparine* toe te dienen, zonder dat er bij deze wijze van behandeling tijdens of na de operatie bloedingen optraden. Het is begrijpelijk, dat deze goede resultaten sterk de aandacht trokken en dat deze nieuwe methode van profylaxe door velen met enthousiasme werd overgenomen (Thomas 1972a).

Ook in Nederland ontsnapten de publicaties over deze wijze van trombose profylaxe niet aan de aandacht (Bieger en Loeliger 1973), maar toepassing op grote schaal zoals in Engeland en Frankrijk was vooralsnog niet aan de orde. De reden daarvoor is niet ver te zoeken. Bestond er in andere landen een duidelijke behoefte aan een effectieve en als routine toepasbare trombose profylaxe, in Nederland werd al sinds jaren als routine gebruik gemaakt van *oraal toegediende coumarine-derivaten* om een systematische antistolling in de postoperatieve fase te bewerkstelligen. Keeman (1972) vermeldde in zijn proefschrift, dat meer dan 62% van de Nederlandse chirurgen in hun kliniek als routine van orale anticoagulantia gebruik maakt met het doel postoperatieve trombo-embolische complicaties te voorkómen. De methode van trombose profylaxe met behulp van orale anticoagulantia heeft dus in Nederland grote ingang gevonden en de resultaten, die ervan werden gemeld, bleken gunstig te zijn (Greep 1961, Matis 1961).

Ondanks de publicaties betreffende de goede resultaten van deze methode werd het gebruik van orale anticoagulantia in de perioperatieve fase in andere landen, met name Groot-Brittannië en de Verenigde Staten nooit werkelijk gemeengoed, behalve in enkele orthopedische centra (Neu e.a. 1965, Hamilton e.a. 1970, Harris e.a. 1972).

De noodzaak van een strenge en veelvuldige laboratorium controle (Roos 1970), het relatief grote aantal contra-indicaties, de onmogelijkheid om de methode te gebruiken bij de patienten bij wie de functie van de tractus digestivus na de operatie nog niet op gang gekomen is en de kans op zowel als de vrees voor bloedingen (Hamilton e.a. 1970, Sreerama e.a. 1973) zijn enkele van de factoren die daartoe hebben bijgedragen.

In het licht gezien van het gegeven, dat in Nederland al op ruime schaal een routine profylaxe tegen diepe veneuze trombose werd toegepast, behoeft het niet te verbazen, dat de publicaties over het gunstige effect van lage doses subcutaan toegediende heparine geen grote veranderingen in het antitrombose beleid in de meeste klinieken teweeg brachten. Wel wierpen deze publicaties een aantal vragen op. Met name of deze subcutane heparine methode wellicht een aanvulling zou kunnen betekenen op de gebruikelijke methode met orale anticoagulantia of misschien zelfs een alternatief ervoor. Verder bleef de vraag onbeantwoord wat de resultaten zouden blijken te zijn van het gebruik van orale anticoagulantia, wanneer de frequentie van diepe veneuze trombose zou worden vastgesteld met behulp van een objectieve detectie-methode, zoals dat ook gebeurd was in de onderzoeken, die leidden tot de publicaties betreffende het effect van lage doses heparine.

Naar aanleiding van deze vragen hebben wij met behulp van de ¹²⁵J-fibrinogeen test de frequentie van het optreden van diepe veneuze trombose bepaald in een groep van twintig willekeurig gekozen patienten, die in de postoperatieve fase als trombose profylaxe orale anticoagulantia kregen toegediend. Daarbij vonden wij de verrassend hoge frequentie van vier op de twintig patienten.

Hoewel een dergelijk getal zeker niet zonder meer vergelijkbaar was met de cijfers, die ons uit de literatuur bekend waren over het gebruik van lage doses subcutane heparine, was het wel opvallend, dat de frequentie die wij vonden, ondanks profylaxe met coumarine-derivaten, niet veel lager lag dan bij de patienten, die geen profylaxe gekregen hadden en aan de andere kant was de door ons gevonden frequentie van 20% wel veel hoger dan de een tot acht procent, die in de literatuur werd gerapporteerd bij de groep van patienten, behandeld met lage doses subcutaan toegediende heparine (Kakkar e.a. 1971, 1972, Gordon-Smith e.a. 1972b, Nicolaidis e.a. 1972, Gallus e.a. 1973).

Onze conclusie uit het bovengemelde onderzoek was dan ook in de eerste plaats, dat de resultaten van de door ons toegepaste trombose profylaxe met orale anticoagulantia onbevredigend leken te zijn. In de tweede plaats vroegen wij ons af of de resultaten met subcutane heparine niet beter zouden zijn, gezien de in de recente literatuur vermelde gegevens. Men kan hier bij opmerken, dat de teleurstellende

resultaten met orale anticoagulantia, zoals die door ons werden gevonden, verklaard zouden kunnen worden door het feit, dat deze methode niet op de juiste wijze werd gehanteerd. Het lijdt geen twijfel, zoals de ervaring heeft geleerd, dat een optimaal gebruik van de mogelijkheden van orale anticoagulantia een kunst is, die slechts door weinigen wordt verstaan. Men hoeft er de doseringslijsten van de “gemiddelde” chirurgische kliniek maar op na te slaan om te zien, dat in een groot aantal van de gevallen het gewenste niveau van antistollings-activiteit in de gehele postoperatieve fase niet wordt bereikt. Ook het aantal “doorschieters”, dat met een antidotum moet worden behandeld, is aanzienlijk.

Dat dergelijke problemen, die inherent lijken aan het gebruik van orale anticoagulantia, nog groter zijn in een opleidingsziekenhuis met een steeds wisselende groep van behandelende artsen spreekt voor zichzelf. Verbetering in de zin van een optimaal gebruik van de mogelijkheden van orale anticoagulantia leek ons dan ook niet te verwezenlijken. Het was vooral om die reden, dat wij ons afvroegen of de subcutane heparine methode, die een volledig uniforme dosering kent voor alle patienten en waarbij de kans op bloedingscomplicaties vrijwel nihil is (Kakkar e.a. 1971), niet geschikter zou kunnen zijn om als routine methode gebruikt te worden bij de profylaxe van de diepe veneuze trombose in de postoperatieve fase.

Deze overwegingen — de in de literatuur gemelde gunstige resultaten van het gebruik van subcutane heparine, de praktische toepasbaarheid van die methode en de teleurstellend hoge frequentie van diepe veneuze trombose bij het gebruik van orale anticoagulantia — hebben ons ertoe gebracht *in een prospectief onderzoek de toediening van lage doses heparine langs subcutane weg te vergelijken met het gebruik van orale anticoagulantia.*

De groepen werden zo gekozen, dat zij statistisch vergelijkbaar waren en tegelijkertijd een afspiegeling van de gemiddelde patienten bezetting op onze algemeen chirurgische afdeling. De frequentie van het optreden van diepe veneuze trombose werd bepaald met behulp van de ¹²⁵J-fibrinogeen test.

HOOFDSTUK II

DE DIAGNOSE DIEPE VENEUZE TROMBOSE

Bij elk onderzoek naar de frequentie van diepe veneuze trombose, naar het natuurlijk beloop van de ziekte en naar de werkzaamheid van profylactische maatregelen, is de manier waarop de diagnose werd gesteld van het allergrootste belang. De waarde van een dergelijk onderzoek staat of valt met de juistheid van de graadmeter, gebruikt om de resultaten te beoordelen.

Omdat reeds lang bekend is (Coon en Willis 1959, Sevitt en Gallagher 1959, Uhland en Goldberg 1964), dat bij het stellen van de diagnose het klinisch onderzoek ons vaak in de steek laat, is het niet te verwonderen, dat steeds opnieuw en steeds intensiever is gezocht naar methoden om de diepe veneuze trombose met meer zekerheid en op meer objectieve wijze te kunnen aantonen.

De meest gebruikelijke methoden zullen hier in het kort worden besproken, waarbij alleen uitgebreid zal worden ingegaan op de ^{125}J -fibrinogeen test, omdat dit onderzoek voor onze eigen studie van belang is.

Klinisch onderzoek

De klinische symptomen van een diepe veneuze trombose kunnen duidelijk zijn, maar ook vaag en in een aantal gevallen ontbreken zij volledig. Soms klaagt de patient spontaan over pijn in de kuit. De pijn is meestal dof van karakter, maar kan ook kramperig zijn. Bij gebruik van het aangedane been neemt de pijn toe.

Locale drukpijn op de kuit kan min of meer op gestandaardiseerde

wijze worden opgewekt door het opblazen van een bloeddrukmanchet, die om de kuit is gewikkeld (Loewenberg 1954). Zeer veel toegepast wordt de methode van Homans (1939). Men spreekt dan van een positief symptoom als aanduiding van een diepe veneuze trombose, indien de patient pijn aangeeft bij de dorsale flexie van de voet bij gebogen gehouden knie. Het belang van een verhoogde huidtemperatuur boven het aangedane gebied wordt verschillend beoordeeld (Provan 1964, McLaghlin e.a. 1962, Hall en Clark 1971). Eenzijdig of asymmetrisch dubbelzijdig oedeem aan de enkel kan wijzen op een trombose.

Subfebrile temperatuur en tachycardie kunnen soms op een trombotisch proces attenderen, maar er zijn maar al te vaak andere oorzaken, die deze verschijnselen kunnen verklaren. Een recent onderzoek heeft de beperkte bruikbaarheid van deze gegevens aangetoond (Faris e.a. 1972). Nu uit vergelijkend onderzoek met objectieve diagnostische methoden als flebografie en de ^{125}J -fibrinogeen test is gebleken, dat de klinische diagnose in tweederde van de gevallen wordt gemist (Lambie e.a. 1970) en in tweevijfde van de gevallen ten onrechte wordt gesteld (Kemble 1971, Milne e.a. 1971) is het duidelijk, dat het klinisch onderzoek alleen niet meer als enige graadmeter mag dienen bij het onderzoek naar een diepe veneuze trombose, vooral bij de beoordeling van profylactische maatregelen.

Wel spreekt het vanzelf, dat de klinische diagnostiek zijn waarde volledig behoudt bij de normale patientenzorg. Het is namelijk niet aan te nemen, dat er binnen afzienbare tijd een objectieve onderzoek-methode beschikbaar komt, die het mogelijk maakt alle patienten, die gevaar lopen en dus met name alle postoperatieve patienten zeer regelmatig op het ontstaan van een trombose te controleren.

Hematologisch onderzoek

Het is begrijpelijk, dat er op uitgebreide schaal gezocht is naar een eenvoudige laboratorium bepaling, die in een vroeg stadium zou kunnen attenderen op het ontstaan van een trombose en beter nog, die patient zou kunnen aanwijzen, die een verhoogde kans heeft op het ontstaan van een trombose, de zogenaamde "hypercoagulabele" patient (Wessler 1972, Gurewich 1972).

Het is gebleken, dat gecombineerde stollingsonderzoeken, waarbij een zo volledig mogelijke "stollingsstatus" van de patient wordt

vervaardigd, onvoldoende specifieke inlichtingen opleveren, waardoor de praktische bruikbaarheid niet groot is (Flute e.a. 1972).

Door verschillende onderzoekers is een verhoogde adhesiviteit van de bloedplaatjes in de postoperatieve fase gevonden (Bennett 1967, McKenzie e.a. 1969) en door sommigen is ook een relatie met het optreden van een diepe veneuze trombose gesuggereerd (Bygdeman e.a. 1966, Hume en Chan 1967). In studies van meer recente datum echter, waarbij de uitkomsten van de bepalingen van de trombocyten-adhesiviteit werden gecorreleerd aan het al of niet voorkomen van een trombose, bepaald met een objectieve methode als de ^{125}J -fibrinogeen test, kon geen verschil worden aangetoond in de mate van trombocyten-adhesiviteit bij de patienten, die wèl en de patienten die géén diepe veneuze trombose ontwikkelden (Becker 1972a, Negus e.a. 1969).

In een retrospectief onderzoek vonden Brugarolas e.a. (1973) een duidelijke relatie tussen hyperfibrinogenemie en maligniteit enerzijds en trombose anderzijds. Deze waarneming zou van belang kunnen zijn bij het nader definiëren van de groep van "high-risk" patienten.

Mansfield (1972) heeft erop gewezen, dat er gedurende de postoperatieve fase een verminderde fibrinolytische activiteit bestaat en dat deze vermindering in een vroeger stadium en in een grotere mate optreedt bij die patienten, die op een later tijdstip een diepe veneuze trombose ontwikkelen. Eenzelfde resultaat is eerder gevonden door Menon e.a. (1971).

De laatste tijd is de aandacht van de onderzoekers op dit gebied vooral gericht geweest op de bepaling van de eindproducten van de stollingsreactie zoals fibrine monomeren en fibrine afbraakproducten (Fletcher e.a. 1972, Wood e.a. 1972) enerzijds en anderzijds op het vaststellen van veranderingen van de bloedspiegel van remmers van de stollingsreactie, zoals het antitrombine III (Wessler 1972). Deze onderzoeken zijn in het algemeen nogal bewerkelijk en voor de uitvoering ervan is gespecialiseerd personeel noodzakelijk, waardoor de praktische bruikbaarheid niet groot is.

Dit alles betekent, dat een eenvoudige en klinisch toepasbare laboratorium bepaling tot op heden nog niet gevonden is.

Thermografie

Deze techniek gaat uit van het principe, dat elk trombotisch proces vergezeld gaat van een verhoogde warmte productie ter plaatse van de trombose. In een aantal van de gevallen is die warmte toeneming klinisch duidelijk waar te nemen (McLaghlin e.a. 1962), maar in het merendeel van de gevallen is dat niet het geval. Met behulp van infraroodfotografie kan ook de klinisch niet waarneembare warmte-toeneming als een "hot spot" zichtbaar gemaakt worden (Lane 1967).

In een recente publicatie van Cooke en Pilcher (1973) werd een correlatie van meer dan 90% gemeld tussen thermografisch en flebografisch onderzoek in het geval van een diepe veneuze trombose. Verdere bevestiging van de klinische bruikbaarheid van deze methode van onderzoek moet nog worden verkregen.

Röntgenonderzoek

Het betreft hier het flebografisch onderzoek van de onderste extremiteiten. De meeste beschreven technieken (Rabinov en Paulin 1972, Thomas 1972b) zijn modificaties van de methode van Bauer (1940).

Het röntgencontrastmiddel wordt daarbij in een vene van de voetrug gespoten, waarna het door middel van een stuwbandje om de enkel wordt gedwongen af te vloeien door het diepe veneuze systeem van het been. Onder doorlichting met de beeldversterker worden op het moment van de maximale vulling van het veneuze systeem een aantal opnamen gemaakt, zodanig dat het gehele veneuze stelsel van de benen zichtbaar wordt vanaf de voet tot aan het bekken. Voor een juiste beoordeling zijn opnamen in verschillende richtingen onontbeerlijk. Bij deze wijze van onderzoek spreekt men van *ascenderende flebografie*. Een variant op dit onderzoek, waarbij het met behulp van speciaal aangebrachte stuwbanden mogelijk is in vrijwel alle gevallen ook de veneuze sinussen in de musculus soleus zichtbaar te maken, is door Nicolaidis e.a. (1971) beschreven.

Om een goede en betrouwbare vulling van de diepe venen van het bovenbeen en van het bekken te verkrijgen, kan het soms noodzakelijk zijn gebruik te maken van een percutane punctie met contrastinspuiting in de vena femoralis (Thomas en Fletcher 1967) dan

wel van een contrastvulling via een percutane punctie van het trochantermassief (Thomas 1972b). Voor dit laatste onderzoek is narcose noodzakelijk.

De belangrijkste punten, waarop de flebografische diagnose van een diepe veneuze trombose wordt gesteld, zijn een constant aanwezig vullingsdefect, het plotselinge afbreken van een kolom contrastvloeistof, het niet vullen van het gehele of van een gedeelte van het diepe veneuze systeem en de aanwezigheid van collaterale circulatie (Zachrisson en Jansen 1973).

De flebografische techniek wordt door het merendeel van de onderzoekers beschouwd als de meest objectieve en de meest betrouwbare methode om een diepe veneuze trombose te diagnostiseren. Ook de juiste plaats en uitbreiding van het trombotische proces kunnen op deze wijze worden vastgesteld.

Hoewel deze techniek minder complicaties geeft dan wel wordt verondersteld en de uitvoering ervan betrekkelijk eenvoudig is, komt deze methode toch niet in aanmerking om meerdere malen bij één en dezelfde patient te worden toegepast. Een gevolg daarvan is, dat er alleen een momentopname wordt verkregen, die geen gevolgtrekkingen toelaat over het ontstaan van de trombose en het verdere beloop ervan. Dit laatste is met name van belang, wanneer men zich realiseert, dat een aantal trombi ook weer kan oplossen, zodat men wanneer het flebografisch onderzoek niet in de acute fase wordt verricht, een onjuist beeld van de frequentie van het optreden van een diepe veneuze trombose zou kunnen krijgen (Becker 1972b). Een tweede nadeel van de flebografische techniek is, dat ervaring zowel wat de uitvoering van het onderzoek als wat de interpretatie van de gemaakte opnamen betreft, van zeer groot belang is. Slechts met een grote ervaring kan het aantal vals-negatieve en vals-positieve uitslagen beperkt worden.

Wat betreft het indicatiegebied van de flebografie kan men stellen, dat deze methode nog bij voorkeur gebruikt wordt om er de betrouwbaarheid van nieuwe detectie methoden aan te toetsen. Daarnaast is het flebografisch onderzoek bij uitstek geschikt om het klinische vermoeden op een diepe veneuze trombose te bevestigen (De Reus 1973).

Tevens zal men meestal flebografie verrichten alvorens over te gaan tot chirurgische therapie zoals bijvoorbeeld trombectomie. Tenslotte kan men langs flebografische weg het resultaat beoordelen van fibri-

nolytische therapie met streptokinase (Mavor e.a. 1973).

Ultra-korte geluidsgolf onderzoek

Het gebruik van ultra-korte geluidsgolven bij de diagnose van veneuze afwijkingen werd in 1967 door Strandness e.a. voor het eerst beschreven. De methode werd later toegepast en gemodificeerd door Sigel e.a. (1968, 1972), Evans en Cockett (1969), Yao e.a. (1972) en Holmes (1973).

Deze methode berust op het volgende principe. Wanneer een ultra-korte geluidsgolf gericht wordt op een kolom bloed, verandert de frequentie van het teruggekaatste geluid — als gevolg van het Doppler effect — in een mate, die afhankelijk is van de snelheid van de erythrocyten in de onderzochte bloedkolom. Die frequentie verandering kan men registreren. Wanneer er geen stroming is in de bloedkolom blijft de frequentie verandering achterwege. Dat gebeurt met name wanneer er sprake is van een veneuze obstructie ten gevolge van een trombose. Wanneer in het normale geval met de hand of met behulp van een bloeddrukmanchet de druk in de kuit wordt verhoogd, geeft dit aanleiding tot een toeneming van de bloedstroom in de vena femoralis. Wordt de geluidsgolf daarop gericht, dan zal een frequentie verandering van het teruggekaatste geluid het gevolg zijn. Dit is de zogenaamde A-wave (Augmentation wave). Het ontbreken hiervan wijst dus op een obstructie in het veneuze systeem. Het is duidelijk, dat met deze methode alleen trombosen in de grotere vaten, zoals de vena poplitea en de vena femoralis opgespoord kunnen worden en dat trombosen in de kleinere venen van de kuit zich aan de waarneming onttrekken. Daarin ligt ook de beperking van dit onderzoek. Bovendien is het op deze wijze niet mogelijk de juiste localisatie van een opgetreden trombose vast te stellen.

Het ultra-korte golfonderzoek vindt zijn beste toepassing in de dagelijkse controle van de bedreigde patient (de uitvoering kost slechts 2 tot 3 minuten per patient). Voor wetenschappelijke doeleinden, bijvoorbeeld ter bepaling van de waarde van profylactische maatregelen, lijkt de methode minder geschikt (Evans en Negus 1971).

Impedantie plethysmografie

Het principe van de impedantie plethysmografie is gebaseerd op

het feit, dat de elektrische geleiding van het been afhankelijk is van de aanwezige hoeveelheid bloed. Bloed is een goede geleider, waardoor de weerstand voor een elektrische stroom afneemt, naarmate de hoeveelheid bloed toeneemt. Door met de betreffende apparatuur veranderingen in de elektrische geleiding in het been te meten, krijgt men een indruk over de veranderingen in het bloedvolume (Wheeler e.a. 1972). In het normale geval zijn er duidelijk veranderingen in het volume waar te nemen, die gecorreleerd zijn aan de ademhaling van de patient. Bij een diepe inspiratie daalt de intrathoracale druk, waardoor bloed uit de periferie wordt aangezogen met als gevolg een afneming van de totale hoeveelheid bloed in het been. Deze afneming kan als een verandering in de elektrische geleiding worden geregistreerd. Wanneer ten gevolge van een trombose de diepe venen niet meer doorgankelijk zijn, blijft de volume verandering en daarmee de verandering in de elektrische geleiding achterwege. De methode is eenvoudig uit te voeren en kost weinig tijd. Een belangrijk nadeel is echter het feit, dat bij het onderzoek de volledige medewerking van de patient vereist is. Vooral bij oudere en zieke patienten blijkt de betrouwbaarheid van de methode dan ook niet altijd even groot te zijn met vals-negatieve uitslagen in 20 tot 30% van de gevallen (Steer e.a. 1973, Deuvaert e.a. 1973). Voor de dagelijkse controle van de postoperatieve patient heeft de methode wellicht mogelijkheden (Gazzaniga e.a. 1973).

Isotopen onderzoek

Hierbij kunnen wij onderscheiden:

- a. de radioactieve flebografie
- b. het onderzoek met radioactief gemerkt streptokinase
- c. de bepaling van de half-waarde tijd van radioactief gemerkt fibrinogeen
- d. de ^{125}J -fibrinogeen test.

Ad a.: De radioactieve flebografie

Dit is een variant op de conventionele flebografische techniek. Hierbij wordt geen röntgencontrastmiddel ingespoten in de vene op de voetrug, maar een fysiologische zoutoplossing, die door middel van een radioactieve stof gemerkt is ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). De contouren van het

veneuzesysteem van de benen kunnen vervolgens zichtbaar gemaakt worden met een gamma camera. De toepassing is nog in een begin stadium, maar de mogelijkheden lijken veelbelovend, omdat bij een dergelijk onderzoek de ingespoten stof ook gebruikt kan worden om een visueel beeld van de longen te krijgen (de zogenaamde longscan), waardoor men een eventuele longembolie vroegtijdig op het spoor kan komen (Barnes e.a. 1973, Highman e.a. 1973, Yao e.a. 1973).

Ad b.: Het onderzoek met radioactief gemerkt streptokinase

Bij deze methode, die nog in het dierexperimentele stadium verkeert, wordt met radioactief Jodium gemerkt streptokinase intraveneus toegediend. Streptokinase is een enzym, dat door een bepaalde stam hemolytische streptococci wordt geproduceerd. Door het activeren van plasminogeen waardoor plasmine ontstaat, is het in staat een fibrinolyse te bewerkstelligen met als gevolg het oplossen van een trombus. Is ergens in het lichaam een trombose aanwezig dan zal ter plaatse van deze trombose een ophoping van het radioactief gemerkte streptokinase ontstaan. Deze ophoping van het radioactieve materiaal kan met een gamma camera worden geregistreerd.

Wanneer de methode klinisch toepasbaar blijkt te zijn, biedt zij zeker mogelijkheden, met name voor het vaststellen van een reeds bestaande diepe veneuze trombose (Siegel e.a. 1972, Malmud e.a. 1972).

Ad c.: De bepaling van de half-waarde tijd van radioactief gemerkt fibrinogeen

Hierbij berekent men door herhaalde metingen van serummonsters de half-waarde tijd van tevoren intraveneus ingespoten radioactief gemerkt fibrinogeen. Tijdens het ontstaan van een trombus is het verbruik van fibrinogeen verhoogd door omzetting in fibrine en door de inbouw daarvan in de zich vormende trombus. Dit komt tot uiting in een verkorting van de biologische halveringstijd van het fibrinogeen. Deze verkorting kan een aanwijzing geven over de aanwezigheid van een veneuze trombose (Van der Maas e.a. 1971, 1973). De oorspronkelijke suggestie van Jeyasingh e.a. (1970), dat deze methode klinisch bruikbaar zou zijn, is echter niet bewaarheid in twee onderzoekingen van meer recente aard (O'Brien e.a. 1972, Simmons e.a. 1972).

Ad d.: De ¹²⁵J-fibrinogeen test

Deze test is gebaseerd op het volgende principe. Fibrinogeen wordt in een zich vormende trombus opgenomen als fibrine. Radioactief gemerkt fibrinogeen gedraagt zich in vivo als fibrinogeen van endogene oorsprong en wordt dus eveneens in een zich vormende trombus opgenomen. In een dergelijke trombus ontstaat dan ten opzichte van de omgeving een verhoogde concentratie van het radioactieve materiaal. Deze toeneming van de radioactiviteit kan met een uitwendige scintillatieteller boven het aangedane gebied geregistreerd worden, bijvoorbeeld boven de benen. Dit principe is in 1960 door Hobbs en Davies voor het eerst bij het proefdier beschreven. Atkins en Hawkins pasten in 1965 de test klinisch toe, waarbij na intrave-neuze injectie van radioactief gemerkt fibrinogeen de onderste extre-miteiten met behulp van een scintillatieteller systematisch werden onderzocht. Op die wijze kon de vorming van een trombus vroegtij-dig worden vastgesteld en kon ook de plaats waar de trombus zich ontwikkelde nauwkeurig worden gelocaliseerd.

De procedure werd aanmerkelijk vereenvoudigd toen men het fibrinogeen ging merken met Jodium-125 in plaats van met het tot dan toe gebruikte Jodium-131. De gammastraling van Jodium-125 is zachter, waardoor de benodigde teller lichter en handzamer gemaakt kon worden. Daardoor is het nu mogelijk het gehele onderzoek aan het bed van de patient te verrichten. Het Jodium-125 heeft verder het voordeel, dat de halfwaarde tijd aanmerkelijk langer is – 60 dagen voor Jodium-125 tegen slechts acht dagen voor Jodium-131 – waardoor de praktische bruikbaarheid aanmerkelijk toeneemt. Een verdere vereenvoudiging van het onderzoek volgde, toen de methode van Negus e.a. (1968) ingang vond. Zij stelden voor de meetresultaten uit te drukken als een percentage van de precordiale waarde, waaronder verstaan wordt de boven het hart gemeten radio-activiteit. Omdat men dan steeds te doen heeft met een relatieve waarde, is het niet meer nodig de afnemning van de totale radioactiviteit als functie van de tijd in de uitkomsten door te berekenen. De vergelijking met eerdere of latere metingen is daardoor zonder inge-wikkelde omrekeningen mogelijk geworden.

De ¹²⁵J-fibrinogeen test wordt op het ogenblik door vrijwel alle onderzoekers op uniforme wijze uitgevoerd, waardoor de vergelijking van de resultaten vereenvoudigd wordt. Ook de interpretatie van de

uitslagen is gestandaardiseerd en algemeen aanvaard. Daarbij wordt gebruik gemaakt van de apparatuur en de methode, zoals die door Kakkar e.a. in 1970 werd beschreven. De draagbare apparatuur, die op batterijen werkt en die de gemeten radioactiviteit op een goed afleesbare schaal weergeeft als een percentage van de vooraf bepaalde precordiale radioactiviteit, maakt de test tot een voor de patient niet belastende procedure. Voor de uitvoering is geen speciaal geschoold personeel nodig en de metingen nemen per patient slechts tien tot vijftien minuten in beslag.

Zoals gezegd zijn ook de criteria, die aangelegd worden bij de interpretatie van de uitslagen, algemeen aanvaard. Op deze diagnostische criteria wordt later ingegaan.

De ^{125}J -fibrinogeen test heeft echter ook een aantal beperkingen, waarmee bij de opzet van een onderzoek en later bij de bewerking van de verkregen resultaten rekening moeten worden gehouden. Na operaties aan de onderste extremiteiten kan zij niet worden toegepast in verband met de kans op vals-positieve uitslagen (zie verder).

Verder daalt de betrouwbaarheid in het proximale gedeelte van het bovenbeen en is men met deze test niet in staat een bekkenvene trombose vast te stellen. Dit is een gevolg van het feit, dat het boven het bekken niet goed mogelijk is na te gaan of de gemeten radioactiviteit veroorzaakt wordt door een trombose dan wel het gevolg is van de aanwezigheid van radioactief materiaal in de naast de venen gelegen grote arteriën of veroorzaakt wordt door in de blaas aanwezig vrij radioactief Jodium.

Complicaties van de toepassing van de ^{125}J -fibrinogeen test zijn tot dusver nog niet beschreven. Het stralingsgevaar voor de patient is gering en komt ongeveer overeen met dat waaraan iemand wordt blootgesteld, wanneer er een thoraxfoto wordt gemaakt (Tsapogas 1972).

Besmetting met hepatitis virus door de toediening van menselijk fibrinogeen blijft echter een mogelijkheid. De kans daarop is klein, omdat het gebruikte fibrinogeen wordt bereid uit het plasma van een kleine groep streng geselecteerde donoren. Van ieder van deze donoren is bekend, dat hij of zij tenminste tienmaal eerder bloed heeft gegeven zonder nadelige gevolgen voor de ontvanger van dit bloed. Croft (1971) acht het gevaar voor het ontstaan van hepatitis dan ook zeer gering. Kakkar (1972) onderzocht meer dan 800 patienten met

deze test en zag in geen enkel geval een hepatitis ontstaan in aansluiting aan de injectie van het fibrinogeen.

Het is niet aan te raden de ^{125}J -fibrinogeen test toe te passen bij patiënten, die een operatie aan de schildklier moeten ondergaan. Daardoor zou onderzoek en behandeling van de schildklier-aandoening met behulp van radioactief Jodium in de toekomst onmogelijk worden gemaakt.

Uitvoering

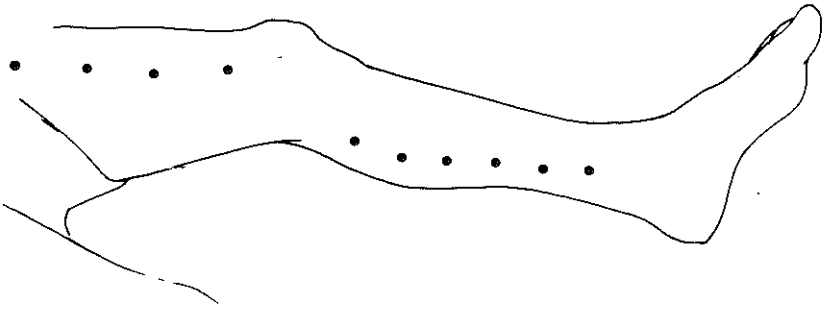
Om te voorkomen, dat vrijkomend radioactief Jodium in de schildklier wordt opgenomen en opgestapeld, wordt de schildklier vóór de toediening van het radioactieve materiaal verzadigd met oraal of intraveneus toegediend niet-radioactief Jodium. Dit wordt gegeven als natriumjodide of kaliumjodide in een dosering van 100 mg per dag gedurende twee weken met een eerste oplaaddosis van 200 mg op de dag voorafgaande aan de injectie van het fibrinogeen. Wordt de eerste dosis natriumjodide per os gegeven, dan dient er 24 uur gewacht te worden met de injectie van het gemerkte fibrinogeen. Wordt het intraveneus toegediend, dan kan het gemerkte fibrinogeen reeds een half uur later worden geïnjecteerd.

