

TROMBOEMBOLISCHE COMPLICATIES NA TOTALE HEUPARTHROPLASTIEK

TROMBOEMBOLISCHE COMPLICATIES NA TOTALE HEUPARTHROPLASTIEK

Een prospectief onderzoek naar
de profylactische waarde van laag-gedoseerde
pre- en postoperatieve orale anticoagulantia

(THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT

A prospective study of
the prophylactic value of low-dose
pre- and postoperative oral anticoagulants)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS PROF. DR. M.W. VAN HOF
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
WOENSDAG 21 MEI 1986 OM 14.00 UUR

DOOR

BARTELE ALEXANDER SWIERSTRA

GEBOREN TE ROTTERDAM

1986

OFFSETDRUKKERIJ KANTERS B.V.,
ALBLASSERDAM

PROMOTIECOMMISSIE

PROMOTOR : Prof. Dr. B. van Linge

OVERIGE LEDEN: Prof. Dr. E.A. Loeliger
Prof. Dr. G. Hennemann
Prof. Dr. J. Jeekel

Aan Yvonne, Dagmar en Imke
Aan mijn ouders

Inhoud

	blz.
Hoofdstuk I Inleiding	9
Hoofdstuk II Tromboembolische complicaties na totale heuparthroplastiek - overzicht van de literatuur	13
1. Detectie van postoperatieve diepe veneuze trombose	13
2. Detectie van longembolieën	17
3. Frequentie van diepe veneuze trombose	18
4. Ontstaan en frequentie van longembolieën	19
5. Posttrombotische veneuze insufficiëntie	21
6. Etiologische aspecten	22
7. Preventieve maatregelen	25
a. Coumarinederivaten	25
b. Heparine	31
c. Dextran	32
d. Diversen	33
Hoofdstuk III Eigen onderzoek	35
1. Profylaxegroepen	35
2. Patiëntenselectie en indeling	36
3. De Operatie	37
4. Pre-, per- en postoperatieve gegevens	38
5. Hematologische bepalingen	39
6. Diagnostiek van diepe veneuze trombose en longembolieën	39
7. Statistische bewerking	40

Hoofdstuk	IV	Resultaten van het eigen onderzoek	43
	1.	Patiëntengegevens	43
	a.	Aantal patiënten, uitvallers en reden van uitval	43
	b.	Vergelijkbaarheid van de profylaxe- groepen	44
	2.	De antistolling	46
	3.	Tromboembolische complicaties	52
	a.	Diepe veneuze trombose	52
	b.	Longembolieën	55
	4.	Bloedingscomplicaties	57
	a.	Bloedverlies tijdens en na de operatie	57
	b.	Wondstoornissen	59
Hoofdstuk	V	Bespreking van het eigen onderzoek	63
Hoofdstuk	VI	Samenvatting en conclusies	67
		Summary and conclusions	71
		Bijlagen	75
		Literatuurlijst	81
		Verantwoording	93
		Curriculum vitae	95

Hoofdstuk I

Inleiding

Medisch-technische ontwikkelingen gedurende de afgelopen 25 jaar hebben het mogelijk gemaakt een pijnlijk en verstijfd gewricht met een grote kans van slagen te vervangen door een nieuw gewricht in de vorm van een prothese.

De heup is thans het meest vervangen gewricht. In Nederland werden in 1984 meer dan 10.000 totale heuparthroplastieken verricht. Bij het merendeel van deze operaties werden een acetabulumprothese van polyethyleen en een kophalsprothese van een metaallegering met acrylcement gefixeerd.

Een scherpe indicatiestelling, een geestelijke en lichamelijke voorbereiding van de (veelal bejaarde) patiënt, een optimale operatietechniek, een zonodig individueel aangepast revalidatieschema, en leefregels voor de langere termijn dragen er mede toe bij dat globaal 90% van de ingebrachte heupprothesen na 10 jaar nog probleemloos functioneert. Zowel het gebied van de endoprothesiologie in engere zin als dat van de verankeringstechnieken is nog volop in beweging, en een hoger succespercentage in de toekomst is niet uitgesloten.

De meest gevreesde complicatie na een totale heuparthroplastiek is een infectie rondom de prothese. Preoperatief onderzoek naar potentiële infectiebronnen (zoals urineweginfecties) en behandeling daarvan, peroperatieve antibiotische bescherming en het gebruik van een kiemvrije operatiekamer kunnen het infectiepercentage tot ongeveer één procent reduceren.