Per patient wordt 1,2 mg menselijk fibrinogeen, gemerkt met Jodium-125, ingespoten. De totale radioactiviteit hiervan bedraagt ongeveer $100\mu\text{ Ci}$. Het radioactieve fibrinogeen wordt in drooggevroren vorm in afzonderlijke flesjes geleverd, die ieder één dosis voor één patient bevatten (The Radio Chemical Centre, Amersham, England). Onmiddellijk voorafgaand aan de toediening aan de patient wordt het drooggevroren fibrinogeen door toevoeging van 1,1 ml steriel water in oplossing gebracht, waardoor een voor intraveneuze injectie geschikte isotone oplossing ontstaat. De houdbaarheid van het drooggevroren fibrinogeen is op elke afzonderlijke zending vermeld en bedraagt in de regel tussen de twee en de drie weken na aankomst. Sommige onderzoekers (Kakkar 1972, Gruber 1972) injecteren het gemerkte fibrinogeen 24 uur vóór de operatie, anderen (Gordon-Smith e.a. 1972b) doen dit onmiddellijk in aansluiting aan de operatie. Wij kozen voor de laatste methode om de contaminatie ten gevolge van het bloedverlies tijdens de operatie zo veel mogelijk te beperken. Het nadeel hiervan is dat het gemerkte fibrinogeen nog niet aanwezig is op het moment, dat de meeste trombotische proces-

sen hun aanvang nemen, namelijk gedurende de operatie zelf.

Bij het eigenlijke onderzoek van de benen wordt gebruik gemaakt van een eenvoudige draagbare apparatuur (235 Pitman Isotope Localisation Monitor) bestaande uit een scintilatieteller, de telkop, die verbonden is met de eigenlijke monitor, die op een lineaire schaal de gemeten radioactiviteit aangeeft. Bij de meting wordt de telkop boven die plaatsen gehouden, waarvan men de radioactiviteit wil registreren. De telkop wordt loodrecht op het been gehouden op een afstand van ongeveer een halve centimeter van de huid. Tijdens het onderzoek ligt de patient op de rug in bed met de hielen op een kussentje, zodanig dat de benen een hoek van 15° maken met de onderlaag. Dit bevordert de veneuze afvloed en voorkomt op die manier foutieve uitslagen. Bovendien wordt de mediale zijde van de kuit zo beter toegankelijk voor het plaatsen van de telkop. Deze wordt bij het onderzoek allereerst boven het hart gehouden om de precordiale straling te meten. Met behulp van de daarvoor bestemde knop wordt de wijzer van de schaal op de monitor zo ingesteld, dat deze een waarde van 100% aangeeft. Elke volgende meting op een willekeurige andere plaats geeft nu onmiddellijk een percentage van de precordiale waarde aan. Omdat de precordiale waarde, die het mogelijk maakt elke volgende meting met de vorige te vergelijken, zo een centrale plaats inneemt, moet het vaststellen van die precordiale waarde elke dag op precies dezelfde plaats gebeuren. Die plaats, juist links van het sternum in de vierde intercostaal ruimte, dient dan ook bij de eerste meting duidelijk gemarkeerd te worden.

Na het instellen van de apparatuur op 100% worden de onderste extremiteiten vervolgens onderzocht volgens een vast schema, te weten eerst rechts dan links en van proximaal naar distaal. De meetplaatsen op de benen van de patient worden duidelijk aangegeven, ook weer om steeds op dezelfde plaats te kunnen meten (Fig. 1). Deze meetplaatsen liggen op het bovenbeen acht cm uit elkaar, gerekend vanaf de mediale gewrichtspleet van de knie en liggend op een denkbeeldige lijn vanaf de mediale zijde van de knie naar het midden van het ligamentum inguinale. De meetplaatsen aan het onderbeen liggen vijf cm uit elkaar gerekend vanaf de mediale malleolus, boogvormig uitgemeten over het mediale gedeelte van de kuit naar de fossa poplitea. Bij de normaal geproportioneerde patient krijgt men dan vier meetuitslagen aan het bovenbeen en zes aan het onderbeen.



Figuur 1: Schematische weergave van de meetplaatsen aan het been.

Tabel I

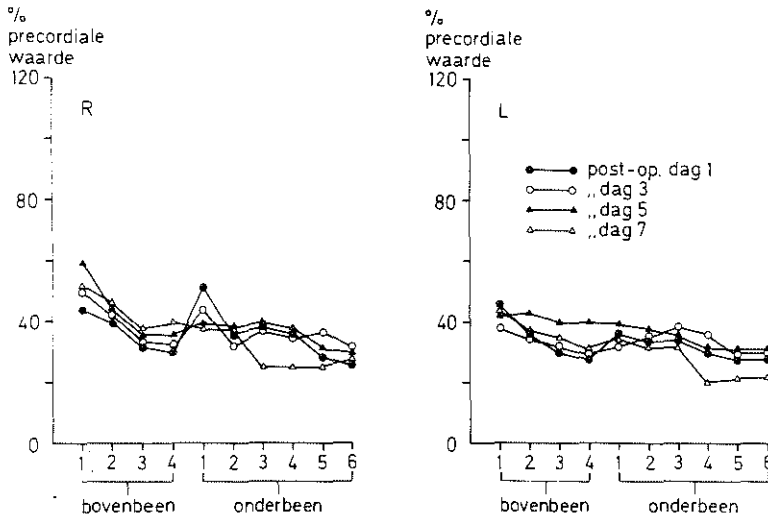
Voorbeeld van de uitslagen van de ^{125}J -fibrinogeen test bij een patient met een ongecompliceerd postoperatief beloop.

PERCENTAGE VAN DE PRECORDIALE WAARDE

Positie		Postoperatieve dag										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bovenbeen R	1	46	44		50		60		50			
	2	40	40		42		44		42			
	3	36	32		32		36		38			
	4	32	30		32		36		40			
Onderbeen L	1	48	52		44		40		40			
	2	36	36		32		38		38			
	3	38	38		38		38		25			
	4	37	36		38		37		25			
	5	30	28		38		32		26			
	6	28	26		32		32		31			
Bovenbeen L	1	44	46		38		42		43			
	2	37	36		36		44		37			
	3	34	30		32		40		35			
	4	28	28		28		40		31			
Onderbeen L	1	40	36		32		40		35			
	2	37	34		34		38		33			
	3	36	34		38		36		35			
	4	36	30		36		32		20			
	5	30	28		28		30		22			
	6	28	28		28		30		22			

De eerste meting wordt verricht op de dag van de operatie enkele uren na de injectie van het gemerkte fibrinogeen. De volgende metingen vinden plaats op de eerste, respectievelijk de derde, de vijfde en de zevende postoperatieve dag. Zijn er aanwijzingen voor het ontstaan van een trombose, dan worden de metingen dagelijks verricht en wel tot en met de tiende postoperatieve dag.

De uitslagen van de metingen worden op een rooster ingevuld, zodat de uitkomsten van de verschillende dagen achter elkaar komen te staan en op die wijze onmiddellijk te vergelijken zijn. Ook de vergelijking tussen links en rechts is zo in een oogopslag mogelijk (Tabel 1). Zonodig worden de uitslagen voor de duidelijkheid in een grafiek verwerkt (Fig. 2).



Figuur 2: Grafische weergave van de uitkomsten van de ^{125}J -fibrinogeen test bij een "normale" patient.

Diagnostische criteria

De criteria waarop de diagnose diepe veneuze trombose met behulp van de ^{125}J -fibrinogeen test gesteld wordt zijn de volgende. Er moet een toename van 20% of meer in de mate van radioactiviteit worden gevonden op een bepaald meetpunt in vergelijking met eerder gedane metingen op die plaats, dan wel in vergelijking met

erboven of eronder gelegen meetpunten, of in vergelijking met het overeenkomende punt op het andere been. Deze toeneming van de radioactiviteit moet minstens 24 uur blijven bestaan om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen. Deze criteria zijn door Kakkar e.a. (1970) en Negus e.a. (1968) opgesteld aan de hand van vergelijkend onderzoek met ascenderende flebografie. Zij zijn algemeen aanvaard. Bij de patient, bij wie geen sprake is van een trombose vinden wij over het algemeen het volgende beeld (Tabel I). De gemeten waarden op een willekeurige localisatie, bijvoorbeeld positie 2 van het rechter onderbeen, komen gedurende de gehele observatie periode goed met elkaar overeen. De gemeten verschillen zijn gering en in ieder geval duidelijk minder dan 20%. Ook de gemeten waarden op de overeenkomende localisaties van het linker en het rechter been vertonen geen belangrijke verschillen. Nogal eens wordt er een lichte stijging gezien op het meest proximale punt van het onderbeen. Deze stijging wordt veroorzaakt doordat daar ter plaatse de afstand tussen vene en telkop geringer is dan aan het bovenbeen. Deze lichte stijging, die overigens nooit de 20% te boven gaat, heeft verder geen diagnostische betekenis. In een grafiek wordt een beeld verkregen, zoals wordt weergegeven in Figuur 2.

Het is van belang zich te realiseren, dat het niveau van de in de grafiek aangegeven curve op zich zelf geen enkele gevolgtrekking toelaat. Dit niveau verschilt van patient tot patient en is voornamelijk afhankelijk van de omvang en de vascularisatie van de onderzochte extremiteit. De uitslagen van twee verschillende patienten zijn dan ook niet met elkaar te vergelijken.

Een duidelijk voorbeeld van een positieve fibrinogeen test, wijzend op een trombose, wordt getoond in Tabel II. Kijken wij naar de posities 2, 3 en 4 aan het linker onderbeen, dan zien wij een duidelijke stijging van de gemeten waarde op de tweede postoperatieve dag; een stijging zowel in vergelijking met de ernaast gelegen meetpunten, respectievelijk 1 en 5, als in vergelijking met de op de dag ervoor gevonden waarden. De uitslagen aan het bovenbeen zijn normaal. Het is duidelijk, dat de gevonden stijging op de volgende dag — postoperatieve dag drie — nog steeds aanwezig is en zelfs iets is toegenomen. De diagnose diepe veneuze trombose wordt op dat moment gesteld.

In de daaropvolgende dagen zien wij de stijging toenemen en wij zien bovendien, dat er een uitbreiding plaats vindt naar proximaal. Deze

Tabel II

Voorbeeld van de uitslagen van de ^{125}J -fibrinogeen test bij een patient met een zich ontwikkelende diepe veneuze trombose (zie tekst).

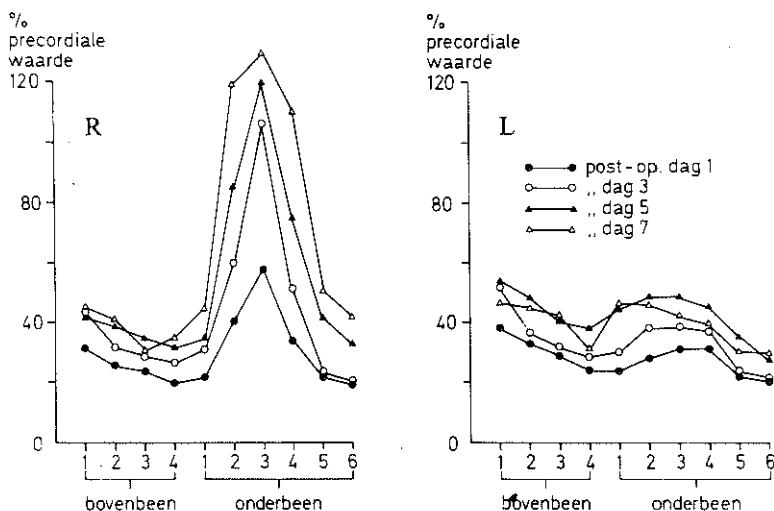
PERCENTAGE VAN DE PRECORDIALE WAARDE

Positie		Postoperatieve dag										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bovenbeen R	1	58	61	40	42	45	42	52	58		68	62
	2	45	50	42	46	49	37	49	45		65	44
	3	40	43	37	39	40	35	38	45		50	42
	4	40	36	35	32	35	34	35	38		44	35
Onderbeen R	1	44	46	50	46	48	58	120	120		120	120
	2	54	59	56	54	50	57	110	120		120	120
	3	50	51	52	50	50	51	65	100		120	120
	4	50	38	42	38	42	45	55	97		100	110
	5	44	31	42	40	40	33	45	46		60	48
	6	30	27	30	32	34	29	35	33		40	39
Bovenbeen	1	58	58	40	43	44	47	52	55		65	64
	2	46	50	46	44	50	33	43	49		60	47
	3	42	47	39	40	47	29	38	37		52	40
	4	40	30	36	36	36	29	32	33		52	35
Onderbeen L	1	42	40	55	46	50	55	72	83		95	78
	2	52	43	90	90	110	120	120	120		120	120
	3	50	48	90	100	110	110	120	120		120	120
	4	40	33	60	60	55	57	67	93		120	120
	5	38	28	32	40	36	38	32	28		60	42
	6	30	25	16	20	24	22	27	24		40	31

uitbreiding van het trombotische proces blijft echter wel beperkt tot het onderbeen, zoals blijkt uit de volledig normale waarden, die tijdens de gehele postoperatieve fase aan het bovenbeen worden gevonden. Ook in het rechter been ontwikkelt zich een trombose en wel op de zesde postoperatieve dag. Ook hier blijft het proces beperkt tot het onderbeen.

Zijdelings mag hier worden opgemerkt, dat uit de bovenstaande gegevens wel blijkt hoe fraai men met de ^{125}J -fibrinogeen test een uitbreiding van een trombose kan vervolgen.

In Figuur 3 wordt het ontstaan van een trombose in het rechter onderbeen nog eens grafisch weergegeven. Links zijn er geen veranderingen.



Figuur 3: De uitkomsten van de ^{125}J -fibrinogeen test bij een patient, bij wie in het rechter been een trombose ontstaat.

In een aantal van de gevallen zijn er bij de interpretatie van de meetuitkomsten en het toepassen van het 20% criterium moeilijkheden te verwachten in die zin, dat er vals-positieve uitslagen zouden kunnen ontstaan. In de eerste plaats is de ^{125}J -fibrinogeen test onbetrouwbaar in de nabijheid van hematomen. Men vindt dan soms hoge uitslagen, die niet het gevolg zijn van een trombose, maar ontstaan door het uittreden van bloed met het daarin aanwezige gemerkte fibrinogeen buiten de bloedbaan, waardoor zich daar ter plaatse een onevenredig grote hoeveelheid radioactief fibrinogeen ophoopt. De fibrinogeen test kan dan ook niet goed gebruikt worden bij patienten, die een operatie aan de onderste extremiteiten ondergaan, met name vasculaire reconstructies en orthopedische ingrepen. Ook ontstaan er nogal eens hematomen in aansluiting aan diepe intramusculaire injecties, vooral in het laterale gedeelte van het bovenbeen (antibiotica, insuline). Deze hebben soms hoge uitslagen in het proximale deel van het bovenbeen tot gevolg, die dus niet

veroorzaakt worden door een zich ontwikkelende trombose. Differentiatie met een diepe veneuze trombose is meestal goed mogelijk, omdat de insteekplaatsen van de intramusculaire injecties duidelijk zijn en de radioactiviteit, gemeten op die plaats, het hoogst is. Wordt op dat niveau de radioactiviteit circulair om het been gemeten, dan vindt men op de andere plaatsen van de cirkel geen stijging.

Dit in tegenstelling tot het geval waarbij wel van een diepe veneuze trombose sprake is. In een dergelijk geval vindt men wel een toename van de radioactiviteit over het gehele gebied van de cirkel. Verder kan de oorzaak van een vals-positieve uitslag de aanwezigheid van een oppervlakkige tromboflebitis zijn. De locale symptomen aan het been zijn dan meestal duidelijk en ook hier geldt, dat de verhoogde radioactiviteit slechts gevonden wordt op de plaats van de locale afwijking en niet circulair om het been heen.

Problemen op basis van zeldzame afwijkingen, zoals de aanwezigheid van een arterioveneuze fistel, worden hier verder buiten beschouwing gelaten.

Bestaat er een duidelijke discrepantie in de omvang of de vascularisatie van de beide onderste extremiteiten – bijvoorbeeld ten gevolge van een poliomyelitis – dan moet daarmee bij de interpretatie van de uitslagen rekening worden gehouden. In het algemeen echter levert de duiding van de gemeten waarden geen problemen op en kunnen vals-positieve uitslagen zonder veel moeite worden vermeden.

Betrouwbaarheid

Bij de beoordeling van de betrouwbaarheid van de ^{125}J -fibrinogeen test en de bepaling van de klinische waarde ervan, is men in het algemeen uitgegaan van de gedachte, dat het meest betrouwbare onderzoek om een diepe veneuze trombose vast te stellen dan wel uit te sluiten de flebografie is. Wanneer men echter een dergelijke absolute waarde aan het flebografisch onderzoek toekent, is het nodig om aan de uitvoering en de beoordeling ervan strenge eisen te stellen. De kans op vals-positieve en vals-negatieve uitslagen is anders te groot (De Reus 1973). De uitvoering van de flebografie dient gestandaardiseerd te zijn en verricht te worden door in deze techniek ervaren onderzoekers. Zoals reeds eerder werd aangestipt is ook het moment, waarop de flebografie wordt verricht van groot belang. Bij de vergelijking van de flebografie met de ^{125}J -fibrinogeen test moet het

röntgenonderzoek bij voorkeur kort na het isotopen onderzoek worden verricht. Helaas gaan de meeste van de hierna te bespreken vergelijkende onderzoeken mank aan het feit, dat de flebografie pas lange tijd na het onderzoek met gemerkt fibrinogeen werd verricht.

Verder is het meestal niet goed mogelijk op grond van het flebografisch onderzoek te differentieren tussen een oude en een verse trombus. Wanneer de flebografie dus alleen in aansluiting aan de ^{125}J -fibrinogeen test wordt verricht, kan het zijn dat een negatieve ^{125}J -fibrinogeen test wordt tegengesproken door een positieve flebografie, omdat een oude trombus niet van een verse trombosering is te onderscheiden. Deze moeilijkheid kan alleen worden opgevangen door bij elke patient tweemaal flebografisch onderzoek te verrichten en wel eenmaal vóórdat de fibrinogeen test wordt uitgevoerd en eenmaal erna. Gezien de praktische bezwaren van een dergelijke opzet is het begrijpelijk, dat slechts weinig onderzoeken aan deze voorwaarden voldoen. Dat geldt met name wel voor het verderop te bespreken onderzoek van Tsapogas e.a. (1971).

Het eerste prospectief opgezette vergelijkende onderzoek dat werd verricht naar de correlatie tussen de uitkomsten van de ^{125}J -fibrinogeen test en de bevindingen bij flebografisch onderzoek, was dat van Negus e.a. (1968). Zij maakten een flebogram van 26 extremiteiten bij patienten met een positieve fibrinogeen test. Op 24 van deze 26 flebogrammen werden afwijkingen gezien, die wezen op het bestaan van een diepe veneuze trombose. Dit betekent een correlatie van 93%. Bij het flebografische onderzoek van 29 extremiteiten van patienten met een negatieve fibrinogeen test, werden geen afwijkingen gevonden hetgeen een correlatie van 100% betekent. Flanc e.a. (1968) onderzochten 18 extremiteiten van patienten met een positieve fibrinogeen test en vonden daarbij in 17 van de 18 gemaakte flebogrammen afwijkingen, die de diagnose trombose rechtvaardigden.

Lambie e.a. (1970) vonden een correlatie van 89% tussen de flebografie en een negatieve fibrinogeen test. Op twee van de 18 gemaakte flebogrammen waren wel afwijkingen te zien in de zin van een trombose. Daarbij dient echter vermeld te worden, dat het niet met zekerheid was vast te stellen of daarbij van een oude of van een verse trombus sprake was. Beide patienten hadden al eens eerder een

trombose doorgemaakt. Dezelfde onderzoekers vonden in 42 van de 44 extremiteiten, waarin met de ^{125}J -fibrinogeen test een trombose was vastgesteld op het flebogram afwijkingen, die zowel wat plaats als uitbreiding volledig correleerden met de uitslagen van de fibrinogeen test.

Op grond van een vergelijkend onderzoek van 88 achtereenvolgende geopereerde patiënten kwam Kakkar (1972) tot een correlatie van 92% tussen beide onderzoeksmethoden. Bij 32 van de 88 patiënten werd zowel een positieve ^{125}J -fibrinogeen test als een positief flebogram gevonden. Bij 50 patiënten waren beide onderzoeken negatief. Twee patiënten hadden een negatieve ^{125}J -fibrinogeen test, maar wel een positief flebogram. Ook hier zou de verklaring kunnen zijn, dat de op het flebogram waargenomen afwijkingen het gevolg waren van een oude trombose. Bij de overige vier patiënten werd wel een positieve ^{125}J -fibrinogeen test gevonden maar een negatief flebogram. De oorzaak daarvan zou volgens Kakkar zijn, dat hier sprake was van kleine trombi in de soleus venen, die wel met de ^{125}J -fibrinogeen test ontdekt kunnen worden, maar niet met flebografisch onderzoek. Ook Nicolaidis e.a. (1971) hebben gewezen op de moeilijkheden om de soleusvenen flebografisch zichtbaar te maken.

Een zeer fraai onderzoek werd door Tsapogas e.a. (1971) verricht, die in een goed gecontroleerde studie 95 pas geopereerde patiënten onderzochten, met de bedoeling de correlatie na te gaan tussen de ^{125}J -fibrinogeen test en ascenderende flebografie. Om vals-positieve uitslagen van het röntgenonderzoek te voorkomen werd bij alle patiënten, zowel preoperatief als op de zevende dag na de operatie, een flebogram vervaardigd, zodat nauwkeurig kon worden vastgesteld welke afwijkingen vers waren en welke van oudere datum. Deze onderzoekers vonden een correlatie van 100% bij een negatieve fibrinogeen test, dat wil zeggen bij geen enkele patient waren er afwijkingen op het flebogram te zien, wanneer ook de fibrinogeen test normale uitslagen vertoonde. Was de fibrinogeen test echter positief, dan was de correlatie 95%, hetgeen wil zeggen, dat bij 95% van die patiënten zowel verhoogde uitslagen bij de fibrinogeen test werden gevonden als afwijkingen op het flebogram, die bewijzend waren voor een verse trombus.

De *conclusie* uit de hier aangehaalde onderzoeken kan luiden, dat er in het algemeen een uitstekende correlatie bestaat tussen

de uitkomsten van de ^{125}J -fibrinogeen test en de bevindingen bij flebografisch onderzoek. Om die reden is de toepassing van de ^{125}J -fibrinogeen test zonder aansluitend flebografisch controle gerechtvaardigd en wat meer zij, zelfs wenselijk in die gevallen, waarin men niet kan beschikken over onderzoekers met voldoende ervaring in het verrichten en beoordelen van flebogrammen.

Voor het bevestigen van een vermoeden op een eerder doorgemaakte diepe veneuze trombose is de ^{125}J -fibrinogeen test echter minder geschikt, omdat er voor een positieve test een actief proces nodig is, waarin nog fibrinogeen als fibrine wordt afgezet. Voor die situaties is het flebografisch onderzoek beter geschikt.

Conclusie

Uit de literatuur gegevens is het ons inziens duidelijk, dat het flebografisch onderzoek en de ^{125}J -fibrinogeen test de meest betrouwbare detectie methoden zijn voor het stellen van de diagnose diepe veneuze trombose.

In die gevallen, waarbij men op klinische gronden een diepe veneuze trombose vermoedt en dit op objectieve wijze bevestigd wil zien, geniet het flebografisch onderzoek de voorkeur. Bij een reeds bestaande trombose is de ^{125}J -fibrinogeen test immers minder betrouwbaar dan flebografie. Bij een prospectief opgezet onderzoek echter is de ^{125}J -fibrinogeen test de meest aangewezen methode. Daarmee kan het ontstaan en het beloop van een trombotisch proces beter worden vastgesteld en vervolgd. Hoewel de betrouwbaarheid van flebografisch onderzoek onder dergelijke omstandigheden niet onderdoet voor die van de ^{125}J -fibrinogeen test, zijn de praktische bezwaren van de flebografie groter, zowel voor de patient als voor de onderzoeker. Kan men echter niet beschikken over de ^{125}J -fibrinogeen test, dan is het flebografisch onderzoek een uitstekend alternatief.

HOOFDSTUK III

ETIOLOGIE, VOORKOMEN, PREVENTIE EN BEHANDELING VAN DIEPE VENEUZE TROMBOSE

(OVERZICHT VAN DE LITERATUUR)

In dit hoofdstuk zal een overzicht worden gegeven van de literatuurgegevens betreffende de etiologie, het vóórkomen, de preventie en de behandeling van de diepe veneuze trombose. Daarbij zullen wij ons beperken tot de trombose, zoals die optreedt bij de pas geopereerde patient en de nadruk leggen op die gegevens uit de literatuur, die handelen over het gebruik van orale anticoagulantia en lage doses subcutane heparine als trombose profylaxe.

Etiologie

Hoewel er in de loop van de jaren veel en uitgebreid geschreven is over de pathogenese van de veneuze trombose, willen wij ons hier beperken tot enkele algemene opmerkingen. Ondanks alle aanvullingen en uitbreidingen, die eraan gegeven zijn, blijven de drie oorzaken zoals die indertijd door Virchow zijn geformuleerd, nog steeds van kracht, zijnde:

- a. veranderingen in de bloedstroom
- b. veranderingen in de vaatwand
- c. veranderingen in de samenstelling van het bloed.

Vooraf bij de chirurgische patient is daarbij de nadruk gelegd op de veranderingen in de bloedstroom, met name de stasis van het veneuze bloed, die ontstaat in de onderste extremiteiten als gevolg van im-

mobilisatie, narcose, spierrelaxantia en positieve drukbeademing. Maar het optreden van veneuze stasis alleen is niet voldoende om een trombose te doen ontstaan, zoals ook blijkt uit het feit, dat een diepe veneuze trombose bij patiënten met een totale verlamming van de onderste extremiteiten een betrekkelijk zeldzaam verschijnsel is (Warlow e.a. 1973).

Het is de combinatie van veneuze stasis en veranderingen in de vaatwand, met als gevolg de aanwezigheid in het bloed van geactiveerde stollingsfactoren, die de weg opent voor het ontstaan van een veneuze trombose.

Wessler en Yin (1968) hebben gewezen op het grote belang van de combinatie veneuze stasis en geactiveerde stollingsfactoren. Zij hebben verder benadrukt, dat het de "hypercoagulabele" patient is, die bij een operatie het gevaar loopt een diepe veneuze trombose te ontwikkelen.

Burkitt (1972) heeft in een recente publicatie gesteld, dat het op epidemiologische gronden zeer waarschijnlijk moet worden gedacht, dat het vóórkomen van een diepe veneuze trombose samenhangt met een verhoging van de druk in het colon en van de druk in de gehele buik, zoals die vooral bij patiënten uit de landen met een Westerse beschaving wordt gezien en die wordt veroorzaakt door de afwezigheid van niet-verteerbare stoffen in de voeding, waardoor de "transit-time" van de darminhoud aanmerkelijk wordt verlengd en de voor de defaecatie benodigde druk toeneemt.

Hij geeft daarbij steun aan de theorie van Cleave (1972), dat de sterke stijging van de frequentie van diepe veneuze trombose in de laatste twintig jaar verband zou houden met het afschaffen van de ouderwetse ziekenhuis gewoonte om de dikke darm en het rectum te ledigen door middel van laxantia en clysmata.

Naast de oorzaken voor een veneuze trombose, zoals die zijn weergegeven in de trias van Virchow, zijn er een aantal andere factoren bekend die ook predisponeren tot het ontstaan van een diepe veneuze trombose. Dat zijn de aanwezigheid van varices, het reeds hebben doorgemaakt van een trombo-embolisch proces, het bestaan van een maligne aandoening, hoge leeftijd (ouder dan 60 jaar) en de duur van de operatieve procedure. Vooral deze laatste twee – de hoge leeftijd en de duur van de operatie – zouden van groot belang zijn.

Dit heeft geleid tot een beschrijving van de "high-risk" patient, met

het doel om deze groep van patienten bij een operatieve ingreep in ieder geval te beschermen met behulp van een of andere vorm van trombo-embolische profylaxe (Kakkar e.a. 1970a).

Frequentie van diepe veneuze trombose

Het vóórkomen van een diepe veneuze trombose bij postoperatieve patienten wordt in de oudere literatuur opgegeven in een percentage van drie tot vier van alle geopereerde patienten (Schmidt 1953, Greep 1961, Berchtold e.a. 1966). Deze getallen dateren nog uit de tijd dat de diagnose diepe veneuze trombose alleen op klinische gronden werd gesteld en zijn gezien onze huidige kennis over dit onderwerp niet meer aanvaardbaar.

Het was uit obductie gegevens uit diezelfde tijdsperiode al duidelijk, dat de werkelijke frequentie veel hoger moest liggen.

Sevitt en Gallagher (1959) vonden een percentage van 83%, wanneer het gehele diepe veneuze systeem gericht werd nagekeken, iets wat bij een obductie in het algemeen niet gebeurt. Om die reden moeten retrospectieve onderzoeken op dit gebied met enige terughoudendheid bekeken worden.

Daarnaast dient men zich te realiseren, dat dergelijke obductie gegevens niet zonder meer een afspiegeling vormen van de toestand durante vitam.

Er is de laatste jaren een veel beter inzicht verkregen in de frequentie van het optreden van postoperatieve diepe veneuze trombose door systematisch toegepast onderzoek met behulp van de in Hoofdstuk II toegelichte onderzoek methoden, met name de flebografie en vooral de ^{125}J -fibrinogeen test waarmee het mogelijk is een trombotisch proces te zien ontstaan en het beloop ervan op de voet te volgen. Op die wijze wordt een juister beeld verkregen van het natuurlijke beloop van deze aandoening. Daarbij is onder meer gebleken, dat een aantal trombi onder invloed van het fibrinolytische systeem spontaan weer kunnen oplossen, hetgeen reeds werd vermoed, maar nog niet eerder kon worden aangetoond (Kakkar e.a. 1969, Becker 1972b, Provan en Thomson 1973).

Hoewel het ongetwijfeld waar is, dat de onderzoek resultaten uit de literatuur niet zonder meer met elkaar te vergelijken zijn en

men zich steeds moet blijven afvragen om welke groep van patiënten het gaat en op welke wijze daarbij de diagnose is gesteld, komen de gepubliceerde getallen uit de meer recente literatuur opvallend veel met elkaar overeen.

Flanc e.a. (1968) vonden bij een groep patiënten boven de 40 jaar, die voornamelijk buik-operaties ondergingen, in 35% van de gevallen een diepe veneuze trombose. De diagnose werd bij dit onderzoek gesteld met behulp van de ^{125}J -fibrinogeen test en flebografie.

Bij 27 patiënten boven de 50 jaar, die een liesbreuk operatie ondergingen werd door Kakkar e.a. (1971) met de ^{125}J -fibrinogeen test een diepe veneuze trombose gevonden bij 26% van de onderzochte patiënten.

Dezelfde groep van onderzoekers (Kakkar e.a. 1972) stelden bij 39 patiënten met een abdominale operatie bij 42% van de patiënten met behulp van de ^{125}J -fibrinogeen test in de postoperatieve fase een diepe veneuze trombose vast.

Gordon-Smith e.a. (1972b) vonden bij 21 van de 50 patiënten boven de 40 jaar na een abdominale ingreep een diepe veneuze trombose met de ^{125}J -fibrinogeen test (42%).

In een onderzoek van de British Medical Research Council (Steering Committee 1972) werd bij 22% van de 150 patiënten postoperatief met de ^{125}J -fibrinogeen test een diepe veneuze trombose vastgesteld. De verrichte operatieve ingrepen betroffen electieve algemeen chirurgische operaties, thorax operaties, verder urologische en gynaecologische ingrepen bij een groep van patiënten boven de 27 jaar.

Bij 12 van de 29 patiënten (41%) boven de 50 jaar, die een abdominale of urologische operatie ondergingen, vond Williams (1971) in de postoperatieve fase een diepe veneuze trombose. Het betrof hier voornamelijk urologische patiënten, die met de ^{125}J -fibrinogeen test werden onderzocht.

Nicolaides e.a. (1972) onderzochten 122 patiënten van 40 jaar en ouder, die een abdominale of een thoracale ingreep ondergingen met behulp van de ^{125}J -fibrinogeen test op het vóórkomen van een diepe veneuze trombose. Zij vonden daarbij een percentage van 24.

Bij 118 patiënten boven de 40 jaar, na voornamelijk abdominale ingrepen, werd door Gallus e.a. (1973) in 16½% van de patiënten met de ^{125}J -fibrinogeen test en flebografisch onderzoek een postopera-

tieve diepe veneuze trombose vastgesteld.

Bij ditzelfde onderzoek werden 23 patiënten, die een operatie voor een collum fractuur ondergingen onderzocht. Bij 11 (48%) van hen werd een trombose gevonden in de postoperatieve fase.

Field e.a. (1972) controleerden een groep van 50 patiënten met een collum fractuur, die operatief werden behandeld. Er werd een diepe veneuze trombose gevonden in 54% van de extremiteiten, waarin ook de fractuur aanwezig was en in 28% van de andere extremiteiten. Ook bij dit onderzoek werd de diagnose diepe veneuze trombose gesteld met de ^{125}J -fibrinogeen test en met flebografie. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten bedroeg 74 jaar.

Gordon-Smith e.a. (1972a) zagen bij 62 patiënten, allen ouder dan 50 jaar, na een retropubische prostatectomie in 30% een diepe veneuze trombose optreden, vastgesteld met de ^{125}J -fibrinogeen test.

Bonnar en Walsh (1972) constateerden een diepe veneuze trombose frequentie van 10,7% na een gynaecologische ingreep. Dit onderzoek betrof 130 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 45 jaar, die een hysterectomie ondergingen. De diagnose werd met behulp van de ^{125}J -fibrinogeen test gesteld.

Bij 55 patiënten boven de 40 jaar vonden Ballard e.a. (1973) na een grote gynaecologische operatie in 29% een trombose met de ^{125}J -fibrinogeen test.

Opmerkelijk – maar in overeenstemming met de eerder besproken theorie van Burkitt – is het feit, dat door Hassan e.a. (1973) bij een groep van 100 Sudanese patiënten een veel lager percentage postoperatieve diepe veneuze trombose werd gevonden, namelijk 12%, dan in vergelijkbare series van Engelse onderzoekers. Ook bij dit onderzoek werd gebruik gemaakt van de ^{125}J -fibrinogeen test.

Eenzelfde laag percentage postoperatieve trombose, eveneens bepaald met de ^{125}J -fibrinogeen test vonden Williams e.a. (1973) in bepaalde gebieden van Australië.

Wanneer wij de bovenstaande literatuur gegevens samenvatten en daarbij rekening houden met de samenstelling van de groep onderzochte patiënten, hun leeftijd alsmede de aard van de operatieve procedures, kan gesteld worden, dat bij patiënten boven de 40 jaar in de postoperatieve fase een diepe veneuze trombose verwacht kan worden na 20 tot 30% van de algemeen chirurgische ingrepen.

Dit percentage stijgt tot rond de 45% bij patienten, die ouder zijn dan 65 jaar en tot 60% bij patienten, die een operatieve fixatie van een collum fractuur hebben ondergaan.

Preventie

In de loop van de jaren zijn een groot aantal maatregelen aanbevolen en bestudeerd, bedoeld om het optreden van een post-operatieve diepe veneuze trombose te voorkómen.

In het algemeen betreft het *òf maatregelen, die de veneuze afvloed van de benen bevorderen* respectievelijk de stasis van veneus bloed tegengaan *òf maatregelen die dienen om het bloed minder gemakkelijk te laten stollen.*

Onder de eerste groep van maatregelen vallen fysiotherapeutische oefeningen en een vroegtijdige mobilisatie na de operatie (Tsapogas e.a. 1970), het hoog leggen van de benen tijdens de operatieve procedure (Lewis e.a. 1972) en per- en post-operatieve elektrische stimulatie of pneumatische compressie van de kuitspieren (Browse en Negus 1970, Hills e.a. 1972, Nicolaidis e.a. 1972a, Dejode e.a. 1973, Powley en Doran 1973). Bij het onderzoek naar de effectiviteit van dit soort maatregelen werd in een aantal van de gevallen weliswaar een daling gevonden in de frequentie van het optreden van een postoperatieve diepe veneuze trombose, maar bij de meeste onderzoeken waren de resultaten niet overtuigend. Bovendien zijn aan een aantal van deze maatregelen grote praktische bezwaren verbonden, waardoor zij ongeschikt zijn voor routine toepassing. Met name omdat de uitvoering ervan te belastend is voor het verplegend en paramedisch personeel.

Als voorbeeld mag hier vermeld worden het schema van de fysiotherapeutische oefeningen en de mobilisatie zoals die door Tsapogas e.a. (1971) worden geadviseerd:

- vóór de operatie krijgt de patient elastische kousen aangemeten
- beginnend in de uitslaapkamer wordt het bed van de patient in 30° Trendelenburg geplaatst
- actieve mobilisatie wordt aangemoedigd; zitten op een stoel of op de rand van het bed is ten strengste verboden
- reeds in de uitslaapkamer wordt begonnen met actieve en passieve dorsale en plantaire flexie van de voeten gedurende vijf

minuten; deze oefeningen van vijf minuten worden elke twee uur gedurende de gehele dag herhaald, totdat de patient volledig gemobiliseerd is.

Alhoewel de schrijvers dit schema "easy to apply" noemen komt het ons voor dat toepassing van dergelijke maatregelen als routine moeilijk te realiseren zal zijn.

Onder de tweede groep van maatregelen, die aangewend worden bij de preventie van postoperatieve trombotische complicaties verstaan wij het toedienen van medicamenten met het doel de stolbaarheid van het bloed te verminderen. De twee belangrijkste daarvan zijn de *coumarine derivaten* en *heparine*.

De literatuur gegevens over deze twee middelen zullen daarom verderop uitvoerig worden besproken, temeer omdat beide belangrijk zijn voor ons eigen onderzoek.

Een maatregel als het per- en post-operatief toedienen van *dextran* om daarmee een diepe veneuze trombose te voorkómen, staat min of meer tussen beide eerder genoemde groepen van maatregelen in. Dat wil zeggen, dat de intraveneuze toediening van dextran (een polysaccharide met een soortelijk gewicht van 40.000 tot 70.000) een gunstig rheologisch effect heeft en daarnaast ook antitrombotisch werkt (Gruber en Bergentz 1966, Rö en Kluge 1973).

Uit het onderzoek van Bonnar en Walsh (1972) bleek, dat de frequentie van de postoperatieve diepe veneuze trombose daalde van 10,7% tot 0,8% als gevolg van de toediening van 500 ml dextran gedurende de operatie en 500 ml dextran in de eerste zes uren na de operatie.

Becker en Schampi (1973) echter vonden géén daling van de trombose frequentie na toediening van dextran volgens een vrijwel identiek schema als het bovenstaande.

De reden voor deze uitlopende resultaten is niet duidelijk. Bij beide onderzoeken werden zowel de ^{125}J -fibrinogeen test als de flebografie gebruikt om de diagnose te stellen.

Vooraf van Scandinavische zijde is het gebruik van dextran als trombose profylaxe uitgebreid onderzocht (Jansen 1968, Bronge e.a.

1971, Becker 1972b, Rö en Kluge 1973). Daarbij is onder meer gebleken, dat trombi die ontstaan tijdens de toediening van dextran, een grotere neiging vertonen op te lossen, zodat het gevaar van progressie van het trombotische proces en het gevaar van het ontstaan van een longembolie sterk verminderd is.

Ook van orthopedische kant werd het gebruik van dextran onderzocht. De verkregen resultaten zijn wisselend. Zo vonden Harris e.a. (1972), Ahlberg e.a. (1968) en Evarts en Feil (1969) een duidelijke daling van het optreden van een diepe veneuze trombose tot ongeveer 10% van de gevallen. Bergquist e.a. (1972), Becker (1972c) en Renney e.a. (1970) daarentegen vonden ondanks de toediening van dextran een frequentie van meer dan 30%.

De verschillende onderzoeken zijn echter moeilijk te vergelijken omdat in sommige de diagnose op klinische gronden werd gesteld en in andere met behulp van de ^{125}J -fibrinogeen test of flebografie. Bovendien werd door enkele onderzoekers hoog-moleculair dextran gebruikt, door anderen laag-moleculair dextran.

De vraag of deze methode van profylaxe bruikbaar is, is dan ook nog steeds niet beantwoord. Een voordeel van het gebruik van dextran is het feit dat het onnodig is controle laboratorium bepalingen te verrichten. Een nadeel het feit, dat bij oudere patienten de circulatie overbelast zou kunnen worden en een decompensatio cordis zou kunnen worden uitgelokt.

Coumarine derivaten

De werking van de coumarine derivaten berust op een remming van de aanmaak van de stollingsfactoren II, VII, IX en X in de lever, ten gevolge van een antagonistische werking ten opzichte van vitamine K.

Na de toediening van deze preparaten, van wie de meesten alleen per os kunnen worden gegeven, duurt het nog enige tijd voordat het niveau van de stollingsfactoren II, VII, IX en X dusdanig gedaald is, dat er van een antistollings-effect mag worden gesproken. In de praktijk betekent dit dat het meestal enige dagen duurt voordat deze middelen effect beginnen te sorteren.

Keeman (1972) zag in zijn onderzoek, dat het gemiddeld vier en een halve dag duurde, voordat het gewenste niveau van ontstolling bereikt werd.

Omdat vitamine K en de coumarine derivaten een antagonistische werking hebben kan vitamine K gebruikt worden als antidotum, wanneer het nodig is het effect van het coumarine derivaat ongedaan te maken.

De in Nederland meest gebruikte preparaten zijn het acenocoumarol (Sintrom), het fencoupromon (Marcoumar) en het warfarine (Tintorane). Dit laatste bestaat ook in parenteraal toepasbare vorm, de overige kunnen slechts per os toegediend worden.

De bruikbaarheid van orale anticoagulantia bij de preventie van postoperatieve trombo-embolische complicaties werd in 1959 door Sevitt en Gallagher voor het eerst overtuigend aangetoond. Hun onderzoek, dat zo langzamerhand als klassiek geldt, betrof een prospectieve studie van 300 operatief behandelde patienten met een collum fractuur. Aan de helft van deze patienten werd als profylaxe orale anticoagulantia toegediend.

De klinische diagnose diepe veneuze trombose werd in de controle groep bij 28,7% van de patienten gesteld en slechts bij 2,7% van de patienten uit de behandelde groep. In de behandelde groep overleed geen enkele patient aan een dodelijke longembolie, terwijl er tien patienten in de niet-behandelde groep aan deze complicatie overleden.

Bij 35 patienten uit de controle groep, die overleden waren, werd obductie verricht. Daarbij werd bij 29 (83%) van hen een diepe veneuze trombose gevonden. Daartegenover staat de met orale anticoagulantia behandelde groep. Bij 21 overleden patienten uit deze groep werd obductie verricht en slechts bij drie van hen (14%) werd een diepe veneuze trombose gevonden.

Ook Dick e.a. (1959) en Greep (1961) publiceerden over de goede resultaten, die met orale anticoagulantia te bereiken zijn.

Beide series betroffen zeer grote aantallen patienten. Het percentage van de postoperatieve trombo-embolische complicaties daalde met het gebruik van orale anticoagulantia van 2,8% tot 0,35% in de serie van Dick e.a. en van 4,0% tot 0,7% in de serie van Greep.

Het aantal dodelijke longembolieën daalde in de serie van Dick e.a. van 0,5% tot 0,06% en in de serie van Greep van 0,4% tot 0,04%.

Bij de interpretatie van deze gegevens moet bedacht worden, dat deze onderzoekingen dateren uit een periode dat de diagnose diepe veneuze trombose slechts op klinische gronden werd gesteld en dat in het onderzoek van Greep twee geheel verschillende tijdsperioden met

elkaar werden vergeleken, terwijl het optreden van een diepe veneuze trombose onverklaarde fluctaties in relatie tot de tijd vertoont (Little en Binns 1972).

Daar staat tegenover, dat de diagnose dodelijke longembolie bij obductie werd geverifieerd en derhalve aan minder twijfel onderhevig is.

Dat ondanks deze min of meer overtuigende gegevens een routine postoperatieve trombose profylaxe met orale anticoagulantia verder voornamelijk tot Nederland beperkt bleef mag enige verbazing wekken.

Daarvoor zijn een aantal redenen aan te voeren, waarvan de belangrijkste waarschijnlijk is de organisatorische problematiek die verbonden is aan het gebruik van dergelijke preparaten. Immers het routine gebruik van coumarine derivaten in de postoperatieve fase vraagt een frequente en nauwgezette laboratorium controle, een voorwaarde waaraan de meeste buitenlandse ziekenhuis-laboratoria niet bleken te kunnen of willen voldoen. Daarnaast speelde de in de literatuur herhaaldelijk aangehaalde, maar minder goed gedocumenteerde kans op bloedingen bij het gebruik van orale anticoagulantia een belangrijke rol bij het uitblijven van een popularisering van het routinematig toepassen van orale anticoagulantia bij de preventie van postoperatieve trombo-embolische complicaties. Een nadeel van deze methode blijft verder het feit, dat ervaring met het gebruik van orale anticoagulantia een grote rol speelt zowel wat betreft het voorkómen van complicaties (Rö en Kluge 1973), als wat betreft het bereiken van een goed antistollingsniveau.

Het belang van een dergelijke ervaring houdt ook in dat de resultaten, die met coumarine derivaten door geïnteresseerde onderzoekers bereikt kunnen worden, meestal veel beter zijn dan de resultaten uit de routine praktijk. Zo zagen wijzelf in een periode van drie en een half jaar op 7564 geopereerde patienten bij een routine toediening van orale anticoagulantia dertien dodelijk longembolieën (0,17%), hetgeen viermaal zo hoog is als het door Greep (1961) gerapporteerde cijfer van 0,04% op 8130 geopereerde patienten.

Na de onderzoeken van Sevitt en Gallagher, Dick e.a. en Greep zijn er weinig werkelijk belangrijke publicaties over het gebruik van coumarine derivaten als profylaxe van postoperatieve trombo-embolische complicaties verschenen.

Belding (1965) wist met behulp van profylactisch toegediende

anticoagulantia het percentage postoperatieve veneuze trombose in een serie van meer dan 1000 patienten te verminderen van 0,97% tot 0,26%. Het betrof hier echter een studie bij een geselecteerde groep patienten.

In 1967 publiceerden Skinner en Salzman hun resultaten met coumarine derivaten bij een groep van "high-risk" patienten. Hoewel hun eindoordeel gunstig was mogen uit dit niet-vergelijkend onderzoek geen verregaande conclusies getrokken worden.

Nieuwenhuys en Greep gaven in 1968 een aanvulling op het oorspronkelijke onderzoek (Greep 1961). Hun conclusies betreffende de waarde van orale anticoagulantia bij de preventie van postoperatieve trombo-embolische complicaties bleven onverminderd gehandhaafd.

In 1972 publiceerde Keeman de resultaten van een vergelijkend onderzoek naar het effect en de complicaties van een preoperatief respectievelijk postoperatief begonnen profylactische antistolling met behulp van coumarine derivaten. Zijn conclusie was, dat een trombose profylaxe met coumarine derivaten vóór de operatie gestart moet worden. Dat voor deze conclusie sterke argumenten aanwezig waren kan echter niet worden gezegd, gezien het geringe aantal trombo-embolische complicaties, dat hij in beide groepen zag.

Buiten Nederland bleef de routine toepassing van orale anticoagulantia dus beperkt en waar deze methode wel werd toegepast betrof het voornamelijk orthopedische klinieken. Van die kant werden nog de volgende resultaten gemeld.

Salzman e.a. (1966) zagen een vermindering van de frequentie van diepe veneuze trombose van 22% naar zeven procent bij gebruik van orale anticoagulantia. Het ging daarbij om de klinisch gestelde diagnose diepe veneuze trombose. In een onderzoek met behulp van de ^{125}J -fibrinogeen test en flebografie zag Pinto (1970) echter geen effect van orale anticoagulantia bij 50 achtereenvolgende heupoperaties.

Bergquist e.a. (1972) voerden een vergelijkende studie uit naar het effect van orale anticoagulantia en dextran bij 150 patienten met een collum fractuur. De diagnose werd in dit onderzoek gesteld met behulp van een flebografische techniek. In beide groepen bedroeg de frequentie van de postoperatieve diepe veneuze trombose iets meer dan 30%.

Indien men probeert de literatuur gegevens betreffende het gebruik van orale anticoagulantia bij de preventie van postoperatieve trombo-embolische complicaties samen te vatten, dan zijn de volgende – voorzichtige – *conclusies* ons inziens verantwoord:

1. De dodelijk verlopende longembolie in de postoperatieve fase kan in een groot aantal van de gevallen voorkómen worden door op routine basis gebruik te maken van coumarine derivaten.
2. Over de preventie van de postoperatieve diepe veneuze trombose kan op grond van de oudere literatuur gegevens, ook gezien in het licht van de betere detectie-methoden van het ogenblik, geen verantwoorde uitspraak worden gedaan.
3. Het gebruik van orale anticoagulantia is zeer bewerkelijk en heeft risico's, waarvan de ernst en de frequentie van vóórkomen in het algemeen onderschat worden.
4. Het blijft onduidelijk waarom deze methode slechts in Nederland en niet daarbuiten op grote schaal wordt toegepast. Over de oorzaak daarvan bestaan wel aanwijzingen, maar een duidelijke uitspraak over het waarom is, zover wij weten, nergens in de literatuur te vinden.

Heparine

Heparine is een mucopolysaccharide, dat in kleine hoeveelheden in normale menselijke weefsels voorkomt, met name in de long en in de lever (de longen van een volwassene bevatten ongeveer 200-400 mg heparine). De fysiologische functie van heparine is nog niet volledig opgehelderd, maar er wordt voornamelijk gedacht aan de werking van een natuurlijk circulerend anticoagulans en een functie bij de serumklaring van vetten (Goodman en Gilman 1970). De werking van heparine lijkt gerelateerd te zijn aan de moleculaire vorm en aan de concentratie van zwavelzuur in het heparine.

Heparine kan onmiddellijk onwerkzaam worden gemaakt met behulp van protamine-sulfaat of protamine-chloride, beide een sterke base, die zich bindt aan de zuurgroepen van het heparine.

Orale toediening van heparine is niet mogelijk, omdat het onvoldoen-

de uit de tractus digestivus wordt geresorbeerd. Na intraveneuze toediening wordt vrijwel onmiddellijk een hoge activiteit bereikt, die ongeveer vier tot zes uur aanhoudt. In het begin van deze periode wordt een bijna volledige onstolbaarheid veroorzaakt. De farmacologische werking in hoge doseringen (boven de 200 mg per dag) berust op een remming van trombine, tromboplastine, factor IX en factor XI, waarbij de eerste het meest en de laatste het minst geremd wordt (Griffith en Boggs 1964).

De snelheid van het verdwijnen van heparine uit de circulatie is afhankelijk van de hoogte van de dosering. Het wordt afgebroken met behulp van een leverenzym, het heparinase, waarbij het reticulo-endotheliale systeem waarschijnlijk een belangrijke rol speelt. Volgens wordt het grotendeels door de nieren uitgescheiden. Het juiste mechanisme van deze renale excretie is nog niet bekend.

Intramusculair toegediend worden minder hoge bloedspiegels bereikt. Het effect van een bepaalde dosis is ook moeilijker te voorspellen door de wisselende bloedspiegels, die gevonden worden (Bauer e.a. 1950).

Wanneer heparine in een continue infusie (bij voorkeur met behulp van een pompje) gegeven wordt, is het wel mogelijk een constante bloedspiegel te bereiken.

Incidenteel vindt deze methode zeker toepassing, maar als routine wordt er — zover wij weten — geen gebruik van gemaakt.

Lenggenhager (1963) is een van de weinigen geweest, die als routine in de postoperatieve fase van heparine gebruik maakte, om trombo-embolische complicaties te voorkomen. Daarbij gebruikte hij de volgende dosering. Eén uur na het beëindigen van de operatie werd langs intraveneuze weg 5000 I.E. heparine toegediend. Dit werd 5 uur en 12 uur na de operatie herhaald, zodat de patient gedurende de eerste 12 uur na de operatie 15000 I.E. heparine kreeg toegediend.

Op de eerste postoperatieve dag was de dosering tweemaal daags 5000 I.E. intraveneus. Dit werd herhaald tot de patient was gemobiliseerd. De resultaten van deze methode waren goed. Het sterftecijfer ten gevolge van een dodelijke longembolie daalde van 0,5% tot 0,07%. Ondanks deze goede resultaten heeft deze methode geen grote navolging gevonden, waarschijnlijk als gevolg van een niet onaanzienlijk aantal complicaties door bloedingen.

Recent is gebleken, dat na *subcutane toediening* van lage doses heparine (5000 - 10.000 I.E.) gedurende 10 tot 12 uur na een dergelijke injectie constante, lage bloedspiegels van ongeveer 0,1 I.E. per milliliter plasma worden bereikt (Bonnar e.a. 1972). Deze geringe hoeveelheden blijken in staat te zijn de activiteit van anti-factor X^a sterk te doen toenemen (Yin en Wessler 1969). Deze anti-factor X^a is een krachtige remmer van de geactiveerde factor X, die een belangrijke rol speelt in het stollingsmechanisme.

Men heeft kunnen aantonen, dat kleine hoeveelheden anti-factor X^a, (in de grootte orde van 1 μ g) in staat zijn 32 E geactiveerde factor X te remmen en zo te voorkómen, dat het equivalent van 16.000 N.I.H. eenheden trombine wordt vrijgemaakt (Yin e.a. 1971).

Het is waarschijnlijk, dat dergelijke kleine hoeveelheden heparine om die reden in staat zijn in het trapsgewijze biologische gebeuren van het stollingsproces een adequate trombose profylaxe uit te oefenen (O'Brien 1973). Dit blijkt ook uit de klinische resultaten, die verderop zullen worden besproken. Het spreekt vanzelf, dat een belangrijke voorwaarde voor de werking van deze kleine hoeveelheden heparine is, dat met de toediening ervan begonnen wordt vóórdát de eerste stap in het stollingsproces in gang wordt gezet. In de praktijk van de trombose profylaxe bij chirurgische patienten betekent dit, dat met de toediening van lage doses subcutane heparine preoperatief begonnen moet worden.

Het effect van de conventionele wijze van heparine toediening langs intraveneuze weg wordt in het algemeen gecontroleerd met behulp van *laboratorium bepalingen* zoals de stollingstijd, de recalcificatie-tijd en de trombine (stollings) tijd. De stollingstijd is een globale stollingstest, die een indruk geeft over de intrinsieke stolbaarheid van het bloed. Wegens de vele storende invloeden op de uitslag en de lange duur van de bepaling wordt de test bij de controle van heparine toediening niet veel meer toegepast. Daarvoor wordt wel gebruikt de recalcificatie-tijd, waarvan de uitvoering veel minder tijd kost en die in principe dezelfde inlichtingen geeft als de stollingstijd, behalve over de activatie van factor XII en XI.

De partiële tromboplastinetijd en de kaoline-cephaline stollingstijd zijn in principe niets anders dan modificaties van de recalcificatie tijd.

De trombine (stollings) tijd geeft de snelheid van fibrine vorming in

plasma weer onder invloed van bepaalde hoeveelheden trombine. De snelheid van deze interactie wordt onder meer door heparine beïnvloed.

Williams (1971) vond bij het toedienen van lage doses subcutane heparine geen verandering optreden in de stollingstijd.

Kakkar e.a. (1971) zagen geen verandering optreden in de trombinestollingstijd 4 tot 6 uur na de subcutane injectie van 5.000 I.E. heparine.

Nicolaides e.a. (1972) konden geen duidelijke invloed vaststellen van de subcutane injectie van 5.000 I.E. heparine op de trombinestollingstijd en de kaoline-cephaline stollingstijd gedurende een periode van 12 uur na de subcutane injectie bij tien postoperatieve patiënten en zes vrijwilligers.

Kakkar e.a. (1972) waren echter wel in staat met een zeer gevoelige heparine bepaling nog zeer kleine hoeveelheden (0.05 I.E./ml) circulerend heparine aan te tonen tot twaalf uur na de subcutane injectie van 5.000 I.E. heparine.

Tijdens de toediening van deze lage doses heparine bleef de trombine-tijd steeds onveranderd, terwijl de APTT ("activated partial thromboplastin time") soms een lichte verlenging liet zien twee uur na een subcutane injectie van 5.000 I.E. heparine.

Ook Gallus e.a. (1973) bepaalden de APTT bij postoperatieve patiënten die lage doses heparine kregen toegediend. Zij vonden daarbij een matige, maar wel significante verlenging van de APTT gedurende een periode van vijf uur na een subcutane injectie van 5.000 I.E. heparine in vergelijking met de waarden, die waren verkregen vóórdát met de heparine-therapie begonnen was.

Volgens Eika e.a. (1972) zou evenwel ook de trombine-tijd, mits op de door hen aangegeven wijze uitgevoerd, een eenvoudige en betrouwbare test zijn voor het aantonen van lage heparine spiegels in het bloed.

Voor de praktijk stelt men zich in het algemeen op het standpunt, dat het bij een routine dosering met lage doses subcutane heparine onnodig is controle bepalingen in de zin van de hierboven genoemde, te verrichten (Kakkar e.a. 1972, Nicolaides e.a. 1972, Gordon-Smith e.a. 1972b).

Volgens de Takats (1955) zou *overgevoeligheid* voor heparine bij niet minder dan acht procent van de patiënten worden gezien,

ongeacht het feit of zij wel of niet eerder heparine hebben gehad. De symptomen zijn roodheid van het gezicht, bronchospasme, misselijkheid, braken en diarree. Dit hoge percentage stemt echter niet overeen met de recente ervaring met heparine toediening langs subcutane weg. Bij vele honderden patienten, die op deze wijze werden behandeld, werden geen overgevoelighedsreacties waargenomen.

Wanneer het heparine subcutaan wordt toegediend, kan het beste gebruik gemaakt worden van een geconcentreerde oplossing, die 25.000 I.E. heparine per milliliter bevat, zodat volstaan kan worden met het injiceren van een volume van slechts 0,2 milliliter per keer. Bij de subcutane toediening zou het calciumzout van heparine de voorkeur verdienen boven het natriumzout, omdat daarbij het calcium uit de onderhuidse weefsels niet gemobiliseerd zou worden, waardoor de permeabiliteit van de capillairen niet wordt aangetast en zo de kans op bloedingen op de plaats van de injectie klein zou zijn (Detrie e.a. 1962).

Nicolaidis e.a. (1972) en Gallus e.a. (1973) zagen bij het gebruik van het natriumzout van heparine echter ook geen problemen met locale bloedingen op de plaats van de subcutane injectie.

In een vergelijkend onderzoek naar locale bloedingen op de plaats van de subcutane injectie, zag Smit Sibinga (1973) duidelijk minder problemen bij het gebruik van calcium heparine, dan na injectie van natrium heparine.

Aan Sharnoff komt de eer toe als eerste de grote mogelijkheden te hebben ingezien van het gebruik van lage doses subcutaan toegediende heparine bij de profylaxe van postoperatieve trombo-embolische complicaties (Sharnoff e.a. 1962). Een groep van 750 patienten met een verhoogd risico op het ontstaan van een postoperatieve trombose (hoge leeftijd, obesitas, hypertensie, hartafwijkingen, eerder doorgemaakt trombo-embolisch proces) werd behandeld met lage doses subcutane heparine. De dosering bedroeg in het algemeen 10.000 I.E. toegediend acht tot tien uur vóór de ingreep, 2.500 I.E. aan het einde van de operatie en vervolgens 2.500 I.E. heparine subcutaan om de zes uur, totdat de patient volledig was gemobiliseerd.

De mortaliteit tengevolge van trombo-embolische processen in deze groep bedroeg slechts één vierde van de mortaliteit in een controle groep van 18.000 algemeen chirurgische patienten uit hetzelfde ziekenhuis.

Van deze laatste groep overleed één op de 80 patienten na de operatie als gevolg van een trombo-embolische complicatie (Sharnoff en Deblasio 1970).

Omdat het hier geselecteerde groepen patienten betrof, is er van een werkelijk vergelijkende studie natuurlijk geen sprake en de gegevens moeten ook in dat licht worden geïnterpreteerd.

Sindsdien echter zijn de goede resultaten van trombose profylaxe met behulp van lage doses subcutane heparine in een aantal goed gecontroleerde en statistisch verantwoorde studies bevestigd. Bij deze studies werd bij het stellen van de diagnose diepe veneuze trombose gebruik gemaakt van flebografie en van de ^{125}J -fibrinogeen test.

Kakkar e.a. (1971) zagen bij 53 achtereenvolgende patienten, die een liesbreuk operatie ondergingen, een trombose in 26% van de patienten die geen speciale profylaxe kregen. De frequentie van de diepe veneuze trombose verminderde tot slechts vier procent in de groep patienten, die behandeld werd met lage doses subcutane heparine.

Dezelfde onderzoekers (Kakkar e.a. (1972) konden in een dubbelblind onderzoek het optreden van diepe veneuze trombose bij een groep van 80 patienten, die voornamelijk buikoperaties ondergingen, verminderen van 42% in de controle groep naar acht procent in de met lage doses subcutane heparine behandelde groep.

In eenzelfde soort onderzoek vonden Gordon-Smith e.a. (1972b) een diepe veneuze trombose in 8,3% van de patienten in de behandelde groep en in 42% van de patienten in de niet behandelde groep.

Bij 244 geopereerde patienten, die door Nicolaidis e.a. (1972) werden onderzocht met behulp van de ^{125}J -fibrinogeen test, ontstond in de controle groep in 24% van de gevallen een trombose, terwijl die frequentie in de met lage doses subcutane heparine behandelde groep slechts 0,8% bedroeg.

Eenzelfde resultaat werd verkregen door Gallus e.a. (1973), die bij 108 met subcutane heparine behandelde patienten slechts in 1,9% van de gevallen een trombose zagen ontstaan in de postoperatieve fase. Dit in tegenstelling tot een frequentie van 16,1% in de controle groep van 118 patienten, die geen profylaxe kregen.

Ballard e.a. (1973) zagen bij 110 patienten, die een grote gynaecologische operatie ondergingen en waarvan de helft wel en de helft niet met lage doses heparine werd behandeld, een scherpe daling

in het optreden van een postoperatieve trombose. Deze complicatie werd in de niet behandelde groep in 29% van de patienten en in de wel behandelde groep slechts in 3,6% van de patienten gezien.

Behalve in het onderzoek van Gallus e.a. (1973), die driemaal daags 5.000 I.E. heparine toedienden, werd bij alle hiervoor genoemde studies gebruik gemaakt van een doseringsschema van tweemaal daags 5.000 I.E. heparine, waarbij de eerste dosis twee uur vóór het begin van de operatie werd toegediend.

De effectiviteit van lage doses heparine bleek duidelijk minder te zijn wanneer het ging om het voorkómen van een diepe veneuze trombose bij patienten met een collum fractuur (Gallus e.a. 1973) en bij patienten met een recent hartinfarct (Handley 1972). De oorzaak hiervan moet waarschijnlijk gezocht worden in het feit, dat bij deze patienten pas met de heparine toediening kan worden begonnen, nadat het initierend moment voor het ontstaan van een diepe veneuze trombose reeds heeft plaatsgevonden (de fractuur respectievelijk het infarct). Dit in tegenstelling tot de groep electief geopereerde patienten, bij wie het "trauma", in casu de operatie, pas plaats vindt als er reeds een heparine spiegel in het bloed aanwezig is.