De meest frequente complicatie na een totale heuparthroplastiek wordt gevormd door diepe veneuze trombose, optredend bij meer dan de helft van

de patiënten. Deze trombose is bovendien vaker dan bij andere operatiepatiënten gelocaliseerd in het bovenbeen en in de lies. In de postoperatieve fase zijn longembolieën de belangrijkste doodsoorzaak (Johnson e.a., 1977; Sheppard e.a., 1981). Op langere termijn kan zich een posttrombotisch syndroom ontwikkelen met uiteindelijk een *ulcus cruris*, dat weer een septische bedreiging vormt voor de totale heupprothese (Ainscow en Denham, 1984). Het behoeft geen verder betoog, dat een dergelijke gang van zaken onaanvaardbaar is bij een operatie, die tot doel heeft de kwaliteit van het leven te verbeteren. Tromboseprofy-laxe is dan ook *conditio sine qua non*.

Op de Afdeling Orthopaedie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam - Dijkzigt werd jaren geleden gekozen voor tromboseprofylaxe met orale anticoagulantia, "the only regimen for which a significant effect on total mortality has been claimed" (Mitchell, 1979). Op de avond voor de operatie werd hiermee begonnen, en postoperatief werd er gestreefd naar een Thrombotest van 15%. Met andere woorden: gelet op het werkingsmechanisme van de orale anticoagulantia een late start ten opzichte van het trombogenetisch belangrijke operatietrauma, en in ogen van sommigen een onvoldoende intensiteit van de antistolling.

Met dit beleid waren er weinig klinisch evidente tromboembolische complicaties en weinig bloedingsproblemen, maar incidenteel werd men toch geconfronteerd met een patiënt die een paar weken na een totale heuparthroplastiek werd heropgenomen vanwege een longembolie. Dit gaf aanleiding tot een pilot study, waarbij radioisotopenvenografie als objectieve detectiemethode gebruikt werd. Toen bleek bij één derde van de patiënten aan het einde van de eerste postoperatieve week sprake te zijn van diepe veneuze trombose.

Deze bevindingen waren aanleiding om te gaan zoeken naar maatregelen, die de frequentie van tromboembolische complicaties (verder) konden reduceren. Eén maatregel stond vast: de postoperatieve Thromboteststreefwaarde van 15% zou gehandhaafd blijven. Sevitt en Innes toonden in 1964 al aan dat intensievere antistolling gepaard gaat met meer bloedingscomplicaties. Een bloeding na een totale heuparthroplastiek is een bijzonder ernstige complicatie. Ter illustratie hiervan is in Bijlage 2 de tekst opgenomen van de ontslagbrief van een patiënt, die door zo'n complicatie werd getroffen.

De patiënten zouden dus vooral tijdens de operatie beter beschermd moeten worden. Adjuvante toediening van dextran naast de vertrouwde orale anticoagulantia bleek maar ten dele succesvol (Swierstra e.a., 1984). Een andere mogelijkheid was om te gaan opereren bij een zekere mate van antistolling. Hiermee waren in de algemene chirurgie (Van der Linde, 1975) en in de gynaecologie (Taberner e.a., 1978) gunstige resultaten behaald. Recenter werd door Francis e.a. (1983) aangetoond dat ook totale heupvervangings bij een matig verlengde stollingstijd niet met meer bloedingsproblemen gepaard hoeft te gaan; de door hen gevonden trombosefrequentie was hoopgevend. Besloten werd tot een prospectief gerandomiseerd onderzoek met de volgende vraagstelling:

Kan de frequentie van tromboembolische complicaties na totale heuparthroplastiek (verder) gereduceerd worden door reeds 4 dagen voor de operatie te beginnen met toediening van orale anticoagulantia en de operatie te laten plaatsvinden bij een verlaagd Thrombotestpercentage?

Van dat onderzoek wordt hier verslag gedaan, voorafgegaan door een literatuuroverzicht.

Hoofdstuk II

Tromboembolische complicaties na totale heuparthroplastiek - overzicht van de literatuur

II.1. Detectie van postoperatieve diepe veneuze trombose

De waarde van onderzoek naar de frequentie en preventie van diepe veneuze trombose staat of valt met de gebruikte detectiemethode. Tot het begin van de zeventiger jaren komt men in de literatuur voornamelijk de klinische diagnostiek tegen. Deze berust op een combinatie van de symptomen (druk)pijn, zwelling, oedeem, veneuze stuwung, locale temperatuursverhoging, subfebriele lichaamstemperatuur, tachycardie, teken van Homans. Vergeleken met de meer objectieve onderzoeksmethoden röntgen-contrastflebograpie en ¹²⁵Jodium-fibrinogeenscintigrafie, die hierna nog worden besproken, blijkt echter postoperatieve diepe veneuze trombose bij tweederde van de patiënten gemist te worden (Lambie e.a., 1970; Evarts en Feil, 1971). Verder wordt de klinische diagnose in de helft van de gevallen ten onrechte gesteld (Haeger, 1969; Cranley e.a., 1976).

Wat hebben die patiënten dan wel, als ze geen trombose hebben? Hull e.a. (1981) trachtten bij 87 patiënten met een klinisch trombosebeen en een normaal röntgencontrastflebogram een oorzaak voor de klachten en symptomen te vinden. Zij vonden spierblessures na surmenage, draaitraumatismata van onderbeen of knie, Bakerse cystes, inactiviteitsoedeem, veneuze reflux, lymfangitis en lymfeobstructie, cellulitis, maar konden bij 23 patiënten geen oorzaak aanwijzen.

Klinische diagnostiek is dus een onbetrouwbare detectiemethode. Een aantal andere mogelijkheden zal hier worden besproken vanuit een orthopaedisch gezichtspunt; op de in dit onderzoek gebruikte radioisotopen-

venografie zal wat uitgebreider worden ingegaan.

De röntgencontrastflebografie wordt veelal beschouwd als de gouden standaard voor de diagnostiek van diepe veneuze trombose. Een radio-opaak contrastmiddel wordt ingespoten in een oppervlakkige vene op de voetrug en middels enkelstuwbanden het diepe veneuze systeem ingedwongen. De diagnose diepe veneuze trombose wordt gesteld op basis van verschillende vormen van vullingsdefecten.

Röntgencontrastflebografie heeft een aantal bezwaren. Het is een tijdrovend en voor de patiënt belastend onderzoek. Het lukt niet altijd een goede vulling van alle beenvenen te verkrijgen, met name niet van de plexus soleus en de vena femoralis profunda (Lea Thomas, 1972; Sautter e.a., 1979). Voor de interpretatie is ervaring vereist. McLachlan e.a. (1979) vonden een interobserver variation van ongeveer 10%. Door vaatwandprikkeling kan in enkele gevallen een postflebografische trombose ontstaan (Albrechtsson en Olsson, 1976; Hull e.a., 1981).

Bij de ¹²⁵Jodium-fibrinogeenscintigrafie wordt diepe veneuze trombose op een directe en gevoelige manier aangetoond. Ingespoten radioactief gemerkt fibrinogeen wordt ingebouwd in een zich ontwikkelende trombus, waarna deze gedurende enige dagen aantoonbaar is met een stralingsdetector. De patiënt kan dagelijks vervolgd worden en op die manier verkrijgt men informatie over het optreden van lysis of uitbreiding van de trombus. Mede door de geringe invasiviteit heeft de ¹²⁵J-fibrinogeen test sedert zijn introductie bijgedragen tot uitbreiding van de kennis van postoperatieve trombose (Kakkar, 1977).

Helaas is deze techniek onbruikbaar bij veel orthopaedische patiënten. Er treden vals positieve uitslagen op in de aanwezigheid van operatiewonden, hematomen, fracturen, ontstekingen en arthritiden. Verder kunnen in het bovenbeen en in de lies, waar na heupchirurgie vaak diepe veneuze trombose optreedt, vals negatieve uitslagen ontstaan door de sterke achtergrondstraling van de blaas en de grote vaten (Kakkar, 1972; Harris e.a., 1975; Sautter e.a., 1978).

Getracht is de tekortkomingen van ¹²⁵J-fibrinogeenscintigrafie na heupoperaties op te heffen door deze te combineren met de impedantie-

plethysmografie. Hierbij worden door een opblaasbare band om het bovenbeen veranderingen teweeg gebracht in het bloedvolume van de kuit, die weer resulteren in veranderingen in de elektrische weerstand (impedantie). Deze elektrische weerstand wordt gemeten. Wanneer men de band leeg laat lopen zal de snelheid waarmee het bloedvolume afneemt tot normale waarden, beïnvloed worden door een eventuele veneuze obstructie, zoals een trombus, en dit weerspiegelt zich dan weer in die elektrische weerstand.

Kuitvenentrombi en proximaal gelocaliseerde trombi welke geen afvloedbelemmering geven, worden met deze test niet opgespoord. Vals positieve uitslagen worden gevonden bij decompensatio cordis.

Vooraf door een Canadese groep van onderzoekers wordt de combinatie van ^{125}J -fibrinogeenscintigrafie en impedantieplethysmografie wel gepropageerd als alternatief voor röntgencontrastflebografie na heupoperaties (Hull e.a., 1979), maar voor wetenschappelijke doeleinden, bijvoorbeeld ter bepaling van de waarde van profylactische maatregelen, is deze methode niet geschikt (Gray en Mackie, 1982).