Er zijn in de literatuur vrijwel geen *complicaties* van het gebruik van lage doses heparine beschreven. In de eerder besproken onderzoeken van Kakkar e.a., Gordon-Smith e.a., Nicolaidis e.a., Gallus e.a. en Ballard e.a. werden in totaal 633 patienten gedurende zes tot acht dagen met heparine langs subcutane weg behandeld. Daarbij werden slechts vijf bloedingen gezien, overigens zonder ernstige gevolgen.

Eenmaal bloedde een patient uit het wondvlak na een rectumexstirpatie. Daarbij kwam echter dat deze patient gedurende zes maanden voor de operatie behandeld was met orale anticoagulantia wegens een doorgemaakt hartinfarct. Een patiente bloedde tijdens een gastrectomie fors uit een oppervlakkige miltscheur. Zij kreeg tot kort voor de operatie phenylbutazon toegediend.

Een andere patient bloedde volgens de operateur tijdens een pneumonectomie meer dan verwacht kon worden zonder andere verklaring dan het toegediende heparine. Bij de twee overige patienten bestond er volgens de auteurs geen verband tussen de bloeding en de heparine toediening.

Een lokaal hematoom op de plaats van de subcutane injectie werd op

dit totaal van 633 patienten bij elf van hen gezien. Bij negen was daarbij sprake van een foutieve injectie-techniek, die in de meeste gevallen in de bovenarm was toegediend, in plaats van in een plooi van de buikhuid.

Samenvattend kan men zeggen, dat het volgens de literatuur mogelijk blijkt te zijn met behulp van lage doses subcutaan toegediende heparine het optreden van een diepe veneuze trombose in de postoperatieve fase bij de meeste chirurgische patienten te voorkómen.

De theoretische achtergronden van de werking van deze lage doses heparine moet gezocht worden in de sterke vermeerdering van de activiteit van anti-factor X^a. De kans op bloedingen bij deze methode is vrijwel afwezig en het is in de praktijk onnodig om controle laboratorium bepalingen te verrichten.

Behandeling

In het algemeen is men het erover eens, dat wanneer de diagnose diepe veneuze trombose is gesteld, behandeling met intraveneus toegediende heparine noodzakelijk is om uitbreiding van het proces tegen te gaan.

De werking van het parenteraal toegediende heparine kan worden overgenomen met oraal toe te dienen coumarine derivaten, die gedurende enige maanden gegeven moeten worden om te voorkomen, dat er een recidief ontstaat (Coon en Willis 1973).

Zolang de trombose beperkt blijft tot het onderbeen is het niet noodzakelijk heparine of orale anticoagulantia toe te dienen, mits men het beloop van de aandoening met behulp van de ¹²⁵J-fibrinogeen test of met flebografisch onderzoek kan vervolgen.

Bij uitbreiding naar proximaal echter is een dergelijke therapie wel aangewezen. In de praktijk betekent dit, dat wanneer de bovengenoemde methoden niet ter beschikking staan, alle patienten die klinisch een trombose ontwikkelen met intraveneuze heparine en later met orale anticoagulantia behandeld moeten worden.

Treedt er desondanks een uitbreiding op naar de bekkenvenen of zijn er aanwijzingen voor het ontstaan van embolieën, dan is misschien een meer agressieve therapie aangewezen. In dat geval zouden chirurgische trombectomie, fibrinolytische therapie met bijvoorbeeld strep-

tokinase en operatieve ingrepen aan de vena cava inferior om het uitzaaien van embolieën tegen te gaan in aanmerking kunnen komen. De bespreking van de waarde en de indicatie van deze verschillende therapeutische mogelijkheden valt buiten het bestek van dit proefschrift. Er wordt derhalve verwezen naar de meest recente literatuur gegevens over deze onderwerpen (Bieger en Loeliger 1972, Davies e.a. 1972, Fullen e.a. 1973, Karmody e.a. 1971, Mavor e.a. 1973, Olow e.a. 1970, Pollak e.a. 1973, Senn en Althaus 1973, Schriber e.a. 1973).

HOOFDSTUK IV

EIGEN ONDERZOEK

Doel

Zoals reeds werd vermeld in de Inleiding was het doel van het onderzoek de effectiviteit na te gaan van twee methoden van trombose profylaxe — aan de ene kant de postoperatief begonnen anti-stolling met behulp van coumarine derivaten en aan de andere kant de preoperatief begonnen subcutane toediening van lage doses heparine — in een vergelijkend onderzoek, waarvan de resultaten statistisch bewerkt zouden kunnen worden.

Daartoe werden in een prospectief opgezet onderzoek twee groepen van postoperatieve patienten vergeleken wat betreft de frequentie van het optreden van diepe veneuze trombose, welke diagnose werd gesteld met behulp van de ^{125}J -fibrinogeen test, waarmee alle patienten systematisch werden onderzocht.

De indeling van het patientenmateriaal in de twee groepen was volledig willekeurig. De ene groep ontving een trombose profylaxe met coumarine derivaten en de andere groep met lage doses subcutaan toegediende heparine. Alle patienten gaven mondeling toestemming tot opneming in het onderzoek.

Uitvoering

Het betrof hier patienten van de Afdeling Algemene Heelkunde van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.

Zij werden, indien zij voldeden aan de hieronder te bespreken voorwaarden, in de studie opgenomen, nadat bij hen — door een niet bij

het onderzoek betrokken chirurg — de indicatie was gesteld voor het ondergaan van een operatie. Slechts nadat zij in het onderzoek waren opgenomen, werden de patiënten ingedeeld in één van de twee behandelingsgroepen.

Patiënten met een even registratie nummer werden ingedeeld in Groep A en patiënten met een oneven registratie nummer in Groep B.

Op deze wijze werden alle patiënten van de Afdeling Algemene Heelkunde, die in een aaneensluitende periode van ruim zes maanden werden geopereerd en die voldeden aan de voorwaarden van het onderzoek, in deze studie opgenomen.

Door toepassing van de bovenvermelde maatregelen kon een statistisch verantwoorde verdeling van het patiënten materiaal in de twee te vergelijken groepen worden bereikt.

Voorwaarden voor opneming of uitsluiting

De voorwaarden voor *opneming* in de studie waren de volgende:

- een leeftijd van 40 jaar of ouder
- het ondergaan van een electieve operatie
- een algemene narcose met een duur van minstens een half uur
- een verblijf in het ziekenhuis van minimaal acht dagen

Redenen voor *uitsluiting* van het onderzoek waren de volgende:

a. *immobilisatie voorafgaande aan de operatie*

Bij patiënten die reeds enige tijd zijn geïmmobiliseerd kan een klinisch niet duidelijke trombose aanwezig zijn, die bij een postoperatieve controle met de ^{125}J -fibrinogeen test geconstateerd zou kunnen worden, terwijl er in dat geval toch niet gesproken zou mogen worden van het falen van de toegepaste profylactische maatregelen.

b. *voorafgaande behandeling met anticoagulantia*

Dit punt betreft voornamelijk patiënten, die reeds anticoagulantia ontvingen na het doormaken van een hartinfarct of in verband met een obliterend arterieel vaatlijden. Bij deze patiën-

ten wordt het niveau van de antistolling vóór een operatie meestal wel verminderd, maar niet helemaal tot normaal teruggebracht.

Daarmee vervalt de mogelijkheid tot een statistisch verantwoorde verdeling over de twee groepen. Om die reden werden zij van het onderzoek uitgesloten.

- c. *een recent (korter dan drie maanden geleden) opgetreden trombo-embolisch proces in de anamnese*

Bij deze patienten zou het mogelijk kunnen zijn, dat het trombotische proces nog niet helemaal tot rust gekomen is en na de operatie een positieve uitslag van de ^{125}J -fibrinogeen test zou kunnen veroorzaken, die – zoals ook onder punt a werd vermeld – niet geduid zou mogen worden als een falen van de toegepaste therapie.

- d. *contra-indicaties voor het gebruik van coumarine derivaten of van heparine*

Bij contra-indicaties voor het gebruik van een van de twee toegepaste medicamenten zou een statistisch verantwoorde willekeurige verdeling niet mogelijk zijn.

- e. *operaties aan de onderste extremiteiten, aan de schildklier of aan de linker mamma*

Zoals in Hoofdstuk II werd uiteengezet, vermindert de betrouwbaarheid van de ^{125}J -fibrinogeen test bij operaties aan de onderste extremiteiten, waardoor vals-positieve en vals-negatieve uitslagen zouden kunnen ontstaan. Bij operaties aan de linker mamma is het technisch niet mogelijk de test te gebruiken.

- f. *operaties waarbij durante operationem heparine zou moeten worden toegediend*

Het spreekt vanzelf, dat toediening van heparine tijdens de operatie (vasculaire reconstructies, coloninterposities) de zuiverheid van het onderzoek zou schaden. Patienten, die een derge-

lijke operatie moesten ondergaan, werden dan ook niet in de studie opgenomen.

De indeling in twee groepen

Groep A

Patienten, die in deze groep waren ingedeeld, kregen als trombose profylaxe een routine behandeling met *acenocoumarol* (Sintrom, Geigy), zoals op onze afdeling gebruikelijk was. Dat wil zeggen, dat met de toediening van de acenocoumarol begonnen werd na de operatie en wel op het moment, dat de klinische toestand van de patient dit toeliet. Bijna altijd was dit op de dag van de operatie zelf of de dag erna. Ten overvloede zij vermeld, dat acenocoumarol alleen per os wordt toegediend. De individuele dosering per patient werd dagelijks door de zaalarts afgesproken op geleide van de uitslag van de Thrombositest en genoteerd op de temperatuurlijst. De zaalartsen waren niet ingelicht over het feit, dat de patient in het onderzoek was opgenomen.

Bij een profylactisch gebruik van acenocoumarol wordt in onze kliniek gestreefd naar een verlenging van de Thrombositest tot 110 - 160 seconden, dat wil zeggen een vermindering van de stollingsactiviteit tot waarden tussen de vijf procent en tien procent.

Groep B

De patienten in deze groep kregen als trombose profylaxe om de 12 uur via een subcutane injectie 5.000 I.E. *calcium heparine* (Calciparine, Choay) toegediend gedurende acht dagen. De eerste dosis heparine werd gegeven twee uur vóór het begin van de operatie. Het toedieningsschema werd, nadat de patient in deze groep was ingedeeld, voor de gehele postoperatieve periode met de hoofdverpleegkundige van de afdeling afgesproken. Via een notitie op de temperatuurlijst van de patient werd aan de zaalarts verzocht deze patienten niet te betrekken in de routine acenocoumarol behandeling. De dosering van het heparine was voor elke patient dezelfde en werd dus niet gedaan aan de hand van enigerlei controle bepaling.

Het heparine werd toegediend via een injectie in het onderhuidse weefsel van de buikhuid (Griffith en Boggs 1964). Bij de injectie

werd er zorg voor gedragen zo atraumatisch mogelijk te werken door gebruik te maken van een zeer dun injectienaaldje (het zogenaamde Mantoux naaldje) en de geconcentreerde vorm van het calcium heparine te gebruiken, waardoor per keer slechts een volume van 0,2 milliliter werd ingespoten. Wanneer men van een geconcentreerde heparine oplossing gebruik maakt, is de kans groot, dat teveel of te weinig heparine wordt toegediend. Daarom werd gebruik gemaakt van een injectiespuit, waarvan het volume in tienden van milliliters stond aangegeven. Maakte de klinische toestand van de patient het wenselijk ook na het staken van de heparine toediening op de achtste postoperatieve dag de trombose profylaxe te continueren, dan gebeurde dit gewoonlijk met acenocoumarol of fencoupromon.

Voor de duidelijkheid is de behandeling in beide groepen in Tabel III nog eens schematisch weergegeven.

Tabel III
Gebruikte trombose profylaxe

Groep A	<u>acenocoumarol per os</u> routine postoperatieve doserings op geleide van de Thrombotest
Groep B	<u>lage doses heparine subcutaan</u> 2 x per dag 5.000 I.E. calcium heparine s.c. 1 ^e dosis 2 uur vóór de opera- tie

Alle verdere postoperatieve voorschriften, zoals infusiebeleid, dieetvoorschriften, fysiotherapeutische maatregelen en mobilisatie schema werden voor alle patienten door de zaalarts afgesproken. Van een relatie met de soort profylaxe, die de betreffende patient kreeg, was geen sprake.

De diagnose diepe veneuze trombose

Ter controle op de effectiviteit van de toegepaste behandeling werd elke patient gedurende de eerste acht postoperatieve dagen onderzocht op het ontstaan van een diepe veneuze trombose met behulp van de ¹²⁵J-fibrinogeen test. De uitvoering daarvan is in Hoofdstuk II uitvoerig beschreven.

In het kort herhaald betekent dit, dat elke patient kort na de operatie langs intraveneuze weg 100 μ Ci radioactief gemerkt fibrinogeen werd toegediend en dat de onderste extremiteiten van de patient op de postoperatieve dag nul, een, drie, vijf en zeven met de Pitman Isotope Localisation Monitor op het ontstaan van een trombose werden onderzocht. Waren er aanwijzingen voor een trombose, dan werden de metingen dagelijks verricht en wel minstens tot en met de tiende postoperatieve dag.

De diagnostische criteria, welke ook reeds eerder ter sprake kwamen, waren een stijging in de gemeten radioactiviteit van tenminste 20%, waarbij deze stijging minimaal 24 uur moest blijven bestaan om de diagnose te kunnen stellen.

Bij elke patient werd dagelijks gezocht naar aanwijzingen voor het bestaan van een klinische diepe veneuze trombose. In de eerste plaats werd gevraagd naar pijn in de kuit. In de tweede plaats werd gezocht naar oedeem aan de enkel en een toeneming van de omvang van het been. Verder werd gelet op het optreden van pijn bij dorsale flexie van de voet (Homans) of bij druk op de kuitmusculatuur (Loewenberg).

Alhoewel deze bevindingen later werden gecorreleerd aan de uitkomsten van het isotopen onderzoek, werd de diagnose diepe veneuze trombose alleen gesteld bij een positieve uitslag van de ^{125}J -fibrinogeen test.

Aleen de uitslagen van de ^{125}J -fibrinogeen test hebben dus meegeteld bij de uiteindelijke beoordeling van de resultaten.

Indien met de ^{125}J -fibrinogeen test een diepe veneuze trombose bij een patient werd vastgesteld, werd dit aan de behandelende arts meegedeeld opdat een adequate behandeling van het trombotische proces — meestal bestaande uit een continue intraveneuze toediening van heparine gecombineerd met het toedienen van orale anticoagulantia — kon worden ingesteld. De verdere uitslagen van de ^{125}J -fibrinogeen test werden dan gebruikt als controle op het gevolgde beleid.

Controle laboratorium onderzoek

Omdat de dosering van acenocoumarol in Groep A volledig gebeurde op geleide van de uitslagen van de Thrombotest werd bij deze patienten in de postoperatieve fase zeer regelmatig een Throm-

botest verricht. Het aantal verrichte testen, de uitslag ervan en de toegepaste dosering acenocoumarol werden bij elke patient in deze groep genoteerd.

De patienten in Groep B ontvingen een uniforme dosering heparine langs subcutane weg. Bij deze patienten was het dus niet noodzakelijk om controle laboratorium onderzoek te doen. Wel werd, om enig inzicht te verkrijgen over de invloed van de gebruikte dosering heparine, bij 21 patienten uit Groep B tweemaal per dag gedurende de postoperatieve fase een trombine-tijd en een recalcificatie-tijd bepaald, en wel 3½ uur (11³⁰ uur) en 7½ uur (15³⁰ uur) na de subcutane injectie van 5.000 I.E. calcium heparine.

Als controle voor deze bepalingen dienden tien patienten uit Groep A, die behandeld werden met acenocoumarol en dus geen heparine kregen. Bij hen werden dezelfde onderzoeken verricht om 11³⁰ uur.

Alle bepalingen werden verricht in het speciale stollingslaboratorium van het ziekenhuis.

De Thrombotest (Owren 1959) werd uitgevoerd volgens de voorschriften van de fabrikant van het Thrombotest reagens (Ayegaard, Oslo).

Bij de bepaling van zowel de recalcificatie-tijd als de trombine-tijd werden de voorschriften opgevolgd zoals die zijn gegeven door Veltkamp e.a. (1969).

Verder onderzoek

Voornamelijk als controle op de vergelijkbaarheid van deze twee groepen werden verder van alle patienten genoteerd:

- de leeftijd
- het geslacht
- de lengte
- het gewicht
- de soort van de operatie
- de duur van de operatie
- het peroperatieve bloedverlies
- de aanwezigheid van maligne processen
- het voorkomen van diabetes mellitus
- het voorkomen van uitgebreide varices aan de benen.

HOOFDSTUK V

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK

Samenstelling van de groepen

Op de wijze, die in hoofdstuk IV werd toegelicht, werden twee onderzoeksgroepen verkregen, te weten A en B, die ieder vijftig patienten omvatten en waarvan alle patienten voldeden aan de voorwaarden, die aan het onderzoek waren gesteld.

Tabel IV
Soort operatie

Soort operatie	Groep A (n)	Groep B (n)
– maag	10	14
– galblaas + galwegen	10	18
– dikke darm	12	3
– dunne darm	-	1
– slokdarm	-	1
– liesbreuk	11	5
– buikwand	2	4
– lumbale sympathectomie	1	-
– speekselklier	1	1
– mamma	1	1
– proeflaparotomie	1	2
– bijnier	1	-
Totaal	50	50

De soorten operaties, die de patienten in de respectievelijke groepen ondergingen, zijn samengevat in Tabel IV. Daaruit blijkt, dat de

verschillen tussen Groep A en Groep B voornamelijk daaruit bestaan, dat in Groep A meer dikke darm operaties en meer liesbreuk-operaties zijn uitgevoerd en in Groep B meer operaties aan galblaas en galwegen. Van statistisch belang bleken deze verschillen echter niet te zijn.

In Tabel V zijn enkele factoren samengevat, die predisponeren tot het ontstaan van een diepe veneuze trombose. Van enig verschil in de operatieduur tussen Groep A en Groep B is geen sprake. In Groep A duurde de operatie gemiddeld honderd één en dertig minuten en in Groep B honderd en dertig minuten. Verder blijkt uit de Tabel, dat het peroperatieve bloedverlies in Groep A (436 milliliter) groter was dan in Groep B (317 milliliter). Statistisch is dit verschil echter niet significant, mede omdat het grotere bloedverlies in Groep A voornamelijk werd veroorzaakt door een drietal operaties, waarbij

Tabel V
Predisponerende factoren

	Groep A	Groep B
– duur operatie (min. \pm S.D.)	131 \pm 74	130 \pm 76
– bloedverlies (ml \pm S.D.)	436 \pm 584	317 \pm 303
– intra-abdominale ingrepen (aantal)	37	43
– mobilisatie later dan 1e postoperatieve dag (aantal)	8	6
– carcinoom (aantal)	10	8
– status varicosis (aantal)	1	2
– diabetes mellitus (aantal)	2	3

het bloedverlies 1500 milliliter of meer bedroeg. Als peroperatief bloedverlies is hier opgegeven de hoeveelheid, zoals vermeld stond in het operatieverslag van de chirurg en het narcose verslag van de anaesthesist.

Om tot dit getal te komen wordt in onze kliniek de hoeveelheid bloed in de afzuig-installatie gemeten en worden de bij de operatie gebruikte gazen gewogen. De hoeveelheid bloed, die in de doeken verloren gaat, wordt geschat. Dit laatste beïnvloedt vanzelfsprekend de nauwkeurigheid van de meting van het bloedverlies. Daarnaast lezen wij uit Tabel V, dat het aantal intra-abdominale ingrepen in Groep A 37 bedroeg en in Groep B 43. Bij dit soort operaties wordt in het algemeen gebruik gemaakt van spierrelaxantia, die beschouwd

worden als te predisponeren voor het ontstaan van een diepe veneuze trombose. Het verschil tussen beide groepen was statistisch niet significant.

Verder blijkt uit Tabel V, dat bij het merendeel van de patienten in beide groepen op de eerste postoperatieve dag begonnen werd met de mobilisatie, met uitzondering van acht patienten uit Groep A en zes patienten uit Groep B. Ook blijkt uit Tabel V, dat het vóórkomen van een andere voor trombose predisponerende factor — de aanwezigheid van carcinoom — in beide groepen ongeveer gelijk was, te weten tien in Groep A en acht in Groep B.

Tenslotte leest men uit Tabel V, dat het vóórkomen van diabetes mellitus en varices in beide groepen vrijwel gelijk was.

In Tabel VI zijn een aantal persoonlijke gegevens van de patienten samengevat, die een vergelijking van de groepen A en B toelaten. Het is bekend, dat hoge leeftijd en wellicht ook een te hoog gewicht predisponeren tot het ontstaan van een diepe veneuze trombose, zodat deze gegevens ook onder Tabel V gerangschikt hadden kunnen worden. Uit Tabel VI komt naar voren, dat de gemiddelde leeftijd van de patienten in Groep B ruim twee jaar hoger was dan de leeftijd van de patienten in Groep A.

Tabel VI
Gegevens patienten

	Groep A	Groep B
– Leeftijd (jaren \pm S.D.)	59 ⁶ /12 \pm 12.0	61 ⁸ /12 \pm 11 ⁴ /12
– decaden (aantal)		
40 - 49	11	9
50 - 59	13	11
60 - 69	18	16
70 - 79	6	12
80 en ouder	2	2
– gewicht (kg \pm S.D.)	69.2 \pm 13.0	69.3 \pm 10.2
– lengte (cm \pm S.D.)	171 \pm 7	167 \pm 8
– geslacht (aantal)		
mannen	18	24
vrouwen	32	26

Dit verschil wordt voornamelijk veroorzaakt door het feit, dat het aantal 70 tot 80-jarigen in groep B groter was. Statistisch was het verschil in leeftijd echter niet significant. Ook wanneer de leeftijd van

de patienten verdeeld wordt in decaden, bestond er geen verschil tussen de beide groepen.

Verder ziet men uit deze Tabel, dat de patienten uit Groep B gemiddeld iets kleiner waren dan de patienten uit Groep A bij eenzelfde gemiddelde gewicht van ruim 69 kg.

Hoewel het aantal vrouwelijke patienten in Groep A groter was dan in Groep B mag aan dit verschil geen statistische significantie worden toegekend.

Overzien wij de hierboven besproken gegevens in hun geheel dan kan gesteld worden, dat er *geen significante verschillen bestaan in de samenstelling van Groep A en Groep B*, zodat van een statistisch bevredigende verdeling van het patientenmateriaal kan worden gesproken.

Frequentie van het optreden van diepe veneuze trombose

De diagnose diepe veneuze trombose werd alleen gesteld, wanneer de uitslag van de systematisch verrichte onderzoeken met behulp van de ^{125}J -fibrinogeen test positief was.

De diagnose diepe veneuze trombose is hier dus synoniem met een positieve ^{125}J -fibrinogeen test.

In groep A, waarin de patienten als trombose profylaxe acenocoumarol per os kregen toegediend, werd bij negen patienten in de postoperatieve fase een positieve ^{125}J -fibrinogeen test gevonden. De frequentie van het optreden van een diepe veneuze trombose in groep A bedroeg daarmee dus 18%.

Tabel VII
Frequentie diepe veneuze trombose

	Aantal patienten	Positieve fibr. test	Frequentie (percentage)
Groep A (acenocoumarol)	50	9	18%
Groep B (heparine)	50	1	2%

Vershil statistisch significant voor $P < 0.025$ (χ^2 -test)

In tegenstelling hiermee werd bij slechts één patient uit groep B — de groep patienten aan wie als trombose profylaxe lage doses heparine subcutaan werd toegediend — in het postoperatieve beloop een positieve ^{125}J -fibrinogeen test gevonden. De frequentie van het optreden van een diepe veneuze trombose in groep B bedroeg dus slechts twee procent (zie Tabel VII).

Het verschil in het vóórkomen van een diepe veneuze trombose in groep A en groep B is statistisch significant (χ^2 -test: $P < 0.025$).

Positieve ^{125}J -fibrinogeen test

In totaal werd bij dit onderzoek bij tien patienten op enig moment in de postoperatieve fase een positieve ^{125}J -fibrinogeen test gevonden.

Bij deze tien patienten werd in het geheel 13 maal een positieve uitslag vastgesteld, dat wil zeggen dat bij zeven patienten in één been en bij drie patienten in beide benen een trombose werd gediagnosticeerd.

Zoals eerder werd uiteengezet is de ^{125}J -fibrinogeen test positief, wanneer er bij de telling een toeneming van de radioactiviteit wordt vastgesteld van 20% of meer in vergelijking met de eerder gedane meting op dat punt of metingen onmiddelijk proximaal of distaal.

Bij vijf van de 13 positieve testen waren de hoogste gemeten waarden, die bij de tellingen werden gevonden, tussen de 40% en de 100% hoger dan in het normale geval verwacht zou kunnen worden.

Bij de overige acht positieve testen lagen de gemeten waarden ruim 100% hoger dan verwacht kan worden, wanneer er geen sprake van een trombose geweest zou zijn. Bij géén van de patienten was er dus sprake van dubieus verhoogde uitslagen en de ^{125}J -fibrinogeen test was derhalve bij al deze patienten duidelijk positief.

Localisatie van de diepe veneuze trombose

In alle dertien extremiteiten, waarin een diepe veneuze trombose werd vastgesteld, werd het gebied van verhoogde radioactiviteit gevonden in de *kuit*.

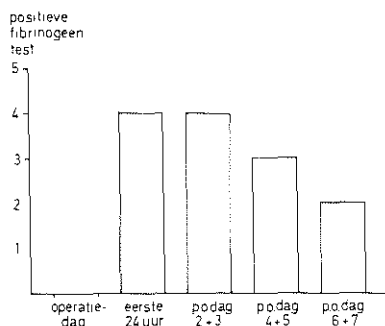
Bij zeven patienten was de trombose slechts in één been gelocaliseerd, terwijl bij drie patienten in beide benen een trombotisch proces werd vastgesteld. Bij deze laatste drie patienten werd de

trombose echter nooit gelijktijdig in beide benen geconstateerd. Eerst werd in het ene been een positieve uitslag verkregen en een of meerdere dagen later in het andere been. In zes van de dertien gevallen was het trombotische proces gelocaliseerd in de linker kuit en in de andere zeven gevallen in de rechter kuit. Wat de uitbreiding van de zone van verhoogde radioactiviteit betreft dient vermeld te worden, dat deze steeds beperkt bleef tot het gebied van het onderbeen en in geen enkel geval zich voortzette op het bovenbeen. Wel werd er in het onderbeen zelf een uitbreidingsneiging van het trombotisch proces geconstateerd in die zin, dat de verhoogde radioactiviteit in het merendeel van de gevallen aanvankelijk slechts op één meetpunt werd gevonden en later op meerdere.

Slechts in één extremiteit bleef de zone van verhoogde radioactiviteit beperkt tot dit ene meetpunt, in vijf extremiteiten werden op twee meetpunten verhoogde uitslagen gevonden, in drie extremiteiten op drie meetpunten, eveneens in drie extremiteiten op vier meetpunten en tenslotte in één extremiteit op vijf meetpunten.

Dag van optreden van een positieve ^{125}J -fibrinogeen test

Van de dertien maal, dat de ^{125}J -fibrinogeen test positief werd, gebeurde dit geen enkele maal op de dag van de operatie zelf (Figuur 4).



Figuur 4: Positieve ^{125}J -fibrinogeen testen, gerangschikt naar de dag waarop de diagnose diepe veneuze trombose werd gesteld.

Op de eerste dag na de operatie kwam het viermaal voor, op de postoperatieve dagen twee en drie samen gerekend eveneens viermaal, op de vierde en de vijfde postoperatieve dag samen driemaal en op de zesde en zevende postoperatieve dag samen tweemaal.

Bij acht van de tien patiënten ontstond er dus een diepe veneuze trombose gedurende de eerste drie dagen na de operatie, terwijl dit ook voor acht van de dertien betrokken extremiteiten het geval was (Tabellen VIII en IX). De trombose in het tweede been ontstond dus bij alle drie patiënten na de derde dag.

Effect van de antistollings-behandeling in Groep A

Om een indruk te krijgen over het effect van de toegediende acenocoumarol bij de patiënten uit Groep A, zijn de uitslagen van de Thrombotesten uit de postoperatieve fase gerangschikt volgens de onderstaande arbitraire gradering. Daarbij is rekening gehouden met het feit, dat het enkele dagen duurt voordat oraal toegediende coumarine-derivaten hun werking beginnen uit te oefenen. Bij een routine dosering zou dit volgens Keeman (1972) zelfs gemiddeld vier en een halve dag bedragen.

Het postoperatieve *antistollingsniveau* werd geclassificeerd als:

- *goed* wanneer in de achtdaagse postoperatieve periode minstens driemaal een Thrombotest-waarde tussen de 110 en 160 seconden werd gevonden, overeenkomend met een stollingsactiviteit tussen de vijf procent en tien procent.
- *slecht* wanneer in de gehele postoperatieve fase geen enkele waarde van de Thrombotest in de profylactische regio viel en zelfs alle Thrombotest-waarden korter waren dan 80 seconden, overeenkomend met een stollingsactiviteit van meer dan 16%.
- *matig* wanneer de resultaten van de Thrombotest zó waren, dat zij in geen van beide bovenstaande groepen gerangschikt konden worden.

Aldus ingedeeld bleek, dat er bij 17 van de vijftig patiënten uit Groep A van een goed antistollings-niveau kon worden gesproken, hetgeen dus neerkomt op éénderde van het patiëntenmateriaal.

Verder bleek, dat het postoperatieve antistollings-niveau bij negen van de vijftig patiënten als slecht moest worden geclassificeerd. Bij de

overige 24 patienten tenslotte was er sprake van een matig resultaat, waarbij men overigens wel dient te bedenken, dat als gevolg van de criteria, die als goed en slecht werden aangehouden, de groep met de classificatie matig een aantal patienten herbergt, die het goede anti-stollings-niveau benaderen en een aantal, die de gradering slecht benaderen.

De begin-dosis acenocoumarol werd bij 36 van de 50 patienten gegeven op de avond van de operatiedag. Bij negen patienten gebeurde dit op de eerste postoperatieve dag en bij de overige 5 patienten later dan de eerste dag na de operatie.

In totaal werd bij de patienten uit Groep A 248 maal een uitslag van de Trombotest verkregen, hetgeen een gemiddelde van vijfmaal per patient betekent, gerekend over de postoperatieve periode tot en met de zevende dag na de operatie.

De diepe veneuze trombose in Groep A

In groep A werd bij negen patienten in de postoperatieve periode een positieve ^{125}J -fibrinogeen test gevonden. Bij zes van de patienten was het trombotische proces in één been en bij drie in beide benen gelocaliseerd (Tabel VIII). Het betrof hier vijf mannen en vier vrouwen. De gemiddelde leeftijd van deze negen patienten

Tabel VIII
Gegevens patienten met diepe veneuze trombose

Nr. (profylaxe)	leeftijd (jaren)	soort operatie	Localisatie	dag optreden trombose
1. (acenocoumarol)	43	Roux-Y, vagotomie	L kuit	3
2. (acenocoumarol)	61	rec. liesbreuk	R kuit	1
3. (acenocoumarol)	79	antrectomie	L kuit	5
4. (acenocoumarol)	74	cardiaresectie	L + R kuit	2 + 6
5. (acenocoumarol)	63	sigmoidresectie	R kuit	3
6. (acenocoumarol)	46	bijnierexstirpatie	R kuit	3
7. (acenocoumarol)	57	Nissen, vag. antrect.	L + R kuit	1 + 4
8. (acenocoumarol)	79	sigmoidresectie	R kuit	5
9. (acenocoumarol)	63	vag. + antrectomie	R + L kuit	1 + 7
10. (heparine)	73	cholecystec. + duct. chol. exploratie	L kuit	1

was 62⁷/12 jaar, ruim drie jaar meer dan de gemiddelde leeftijd van de rest van Groep A (59 jaar). Statistisch gezien was dit leeftijdsverschil echter niet significant. Drie van de negen patiënten waren jonger dan 60 jaar, terwijl zes patiënten ouder dan 60 waren. Ter vergelijking moge dienen, dat in de gehele groep A 24 patiënten jonger dan 60 jaar en 26 patiënten ouder dan 60 jaar waren.