Bij de radioisotopenvenografie worden met $^{99\text{m}}\text{Tc}$ gelabelde macroaggregaten van albumine ingespoten in een oppervlakkige vene op de voetrug en door middel van enkelstuwbanden het diepe veneuze systeem ingedwongen. Het veneuze systeem wordt zichtbaar gemaakt met een gammacamera. Bij de beoordeling wordt gelet op afwijkende stroompatronen, het voorkomen van collateralen en restactiviteit ("hot spots"). Deze restactiviteit ontstaat door een interactie tussen de macroaggregaten en een trombus. Er wordt een kleiner volume geïnjecteerd dan bij de röntgencontrastflebografie, zodat het kuitvenensysteem niet in zijn geheel wordt gevuld. De anatomische verhoudingen zijn iets minder duidelijk dan op een röntgenfoto; afvloed via de vena saphena magna kan een normaal beeld nabootsen bij een afgesloten diep veneus systeem. Varices en kleppen kunnen vals positieve restactiviteit door stase veroorzaken, maar dit verdwijnt na spiercontracties, massage en een voldoende tijdsinterval tussen injectie en restopnamen.

Hoewel de uitvoering van het onderzoek en de beoordelingscriteria bij verschillende onderzoekers nog wel eens varieerden, vonden de meesten toch een vrij goede correlatie met de röntgencontrastflebografie:

Yao e.a. (1973) 89%, Webber e.a. (1974) 77%, Henkin e.a. (1974) 96%, Vlahos e.a. (1976) 100% op bekkenniveau tot 95% op kuitniveau, Ennis en Elmes (1977) 95%, Ryo e.a. (1977) 89%, Cordoba e.a. (1977) 96% voor het gehele been en 99% bij proximale trombuslocalisatie, Hayt e.a. (1977) 84% tot 100% afhankelijk van de aangelegde criteria.

Webber e.a. (1974) vonden bij 40 vrijwilligers in 2 gevallen zoveel restactiviteit op kuitniveau, dat van een vals (?) positieve uitslag kon worden gesproken. Bentley e.a. (1979) meenden dat de radioisotopenvenografie bij proximale trombose betrouwbaarder informatie geeft dan de röntgencontrastflebografie; op kuitniveau vonden zij echter veel discrepanties. Suomalainen (1980) en Suomalainen e.a. (1983) onderzochten de correlatie tussen radioisotopenvenografie en röntgencontrastflebografie bij patiënten na electieve heupchirurgie onder warfarineprofylaxe. In de kuit was er een slechte overeenstemming met vals negatieven en vals positieven; helaas ondergingen van de 5 patiënten met vena femoralis-trombose slechts 2 een röntgencontrastflebografie (1x positief, 1x negatief). Voorts betrof het geen statistisch zuiver prospectief onderzoek, want de eerste 27/69 patiënten ondergingen slechts een éénzijdige venografie bij klinische verdenking op trombose. Derhalve zijn uit dit onderzoek nauwelijks conclusies te trekken omtrent de betrouwbaarheid van radioisotopenvenografie bij postoperatieve orthopaedische patiënten.

Swierstra e.a. (1984) vonden een goede overeenstemming tussen 4 beoordelaars van 152 venogrammen (kappa-waardes tussen 0.78 en 0.89). De morbiditeit van de radioisotopenvenografie is laag. De stralingsdosis voor het gehele lichaam bedraagt 0.0174 rads (Van Rijk - Zwikker, 1977). Een extra voordeel is dat aansluitend met behulp van de reeds ingespoten macroaggregaten een perfusielongscan vervaardigd kan worden.

De diagnostische waarde van de radioisotopenvenografie lijkt, het voorafgaande in overweging genomen, vooral te liggen in het gebied van vena poplitea, vena femoralis en vena iliaca.

Volledigheidshalve zullen nog twee technieken worden genoemd. Met het Doppler ultrakorte geluidsgolf onderzoek wordt de bloedflow in de grote vaten gemeten, welke verandert door afvloedbelemmerende trombi. Dezelfde bezwaren als voor de impedantieplethysmografie gelden hier in nog sterkere mate (Flanigan e.a., 1978). De thermografie maakt gebruik van de

verhoogde temperatuur en de vertraagde afkoeling van een trombosebeen, hetgeen met behulp van een infraroodcamera vastgelegd kan worden. Ook na heupoperaties zijn hier veelbelovende resultaten mee geboekt (Cooke en Pilcher, 1974), maar tot op heden heeft deze methode geen regelmatige toepassing gevonden.