Het gemiddelde gewicht van de patiënten, die een trombose doormaakten, was lager dan van de overige patiënten uit groep A (respectievelijk 62,2 Kg en 70,5 Kg). Maar ook de gemiddelde lengte van de patiënten met een trombose was minder dan de lengte van de patiënten zonder trombose (respectievelijk 167 cm en 172 centimeter). In de gewicht-lengte verhouding was dan ook geen statistisch verschil waarneembaar.

Kijken wij naar de *soort operatie*, die de patiënten met trombose in Groep A ondergingen, dan is het zeer opmerkelijk dat het bij vijf van de negen patiënten enigerlei vorm van maagchirurgie betrof. Twee patiënten ondergingen een antrectomie met een anastomose volgens Billroth-I. Eén patiënt onderging deze zelfde ingreep gecombineerd met een stamvagotomie en funduplicatie volgens Nissen. Bij één patiënt betrof het een stamvagotomie en het aanleggen van een Roux-en-Y lis op de maag en bij één patiënt werd een cardia resectie verricht. Van de overige patiënten met een trombose werd bij twee een sigmoïdresectie verricht, bij één patiënte werd een unilaterale bijnierexstirpatie uitgevoerd en bij één patiënt ging het om een correctie van een recidief liesbreuk.

Hoewel het aantal maagoperaties opvallend hoog is in deze groep van patiënten met een diepe veneuze trombose, zijn de aantallen te klein om daaruit conclusies te mogen trekken.

De gemiddelde *duur* van de hierboven vermelde operaties bedroeg drie uur en vijf minuten en was daarmee beduidend langer dan de duur van de overige operaties uit Groep A (gemiddeld twee uur). Ook het peroperatieve bloedverlies bij deze negen patiënten vertoonde een aanzienlijk verschil met het gemiddelde peroperatieve bloedverlies berekend voor de overige operaties in Groep A. Dit laatste bedroeg 355 milliliter tegenover 818 milliliter voor de negen patiënten met een trombose.

Beide verschillen zijn statistisch significant (duur operatie: $P = 0.01$ Wilcoxon; bloedverlies: $P = 0.007$ Wilcoxon).

Bij alle patienten werd dagelijks gezocht naar *klinische verschijnselen* van een diepe veneuze trombose. Dit leverde de volgende bevindingen op (Tabel IX).

Bij zes van de negen patienten uit Groep A, die volgens de ^{125}J -fibrinogeen test een diepe veneuze trombose ontwikkelden, waren er klinisch ook aanwijzingen voor het bestaan van deze complicatie. Het ging daarbij in totaal om een positieve ^{125}J -fibrinogeen test in 12 extremiteiten. Van deze 12 waren er bij zeven ook klinische symptomen van een trombose. Tweemaal alleen locale drukpijn op de kuit en vijfmaal het volledig ontwikkelde beeld met drukpijn op de kuit, oedeem aan de enkel, toeneming van de omvang van de kuit en een positief symptoom van Homans.

Tabel IX
Correlatie ^{125}J -fibrinogeen test en klinische symptomen van trombose

Patient	Localisatie	Pos. ^{125}J -fibr. test (dag optreden)	Pos. klinische symptomen (dag optreden)
1.	Links	+ (3)	+ (5)
2.	Rechts	+ (1)	+ (3)
3.	Links	+ (5)	+ (8)
4.	Links	+ (2)	+ (3)
	Rechts	+ (6)	+ (6)
5.	Rechts	+ (3)	-
6.	Rechts	+ (3)	-
7.	Links	+ (1)	+ (2)
	Rechts	+ (4)	-
8.	Rechts	+ (5)	-
9.	Rechts	+ (1)	+ (2)
	Links	+ (7)	-
10	Links	+ (1)	-

Steeds was de ^{125}J -fibrinogeen test één of meerdere dagen eerder positief dan het resultaat van het klinische onderzoek. Van de drie patienten, bij wie de ^{125}J -fibrinogeen test positief was maar bij wie bij klinisch onderzoek geen symptomen van een trombose werden gevonden, vertoonde één patient (nummer 5) het beeld van een longembolie.

Bij de overige 41 patienten uit Groep A, die steeds een normaal verlopende ^{125}J -fibrinogeen test hadden, waren er bij klinisch onderzoek slechts bij één patient symptomen, die zouden kunnen passen bij een diepe veneuze trombose. Het ging hier om een patiente die klaagde over spontane pijn in de kuit en die bij druk ter plaatse toenam. Omdat de ^{125}J -fibrinogeen test bij deze patiente een volledig normaal verloop had, namen wij aan dat er geen sprake was van een trombose.

Onderwerpen wij de *uitslagen van de Thrombotest*, die bij deze groep van patienten regelmatig werd verricht, aan een nader onderzoek, dan valt op dat deze, op het moment dat de ^{125}J -fibrinogeen test positief werd, bij niet minder dan acht van de negen patienten met een trombose korter was dan 110 seconden, overeenkomend met meer dan tien procent stollingsactiviteit. Slechts bij één van deze negen patienten (patiente nummer 5) was de Thrombotest op het moment van het vaststellen van de trombose langer dan 110 seconden, dat wil zeggen minder dan tien procent stollingsactiviteit.

De diepe veneuze trombose in Groep B

Van de vijftig patienten uit deze groep werd bij slechts één patiente met de ^{125}J -fibrinogeen test een positieve uitslag verkregen. De diepe veneuze trombose bij deze 73-jarige patiente was gelocaliseerd in de linker kuit en werd op de eerste dag na de operatie vastgesteld. Deze patiente onderging bij de operatie een cholecystectomie met exploratie van de ductus choledochus. Klinisch waren er geen aanwijzingen voor het bestaan van een diepe veneuze trombose. Ook bij de overige 49 patienten uit Groep B werden klinisch geen verschijnselen, passend bij een diepe veneuze trombose, gevonden.

Ziektegeschiedenissen van de patienten met een diepe veneuze trombose

Groep A:

Patient no. 1:

Bij deze 43-jarige man, die reeds eerder een maagsectie met een anastomose volgens

Billroth-I had ondergaan en die opnieuw over pijn klaagde, werd een hoge zuurproductie vastgesteld (pentagastrine test: maximale zuursecretie 29,4 mmol/uur). Bovendien werd er bij gastroscopie een ernstige gallige reflux waargenomen. Bij de daaropvolgende operatie werd een stamvagotomie verricht en werd de anastomose tussen maag en duodenum opgeheven. De continuïteit werd hersteld door middel van een gastrojejunostomie met een Roux-en-Y lis. Op de tweede postoperatieve dag werd begonnen met het toedienen van acenocoumarol (4 mg per os).

De volgende dag (dus de derde dag postoperatief) werd met de ^{125}J -fibrinogeen test een trombotisch proces in de linker kuit gediagnostiseerd. De klinische symptomen waren negatief. Omdat het Thrombotest niveau op dat moment 30% bedroeg werd begonnen met het intraveneus toedienen van heparine in een dosering van 200 mg per 24 uur met behulp van een perfusie-pomp. De orale toediening van anticoagulantia werd voortgezet. Op de vijfde postoperatieve dag waren er ook klinisch aanwijzingen voor een diepe veneuze trombose in de linker kuit, te weten locale drukpijn en een spoor oedeem bij de enkel. Het Thrombotest niveau was op de zesde dag na de operatie gedaald tot 7,5% stollingsactiviteit, waarna de heparine toediening werd gestaakt. Het onderzoek met de ^{125}J -fibrinogeen test liet inmiddels geen uitbreiding van de trombose zien en de uitslag van dit onderzoek was op de tiende dag na de operatie normaal. Ook de klinische symptomen waren verdwenen en ontslag volgde op de veertiende dag postoperatief. De acenocoumarol toediening werd na ontslag nog drie maanden voortgezet.

Patient no. 2:

Deze 61-jarige man onderging in verband met een recidief liesbreuk aan de rechter kant een herniotomie.

Op de avond van de operatie-dag werd begonnen met een routine dosering acenocoumarol. Reeds op de eerste dag postoperatief werd met de ^{125}J -fibrinogeen test een trombose in de rechter kuit gediagnostiseerd, die zich in de daarop volgende dagen duidelijk uitbreidde.

Op de derde postoperatieve dag was ook het klinische onderzoek positief. De patient klaagde toen over spontane pijn in de rechter kuit en het symptoom van Homans aan die kant was positief. Ook werd een verschil in de omtrek van de kuit gevonden ten nadele van links. De patient kreeg bedrust voorgeschreven en er werd begonnen met een continue intraveneuze infusie van heparine in een dosering van 200 mg per dag. De klinische symptomen verdwenen en bij het onderzoek met de ^{125}J -fibrinogeen test werd een stationaire toestand gevonden. De toediening van orale anticoagulantia was inmiddels voortgezet en de heparine toediening kon na zes dagen worden gestaakt. Na het ontslag op de veertiende dag na de operatie werd de acenocoumarol therapie voortgezet.

Patient no. 3:

Deze 79-jarige patient onderging drie jaar eerder een rectumexstirpatie wegens een carcinoom, waarbij een eindstandige anus praenaturalis op het colon sigmoideum werd aangelegd. In verband met toenemende maagklachten en een gastroscopisch aangetoond ulcus ventriculi onderging hij een maagresectie waarbij de continuïteit werd hersteld met een anastomose volgens Billroth-I. Tijdens deze ingreep werden er geen aanwijzingen voor een recidief van het rectumcarcinoom gevonden, met name geen metastasen in de lever. Op de avond van de tweede postoperatieve dag werd begonnen met een routine dosering van acenocoumarol. Klinisch deden zich in de daarop volgende dagen geen problemen voor, maar op de vijfde dag na de operatie werd door middel van de ^{125}J -fibrinogeen test een trombose in de linker kuit vastgesteld.

De Thrombotest wees op dat ogenblik op een stollingsactiviteit van zeventien procent. Toch werd besloten niet met intraveneuze heparine toediening te beginnen, maar het beloop van het trombotische proces door middel van herhaald onderzoek met de ^{125}J -fibrinogeen test

te controleren. Daarbij werd geen uitbreiding van de trombose gevonden, maar wel wees het klinische onderzoek op de achtste postoperatieve dag op een diepe veneuze trombose. De proef van Loewenberg was positief en er bestond ook een unilateraal oedeem aan de linker enkel. De uitslagen van de Thrombotest bleven verder tussen de vijf procent en acht procent stollingsactiviteit en de klinische symptomen verdwenen binnen enkele dagen. Ook bij het onderzoek met de ^{125}J -fibrinogeen test werden na enkele dagen geen afwijkingen meer gevonden.

Ontslag volgde op de dertiende postoperatieve dag, abusievelijk zonder voortzetting van de anticoagulantia.

Patient no. 4:

Bij deze patient van 74 jaar met slikklachten was bij oesophagoscopie een adenocarcinoom van de cardia gediagnostiseerd.

Bij de daarop volgende operatie werd een resectie van de cardia en de distale oesophagus verricht.

De continuïteit werd hersteld door middel van een oesofagogastromie. Nog voordat er met de voorgenomen toediening van orale anticoagulantia begonnen kon worden, werd met de ^{125}J -fibrinogeen test op de tweede postoperatieve dag een diepe veneuze trombose in de linker kuit vastgesteld. Daarom werd begonnen met een continue intraveneuze toediening van heparine (200 mg per 24 uur).

Omdat er vervolgens met de ^{125}J -fibrinogeen test een duidelijke uitbreiding naar proximaal was waar te nemen, werd de dosering van het heparine in de daarop volgende dagen verhoogd tot 300 mg per 24 uur en op de zesde dag postoperatief zelfs tot 400 mg per 24 uur. Inmiddels bestond er ook klinisch een duidelijke trombose in het linker onderbeen met spontane pijn, toename van de kuitomvang, fors enkel-oedeem en een positief symptoom van Homans.

Ondanks de intraveneuze heparine toediening ontstond er ook in de rechter kuit zowel klinisch als bij het isotopen onderzoek een diepe veneuze thrombose. De intraveneuze heparine toediening werd in totaal tien dagen voortgezet. Na de achtste dag postoperatief kreeg de patient ook fencoupromon per os. De heparine toediening werd gestaakt bij een Thrombotest niveau van acht procent. Het verdere beloop werd nog gecompliceerd door een aspiratie pneumonie die met succes met fysiotherapie, antibiotica en corticosteroiden kon worden behandeld. Vier weken na de operatie werd patient in goede conditie ontslagen. Door een misverstand werd de toediening van de orale anticoagulantia na het ontslag niet voortgezet.

Patient no. 5:

Deze 63-jarige patiente onderging een laparotomie vanwege een sigmoidcarcinoom. Bij de operatie, waarbij overigens geen metastasen in de lever werden gevonden, werd een sigmoïdrectie verricht. Ten gevolge van verontreiniging van de darm was het niet mogelijk een betrouwbare anastomose aan te leggen. Daarom werd het proximale gedeelte als een eindstandige anus praenaturalis door de buikwand naar buiten geleid.

Op de avond van de eerste postoperatieve dag werd begonnen met een routine dosering acenocoumarol (4 mg per os).

Op de derde postoperatieve dag werd in de rechter kuit met de ^{125}J -fibrinogeen test een gebied van verhoogde radioactiviteit gevonden en werd de diagnose diepe veneuze trombose gesteld.

Omdat de Thrombotest op dat moment een stollingsactiviteit van vijf procent aangaf, werd besloten af te wachten. Op de vijfde postoperatieve dag werd overwogen om, ondanks een Thrombotest uitslag die overeenkwam met een stollingsactiviteit van vijf procent, ook intraveneus heparine toe te dienen, aangezien er een uitbreiding van de trombose viel waar te

nemen bij het onderzoek met de ^{125}J -fibrinogeen test. Maar voordat daar mee begonnen kon worden geraakte patiente in een toxische shock ten gevolge van een faecale peritonitis door het terugzakken van de anus praenaturalis in de vrije buikholte. Nadat de shock met succes door middel van onder andere plasma infusies en antibiotica was bestreden, volgde een nieuwe laparotomie, waarbij de anus praenaturalis werd gereconstrueerd.

Postoperatief werd onmiddellijk begonnen met een continue intraveneuze toediening van heparine (120 mg per 24 uur). Bij verder onderzoek met de ^{125}J -fibrinogeen test bleef uitbreiding van het trombotisch proces in de rechter kuit achterwege. Gedurende deze gehele periode was het klinische onderzoek naar een diepe veneuze trombose negatief.

Nadat de Thrombotest weer op een niveau van vijf procent was gekomen, werd de heparine toediening gestaakt.

Op de veertiende postoperatieve dag collabeerde patiente en klaagde daarna over pijn in de linker zij, toenemend bij ademen. Bij auscultatie was op die plaats pleuritisch wrijven te horen. De waarschijnlijkheidsdiagnose werd gesteld op een longembolie.

Verdere diagnostiek om dit te bevestigen, in de zin van een longscan was niet mogelijk omdat patiente kort daarna in een diepe shock raakte ten gevolge van een ernstige gastro-intestinale bloeding. De Thrombotest bedroeg op dat moment 165 seconden (vijf procent stollingsactiviteit). Er werd zowel vitamine-K als "4-factoren"-concentraat toegediend om de werking van de orale anticoagulantia ongedaan te maken.

Nadat de shock met bloedtransfusies was bestreden en een spoed-gastroscopie geen oorzaak voor de bloeding kon aantonen werd een laparotomie verricht. Ook daarbij werd geen oorzaak voor de bloeding gevonden. Het verdere beloop was ongestoord en patiente kon twee weken later in goede conditie worden ontslagen. Noch bij verder lichamelijk onderzoek, noch bij verder onderzoek met de ^{125}J -fibrinogeen test werden aanwijzingen voor een trombotisch proces gevonden.

Patient no. 6:

Het betrof hier een 46-jarige patiente met een hypertensie op basis van een phaechromocytoom van de rechter bijnier. Via een thoracolaparotomie werd de rechter bijnier geëxstirpeerd. Behalve de noodzakelijkheid van een kortdurend adrenaline infuus in de direct postoperatieve fase was het klinische beloop volledig ongestoord.

Op de tweede postoperatieve dag werd begonnen met een routine dosering acenocoumarol. Op de derde dag na de operatie werd met behulp van de ^{125}J -fibrinogeen test een diepe veneuze trombose in de linker kuit geconstateerd. De daarop volgende morgen was de Thrombotest 6,5% en later op de dag kleiner dan vijf procent.

Omdat bovendien geen uitbreiding van het proces werd gezien bij het isotopen onderzoek werd besloten geen verdere therapie in te stellen.

Klinisch waren er geen aanwijzingen voor een trombose. De acenocoumarol toediening werd voortgezet. De matig verhoogde uitslagen van de ^{125}J -fibrinogeen test daalden langzaam en waren op de tiende postoperatieve dag weer normaal.

Twee dagen later werd patiente zonder verdere therapie ontslagen.

Patient no. 7:

Deze 57-jarige man was sedert twee jaar bekend met slikklachten en regurgitatie van maaginhoud.

Wegens een ernstige reflux-oesofagitis werd hij geopereerd, waarbij een funduplicatie volgens Nissen werd verricht en tevens een stamvagotomie en antrectomie, met een anastomose volgens Billroth-I.

Reeds op de eerste postoperatieve dag bestond er volgens de ^{125}J -fibrinogeen test een diepe veneuze trombose in de linker kuit, die zich in de daarop volgende dagen uitbreidde ondanks de op de dag van de operatie begonnen behandeling met acenocoumarol.

Omdat ook het klinische onderzoek van de linker kuit inmiddels aanwijzingen gaf voor het bestaan van een trombose (positieve Homans, spontane pijn, enkeloedeem) werd op de vierde dag na de operatie de acenocoumarol therapie aangevuld met een continue intraveneuze heparine toediening in een dosering van 200 mg per 24 uur.

Op de vierde postoperatieve dag liet de ^{125}J -fibrinogeen test ook een diepe veneuze trombose in de rechter kuit zien. Na vier dagen werd de heparine therapie gestaakt, terwijl de acenocoumarol toediening werd voortgezet.

De Thrombotest liet op dat moment een stollingsactiviteit van minder dan vijf procent zien. De klinische symptomen namen af en het onderzoek met de ^{125}J -fibrinogeen test liet een stationair beeld zien.

Twaalf dagen na de operatie kon de patient zonder klachten worden ontslagen. De behandeling met orale anticoagulantia werd poliklinisch gedurende drie maanden voortgezet.

Patient no. 8:

Deze patiente van 79 jaar onderging wegens een röntgenologisch aangetoond sigmoïdcarcinoom een resectie van het colon sigmoïdeum met een eindingse anastomose. Bij de operatie waren er geen aanwijzingen voor metastasen, met name niet in de lever.

Op de avond van de operatie dag werd begonnen met een routine dosering acenocoumarol (4 mg per os).

Op de vijfde dag na de operatie werd met de ^{125}J -fibrinogeen test een diepe veneuze trombose in de rechter kuit vastgesteld. Het Thrombotest niveau was op dat moment 16%. De volgende dag was bij het onderzoek met de ^{125}J -fibrinogeen test een lichte uitbreiding waar te nemen en omdat het Thrombotest niveau toen nog slechts tot 21% stollingsactiviteit was gedaald, werd begonnen met een continue intraveneuze heparine toediening in een dosering van 300 mg per 24 uur.

Klinisch waren er geen verschijnselen van een trombose. De uitslagen van de ^{125}J -fibrinogeen test lieten geen afwijkingen meer zien. De intraveneuze heparine toediening werd na vier dagen gestaakt. De behandeling met anticoagulantia werd ook na het ontslag op de twaalfde dag postoperatief voortgezet.

Patient no. 9:

Bij deze 63-jarige patiente met toenemende maagklachten was bij gastroscopie een ulcus ventriculi aangetoond.

Bij de daarop volgende operatie bleek het ulcus benigne van aard te zijn en er werd een stamvotomie en antrectomie verricht met een anastomose volgens Billroth-I. Op de avond van de operatie dag werd begonnen met een routine acenocoumarol dosering (4 mg per os). De volgende dag liet de ^{125}J -fibrinogeen test een positieve uitslag aan de rechter kuit zien. De behandeling met orale anticoagulantia werd voortgezet en er werd verder afgewacht.

Op de vijfde postoperatieve dag begon het radioactieve gebied in het been zich duidelijk uit te breiden en er werd begonnen met intraveneuze toediening van heparine (200 mg per 24 uur).

Reeds op de tweede dag na de operatie was patiente begonnen spontaan over pijn in de rechter kuit te klagen en het symptoom van Homans was aan die kant positief geworden. De orale toediening van anticoagulantia werd voortgezet, zij het dat overgegaan werd van acenocoumarol op fencoupromon (Marcoumar). Inmiddels was volgens de ^{125}J -fibrinogeen test ook in de linker kuit een trombotische proces ontstaan. Na het instellen van de heparine therapie verdwenen de klinische symptomen en ook bij het onderzoek met de ^{125}J -fibrinogeen test waren geen aanwijzingen meer voor een actief proces aanwezig.

Na zes dagen kon de heparine therapie gestaakt worden. De rest van het postoperatieve beloop was ongestoord. Op de veertiende dag postoperatief werd patiente ontslagen met fencoupromon therapie, die gedurende drie maanden werd voortgezet.

Groep B :

Patient no. 10:

Deze patiënte van 73 jaar onderging wegens een cholelithiasis een cholecystectomie en exploratie van de ductus choledochus met drainage van de ductus choledochus door middel van een T-buis.

Als trombose profylaxe kreeg patiënte tweemaal daags 5.000 I.E. heparine subcutaan toegediend, waarvan de eerste dosis gegeven werd twee uur voor de aanvang van de operatie. Op de eerste postoperatieve dag liet de ^{125}J -fibrinogeen test een positieve uitslag voor de linker kuit zien.

Klinische verschijnselen ontbraken, hetgeen zo bleef gedurende de rest van de postoperatieve periode.

Omdat er bij het isotopen onderzoek geen uitbreiding, maar alleen een langzame vermindering van het radioactieve gebied werd gevonden, werd de subcutane toediening van heparine voortgezet en niet aangevuld met een intraveneuze toediening.

Het verdere beloop was ongestoord en patiënte kon op de twaalfde postoperatieve dag zonder klachten de kliniek verlaten.

Complicaties

Complicaties in de zin van *manifeste bloedingen* werden bij geen enkele patiënt gezien, noch in Groep A noch in Groep B, althans niet in de periode van acht dagen na de operatie, waartoe dit onderzoek zich beperkte.

Wel deed zich bij één patiënte (zie ziektegeschiedenis nummer 5) een ernstige gastro-intestinale bloeding voor op de 14de dag na de operatie.

Deze patiënte werd op dat moment met orale anticoagulantia behandeld en de uitslag van de Thrombotest liet minder dan vijf procent stollingsactiviteit zien. Omdat noch bij gastroscopie, noch bij laparotomie een andere oorzaak voor deze bloeding werd gevonden is een samenhang van de bloeding met een overdosering van de anticoagulantia aannemelijk.

Omdat de subcutane toediening van heparine in tegenstelling tot de toediening van acenocoumarol vóór de operatie werd begonnen, zou een abnormaal bloedverlies gedurende de operatie tot de mogelijkheden behoren. Geen enkele operateur echter, die een patiënt uit Groep B opereerde, heeft in zijn operatie verslag mededeling gedaan over een abnormaal bloedverlies tijdens de operatie. Het was dus nooit noodzakelijk de heparine toediening te staken of de werking van heparine door middel van een antidotum te neutraliseren.

Zoals eerder is besproken was het peroperatieve bloedverlies in Groep

A iets groter dan in Groep B, waarbij dit grotere bloedverlies voornamelijk werd veroorzaakt door het aanzienlijke bloedverlies bij een drietal patienten. Het gemiddelde bloedverlies bij de overige patienten was in beide groepen nagenoeg gelijk.

In ieder geval was het bloedverlies bij patienten, die met heparine werden behandeld, niet groter dan bij de patienten, die acenocoumarol kregen toegediend.

Er zijn dus geen aanwijzingen, dat het vóór de operatie beginnen met heparine langs subcutane weg invloed heeft gehad op het bloedverlies tijdens de operatie.

De *plaats van de subcutane injectie* werd bij alle patienten dagelijks gecontroleerd.

De patienten vonden de injecties in het algemeen onpijnlijk en geen van de patienten vroeg om de injecties te staken. Daarbij moet niet vergeten worden, dat deze patienten gespaard bleven voor de bijna dagelijkse venapunctie, die de patienten die met acenocoumarol werden behandeld moesten ondergaan in verband met het uitvoeren van de Thrombotest. In totaal werden bij vijf patienten enkele kleine hematomen ter plaatse van de injectie gezien. De diameter bedroeg in alle gevallen minder dan 5 mm. Bij vier van deze vijf patienten bleek er sprake te zijn van een foutieve injectie techniek. Er was een te dikke naald gebruikt. Na correctie hiervan traden bij deze zelfde patienten geen hematomen meer op.

Een *overgevoeligheidsreactie op heparine* werd bij geen enkele patient waargenomen.

Een *reactie op het aan iedere patient toegediende natriumjodide* werd éénmaal gezien. Deze patient had een onverklaarde koorts en kreeg later een duidelijke huiduitslag. Beide verdwenen na het staken van de medicatie. Deze reactie is uit de literatuur bekend (Simmons e.a., 1973).

In Groep A (acenocoumarol) werd bij twaalf patienten in totaal dertienmaal een vitamine K preparaat gegeven om een *te sterk effect van de toegediende acenocoumarol* te neutraliseren. De Thrombotest was op een dergelijk moment meestal langer dan 200 seconden (minder dan vijf procent).

In negen van de dertien gevallen, dat vitamine K werd gegeven, trad er een overcorrectie op. Na het toedienen van het vitamine K duurde het dan meestal meer dan vier dagen, voordat de resultaten van de Thrombotest weer op het gewenste peil waren. Bij geen van deze patiënten ontstond er in deze fase een trombose.

In de overige vier gevallen, waarin vitamine K werd toegediend, kon de overcorrectie door gelijktijdige toediening van het coumarine-derivaat voorkómen worden. In die gevallen bleef de uitslag van de Thrombotest fraai op het gewenste peil.

Speciale stollingsonderzoekingen

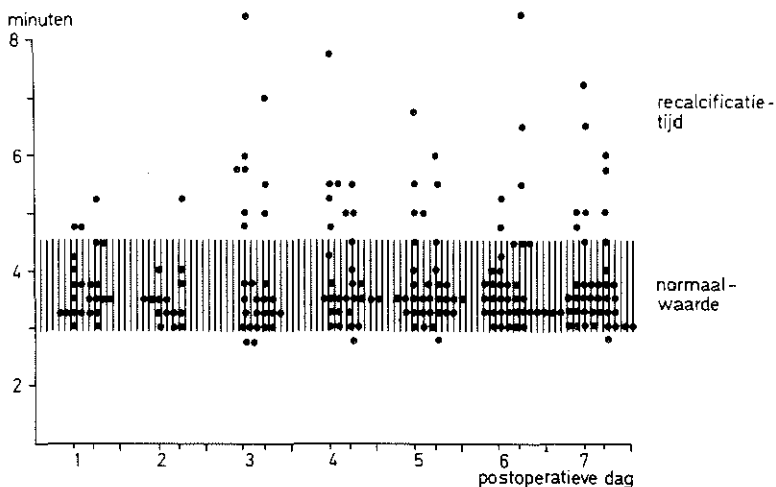
Om de invloed van lage doses heparine na te gaan op enkele van de meest gebruikelijke stollingstesten werden bij 21 willekeurige patiënten uit Groep B in de postoperatieve fase tweemaal daags de recalcificatie-tijd en de trombine-tijd (met 5E en 10E) bepaald. Deze bepalingen werden verricht om 11.30 uur en 15.30 uur, hetgeen overeenkomt met 3½ uur respectievelijk 7½ uur na de ochtend injectie van 5000 I.E. calcium heparine subcutaan. Geen enkele van deze 21 patiënten ontwikkelde volgens de ^{125}J -fibrinogeen test een diepe veneuze trombose.

Ter controle werden bij een groep van tien willekeurige patiënten uit Groep A, die in het geheel geen heparine kregen toegediend maar wel acenocoumarol per os, in de postoperatieve fase om 11.30 uur de recalcificatie-tijd en de trombine-tijd (met 5E en 10E) bepaald. Ook bij deze tien patiënten werd met de ^{125}J -fibrinogeen test geen trombose vastgesteld. Deze tien patiënten werden als controle gekozen om eventuele invloeden van het operatie-trauma op de bekende normale waarden van het laboratorium uit te sluiten.

Om organisatorische redenen was het alleen mogelijk de laboratorium bepalingen op werkdagen te verrichten, zodat bij de meeste patiënten dit onderzoek slechts of vijf van de zeven postoperatieve dagen werd uitgevoerd. Met deze beperking is bij de bewerking van de resultaten rekening gehouden.

Recalcificatie-tijd

Zoals te zien is in Figuur 5, waarin de uitslagen van de recalcificatie-tijd bij de patiënten die subcutane heparine kregen toegediend,



Figuur 5: Uitslagen van de recalcificatie-tijd bepaling bij patienten, die subcutaan heparine kregen toegediend.

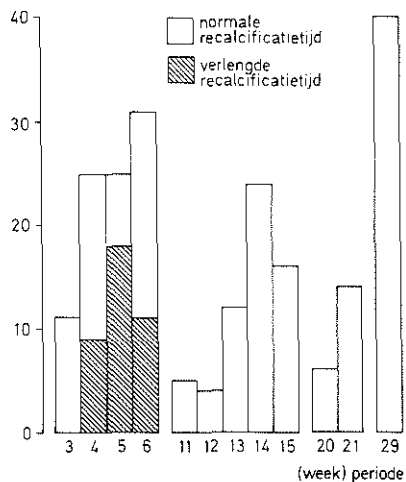
uitgezet zijn in relatie tot de tijd na de operatie, valt het merendeel van die uitkomsten binnen de normale waarden van het laboratorium. Een niet onaanzienlijk gedeelte van de uitslagen echter vertoont wél een verlenging. Dit zou betekenen, dat bij de individuele patient, die subcutane heparine in de gebruikte dosering ontvangt, rekening gehouden moet worden met een mogelijke verlenging van de recalcificatie-tijd tot 1½ maal de normale waarde.

Omdat deze bevindingen niet in overeenstemming zijn met de gegevens uit de literatuur (Gordon-Smith e.a. 1972, Nicolaidis e.a. 1972, Kakkar e.a. 1972) hebben wij ons afgevraagd, wat de oorzaak van deze verlenging zou kunnen zijn.

Het bleek, dat wanneer alle recalcificatie-tijd bepalingen, uitgevoerd bij de patienten die subcutane heparine kregen toegediend, werden uitgezet naar de weekperiode van het onderzoek waarin zij werden verricht, alle verlengd gevonden bepalingen verricht waren in één aaneensluitende periode van drie weken. Buiten deze periode van drie weken vielen de uitkomsten van alle recalcificatie-tijd bepalingen binnen de grenzen van het normale (Figuur 6).

Het waarom van deze bevinding is achteraf helaas niet meer te achterhalen. In beginsel zijn er ons inziens twee verklaringen mogelijk. Of er is iets fout geweest met de technische uitvoering van de recalcificatie-tijd bepaling gedurende deze periode van drie weken, of

de in deze periode toegediende heparine injecties waren sterker dan de bedoelde 5000 I.E. per keer. Deze laatste verklaring is minder waarschijnlijk, omdat het heparine gedurende de gehele periode van de studie afkomstig was uit één "batch" en elke injectie uit één afzonderlijke ampul.



Figuur 6: De normale en verlengd gevonden recalcificatie-tijden bij de patiënten met subcutane heparine, verdeeld over de gehele periode van onderzoek.

Een bevestigend of ontkennend antwoord op de vraag of een fout bij de technische uitvoering van de recalcificatie-tijd bepaling aanspreekbaar gesteld moet worden voor de bovenstaande bevinding, had waarschijnlijk gegeven kunnen worden, indien gedurende de betreffende periode van drie weken ook recalcificatie-tijd bepalingen waren verricht in de controle groep. Dit was echter niet het geval. Wij moeten ons dus beperken tot de mededeling, dat behalve gedurende één periode van drie weken, alle recalcificatie-tijden in de postoperatieve periode bepaald bij een groep patiënten, die behandeld werden met lage doses subcutane heparine, normaal waren, dat wil zeggen geen verlenging te zien gaven.

Trombine-tijd (5E)

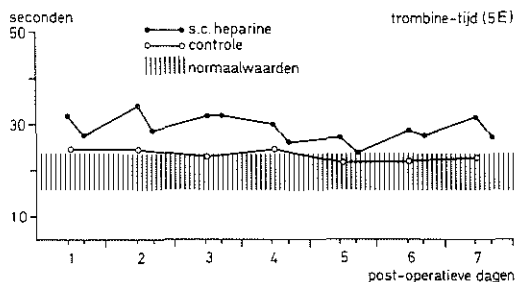
In Tabel X staan vermeld de gevonden trombine-tijden (5E). Uit deze Tabel komt naar voren, dat de gemiddelde trombine-tijd (5E)

bij de met heparine behandelde patienten op alle postoperatieve dagen verlengd is ten opzichte van de controle groep en dat deze verlenging 3½ uur na de injectie van het heparine in het algemeen (behalve op de derde postoperatieve dag) meer uitgesproken is dan 7½ uur na de subcutane injectie van 5000 I.E. calcium heparine. Ditzelfde wordt nog eens gedemonstreerd in Figuur 7, waarin de getallen uit Tabel X grafisch zijn weergegeven. Uit deze Figuur ziet men verder, dat de gemiddelde trombine-tijden (5E), voor elke afzonderlijke postoperatieve dag berekend, zonder uitzondering boven de normale waarden van het laboratorium liggen. Overigens blijkt uit deze Figuur ook, dat de waarden in de controle groep ook aan de hoge kant zijn, maar veel minder uitgesproken.

Tabel X
Trombine-tijd (5E)

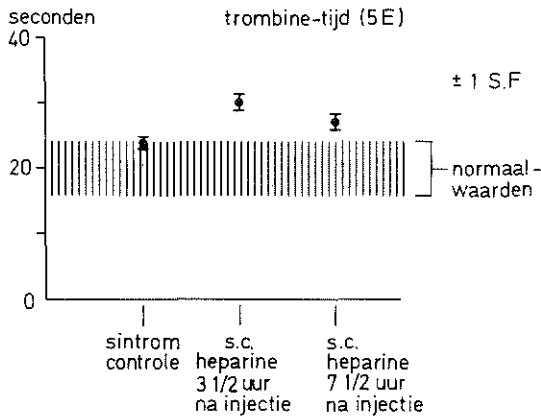
Postop. dag	(n)	gemiddelde ± S.F. 3½ uur na heparine	(n)	gemiddelde ± S.F. 7½ uur na heparine	(n)	acenocoumarol (controle)
1	(12)	32.0 ± 4.3	(13)	27.5 ± 3.3	(9)	24.7 ± 1.6
2	(8)	33.8 ± 5.9	(8)	28.5 ± 4.9	(8)	24.9 ± 1.4
3	(13)	32.4 ± 3.5	(13)	32.8 ± 4.2	(6)	23.7 ± 1.6
4	(15)	30.6 ± 3.3	(15)	26.5 ± 1.4	(6)	24.9 ± 1.3
5	(17)	27.4 ± 3.2	(17)	23.9 ± 1.0	(6)	22.1 ± 0.8
6	(19)	29.2 ± 3.1	(19)	27.8 ± 2.4	(7)	22.9 ± 0.6
7	(20)	32.0 ± 3.1	(20)	27.9 ± 2.8	(7)	23.2 ± 1.2
Totaal	(21)	30.7 ± 2.0	(21)	27.6 ± 1.8	(10)	23.8 ± 1.0

Uitgedrukt in seconden



Figuur 7: Gemiddelde trombine-tijd (5E) op de verschillende postoperatieve dagen.

Zoals te zien is in Figuur 8 geldt voor het gemiddelde van alle trombine-tijd (5E) bepalingen bij patienten met subcutane heparine hetzelfde als wat werd geconstateerd voor alle afzonderlijke postoperatieve dagen. De verlenging van de trombine-tijd (5E) 3½ uur na de injectie van het heparine is meer uitgesproken dan de verlenging 7½ uur na de heparine injectie (zie ook Tabel X). Het verschil tussen



Figuur 8: Gemiddelde van alle trombine-tijden (5E).

de 3½ uur waarde van de heparine groep en de controle groep is statistisch significant (twee-steekproeven toets van Wilcoxon, $P = 0.04$). Het verschil van de 3½ uur waarde met de 7½ uur waarde van de heparine groep is statistisch ook significant (rangtekentoeets, $P = 0.04$).

Trombine-tijd (10E)

In Tabel XI zijn de gevonden trombine-tijden (10E) vermeld voor alle postoperatieve dagen afzonderlijk. Hieruit komt naar voren, dat op twee uitzonderingen na (postoperatieve dag een en vijf) hetzelfde gevonden werd als bij de trombine-tijd met 5E, namelijk dat de trombine-tijd (10E) in het algemeen iets verlengd is ten opzichte van de controle groep.

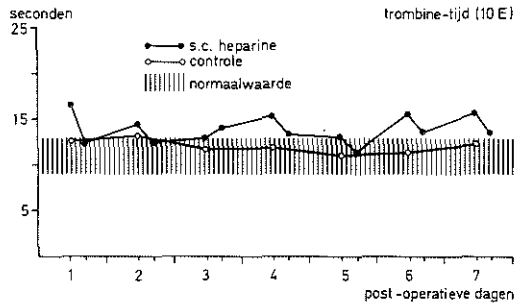
Tabel XI

Trombine-tijd (10E)

Postop. dag	(n)	gemiddeld \pm S.F. 3½ uur na heparine	(n)	gemiddelde \pm S.F. 7½ uur na heparine	(n)	acenocoumarol (controle)
1	(14)	16.7 \pm 3.4	(14)	12.6 \pm 1.4	(8)	12.5 \pm 0.8
2	(10)	14.7 \pm 1.7	(10)	12.7 \pm 0.9	(7)	13.3 \pm 0.6
3	(14)	13.0 \pm 1.1	(14)	14.2 \pm 1.0	(6)	11.8 \pm 0.8
4	(14)	15.4 \pm 1.2	(15)	13.4 \pm 0.9	(6)	12.2 \pm 0.8
5	(16)	13.2 \pm 0.9	(16)	11.4 \pm 0.6	(8)	11.1 \pm 0.5
6	(17)	15.7 \pm 3.0	(17)	13.6 \pm 1.2	(7)	12.1 \pm 0.4
7	(18)	15.9 \pm 2.8	(18)	13.5 \pm 1.0	(7)	12.4 \pm 0.6
Totaal	(21)	15.0 \pm 1.2	(21)	13.0 \pm 0.6	(10)	12.2 \pm 0.5

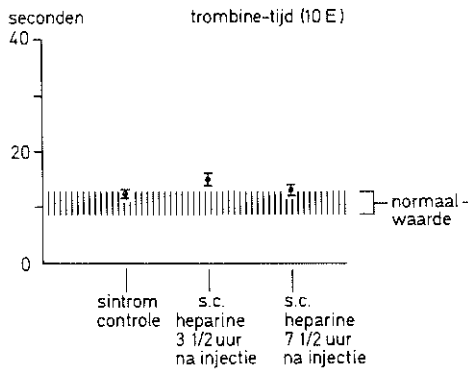
Uitgedrukt in seconden

Een verschil met de eerder besproken waarden van de trombine-tijd met 5E is, dat niet alle gemiddelde waarden boven de normale, individuele waarden van het laboratorium liggen en de in de controle groep gevonden waarden ruim binnen die normale grenzen liggen (zie ook Figuur 9).



Figuur 9: Gemiddelde trombine-tijd (10E) op de verschillende postoperatieve dagen.

Ook hier geldt, dat de trombine-tijd (10E) 3½ uur na de subcutane injectie van het heparine in het algemeen iets meer verlengd is dan 7½ uur na de injectie (Figuur 10). Statistisch is dit verschil echter niet significant (rangtekentoets, P = 0.06).



Figuur 10: Gemiddelde van alle trombine-tijden (10E).

Samenvattend menen wij, dat er in de uitkomsten van de bovenvermelde stollingsonderzoeken aanwijzingen te vinden zijn dat men bij de toegepaste dosering van 5000 I.E. calcium heparine langs subcutane weg een normale recalcificatie-tijd en een licht verlengde trombine-tijd kan verwachten. De verlenging van de trombine-tijd is in het algemeen 3½ uur na de injectie van het heparine meer uitgesproken dan 7½ uur na de injectie.

HOOFDSTUK VI

BESPREKING VAN DE RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK

In dit hoofdstuk zullen wij ons nogmaals bezinnen op de uitgangspunten van het onderzoek, alsook op de gebruikte diagnostische methode.

De belangrijkste resultaten van het onderzoek zullen nader bekeken worden en wij zullen de praktische consequenties van die resultaten bespreken. Dit laatste vooral met het oog op de dagelijkse routine trombose profylaxe bij de geopereerde patient.

Uitgangspunten van het onderzoek

De opzet van het onderzoek was twee methoden van trombose profylaxe wat betreft hun effectiviteit en hun praktische toepasbaarheid met elkaar te vergelijken. Het ging daarbij aan de ene kant om een methode, die wij al sinds jaren op routine basis gebruikten, namelijk het toedienen van orale anticoagulantia in de postoperatieve fase.

Aan de andere kant betrof het een methode, het toedienen van lage doses heparine langs subcutane weg met de eerste dosis reeds vóór de operatie, die ons alleen uit de literatuur bekend was. De gepubliceerde resultaten van deze laatste methode leken echter zo goed te zijn, dat men er niet aan voorbij kon gaan.

Vooraf van theoretische zijde zou men bezwaar kunnen aantekenen tegen deze opzet, omdat hierbij twee methoden met elkaar vergeleken worden, waarin bij de ene methode al begonnen wordt met het geven van het profylactische agens vóór de operatie, dat wil zeggen

vóór het initierend moment van een trombotisch proces, terwijl bij de andere methode dit profylactische agens pas gegeven wordt nà de operatie.

Men zou kunnen voorstellen om een preoperatief begonnen toediening van coumarine derivaten te vergelijken met een preoperatief begonnen toediening van lage doses heparine langs subcutane weg.

Maar dat is niet het *probleem uit de praktijk*. In de praktijk blijkt dat de overgrote meerderheid van de chirurgen, die van oraal toegediende anticoagulantia als trombose profylaxe gebruik maken, met de toediening daarvan begint nà de operatie en niet ervóór.

De redenen daarvoor zijn begrijpelijk. Wil men de kans op peroperatieve bloedingsproblemen bij een preoperatief begonnen toediening van coumarine derivaten zo klein mogelijk houden, dan moet gerekend worden met een periode van vijf tot zeven dagen om de patient op het juiste, stabiele niveau van verminderde stolbaarheid te krijgen. Zowel de kans op bloedingen als de lange tijd van voorbereiding zijn bezwaarlijk voor de routine praktijk.

Met de orale toediening van anticoagulantia te beginnen aan de vooravond van de operatie levert geen wezenlijke winst op ten opzichte van een postoperatief begonnen toediening. Wij hebben immers al eerder gezien, dat het gemiddeld meer dan vier dagen duurt, vóórdát de gewenste daling van de stolbaarheid wordt bereikt. Dat betekent dus, dat de praktijk van de profylactische antistollingsbehandeling bij de chirurgische patienten zo is, dat daarmee begonnen wordt nà de operatie en dat geldt niet alleen in ons ziekenhuis, maar ook elders in Nederland. Dit houdt ons inziens in, dat wanneer wij een nieuwe methode van trombose profylaxe, waarbij het wél zinvol is om er preoperatief mee te beginnen, willen toetsen, wij die methode moeten toetsen aan de bestaande situatie in de praktijk, wat in dit geval wil zeggen, aan de postoperatief begonnen toediening van coumarine derivaten.

Dat nu is het uitgangspunt van ons onderzoek geweest, de vergelijking van een bestaande methode van profylaxe tegen diepe veneuze trombose met een nieuw gepropageerde methode. Zover wij konden nagaan was een vergelijkend onderzoek tussen deze twee methoden van trombose profylaxe nog niet eerder verricht.

Een tweede punt, dat enige verdere aandacht verdient is het feit, dat wij ervan zijn uitgegaan dat het gebruik van anticoagulantia, zoals

die in ons onderzoek zijn gegeven, ook werkelijk een afspiegeling vormt van het gebruik van orale anticoagulantia in de routine praktijk.

Het is bekend, dat de resultaten van het gebruik van orale anticoagulantia sterk afhankelijk zijn van de manier waarop zij toegepast worden, met name welke verlaging van het niveau van de stollingsactiviteit wordt bereikt. Dit betekent, dat de resultaten in het algemeen beter zullen zijn naarmate de ervaring van diegenen, die de methode toepassen, groter is. In de praktijk blijkt het echter vaak zo te zijn, dat het juist de minst ervarenen zijn, die de dosering voorschrijven.

Met andere woorden, wil een vergelijkend onderzoek tussen orale anticoagulantia en een andere methode zin hebben, dan moet de gegeven antistollingstherapie met coumarine-derivaten gedurende de periode van het onderzoek overeenkomen met de gegeven behandeling onder normale praktijk omstandigheden.

Om die reden zijn er tijdens ons onderzoek geen speciale maatregelen genomen om het niveau van de stollingsactiviteit met behulp van acenocoumarol op een van te voren vastgesteld peil te waarborgen. De normale weg werd gevolgd, dat wil zeggen dat door de zaalartsen de dosering van de acenocoumarol werd afgesproken, zonder dat deze artsen op de hoogte waren van het feit, dat de betreffende patient deel uitmaakte van de studie.

Een aanwijzing voor het feit, dat de resultaten van de orale anticoagulantia toediening in de periode van de studie niet anders waren dan onder normale routine omstandigheden is te vinden in de door ons bepaalde frequentie van diepe veneuze trombose. De frequentie bij patienten met orale anticoagulantia was vrijwel gelijk in twee geheel verschillende tijdsperioden, te weten bij de eigenlijke studie (18%) en tijdens het vooronderzoek (20%).

Bovendien is het niet aannemelijk, dat bij deze groep van vijftig patienten, die met acenocoumarol werden behandeld, van enig vooroordeel in welke richting dan ook sprake is. Ten tijde van het onderzoek lagen de patienten over drie verschillende afdelingen verspreid en werden derhalve door verschillende artsen behandeld.

Bij onze studie werd de met acenocoumarol bereikte antistollingsactiviteit geclassificeerd als "goed" in 17 patienten (34%), als "slecht" in negen patienten (18%) en als "matig" in 24 patienten (48%).

Deze getallen stemmen fraai overeen met die, welke wij vonden bij een steekproef van 100 willekeurige, geopereerde patienten, die als trombose-profylaxe acenocoumarol kregen toegediend, en bij wie het postoperatieve effect van de antistollingsbehandeling volgens dezelfde criteria als tijdens het onderzoek werd beoordeeld.

De gevonden getallen waren de volgende:

	Groep A	Controle
Goed	34%	32%
Slecht	18%	16%
Matig	48%	52%

Met het oog op deze gegevens nemen wij aan, dat de met orale anticoagulantia bereikte resultaten tijdens het onderzoek niet beter of slechter waren dan de resultaten, die onder "normale" omstandigheden met deze methode worden bereikt.

Dit slaat vanzelfsprekend op de situatie in onze kliniek, want wij kunnen ons voorstellen, dat de resultaten die elders met deze methode worden bereikt beter of ook zelfs slechter zijn. Of dat erg waarschijnlijk is blijft zeer de vraag, mede gezien het feit dat Keeman (1972) vond, dat bij geopereerde patienten in de postoperatieve fase het gewenste niveau van de antistollings-therapie slechts gedurende éénderde van de gehele tijd bereikt werd.

Voor de subcutane heparine methode geldt deze gehele problematiek niet, omdat daarbij gebruik gemaakt wordt van een volledig uniforme dosering voor alle patienten, een dosering die verder niet afhankelijk is van ervaring en inzicht.

Waarde van de ^{125}J -fibrinogeen test

Bij ons onderzoek hebben wij gekozen voor de ^{125}J -fibrinogeen test om de frequentie van het optreden van diepe veneuze trombose vast te stellen. De achtergrond ervan, de uitvoering en de literatuur gegevens betreffende deze test zijn eerder uitvoerig behandeld.

Hoewel het merendeel van de onderzoekers op dit gebied (Kakkar 1972; Murray 1971; Milne e.a. 1971; Browse en Negus 1970; Williams 1971) overtuigd zijn van de waarde van de ^{125}J -fibrinogeen test mag niet onvermeld blijven, dat er om tweeërlei redenen bezwaren tegen deze test zijn aangevoerd. Het betreft in de eerste plaats de

publicatie van Mavor e.a. (1972), waarin werd geconcludeerd dat de ^{125}J -fibrinogeen test in een groot aantal van de gevallen een negatief resultaat oplevert, terwijl er wel sprake is van een diepe veneuze trombose. Zij onderzochten met deze test een groep van patienten, die zich presenteerden met de klinische verschijnselen van een longembolie. In een dergelijk geval behoeft er van een actief trombotisch proces geen sprake meer te zijn.

Uit de aard van de zaak is het begrijpelijk, dat de ^{125}J -fibrinogeen test alleen positief kan zijn, wanneer er nog fibrinogeen in het trombotische proces als fibrine wordt omgezet.

Niet ten onrechte is er dan ook op de onjuiste conclusies uit het onderzoek van Mavor van verschillende kanten kritiek uitgeoefend (O'Brien 1972; Kakkar 1972a; Konttinen 1972).

Een tweede bezwaar, dat tegen de ^{125}J -fibrinogeen test is aangevoerd, betreft het feit, dat sommige onderzoekers menen, dat de met de ^{125}J -fibrinogeen test vastgestelde trombosen in dij of kuit van weinig belang zouden zijn en met name zelden aanleiding zouden geven tot het ontstaan van een longembolie. De discussie gaat daarbij voornamelijk over de vraag of de voor het ontstaan van een longembolie belangrijke trombotische processen in de kuit beginnen en van daaruit naar proximaal uitbreiden of dat deze trombosen in de ileofemorale venen ontstaan.

Voor de laatste theorie hebben vooral Mavor en Galloway (1969) gepleit, alsook eerder McLaghlin e.a. (1962). Kakkar (1972a) heeft het belang van de aangroeiende trombose van de kuitvenen benadrukt. Hij vond bij 225 patienten met een trombose van de kuitvenen, dat deze zich bij 56 patienten uitbreidde naar de vena poplitea en verder naar proximaal. Bij negen patienten trad er vervolgens een longembolie op, waarvan drie met een dodelijke afloop.

Kistner e.a. (1972) hebben de theorie, dat de meeste trombosen die een longembolie veroorzaken beginnen boven het ligamentum inguinale, verworpen op grond van hun bevindingen door middel van herhaald flebografisch onderzoek van de onderste extremiteiten en van herhaalde longscans bij een groep van patienten met een diepe veneuze trombose. Zij vonden daarbij, dat longembolieën veelvuldig verschillende plaatsen in de benen als oorsprong hadden, met name ook de venae tibiales. Niet minder dan éénderde van het totale aantal longembolieën had zijn oorsprong in het gebied van de kuit. Bij de niet behandelde patienten bleek, dat de trombus de neiging vertoon-

de naar proximaal aan te groeien en in de loop van dat proces embolieën af te geven.

Ook Stephenson e.a. (1973) konden in een recent isotopen onderzoek op grond van de veranderingen in de absolute waarden van de gemeten radioactiviteit bij patiënten met een diepe veneuze trombose vaststellen, dat een aanzienlijk aantal longembolieën ontstonden vanuit een trombose in een kuitvene.

Verder is van belang de verzamelstatistiek, die Kakkar (1972a) heeft opgesteld over de correlatie tussen de ^{125}J -fibrinogeen test en het optreden van een longembolie (Tabel XII). Daaruit blijkt, dat de kans op een longembolie vrijwel nihil is bij een patient met een negatieve ^{125}J -fibrinogeen test, terwijl de kans op een longembolie meer dan tien procent bedraagt, wanneer de uitslag van de test positief is.

Tabel XII
Correlatie ^{125}J -fibrinogeen test en het vóórkomen van longembolie.
(naar Kakkar, 1972a)

Auteur	Totaal aantal pat.	Pos. ^{125}J -fibr. test		Neg. ^{125}J -fibr. test	
		Aantal pat.	Aantal longemboli	Aantal pat.	Aantal longemboli
Kakkar e.a. (1969)	132	40	4	92	0
Murray e.a. (1970)	50	13	4	37	0
Lambie e.a. (1970)	80	16	1	64	0
Hill e.a. (1972)	155	35	2	120	0
Hirsch (1972)	65	12	1	53	0
Totaal	482	116 (24,1%)	12 (10,3%)	366	0

Wanneer wij de cijfers uit Tabel XII bekijken, wordt het wel zeer waarschijnlijk, dat er inderdaad een positieve relatie bestaat tussen het optreden van een longembolie en een met de ^{125}J -fibrinogeen test vastgestelde diepe veneuze trombose van de beenvenen.

Op grond van de bovenstaande gegevens is het ons inziens geoorloofd te stellen, dat de ^{125}J -fibrinogeen test met vrucht gebruikt kan worden om de effectiviteit van profylactische maatregelen te beoordelen.

Er zijn dus duidelijke aanwijzingen, dat een positief of een negatief

resultaat van de ^{125}J -fibrinogeen test, mits deze op de juiste wijze wordt uitgevoerd en op de juiste indicatie wordt toegepast, waardevolle inlichtingen geeft over de kans op het optreden van een longembolie.

Toch dient hier nog eens met nadruk gesteld te worden, dat het slechts de bedoeling van ons onderzoek was een antwoord te geven op de vraag in hoeverre twee verschillende methoden effectief zijn bij de preventie van postoperatieve trombose van de onderste extremiteiten. Het onderzoek was niet bedoeld om een uitspraak te doen in hoeverre deze methoden in staat zijn het optreden van een longembolie te voorkomen, hoe belangrijk die vraag op zichzelf ook is. In dit verband mag hier zijdelings vermeld worden, dat er op het ogenblik een "Multi Centre Trial" gaande is, waaraan een groot aantal Europese en Amerikaanse chirurgische klinieken deelnemen, met de bedoeling om in een onderzoek op grote schaal volgens de dubbelblind methode het effect na te gaan van lage doses subcutane heparine bij de preventie van de postoperatieve longembolie. Bij dit onderzoek is het enige criterium voor de effectiviteit van de gebruikte profylaxe de bij obductie geverifieerde dodelijke longembolie (Kakkar 1973). Het is de verwachting dat de uitslag van dit onderzoek, waarin de gegevens van meer dan 10.000 patienten zullen worden verwerkt, een uitspraak zal toelaten over de waarde van de subcutane heparine methode als embolie profylaxe. Het is duidelijk, dat de uitkomst van dit onderzoek waarin het resultaat van de behandeling met subcutane heparine wordt vergeleken met een niet behandelde groep, in onze eigen landelijke situatie nog een aantal vragen onbeantwoord laat. Immers, wanneer zou blijken dat de subcutane toediening van heparine een effectieve profylaxe tegen de longembolie geeft, dan nog blijft in Nederland, waar de orale antistollingstherapie een zo grote vlucht heeft genomen, de vraag bestaan of het gebruik van orale anticoagulantia niet even goed is als het gebruik van subcutaan toegediende heparine bij het voorkómen van de dodelijke longembolie.

De bij obductie vastgestelde dodelijke longembolie is echter maar één van de criteria die van belang zijn. Ook de morbiditeit van de trombose is van groot belang. Als zou blijken, dat er bij het gebruik van heparine veel minder trombosen van de kuitvenen zouden vóórkomen, terwijl het aantal longembolieën statistisch niet significant zou verschillen van de gevonden getallen bij gebruik van

orale anticoagulantia, dan zou men toch de voorkeur aan heparine moeten geven.

Om op deze vragen, betreffende de mortaliteit zowel als de morbiditeit veroorzaakt door het optreden van trombo-embolische complicaties in de postoperatieve fase, een antwoord te kunnen geven lijkt het daarom aangewezen in een uitgebreid klinisch onderzoek de twee methoden aan elkaar te toetsen en daarbij ook de bij obductie vastgestelde dodelijke longembolie als een belangrijk criterium voor de effectiviteit van de gebruikte methode te hanteren.

Resultaten

Uit de resultaten van ons onderzoek is gebleken, dat de toediening van heparine een statistisch significant beter resultaat geeft bij de preventie van postoperatieve diepe veneuze trombose dan de routine toediening van orale anticoagulantia. In de met orale anticoagulantia behandelde groep ontstond in 18% van de gevallen een diepe veneuze trombose in de postoperatieve fase, terwijl dit in twee procent het geval was in de groep van patienten, die met lage doses subcutane heparine werden behandeld. Deze conclusie was mogelijk, omdat de twee groepen die werden vergeleken geen aanwijsbare verschillen in samenstelling vertoonden.

Daarop past enig commentaar. Het aantal operaties aan galblaas en galwegen was groter in Groep B (subcutane heparine), terwijl het aantal dikke darm operaties en liesbreuk operaties groter was in Groep A (acenocoumarol). Om die reden zou men kunnen menen dat er wel sprake was van een verschil tussen beide groepen.

Het is echter moeilijk, alleen op grond van de naamgeving van een operatie de ernst en de uitgebreidheid van de operatieve procedure te bepalen. Een "eenvoudige" ingreep kan soms langdurig zijn en met een niet onaanzienlijk bloedverlies gepaard gaan. Wij hebben ons daarom bij de bepaling van de vergelijkbaarheid van de twee groepen wat betreft de operatieve procedure vooral gericht op de gemiddelde duur van de operatie en het gemiddelde preoperatieve bloedverlies.

Daarbij is gebleken, (zie blz. 64) dat de gemiddelde duur van de operatie in beide groepen identiek was (131 minuten in Groep A en 130 minuten in Groep B).

In Groep A was het gemiddelde bloedverlies groter dan in Groep B, maar dit kwam voornamelijk op rekening van het grote bloedverlies

(meer dan 1500 ml) bij een drietal patienten. Afgezien van deze drie patienten, bij wie zich overigens geen diepe veneuze trombose ontwikkelde, was het bloedverlies in beide groepen vrijwel gelijk, namelijk 324 ml in Groep A en 317 ml in Groep B.

Op grond van deze gegevens menen wij te mogen concluderen dat de grootte van de gemiddelde operatie in beide groepen inderdaad gelijk te noemen is.

Daarnaast waren ook de andere factoren, die konden predisponeren tot het ontstaan van een diepe veneuze trombose, in beide groepen vergelijkbaar, te weten de gemiddelde leeftijd van de patienten, het feit of er sprake was van een intra-abdominale ingreep met gebruik van spierrelaxantia, de dag van het begin van de postoperatieve mobilisatie, de aanwezigheid van een maligne aandoening en de gewicht-lengte verhouding van de patienten.

De door ons gevonden frequentie van het optreden van trombose, bij patienten met heparine als profylaxe stemmen goed overeen met de cijfers, die uit de literatuur bekend zijn (Tabel XIII).

Tabel XIII

Frequentie van diepe veneuze trombose bij profylaxe met subcutane heparine

Auteur	Aantal pat.	Soort operatie	Frequentie (%)
Kakkar e.a. (1971)	26	herniotomie	4
Gordon-Smith e.a. (1972)	50	abdom., urologisch	8,3
Nicolaïdes e.a. (1972)	122	abd., thorac., urol.	0,8
Gallus e.a. (1973)	108	abdominaal	1,9
Ballard e.a. (1973)	55	gynaecologisch	3,6

Het getal van 18%, dat wij vonden bij de met orale anticoagulantia behandelde groep van patienten, is zoals wij eerder zagen, niet te toetsen aan gegevens uit de literatuur. De ¹²⁵J-fibrinogeen test werd immers nog niet eerder gebruikt om de uitwerking van orale anticoagulantia te controleren.

Bij de groep van negen patienten, behandeld met orale anticoagulantia, bij wie een diepe veneuze trombose werd vastgesteld, valt op dat de gemiddelde leeftijd duidelijk hoger was dan het gemiddelde voor de gehele Groep A. Ook was de operatie, die zij ondergingen, in het algemeen zwaarder, zoals blijkt uit het feit dat de duur ruim één

uur (30%) langer was en bovendien met een significant groter bloedverlies gepaard ging.

Verder bleek dat het niveau van de Thrombotest op het moment, dat de diepe veneuze trombose werd gediagnostiseerd, bij acht van deze negen patiënten beneden de gewenste waarde van 110 seconden lag (overeenkomend met een vermindering van de stollingsactiviteit tot tien procent van normaal).

Het blijkt dus, dat wij hier te maken hebben met een groep patiënten, die gemiddeld ouder was en een zwaardere en langer durende operatie onderging dan de gemiddelde patient en bij wie het peil van de antistollings-behandeling met acenocoumarol in de postoperatieve fase niet voldoende was.

De vraag is nu of hier sprake is van een onvoldoende dosering van de acenocoumarol of dat er sprake is van een onvolkomenheid, die aan de methode op zich kleeft. Bij zeven van deze negen patiënten werd de diepe veneuze trombose gediagnostiseerd in de eerste drie dagen na de operatie, terwijl het bekend is dat het steeds enkele dagen kost om met oraal toegediende anticoagulantia het gewenste niveau van antistolling te bewerkstelligen. De conclusie hieruit kan niet anders luiden dan, dat wij hier met één van de nadelen van orale anticoagulantia te maken hebben, namelijk dat het tijdsverloop tussen het begin van de toediening van het coumarine derivaat en het bereiken van een adequaat antistollingsniveau in een aantal van de gevallen te lang is. Dit spreekt des te meer in de onmiddellijk postoperatieve fase, waarvan wij weten — en ons onderzoek heeft dat nog eens bevestigd — dat zich de meeste trombotische processen juist in deze periode ontwikkelen.

De betere detectie methoden van het ogenblik hebben duidelijk aangetoond, dat het merendeel van de diepe veneuze trombosen zeer kort na de operatie en bij een niet onaanzienlijk aantal zelfs al tijdens de operatie ontstaan. In het licht van deze gegevens is het dus niet verwonderlijk, dat ondanks de toediening van orale anticoagulantia een beduidend aantal trombosen ontstaan. Anderzijds zijn er de onderzoeken (Dick e.a. 1959; Sevitt en Gallagher 1959; Greep 1961), die hebben aangetoond, dat op deze wijze het aantal dodelijke longembolieën duidelijk verminderd kan worden, evenals het aantal klinische herkenbare diepe veneuze trombosen.

Hoe zijn deze gegevens met elkaar in overeenstemming te brengen? Onze gedachten hierover zijn de volgende. Bij het gebruik van orale

anticoagulantia in de postoperatieve fase wordt het aantal diepe veneuze trombosen weliswaar niet erg laag (18% in ons eigen onderzoek). Maar al is de verlaging van het stollingsniveau niet optimaal, toch is er wel een zodanige daling, dat deze trombi van een andere kwaliteit en uitbreiding zijn dan de trombi die ontstaan wanneer er in het geheel geen coumarine derivaten worden gegeven. Deze trombi zouden mogelijk eerder door fibrinolytische enzymen worden opgelost, waardoor het niet of in ieder geval minder komt tot een afsluiting van de diepe venen. Wanneer deze trombi inderdaad voor een belangrijk deel spontaan zouden verdwijnen en onder invloed van orale anticoagulantia zich in ieder geval niet zouden uitbreiden, zou het ook goed verklaarbaar zijn dat er minder embolieën ontstaan en dat de frequentie van de dodelijke longembolie met deze middelen belangrijk verlaagd kan worden.

Ook de bevindingen van Sevitt en Gallagher (1959) wijzen in deze richting. Bij obductie van patienten met een collumfractuur, die met orale anticoagulantia waren behandeld, werd een beduidend geringer aantal diepe veneuze trombosen gevonden. Dit zou verklaard kunnen worden door aan te nemen, dat de ontstane trombi weer opgelost waren, zodat er bij obductie geen resten meer van te vinden waren. Dat er aanvankelijk wel een trombotisch proces aanwezig geweest moet zijn, blijkt uit recente onderzoekingen van met name Gallus e.a. (1973), die met behulp van de ^{125}J -fibrinogeen test konden vaststellen, dat bij 50% tot 60% van de patienten met een collumfractuur een trombose ontstaat.

Onze hypothese is derhalve, dat er bij het gebruik van coumarine derivaten, waarvan de toediening postoperatief wordt begonnen, weliswaar diepe veneuze trombosen ontstaan, maar dat de trombi effectiever toegankelijk zijn voor het fibrinolytische systeem. Verder onderzoek in deze richting is zeker gewenst.

Het bovenstaande betekent, dat *bij het gebruik van orale anticoagulantia niet zozeer sprake is van trombose-profylaxe als wel van embolie-profylaxe.*

Ons eigen onderzoek laat overigens geen verdere conclusies toe over het natuurlijk beloop van de diepe veneuze trombose, ontstaan tijdens de behandeling met orale anticoagulantia, omdat in het merendeel van de gevallen een behandeling met intraveneus toegepaste heparine werd ingesteld, zodra de diagnose was gesteld.

Praktische toepasbaarheid

Zoals gezegd is uit ons onderzoek gebleken, dat de toediening van lage doses subcutane heparine als profylaxe voor diepe veneuze trombose effectiever is dan de toediening van orale anticoagulantia. Maar is deze methode ook praktisch toepasbaar?

Om het antwoord te kunnen geven op die vraag is het goed ons enig inzicht te verschaffen in de praktische consequenties van het gebruik van deze methode, met name of zij voldoet aan de eis zoals die aan een routine methode gesteld moet worden. Zij moet eenvoudig toe te passen zijn en geen of nauwelijks bijwerkingen hebben. Wat dit laatste betreft hebben wij reeds gezien, dat er in de literatuur vrijwel geen complicaties van deze methode zijn beschreven. Van het zeer geringe aantal bloedingen tijdens behandeling met lage doses heparine kon het merendeel door andere oorzaken dan het heparine verklaard worden.

In ons eigen materiaal zagen wij geen enkele bloeding in de periode van het onderzoek, hetgeen gezien de lage bloedspiegels van het heparine en de geringe veranderingen, die bij deze dosering in de controle laboratoriumbepalingen zijn waar te nemen, ook niet te verwachten was. Wel zagen wij enkele malen kleine hematomen op de plaats van de subcutane injecties. Het merendeel hiervan was te wijten aan een foutieve injectie techniek. Als heparine langs subcutane weg als routine gebruikt wordt, is het van belang de techniek van de subcutane injectie goed te instrueren en te controleren, waardoor onnodige hematoomvorming voorkomen kan worden.

In de praktijk blijkt er bij een aantal verpleegkundigen een emotionele weerstand te bestaan om bij patienten, die recent een laparotomie hebben ondergaan, een plooi van de buikhuid te gebruiken voor de subcutane injectie. Er is echter met name van de kant van de patient geen enkele reden om onder dergelijke omstandigheden niet van die plaats gebruik te maken, die het meest geschikt is voor dit soort subcutane injecties.

Patienten met een profylaxe van subcutane heparine krijgen tweemaal daags een subcutane injectie, hetgeen een zwaardere belasting lijkt te zijn dan het oraal innemen van een of meerdere acenocoumarol tabletten.

De injecties blijken echter over het algemeen voor de patient geen bezwaar op te leveren en zijn, mits goed uitgevoerd, niet pijnlijk.

Gevraagd naar hun ervaring hadden de meeste patienten uit ons onderzoek geen enkel bezwaar tegen de subcutane injecties.

Aan de andere kant worden deze patienten niet gestoord door de vrijwel dagelijkse venapunctie voor de Thrombotest, zoals patienten die orale anticoagulantia ontvangen, die moeten ondergaan.

Een ander punt, dat bij een praktische toepassing een rol gaat spelen, is in hoeverre een dergelijke nieuwe methode belastend is voor het verpleegkundig personeel van een afdeling. Ongetwijfeld is het zo, dat het toedienen van een subcutane injectie aan bijvoorbeeld twintig patienten op een afdeling meer werk met zich meebrengt dan het uitdelen van een overeenkomstig aantal tabletten. Daar staat tegenover dat de dosering van de orale anticoagulantia bij iedere patient verschillend is, hetgeen met zich meebrengt dat de dosering per patient moet worden afgesproken, hetgeen op zichzelf ook tijd kost en ongetwijfeld tot foutieve doseringen aanleiding geeft.

De uniforme dosering van de subcutane heparine methode betekent tijdwinst en de kans op vergissingen is kleiner. Onze eigen ervaring met het gebruik van heparine langs subcutane weg heeft ons dan ook de indruk gegeven, dat deze wijze van trombose profylaxe voor het verpleegkundig personeel minder belastend is dan het gebruik van orale anticoagulantia.

Zoals reeds werd vermeld zijn bij 21 patienten uit Groep B in de postoperatieve fase op regelmatige intervallen de recalcificatie-tijd en de trombine-tijd bepaald.

De *recalcificatie-tijd* bleek steeds normaal te zijn, behalve in een periode van drie weken, toen de helft van het totale aantal in die periode verrichte bepalingen een verlenging liet zien. De meer dan 130 bepalingen van de recalcificatie tijd, buiten deze periode van drie weken, gaven alle zonder uitzondering een normale waarde. Wij hebben dan ook geconcludeerd, dat de verlengde recalcificatie-tijden die in de bewuste periode van drie weken werden gevonden door een technische of organisatorische fout zijn veroorzaakt.

Onder normale omstandigheden is bij het toedienen van subcutane heparine in de hier gebruikte dosering geen verlenging van de recalcificatie-tijd te verwachten en is het uitvoeren van een dergelijke bepaling onder deze omstandigheden overbodig.

Bij de bepaling van de *trombine-tijd* tijdens subcutane heparine toediening vonden wij gemiddeld wel een verlenging ten opzichte van

de controle groep. De gevonden tijden waren echter te ver uiteenlopend, zowel op verschillende tijdstippen bij één en dezelfde patient als op één en hetzelfde moment bij verschillende patienten, dat de bepaling van de trombine-tijd van enige praktische waarde zou zijn.

Eika e.a. (1972) vonden echter wel een duidelijke relatie tussen de trombine-tijd en de bloedspiegels van heparine. Zij kwamen tot de conclusie, dat de bepaling van de trombine-tijd – uitgevoerd op de door hun aangegeven wijze – een gevoelige indicator is voor de aanwezigheid van lage spiegels heparine in het bloed en zij adviseerden dan ook deze bepaling als routine toe te passen.

Nicolaidis e.a. (1972) daarentegen vonden geen enkele invloed van lage doses subcutane heparine op de trombine-tijd tot 12 uur na de subcutane injectie.

Uit deze weinig met elkaar overeenstemmende literatuur gegevens is het wel zeer waarschijnlijk, dat de wijze waarop de bepaling van de trombine-tijd wordt uitgevoerd van groot belang is bij het al of niet vinden van een verlenging tijdens toediening van lage doses heparine langs subcutane weg.

Aan deskundigen op het gebied van het stollingsmechanisme is verder de taak om deze tegenstrijdigheden uit de weg te ruimen en de juiste relatie trombine-tijd – lage heparine bloedspiegels vast te stellen.

Voor de praktijk mag men echter op dit ogenblik stellen, zowel op grond van onze eigen ervaring als op grond van de genoemde ervaringen uit de literatuur, dat het *niet nodig* is bij het routine-matig gebruik van subcutane heparine in de hier gebruikte dosering, *controle laboratorium bepalingen te laten verrichten*.

Doet zich toch een bloedingscomplicatie voor, waarvan men niet met zekerheid kan uitsluiten dat de toegediende heparine er een rol bij speelt, dan is het raadzaam om het eventuele circulerende heparine onwerkzaam te maken met een intraveneuze injectie van protaminechloride, hetgeen een onmiddellijk effect heeft (1 ml van een 1%-ige oplossing).

Blijkt er tenslotte toch een andere oorzaak voor de bloeding aanwezig te zijn geweest, dan kan de trombose profylaxe weer worden gecontinueerd door een hernieuwde subcutane injectie van heparine.

Tot slot enkele opmerkingen over de kostenfactor. De inkoopsprijs van heparine ligt ongetwijfeld hoger dan die van coumarine derivaten. Daar staat tegenover, dat de personeelskosten bij het gebruik van orale anticoagulantia veel hoger liggen. Men denke daarbij

vooral aan de uitgebreide laboratoriumcontrole, die nodig is.

Consequenties voor de praktijk

Uit het voorafgaande is dus gebleken, dat de subcutane toediening van heparine niet alleen een effectieve trombose profylaxe teweeg brengt, maar ook in de routine praktijk gemakkelijk toepasbaar is. Uit deze gegevens is ons inziens dan ook maar één gevolgtrekking mogelijk. Voor de routine praktijk van de diepe veneuze trombose profylaxe bij de algemeen chirurgische patient onder electieve omstandigheden verdient het gebruik van lage doses heparine langs subcutane weg de voorkeur boven het gebruik van orale anticoagulantia. Het is echter duidelijk, dat deze conclusie getrokken is uit de resultaten van een onderzoek, waarbij een geselecteerde groep van patienten betrokken was.

De vraag is derhalve in hoeverre onze conclusies overdraagbaar zijn op andere groepen van patienten en op andere operaties, met name of daarbij de subcutane heparine toediening ook de voorkeur zou verdienen boven het gebruik van orale anticoagulantia.

Voor beantwoording van die vraag zullen wij gedeeltelijk moeten putten uit onze eigen gegevens en gedeeltelijk moeten terugvallen op de gegevens uit de literatuur.

Wij kozen bij onze studie alleen patienten met een minimum leeftijd van veertig jaar, omdat bij de meeste andere onderzoekingen deze leeftijdsgrens werd aangehouden. Het spreekt echter vanzelf dat een niet onaanzienlijk aantal patienten geopereerd wordt, die jonger dan veertig jaar zijn.

Er bestaat geen reden, noch van theoretische, noch van praktische aard om de resultaten met subcutane heparine niet van toepassing te verklaren op patienten, die jonger zijn dan veertig jaar. Daarom verdient het aanbeveling deze patienten, bij wie de kans op trombose weliswaar geringer, maar zeker niet afwezig is, op dezelfde wijze met lage doses subcutane heparine te behandelen als patienten ouder dan veertig jaar.

Eveneens uitgesloten van onze studie waren alle patienten, die een niet-electieve operatie ondergingen. Daaronder vallen alle patienten met aandoeningen zoals een acute appendicitis, maagperforatie of obstructie ileus, welke in de regel zeer snel na opname geopereerd

worden alsook de patienten met aandoeningen als perisigmoiditis met infiltraatvorming en obstructie icterus welke vaak pas na een langer verblijf in het ziekenhuis geopereerd worden. Bij die patienten is het homeostatische evenwicht van het stollingsmechanisme meestal al verstoord in de zin van een activering van stollingsfactoren, vóórdat de lage doses heparine effectief hebben kunnen worden.

Hoewel er over deze groep van patienten geen mededelingen zijn gedaan in de literatuur is het aannemelijk, dat de resultaten die met lage doses subcutane heparine bij deze groep van patienten bereikt kunnen worden minder goed zijn dan wanneer het gaat om electief geopereerde patienten. Een analogie hiervoor is te vinden bij de patienten met een collumfractuur en de patienten met een recent hartinfarct. Van deze groep van patienten, bij wie ook het stollingsgebeuren reeds in gang is gezet voordat met de subcutane toediening van heparine kon worden begonnen, is het uit de literatuur bekend dat de resultaten duidelijk slechter zijn (Kakkar e.a. 1972; Handley 1972). Aan de andere kant is er bij dergelijke patienten geen reden om niet zo snel mogelijk met de subcutane toediening van heparine te beginnen. Bij het gebruik van orale anticoagulantia zou veel meer tijd nodig zijn om een profylactisch effect te bereiken.

Het bovenstaande betekent dus, dat het voor de gehele groep van patienten, bij wie in het algemeen een acute indicatie tot opname bestaat, aanbeveling verdient onmiddellijk te beginnen met toediening van subcutane heparine, afgezien van het feit of zij al dan niet aansluitend aan de opname worden geopereerd. Daarbij dient men zich echter wel te realiseren, dat deze behandeling minder effectief zal zijn dan onder electieve omstandigheden het geval geweest zou zijn.

Bij de patienten, die om andere redenen niet in onze studie konden worden opgenomen — vaatoperaties, schildklieroperaties, operaties aan de onderste extremiteiten en ingrepen aan de linker mamma — bestaat eveneens in principe geen enkele reden om aan te nemen, dat bij deze groepen van patienten de lage doses subcutane heparine minder werkzaam zouden zijn dan bij de wel bestudeerde groep van patienten.

Voor die operaties, waarbij gedurende de operatie heparine intraveneus wordt toegediend om arteriële trombose te voorkomen, zoals arteriële vaatreconstructies en coloninterposities, kan hoogstens een gunstig effect van de additionele intraveneuze heparine toedie-

ning worden verwacht ten aanzien van de preventie van trombose in het veneuze systeem.

Gezien de lage bloedspiegels, die met de subcutane heparine toediening worden bereikt, is een cumulerend effect van de subcutane en de intraveneuze toediening niet waarschijnlijk.

Voor alle patienten na een trauma geldt in beginsel hetzelfde als voor de patienten met een collumfractuur reeds is opgemerkt. In wezen is men te laat met de subcutane heparine toediening, zodat ook bij deze groep van patienten met minder goede resultaten rekening gehouden zal moeten worden.

Een aparte bespreking verdienen die patienten, die een zeer grote en zeer langdurige operatie ondergaan.

Kakkar e.a. (1972) hebben met een zeer gevoelige en specifieke heparine bepaling kunnen aantonen, dat er een groter verbruik van heparine bestaat in de eerste uren na het begin van een operatie en dat daarbij bovendien een relatie bestaat met de ernst van de ingreep. Vooral bij zeer grote en langdurige operaties met veel bloedverlies, alsook bij patienten na een ernstige trauma zou het verbruik van heparine zo groot kunnen zijn, dat grotere of meer frequente doses subcutane heparine nodig zijn om effectieve bloedspiegels te waarborgen. Daarom zou het aanbeveling kunnen verdienen bij dergelijke zware ingrepen op de dag van de operatie niet tweemaal, maar driemaal 5.000 I.E. heparine subcutaan te geven of bij de eerste (preoperatieve) dosis niet 5.000 maar 10.000 I.E. heparine toe te dienen. Ter illustratie hiervan moge het feit dienen, dat Evarts en Alfidi (1973) in een recent onderzoek bij 25 achtereenvolgende totale heupvervangingen met flebografisch onderzoek niet minder dan in zeven van de patienten een diepe veneuze trombose vaststelden, van wie er zes een longembolie kregen. Dit alles bij een profylactische toediening van 5.000 I.E. heparine subcutaan om de twaalf uur. Gallus e.a. (1973) daarentegen zagen met een schema van driemaal daags 5.000 I.E. heparine subcutaan bij 19 patienten met eenzelfde procedure slechts bij twee van hen een diepe veneuze trombose en geen enkele longembolie ontstaan. Ook Kakkar (1973) is er recent toe overgegaan om driemaal daags 5.000 I.E. heparine subcutaan te geven in plaats van tweemaal daags. De kans op bloedingen neemt daarbij ongetwijfeld toe en het is dan ook de vraag — mede gezien de goede resultaten met de gebruikelijke dosering van tweemaal daags 5.000 I.E. heparine — of een dergelijke verandering

van de dosering onder "normale" omstandigheden wel nodig is.

Een verhoging van de dosering alleen in de periode van het grotere verbruik van het heparine (langdurige en zware operaties) lijkt ons een meer logische aanpak. Verder onderzoek met gevoelige heparine bepalingen, zal nodig zijn om aan te tonen welke dosering onder welke omstandigheden de juiste is.

Eveneens een aparte groep wordt gevormd door de patienten, die als gevolg van postoperatieve complicaties of door de aard van het ziekteproces (infiltraatvorming, ulcus cruris met immobilisatie) langdurig beschermd moeten worden. Over de effectiviteit van lage doses heparine onder die omstandigheden zijn ook geen gegevens bekend. Alle gepubliceerde cijfers en ook de gegevens uit ons eigen onderzoek betreffen alleen behandelingen met lage doses subcutane heparine gedurende zes tot tien dagen. In hoeverre bij langdurige behandeling de voorkeur moet worden gegeven aan orale anticoagulantia, met name aan de langwerkende preparaten als fencoupromon, zal door verder onderzoek moeten worden uitgewezen.

Zoals Ballard e.a. (1973) hebben aangetoond zijn met subcutane heparine ook bij grote gynaecologische ingrepen goede resultaten te boeken.

Urologische operaties en met name de retropubische prostatectomie hebben naar algemeen wordt aangenomen een verhoogde kans op het ontstaan van een postoperatieve diepe veneuze trombose. Williams (1971) kon met behulp van lage doses subcutane heparine bij dit soort operaties geen vermindering van de diepe veneuze trombose frequentie aantonen.

Gordon-Smith e.a. (1972b) en Kakkar e.a. (1972) daarentegen vonden wel een duidelijk gunstige invloed van lage doses subcutane heparine.

Uit het bovenstaande blijkt dus, dat de subcutane heparine methode weliswaar met veel vrucht kan worden toegepast bij een grote groep van chirurgische patienten, maar dat er daarnaast nog een groep van patienten overblijft, waarvoor het nog niet is aangetoond, alsook een groep waarbij de resultaten met deze methode minder goed zijn.

Slotbeschouwing

Samenvattend kunnen wij zeggen, dat wij met het toedienen van lage doses subcutane heparine de beschikking hebben gekregen over een methode ter preventie van postoperatieve diepe veneuze trombose, die effectief is en in de praktijk zonder bezwaren kan worden toegepast.

Deze methode heeft verder een aantal belangrijke voordelen boven het gebruik van orale anticoagulantia als trombose profylaxe. In de eerste plaats biedt de subcutane toediening van lage doses heparine reeds gedurende de operatie en direkt erna een bescherming aan de patient, die bij de orale anticoagulantia ontbreekt.

In de tweede plaats kan subcutane heparine gegeven worden in een aantal situaties, waarbij het zeer moeilijk zou zijn om orale anticoagulantia te geven, zoals bij patienten met proximaal gelegen darm-anastomosen, bij patienten met een ileus en bij patienten met ernstige leverfunctiestoornissen.

In de derde plaats is het bij het gebruik van lage doses subcutane heparine niet nodig om controle laboratorium bepalingen te laten verrichten, terwijl bij het gebruik van orale anticoagulantia een intensieve laboratorium controle juist onmisbaar is.

Tenslotte zijn er bij het gebruik van de subcutane heparine methode geen bloedingscomplicaties te verwachten en bestaat er geen kans op overdosering, iets wat bij het gebruik van orale anticoagulantia niet zelden wordt gezien.

Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of wij met het gebruik van lage doses heparine langs subcutane weg kunnen volstaan.

Hoewel er in de literatuur duidelijke aanwijzingen zijn, dat lage doses subcutane heparine ook in staat zijn de dodelijk verlopende longembolie te voorkomen (Kakkar 1972a; Nicolaidis e.a. 1972), moet het definitieve bewijs daarvoor nog geleverd worden.

Daarnaast is het zeer wel denkbaar dat zowel het gebruik van lage doses subcutane heparine als het gebruik van orale anticoagulantia bestaansrecht hebben. Men kan zich voorstellen dat beide methoden hun eigen indicatiegebied hebben of dat zij in combinatie gebruikt kunnen worden.

Ons onderzoek heeft aangetoond, dat lage doses heparine effectiever het ontstaan van een trombose in de eerste acht dagen na een electieve operatie voorkomen dan routinematig gebruikte orale anti-

coagulantia. Om uit te maken of deze effectiviteit ook geldt, wanneer het gaat om langere postoperatieve perioden, niet-electieve omstandigheden en bij het voorkomen van de dodelijke longembolie, is nader onderzoek aangewezen.

HOOFDSTUK VII

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

In Hoofdstuk I wordt het belang van postoperatieve trombo-embolische complicaties belicht. De wenselijkheid van profylactische maatregelen wordt aangegeven.

Hoewel in Nederland reeds jaren gebruik gemaakt werd van orale anticoagulantia als trombose profylaxe, waren de recent gepubliceerde gegevens in de literatuur over de effectiviteit van lage doses subcutane heparine van dien aard, dat een vergelijkend onderzoek tussen deze twee methoden aangewezen leek te zijn.

Het doel van ons onderzoek was de effectiviteit van orale anticoagulantia als trombose profylaxe te vergelijken met de effectiviteit van lage doses subcutane heparine.

Als objectieve methode om de diagnose diepe veneuze trombose te stellen werd de ^{125}J -fibrinogeen test gekozen.

In Hoofdstuk II wordt nader ingegaan op de huidige mogelijkheden om de diagnose diepe veneuze trombose te kunnen stellen. Daarbij wordt ten overvloede gewezen op het feit, dat het klinische onderzoek wat dit betreft onbetrouwbaar is en dat de ^{125}J -fibrinogeen test de meest aangewezen methode is om in een prospectief onderzoek te worden gebruikt.

Op de achtergronden en de uitvoering, alsook op de interpretatie van de uitslagen van de ^{125}J -fibrinogeen test wordt uitvoerig ingegaan.

In Hoofdstuk III wordt een overzicht van de literatuur gegevens over dit onderwerp gegeven, waarbij de aandacht vooral wordt ge-

richt op het gebruik van orale anticoagulantia en lage doses subcutane heparine als trombose profylaxe. Daarbij wordt geconstateerd, dat met de verbeterde detectie-methoden van het ogenblik bij algemeen chirurgische patienten een diepe veneuze trombose verwacht kan worden in 30% of meer van de patienten in de postoperatieve fase, indien er géén profylactische maatregelen worden genomen. Over de effectiviteit van orale anticoagulantia ontbreken cijfers, die getoetst zijn aan de huidige diagnostische technieken. Uit de oudere literatuur is echter bekend, dat met routine orale anticoagulantia een duidelijke reductie te verkrijgen is, zowel in de klinisch vastgestelde diepe veneuze trombose als in de mortaliteit ten gevolge van dodelijke longembolieën.

In Hoofdstuk IV wordt de opzet en de uitvoering van het eigen onderzoek besproken. Er werden twee statistisch vergelijkbare groepen van ieder vijftig patienten gevormd. Alle patienten ondergingen een algemeen chirurgisch operatie onder electieve omstandigheden. De ene groep ontving als trombose profylaxe de routine dosering acenocoumarol (Sintrom), waarmee na de operatie werd begonnen. De andere groep werd behandeld met tweemaal daags 5.000 I.E. calcium heparine (Calciparine) subcutaan, waarbij de eerste dosis twee uur vóór de operatie werd toegediend.

Alle patienten werden op regelmatige intervallen met de ^{125}J -fibrinogeen test onderzocht op het ontstaan van een diepe veneuze trombose.

In Hoofdstuk V worden de resultaten van het onderzoek vermeld. Daarbij blijkt, dat de frequentie van het optreden van een diepe veneuze trombose significant hoger was in de met orale anticoagulantia behandelde groep (18%) in vergelijking met de groep, die werd behandeld met lage doses subcutane heparine (2%).

Opvallend is, dat de patienten uit de groep met orale anticoagulantia die een trombose ontwikkelden in het algemeen ouder waren en een grotere operatie ondergingen. Bovendien was bij het merendeel van hen het peil van de antistolling met coumarine derivaten onvoldoende op het moment, dat de trombose zich ontwikkelde.

In geen van beide groepen werden gedurende de periode van het onderzoek complicaties in de zin van bloedingen gezien. Tijdens de bij het onderzoek gebruikte dosering van de subcutane heparine werd

geen verlenging van de recalcificatie-tijd waargenomen. De trombine-tijd bleek wel in veel van de gevallen verlengd te zijn, maar een duidelijke relatie met de dosering van het heparine kon niet worden aangetoond.

Bij de bespreking van de resultaten van het onderzoek in Hoofdstuk VI wordt vastgesteld, dat lage doses subcutane heparine beter het ontstaan van een postoperatieve diepe veneuze trombose konden voorkómen dan orale anticoagulantia — althans onder de condities van het onderzoek.

Hoewel ook bij andere chirurgische patienten goede resultaten van de toediening van lage doses subcutane heparine te verwachten zijn, moet echter wel bij een bepaalde groep van patienten met minder goede resultaten rekening gehouden worden. Dat betreft voornamelijk operaties onder niet-electieve omstandigheden, waaronder fractuur patienten een belangrijke plaats innemen. Verder zijn er aanwijzingen, dat het bij patienten die grote en langdurige operaties ondergaan aanbeveling zou kunnen verdienen om in de fase rondom de operatie een hogere of meer frequente dosering van het subcutane heparine toe te passen.

Verder is gezocht naar een verklaring voor het feit, dat bij dit onderzoek een hoge diepe veneuze trombose frequentie (18%) werd gevonden bij patienten met orale anticoagulantia, terwijl uit de literatuur bekend was, dat met deze middelen de klinische trombose en de frequentie van de dodelijke longembolie sterk verminderd konden worden. Het is mogelijk, dat tijdens het gebruik van orale anticoagulantia weliswaar trombi ontstaan, maar dat deze onder invloed van het fibrinolytische systeem in het merendeel van de gevallen weer oplossen.

Behalve de effectiviteit van lage doses subcutane heparine wordt als voordeel van deze methode boven het gebruik van orale anticoagulantia aangestipt het feit, dat op deze wijze reeds gedurende de operatie en direct erna een bescherming van de patient verkregen wordt en dat deze methode gebruikt kan worden in situaties, waarin de toepassing van orale anticoagulantia op grote moeilijkheden zou stuiten. Tenslotte wordt erop gewezen, dat op grond van dit onderzoek geen conclusies getrokken mogen worden over de effectiviteit van lage doses subcutane heparine bij de preventie van embolische complicaties. Daarom wordt het belang van verder onderzoek betreffende dit

laatste punt benadrukt, terwijl een groot internationaal onderzoek wordt gemeld, waarvan de uitslag mogelijk verdere conclusies hierover zal kunnen toelaten.

De *belangrijkste conclusies* uit ons onderzoek zijn:

1. De effectiviteit van lage doses subcutane heparine als trombose profylaxe, zoals die uit de literatuur bekend was, werd in ons onderzoek bevestigd.
2. Bij de algemeen chirurgische, electief geopereerde patient geven lage doses subcutane toegediende heparine een betere bescherming tegen het ontstaan van diepe veneuze trombose dan postoperatief begonnen orale anticoagulantia.
3. Tijdens de toediening van orale anticoagulantia ontstaat in een aanzienlijk percentage van de patienten in de postoperatieve fase een diepe veneuze trombose. Deze bevinding behoeft echter niet in tegenspraak te zijn met de op klinische gronden vastgestelde gegevens uit de oudere literatuur over de gunstige werking van deze middelen.
4. Het is waarschijnlijk, dat lage doses subcutane heparine ook een goede bescherming geven tegen het ontstaan van longembolieën in de postoperatieve fase, maar verder onderzoek in die richting is aangewezen.

SUMMARY

The purpose of the study, reported in this thesis, was to assess the efficacy of oral anticoagulants and low-dose heparin in the prevention of post-operative deep venous thrombosis.

Oral anticoagulants have been used for many years now by more than 60% of all Dutch surgeons as a routine measure in the post-operative patient.

Although our clinical experience with this method of prophylaxis has been good, it was felt necessary — because of the favourable results of low-dose heparin which were recently reported in the literature — to carry out a random clinical trial to compare these two methods. It was decided to use the ^{125}J -fibrinogen test as an objective method to assess the incidence of post-operative deep venous thrombosis.

In Chapter II the methods to diagnose deep venous thrombosis, at present available, are reviewed. It is stressed, that clinical evaluation alone is inadequate in prospective studies. The best two methods are ascending phlebography and the ^{125}J -fibrinogen test. The latter one is preferred in prospective clinical trials.

In Chapter III the literature on deep venous thrombosis, its incidence in post-operative patients and the effectiveness of prophylactic measures is discussed. The data on the use of oral anticoagulants and the use of low-dose heparin are reviewed in detail.

Chapter IV contains the outline of the investigation. One hundred patients over 40 years of age, admitted to the hospital for elective general surgery, were allocated at random to one of two

treatment groups.

The first group received the hospital routine of oral anticoagulants, which were started post-operatively, in most cases on the evening of the day of operation or twenty-four hours later. The dosage of acenocoumarol (Sintrom, Geigy) was regulated according to the results of the daily measured Thrombotest. The aim was a Thrombotest value between 5% and 10% of normal activity.

The second group of patients received 5.000 I.U. of calcium heparin (Calciparine, Choay) twelve-hourly for eight days by subcutaneous injection. The first dose was given two hours pre-operatively.

All patients were screened at regular intervals after the operation with the ^{125}J -fibrinogen test for the development of deep venous thrombosis.

The results of this investigation are reported in Chapter V. There was no statistically significant difference between the treatment groups, as far as the operation performed and predisposing factors — age, duration of operation, obesity, malignancy — were concerned.

The incidence of deep venous thrombosis in the oral anticoagulant group was 18% and in the subcutaneous heparin group only 2%. This difference is statistically significant for $P < 0.025$ (χ^2 -test).

It was noted that the patients receiving acenocoumarol who developed deep venous thrombosis, on an average were older and underwent a longer operation with more loss of blood than the patients not developing deep venous thrombosis. No bleeding complications were seen during the period under study, neither in the oral anticoagulant group, nor in the low-dose heparin group.

In Chapter VI the results of the study are discussed.

The efficacy of low-dose heparin in the prevention of post-operative deep venous thrombosis, as reported in the literature, was confirmed. This method proved to be superior to the routine use of oral anticoagulants as far as the prevention of thrombosis was concerned. The high incidence of deep venous thrombosis as found in patients on oral anticoagulation was rather unexpected. Earlier reports showed a significant reduction in clinically evident deep venous thrombosis and fatal pulmonary embolism found at autopsy. Our hypothesis is that thrombi developing during treatment with oral anticoagulants, even in suboptimal doses, have a different quality and

extension than thrombi developing when no such drugs are given and are therefore more liable to be dissolved by naturally occurring fibrinolytic enzymes.

Apart from the effectiveness of low-dose heparin in the prevention of thrombosis this method has several advantages over the use of oral anticoagulants. It protects the patient already during the operation and immediately thereafter. It can be used in patients with intestinal obstruction and severe liver function disturbances, in whom the use of oral anticoagulants would be very difficult. Moreover the extensive laboratory control, which is the hallmark of the use of oral anticoagulants, is not necessary when low-dose heparin is given.

Lastly it is stressed that this study was only designed to answer the question which one of two methods – low-dose heparin or coumarin-derivatives – is the most effective in preventing post-operative thrombosis. The answer to the question as to which one of these methods is more effective in the prevention of fatal pulmonary embolism must await further study.

LITERATUUR LIJST

- ACTUALITE THERAPEUTIQUE (1972) Thromboses postopératoires. *Nouv. Presse méd.* 1, 2915.
- AHLBERG, A., G. NYLANDER, B. ROBERTSON, S. CRONENBERG en I.M. NILSSON (1968) Dextran in prophylaxis of thrombosis in fractures of the hip. *Acta chir. scand. Suppl.* 387, 83.
- ATKINS, P. en L.A. HAWKINS (1965) Detection of venous thrombosis in the legs. *Lancet* II, 1217.
- BALLARD, R.M., P.J. BRADLEY-WATSON, F.D. JOHNSTONE, A. KENNEY en T.G. MCCARTHY (1973) Low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after gynaecological surgery. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwth.* 80, 469.
- BARNES, R.W., G.B. McDONALD, G.W. HAMILTON, T.G. RUDD, W.B. NELP en D.E. STRANDNESS (1973) Radionuclide venography for rapid dynamic evaluation of venous disease. *Surgery* 73, 706.
- BARRITT, D.W. en S.C. JORDAN (1960) Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet* I, 1309.
- BAUER, G. (1940) Venographic study of thromboembolic disease. *Acta chir. scand. Suppl.* 61.
- BAUER, G. H. BORSTROM, E. JORPES en S. KALLNER (1950) Intramuscular administration of heparin. *Acta med. scand.* 136, 188.
- BECKER, J. (1972a) The relation of platelet adhesiveness to postoperative venous thrombosis of the legs. *Acta chir. scand.* 128, 781.
- BECKER, J. (1972b) Postoperative venous thrombosis. *Acta chir. scand. Suppl.* 431.
- BECKER, J. (1972c) The diagnosis of venous thrombosis in the legs using I-labelled fibrinogen. *Acta chir. scand.* 138, 667.
- BECKER, J. en B. SCHAMPI (1973) The incidence of postoperative venous thrombosis of the legs. *Acta chir. scand.* 139, 357.
- BELDING, H.H. (1965) Use of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolic disease in postoperative patients. *Arch. Surg.* 90, 566.
- BENNETT, P.N. (1967) Postoperative changes in platelet adhesiveness. *J. clin. Path.* 20, 708.
- BERCHTOLD, R., P. CAPLAZI en F. WANGER (1966) Uber die Thrombose- und Embolie Prophylaxe an einer chirurgischen Abteilung. *Schweiz. med. Wschr.* 96, 1603.
- BERGQUIST, E., D. BERGQUIST, E. BRONGE, S. DAHLGREN en B. LINDQUIST (1972) An evaluation of early thrombosis prophylaxis following fracture of the femoral neck. *Acta chir. scand.* 138, 689.

- BIEGER, R. en E.A. LOELIGER (1972) Zijn er indicaties voor het geven van thrombolytica? Ned. T. Geneesk. 116, 2042.
- BIEGER, R. en E.A. LOELIGER (1973) Diagnose, prophylaxe en therapie van de veneuze thrombose van het been. Ned. T. Geneesk. 117, 100.
- BONNAR, J. en J. WALSH (1972) Prevention of thrombosis after pelvic surgery by British dextran 70. Lancet I, 614.
- BONNAR, J., K.W.E. DENSON en R. BIGGS (1972) Subcutaneous heparin and prevention of thrombosis. Lancet II, 539.
- BRONGE, A., S. DAHLGREN en B. LINDQUIST (1971) Prophylaxis against thrombosis in femoral neck fractures. Acta chir. scand. 137, 29.
- BROWSE, N.L. en D. NEGUS (1970) Prevention of postoperative leg vein thrombosis by electrical muscle stimulation. Brit. med. J. 3, 615.
- BRUGAROLAS, A., I.B. MINK, E.G. ELIAS en A. MITTELMAN (1973) Correlation of hyperfibrinogenaemia with major thromboembolism in patients with cancer. Surg. Gynec. Obstet. 136, 75.
- BURKITT, D. (1972) Varicose veins, deep vein thrombosis, and hemorrhoids: epidemiology and suggested aetiology. Brit. med. J. II, 556.
- BYGDEMAN, S., R. ELIASSON en B. GULLBRING (1966) Effect of dextran infusion on the adenosine diphosphate induced adhesiveness and the spreading capacity of human blood platelets. Thromb. Diathes. haemorrh. 15, 451.
- CLEAVE, T.L. (1972) On the prevention of deep leg thrombosis by intermittent compression of the calf. Brit. med. J. I, 629.
- COOKE, E.D. en M.F. PILGER (1973) Thermography in diagnosis of deep venous thrombosis. Brit. med. J. II, 523.
- COON, W.W. en F.A. COLLIER (1959a) Clinicopathological correlation in thromboembolism. Surg. Gynec. Obstet. 109, 259.
- COON, W.W. en F.A. COLLIER (1959b) Some epidemiologic considerations of thromboembolism. Surg. Gynec. Obstet. 109, 487.
- COON, W.W. en P.W. WILLIS (1959) Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Amer. J. Cardiol. 4, 611.
- COON, W.W. en P.W. WILLIS (1973) Recurrence of venous thromboembolism. Surgery 73, 823.
- CROFT, D. (1971) ^{125}I -labelled fibrinogen and hepatitis. New Engl. J. Med. 284, 1159.
- DAVIES, J.A., M.V. MERRICK, A.A. SHARP en J.M. HOLT (1972) Controlled trial of ancrod and heparin in treatment of deep-vein thrombosis of lower limb. Lancet I, 113.
- DEJODE, L.R., M. KHURSHID en W.W. WALTHER (1973) The influence of electrical stimulation of the leg during surgical operations on the subsequent development of deep-vein thrombosis. Brit. J. Surg. 60, 31.
- DETRIE, P., C. FRILEUX, C. DREUX, E.G. VAIREL en L. LEGER (1962) L'héparinate de calcium. Ses propriétés et ses indications. Presse méd. 70, 627.
- DEUVAERT, F.E., J.R. DMOCHOWSKI en N.P. COUCH (1973) Positional factors in venous impedance plethysmography. Arch. Surg. 106, 53.
- DICK, W., P. MATIS en W. MAYER (1959) Results of alternating anticoagulant prophylaxis in surgery. Throm. Diathes. haemorrh. 3, 11.
- DYDE, J.A. en A.N. BETHEL (1968) The effect of intermittent positive pressure respiration on the speed of blood flow in deep veins of the lower limb. Brit. J. Surg. 55, 917.
- EDITORIAL (1971) Prevention of deep vein thrombosis: the way ahead? Lancet II, 693.
- EDITORIAL (1972a) Expanding uses of the ^{125}I -labelled fibrinogen uptake test. J. Amer. med. Ass. 221, 1162.

- EDITORIAL (1972b) The prevention of postoperative thrombosis. A simple, safe approach. *Arch. intern. Med.* 130, 966.
- EIKA, C., H.C. GODAL en P. KIERULF (1972) Detection of small amounts of heparin by the thrombin clotting time. *Lancet* II, 376.
- EVANS, D.S. en F.B. COCKETT (1969) Diagnosis of deep-vein thrombosis with an ultrasonic Doppler technique. *Brit. med. J.* II, 802.
- EVANS, D.S. en D. NEGUS (1971) Diagnosis of deep vein thrombosis. *Brit. J. Hosp. Med.* 6, 729.
- EVARTS, C.M. en E.J. FEIL (1969) Prevention of thromboembolic disease after elective surgery of the hip. *J. Bone Jt. Surg.* 59 A, 1461.
- EVARTS, C.M. en R.J. ALFIDI (1973) Thromboembolism after total hip reconstruction. *J. Amer. med. Ass.* 225, 515.
- FARIS, I.B., D.S. ROSENGARTEN en H.A.F. DUDLEY (1972) Temperature chart analysis in the diagnosis of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* II, 775.
- FIELD, E.S., A.N. NICOLAIDES, V.V. KAKKAR en R.Q. CRELIN (1972) Deep-vein thrombosis in patients with fractures of the femoral neck. *Brit. J. Surg.* 59, 377.
- FLANC, C., V.V. KAKKAR en M.B. CLARKE (1968) The detection of venous thrombosis of the legs using ¹²⁵I-labelled fibrinogen. *Brit. J. Surg.* 55, 742.
- FLETCHER, A.P., N. ALKJAERSIG en J.O'BRIEN (1972) Fibrinogen fibrin degradation products and venous thromboembolism. In: *Thromboembolism, diagnosis and treatment*. Bl. 25. Ed. Kakkar en Jouhar. Churchill Livingstone, Edinburg en Londen.
- FLUTE, P.T., V.V. KAKKAR, J.T.G. RENNEY en A.N. NICOLAIDES (1972) The blood and venous thromboembolism. In: *Thromboembolism, diagnosis and treatment*. Bl. 2. Ed. Kakkar en Jouhar. Churchill Livingstone, Edinburg en Londen.
- FULLEN, W.D., J.J. McDONOUGH en W.A. ALTEMEIER (1973) Clinical experience with vena caval filters. *Arch. Surg.* 106, 582.
- GALLUS, A.S., J. HIRSH, R.J. TUTTLE, R. TREBILCOCK, S.E. O'BRIEN, J.J. CARROLL, J.H. MINDEN en S.M. HUDECKI (1973) Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *New Engl. J. Med.* 288, 545.
- GAZZANIGA, A.B., R.H. BARTLETT en J.B. SHOBE (1973) Bilateral impedance rheography in deep venous thrombosis. *Arch. Surg.* 106, 835.
- GENERAL REGISTER OFFICE (1969) Statistical review of England and Wales: Part 1, Tables Medical, HMSO, Londen.
- GJORES, J.K. (1956) The incidence of venous thrombosis and its sequelae in certain districts of Sweden. *Acta chir. scand. Suppl.* 206.
- GOODMAN, L.S. en A. GILMAN (1970) The pharmacological basis of therapeutics. 4de editie. McMillan comp., Londen-Toronto.
- GORDON-SMITH, I.C., J.A. HICKMAN en S.H. EL MASRI (1972a) The effect of the fibrinolytic inhibitor aminocaproic acid on the incidence of deep-vein thrombosis after prostatectomy. *Brit. J. Surg.* 59, 522.
- GORDON-SMITH, I.C., L.P. LE QUESNE, P.J. DRUNDY, J.F. NEWCOMBE en F.J. BRAMBLE (1972b) Controlled trial of two regimes of subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* I, 1133.
- GREEP, J.M. (1961) Anticoagulants in the surgical clinic. In: *Proceedings of the Dijkzigt Conference on the prevention of thromboembolism in surgery*. Exc. Med. 40, 5.
- GRIFFITH, G.C. en R.P. BOGGS (1964) The clinical usage of heparin. *Amer. J. Cardiol.* 14, 39.
- GRUBER, U.F. en S.E. BERGENTZ (1966) The antithrombotic effect of dextran. *J. surg. Res.* 6, 379.
- GRUBER, U.F. (1973) Prophylaxie des thromboses veineuses post-opératoires par Héparin ou Dextran. Journées Rég. Franco-Italiennes d'anaesthésie-réanimation, Toulon.

- GUREWICH, N. (1972) New laboratory tests for the diagnosis of venous thromboembolism. In: Thromboembolism, diagnosis and treatment. Bl. 39. Ed. Kakkar en Jouhar. Churchill Livingstone, Edinburg en Londen.
- HAEGER, K. (1968) The treatment of the severe post-thrombotic state. *Angiology* 19, 439.
- HALL, C.M. en C.G. CLARK (1971) Clinical signs in deep-vein thrombosis. *Brit. J. Surg.* 58, 101.
- HANDLEY, A.J. (1972) Low-dose heparin after myocardial infarction. *Lancet* II, 623.
- HAMILTON, H.W., J.S. CRAWFORD, J.H. GARDINER en A.M. WILEY (1970) Venous thrombosis in patients with fracture of the upper end of the femur. A phlebographic study of the effect of prophylactic anticoagulation. *J. Bone Jt. Surg.* 52 B, 268.
- HARRIS, W.H., E.W. SALZMAN, R.W. DESANCTIS en R.D. COUTTS (1972) Prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. *J. Amer. med. Ass.* 220, 1319.
- HASSAN, M.A., E.A. RAHMAN en I.A. RAHMAN (1973) Postoperative deep vein thrombosis in Sudanese patients. *Brit. med. J.* I, 515.
- HIGHMAN, J.H., E. O'SULLIVAN en E. THOMAS (1973) Isotope venography. *Brit. J. Surg.* 60, 58.
- HILLS, N.H., J.J. PLUG, K. JEYASINGH, L. BOARDMAN en J.S. CALNAN (1972) Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf. *Brit. med. J.* I, 131.
- HOBBS, J.T. en J.W.L. DAVIES (1960) Detection of venous thrombosis with ¹³¹I-labelled fibrinogen in the rabbit. *Lancet* II, 134.
- HOLMES, M.C.G. (1973) Deep venous thrombosis of the lower limbs diagnosed by ultrasound. *Med. J. Aust.* I, 427.
- HOMANS, J. (1939) Thrombosis of the deep veins of the lower leg causing pulmonary embolism. *New Engl. J. Med.* 211, 993.
- HUME, M. en Y.K. CHAN (1967) Examination of the blood in the presence of venous thrombosis. *J. Amer. med. Ass.* 200, 747.
- JANSEN, H. (1968) Dextran as prophylactic against thromboembolism in general surgery. *Acta chir. scand. Suppl.* 387.
- JEYASINGH, K., B. MAURER, D.S. ROSENGARTEN en T.R. VERMA (1970) Decline in blood activity of ¹²⁵I-fibrinogen in venous thrombosis. *Lancet* II, 294.
- KAKKAR, V.V., G.T. HOWE, C. FLANC en M.B. CLARKE (1969) Natural history of post-operative deep-vein thrombosis. *Lancet* II, 230.
- KAKKAR, V.V., G.T. HOWE, A.N. NICOLAIDES, J.T.G. RENNEY en M.B. CLARKE (1970a) Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high-risk" group? *Amer. J. Surg.* 120, 527.
- KAKKAR, V.V., A.N. NICOLAIDES, J.T.G. RENNEY, J.R. FRIEND en M.B. CLARKE (1970) ¹²⁵I-labelled fibrinogen test adapted for routine screening for deep-vein thrombosis. *Lancet* I, 540.
- KAKKAR, V.V., A.N. NICOLAIDES, E.S. FIELD, P.T. FLUTE, S. WESSLER en E.T. YIN (1971) Low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis. *Lancet* II, 669.
- KAKKAR, V.V. (1972) The diagnosis of deep vein thrombosis using the ¹²⁵I-fibrinogen test. *Arch. Surg.* 104, 152.
- KAKKAR, V.V. (1972a) Peripheral venous scanning with ¹²⁵I-tagged fibrinogen. *Lancet* I, 910.
- KAKKAR, V.V., J. SPINDLER, P.T. FLUTE, T. CORRIGAN, D.P. FOSSARD, R.Q. CRELIN, S. WESSLER en E.T. YIN (1972) Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis after major surgery. *Lancet* II, 101.
- KAKKAR, V.V. (1973) Persoonlijke mededeling.
- KARMODY, A.M., J.M.D. GALLOWAY en G.E. MAVOR (1971) Experimental evaluation

- of the optimal method of use of streptokinase in venous thrombosis. *Brit. J. Surg.* 58, 289.
- KEEMAN, J.N. (1972) Trombose profylaxe in de heelkunde. Een prospectief onderzoek. Academisch Proefschrift, Amsterdam.
- KEMBLE, J.V.H. (1971) Incidence of deep vein thrombosis. *Brit. J. Hosp. Med.* 6, 721.
- KISTNER, R.L., J.J. BALL, R.A. NORDYKE en G.L. FREEMAN (1972) Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. *Amer. J. Surg.* 124, 169.
- KONTINEN, Y.P., V.H. STENMAN en S. SCHAUMAN (1972) Peripheral venous scanning with ^{125}I -tagged fibrinogen. *Lancet* II, 972.
- LAMBIE, J.M., R.G. MAHAFFY, D.C. BARBER, A.M. KARMODY, M.M. SCOTT en N.A. MATHESON (1970) Diagnostic accuracy in venous thrombosis. *Brit. med. J.* I, 142.
- LANE, W.Z. (1967) Infrared mapping of peripheral vascular disorders. *Hosp. Pract.* 2, 36.
- LAUFMAN, H. (1969) Deep vein thrombophlebitis. *Arch. Surg.* 99, 489.
- LENNGENHAGER, K. (1963) Genese, Prophylaxe und Therapie der Fernthrombose. *Schweiz. med. Wschr.* 93, 265.
- LEWIS, C.E., C. MUELLER en W.S. EDWARDS (1972) Venous stasis on the operating table. *Amer. J. Surg.* 124, 780.
- LINDSKOG, G.E. (1962) In: Thoracic and cardiovascular surgery with related pathology. Bl. 567. Appleton-Century-Crofts, New York.
- LITTLE, J.M. en M. BINNS (1972) Spontaneous change in frequency of deep vein thrombosis detected by ultrasound. *Lancet* II, 1229.
- LOEWENBERG, R.I. (1954) Early diagnosis of deep venous thrombosis with aid of a new clinical test. *J. Amer. med. Ass.* 155, 1566.
- MAAS, A.P.C. VAN DER, F.A.G. TEULINGS en G.J.H. DEN OTTOLANDER (1971) The use of labelled fibrinogen in the diagnosis of venous thrombosis. *Thromb. Diathes. haemorrh.* 26, 1.
- MAAS, A.P.C. VAN DER, F.A.G. TEULINGS, W. SCHOPMAN en G.J.H. DEN OTTOLANDER (1973) Het gebruik van ^{131}I -fibrinogeen bij de diagnostiek van veneuze trombose en de beoordeling van het effect van behandeling met anticoagulantia. *Ned. T. Geneesk.* 117, 1388.
- MALMUD, L.S., M. SIEGEL, B.A. RHODES, W. BELL en H.N. WAGNER (1972) Detection of thromboembolic disease with ^{131}I -streptokinase. *J. nucl. Med.* 13, 451.
- MANSFIELD, A.O. (1972) Alteration in fibrinolysis associated with surgery and venous thrombosis. *Brit. J. Surg.* 59, 754.
- MATIS, P. (1961) Results of alternating anticoagulant prophylaxis in surgery. In: Proceedings of the Dijkzigt Conference on the prevention of thromboembolism in surgery. *Exc. Med.* 40, 22.
- MAVOR, G.E. en J.M.D. GALLOWAY (1969) Ileo-femoral venous thrombosis. *Brit. J. Surg.* 56, 45.
- MAVOR, G.E., R.G. MAHAFFY, M.G. WALKER, J.S. DUTHIE, D. DHALL, J. GADDIE en G.F. REID (1972) Peripheral venous scanning with ^{125}I -tagged fibrinogen. *Lancet* I, 661.
- MAVOR, G.E., D.P. DHALL, A.A. DAWSON, J.S. DUTHIE, M.G. WALKER, R.G. MAHAFFY en M. ALLARDYCE (1973) Streptokinase therapy in deep-vein thrombosis. *Brit. J. Surg.* 60, 468.
- MENON, I.S., J.P.K. MCCOLLUM en A.L. GIBSON (1971) Blood fibrinolytic activity in deep venous thrombosis. *Lancet* I, 121.
- McKENZIE, F.N., D.P. DHALL, K.E. ARFORS, S. NORDLUND en N.A. METHESON (1969) Blood platelet behaviour during and after open-heart surgery. *Brit. med. J.* II, 795.

- McLAGHLIN, J., T. RICHARDS en J.C. PATERSON (1962) An evaluation of clinical signs in the diagnosis of venous thrombosis. *Arch. Surg.* 85, 738.
- MILNE, R.M., A.A. GUNN, J.M.T. GRIFFITHS en C.V. RUCKLEY (1971) Postoperative deep venous thrombosis. *Lancet* II, 445.
- MORRELL, M.T., S.C. TRUELOVE en A. BARR (1963) Pulmonary embolism. *Brit. med. J.* II, 830.
- MURRAY, J.G. (1971) In: *Modern trends in surgery*. Ed. W.T. Irvine, Londen, vol. III, Bl. 192.
- NEGUS, D. (1972) The diagnosis of deep-vein thrombosis. *Brit. J. Surg.* 59, 830.
- NEGUS, D., D.J. PINTO, L.P. LE QUESNE, N. BROWN en M. CHAPMAN (1968) ¹²⁵I-labelled fibrinogen in the diagnosis of deep-vein thrombosis and its correlation with phlebography. *Brit. J. Surg.* 55, 835.
- NEGUS, D., D.J. PINTO en N. BROWN (1969) Platelet adhesiveness in postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* I, 220.
- NEU, L.T., J.R. WATERFIELD en C.J. ASH (1965) Prophylactic anticoagulant therapy in the orthopaedic patient. *Ann. int. Med.* 62, 463.
- NICOLAIDES, A.N., V.V. KAKKAR, E.S. FIELD en T.T.G. RENNEY (1971) The origin of deep vein thrombosis: a venographic study. *Brit. J. Radiol.* 44, 653.
- NICOLAIDES, A.N., S. DESAI, J.N. DOUGLAS, G.FOURIDES, P.A. DUPONT, J.D. LEWIS, H. DODSWORTH, R.J. LUCK en C.W. JAMIESON (1972) Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing deep venous thrombosis after major surgery. *Lancet* II, 890.
- NICOLAIDES, A.N., V.V. KAKKAR, E.S. FIELD en P. FISH (1972a) Optimal electrical stimulus of deep venous thrombosis. *Brit. med. J.* III, 756.
- NIEUWENHUYNS, J.H. en J.M. GREEP (1968) Preventie van thromboembolische complicaties bij ongeveer 10.000 patienten. *Ned. T. Geneesk.* 112, 723.
- O'BRIEN, J.R., V. TULEVSKI en J.A. HEADY (1972) Rate of fibrinogen turnover in thrombosis. *Lancet* II, 445.
- O'BRIEN, J.R. (1973) Heparin, platelets and venous thrombosis. *Amer. Heart J.* 85, 435.
- OLOW, B., C. JOHANSON, J. ANDERSON en B. EKLOF (1970) Deep venous thrombosis treated with a standard dosage of streptokinase. *Acta chir. scand.* 136, 181.
- OWREN, P.A. (1959) Thrombotest: a new method for controlling anticoagulant therapy. *Lancet* II, 754.
- PINTO, D.J. (1970) Controlled trial of an anticoagulant (warfarin sodium) in the prevention of venous thrombosis following hip surgery. *Brit. J. Surg.* 57, 349.
- POLLAK, E.W., F.C. SPARKS en W.F. BARKER (1973) Pulmonary embolism. *Arch. Surg.* 107, 66.
- POWLEY, J.M. en F.S.A. DORAN (1973) Galvanic stimulation to prevent deep-vein thrombosis. *Lancet* I, 406.
- PROVAN, J.L. (1964) Early diagnosis of deep venous thrombosis. *Proc. roy. Soc. Med.* 57, 1149.
- PROVAN, J.L. en C. THOMSON (1973) Natural history of thrombophlebitis and its relationship to pulmonary embolism. *Can. J. Surg.* 16, 284.
- QUERTERLY REVIEW (1972) The management of deep venous thrombosis. *Brit. J. Derm.* 87, 518.
- RABINOV, K. en S. PAULIN (1972) Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch. Surg.* 104, 134.
- RENNEY, J.T.G., V.V. KAKKAR en A.N. NICOLAIDES (1970) The prevention of post-operative deep-vein thrombosis using dextran 70. *Voordracht voor de Surgical Research Society, Glasgow, jan. 1970.*
- REUS, H.D. DE (1973) Flebografie bij acute trombose in de benen. *Ned. T. Geneesk.* 117, 383.

- RÓ, J.S. en T.R. KLUGE (1973) Thrombosis prophylaxis in surgical patients. *Clin. Med.* 80, 15.
- ROOS, J. (1970) Trombose preventie bij chirurgische patienten. *Ned. T. Geneesk.* 114, 1828.
- SALZMAN, E.W., W.H. HARRIS en R.W. DESANCTIS (1966) Anticoagulation for prevention of thromboembolism following fractures of the hip. *New Engl. J. Med.* 275, 122.
- SCHMIDT, W.J.H. (1953) Diagnostiek der postoperatieve thrombose. Academisch proefschrift, Amsterdam.
- SCHRIBER, K., W. MEIER en A. SENNING (1973) Die akute Ileoemorale Venenthrombose. *Chirurg* 44, 198.
- SENN, A. en U. ALTHAUS (1973) Die chirurgische Behandlung der Phlebothrombose. *Chirurg* 44, 193.
- SEVITT, S. en N.G. GALLAGHER (1959) Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients: a trial of anticoagulant prophylaxis with phenindione in middle-aged and elderly patients with fractured necks of femur. *Lancet* II, 981.
- SEVITT, S. (1965) In: *Pulmonary embolism*. Ed. Sasahara en Stein. Bl. 265. Grune en Stratton, New York.
- SHARNOFF, J.G., H.H. KASS en B.A. MISTICA (1962) A plan of heparinization of the surgical patient to prevent postoperative thromboembolism. *Surg. Gynec. Obstet.* 115, 75.
- SHARNOFF, J.G. en G. DEBLASIO (1970) Prevention of fatal postoperative thromboembolism by heparin prophylaxis. *Lancet* II, 1006.
- SIEGEL, M.E., L.S. MALMUD, B.A. RHODES, W.S. BELL en H.N. WAGNER (1972) Scanning of thromboemboli with ¹³¹I-streptokinase. *Radiology*, 103, 695.
- SIGEL, B., G.L. POPKY, D.K. WAGNER, J.K. BOLND, E.McD. MAPP en P. FEIGL (1968) Comparison of clinical and Doppler ultrasound evaluation of confirmed lower extremity venous disease. *Surgery* 64, 332.
- SIGEL, B., W.R. FELIX, G.L. POPKY en J. IPSEN (1972) Diagnosis of lower limb venous thrombosis by Doppler ultrasound technique. *Arch. Surg.* 104, 174.
- SIMMONS, A.V., M.A. SHEPPARD en A.F. COX (1972) Plasma ¹²⁵I-labelled fibrinogen clearance in diagnosis of deep venous thrombosis after myocardial infarction. *Brit. Heart J.* 34, 711.
- SIMMONS, A.V., M.A. SHEPPARD en A.F. COX (1973) Deep venous thrombosis after myocardial infarction. *Brit. Heart J.* 35, 623.
- SKINNER, D.B. en E.W. SALZMAN (1967) Anticoagulant prophylaxis in surgical patients. *Surg. Gynec. Obstet.* 125, 741.
- SMITH, G.T. (1965) In: *Pulmonary embolism*. Ed. Sasahara en Stein. Bl. 120. Grune en Stratton, New York.
- SMIT SIBINGA, C.Th. (1973) Persoonlijke mededeling.
- SREERAMA, V., L.P. IVAN, J.M. DENNERY en M.T. RICHARD (1973) Neurosurgical complications of anticoagulant therapy. *J. Can. med. Ass.* 108, 305.
- STEER, M.L., A.J. SPOTNITZ, S.I. COHEN, S. PAULIN en E.W. SALZMAN (1973) Limitations of impedance phlebography for diagnosis of venous thrombosis. *Arch. Surg.* 106, 44.
- STEERING COMMITTE (1972) Effect of aspirin on postoperative venous thrombosis. *Lancet* II, 441.
- STEPHENSON, C.B.S., J.C. WALLACE en J.V. VAUGH (1973) Dextran-70 in the prevention of postoperative deep-vein thrombosis with observations on pulmonary embolism: report on a pilot study. *N.Z. med. J.* 77, 302.
- STRANDNESS, D.E., R.D. SCHULTZ en D.S. SUMNER (1967) Ultrasonic flow detection:

- A useful technique in the evaluation of peripheral vascular disease. *Amer. J. Surg.* 113, 311.
- TAKATS, G. DE (1955) The management of venous thrombosis in the lower extremities. *Surgery* 37, 507.
- THOMAS, D.P. (1972a) Dextran 70 and postoperative peripheral venous thrombosis. *Lancet* I, 799.
- THOMAS, M.L. en E.W.L. FLETCHER (1967) The technique of pelvic phlebography. *Clin. Radiol.* 18, 395.
- THOMAS, M.L. (1972b) Phlebography. *Arch. Surg.* 104, 145.
- TSAPOGAS, M.J., R. MILLER, R.E. PEABODY en C.L. ECKERT (1970) Detection of postoperative venous thrombosis and effectiveness of prophylactic measures. *Arch. Surg.* 101, 149.
- TSAPOGAS, M.J., H. GOUSSOS, R.E. PEABODY, A.M. KARMODY en C.L. ECKERT (1971) Postoperative venous thrombosis and the effectiveness of prophylactic measures. *Arch. Surg.* 103, 561.
- TSAPOGAS, M.J. (1972) Persoonlijke mededeling.
- UHLAND, H. en L.M. GOLDBERG (1964) Pulmonary embolism: a common missed clinical entity. *Dis. Chest* 45, 533.
- WARLOW, C., D. OGSTON en A.S. DOUGLAS (1973) Paralysis of the legs and venous thromboembolism. *Amer. Heart J.* 85, 280.
- VELTKAMP, J.J. (1969) In: *Human blood coagulation*. Ed. Hemker, Loeliger en Veltkamp. Leiden. University Press. Bl. 169, 189.
- WELCH, C.E. en H.F. FAXON (1941) Thrombophlebitis and pulmonary embolism. *J. Amer. med. Ass.* 117, 1502.
- WESSLER, S. en E.T. YIN (1968) On the mechanism of thrombosis. *Progr. Haemat.* 6, 201.
- WESSLER, S. (1972) The issue of hypercoagulability. In: *Thromboembolism, diagnosis and treatment*. Bl. 13. Ed. Kakkar en Jouhar. Churchill Livingstone. Edinburg en Londen.
- WHEELER, H.B., D. PEARSON, D. O'CONNELL en S.C. MULLICK (1972) Impedance phlebography. *Arch. Surg.* 104, 164.
- WILLIAMS, H.T. (1971) Prevention of postoperative deep-vein thrombosis with perioperative subcutaneous heparin. *Lancet* II, 950.
- WILLIAMS, O.B., J.F. McCAFFREY en O.J. LAU (1973) Deep vein thrombosis in a Queensland hospital. *Brit. med. J.* I, 517.
- WOOD, E.H., C.R.M. PRENTICE en G.P. McNICHOL (1972) Association of fibrinogen-fibrin-related antigen (F.R.-antigen) with postoperative deep vein thrombosis and systemic complications. *Lancet* I, 166.
- YAO, S.T., C. GOURMOS en S.T. HOBBS (1972) Detection of proximal vein thrombosis by Doppler ultrasound flow detection method. *Lancet* I, 1.
- YAO, S.T., R.E. HENKIN, J. COON, J.L. QUINN en J.J. BERGAN (1973) Combined isotope venography and lung scanning. *Arch. Surg.* 107, 146.
- YIN, E.T. en S. WESSLER (1969) Evidence for a naturally occurring plasma inhibitor of activated Factor X: its isolation and partial purification. *Throm. Diathes. haemorrh.* 21, 398.
- YIN, E.T., S. WESSLER en P.J. STOLL (1971) Biological properties of the naturally occurring plasma inhibitor to activated Factor X. *J. biol. Chem.* 246, 3703.
- ZACHRISSON, B.E. en H. JANSEN (1973) Phlebographic signs in fresh postoperative venous thrombosis of the lower extremity. *Acta Radiol.* 14, 82.

CURRICULUM VITAE

Schrijver van dit proefschrift werd te Venlo geboren. Hij behaalde in 1959 het eindexamen Gymnasium β aan het St. Odulphus Lyceum te Tilburg. Daarna studeerde hij medicijnen te Utrecht, waar hij in 1967 tot arts werd bevorderd.

Na het vervullen van zijn militaire dienstplicht begon hij zijn opleiding tot chirurg in januari 1969 op de Afdeling Heelkunde van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam. Als onderdeel van die opleiding was hij van september 1970 tot januari 1972 werkzaam in het Massachusetts General Hospital te Boston (U.S.A.), aanvankelijk als Research Fellow en later als Assistant-Resident in Surgery.