II.2. Detectie van longembolieën

De diagnostiek van (niet dodelijke) longembolieën is zo mogelijk nog problematischer dan die van diepe veneuze trombose. Ook hier is de klinische diagnose onbetrouwbaar. In de Urokinase Pulmonary Embolism Trial (1973) bestonden slechts anamnestic dyspnoe en pleurapijn, en bij onderzoek tachypnoe, in meer dan tweederde van de patiënten. Verder kon de diagnose niet op basis van electrocardiogram, thoraxfoto en uiteenlopende laboratoriumbepalingen gesteld worden.

De uiteindelijke diagnose werd in deze trial gesteld met arteria pulmonalis-angiografie, die als gouden standaard wordt beschouwd. Dit onderzoek leent zich echter niet voor routinematig postoperatief gebruik. Mills e.a. (1980) vonden in een serie van 1350 patiënten bijna 3% complicaties, waaronder myocardbeschadigingen, hartperforaties en ernstige ritmestoornissen.

Het perfusiescintigram komt tot stand doordat ingespoten, met ^{99m}Tc Technetium gelabelde macroaggregaten van albumine vastlopen in het netwerk van longcapillairen. De verdeling is een afspiegeling van de longvascularisatie en kan zichtbaar gemaakt worden met een gammacamera. Bij een vaatobstructie ontstaat een uitsparing op de scan. Multiple lobaire of segmentale uitval bij een normale thoraxfoto wijst in de richting van een longembolie, terwijl een normale scan een longembolie nagenoeg uitsluit (Poulose e.a., 1970; Moses e.a., 1974). Andere perfusiedefecten geven diagnostische problemen (Bell en Simon, 1976). Bij het gebruik van de perfusiescan als postoperatieve screeningsprocedure moet rekening worden gehouden met preoperatieve afwijkingen. Bergqvist e.a. (1980) vonden bij perfusiescintigrafie voorafgaand aan een totale heup-arthroplastiek in een groep van 150 patiënten bij 6% segmentale perfusiedefecten en bij 21% een onregelmatige activiteitsverdeling.

Aanvullende informatie kan worden verkregen door het onderzoek uit te

breiden met een ventilatielongscan. Hierbij worden bestaande ventilatiestoornissen zichtbaar gemaakt met radioactief Xenon of Krypton. Een normale ventilatie bij multiple lobaire of segmentele perfusiedefecten ("mismatching") gaat in 90% gepaard met een longembolie op het angiogram (Cheely e.a., 1981); overeenkomstige afwijkingen ("matching") worden meer gezien bij parenchymafwijkingen (Williams e.a., 1974). Ventilatie-perfusiescintigrafie is geen perfecte detectiemethode, maar vormt wel een redelijk compromis tussen diagnostische nauwkeurigheid en potentiële morbiditeit.

II.3. Frequentie van diepe veneuze trombose

Er is weinig bekend over de frequentie van preoperatieve diepe veneuze trombose. Bergqvist e.a. (1976) onderzochten 20 patiënten in de week voor hun totale heuparthroplastiek. Bij 3 patiënten was op het röntgencontrastflebogram sprake van diepe veneuze trombose, maar dit kon niet bevestigd worden met de ^{125}J -fibrinogeen-test; omgekeerd waren er ook 3 patiënten met een positieve ^{125}J -fibrinogeen-test en een normaal flebogram.

Tabel I toont de frequentie van diepe veneuze trombose na electieve totale heuparthroplastiek. Deze complicatie blijkt bij ruim de helft van de geopereerde patiënten op te treden. Bij één derde van de patiënten is sprake van een proximale (in vena poplitea en/of vena femoralis en/of vena iliaca) gelocaliseerde trombose, al dan niet in combinatie met een kuitvenentrombose.

Ter vergelijking: in de algemene chirurgie krijgt ongeveer één derde van de patiënten postoperatief diepe veneuze trombose; proximale gelocaliseerde trombose wordt in 5-15% van de patiënten gevonden (Smyrnis en Kolios, 1973; Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group, 1979).

TABEL I

Frequentie van diepe veneuze trombose bij patiënten na totale heup-arthroplastiek zonder profylactische maatregelen; diagnose op basis van röntgencontrastflebografie

Auteur	tijdstip flebografie	aantal patiënten	pat. met trombose	
			totaal	proximale localisatie
Cooke e.a. (1977)	14 dagen	25	12	5
Evarts en Feil (1971) ^a	10-12 dagen	56	30	19
Gallus e.a. (1983) ^b	7 dagen	47	25	12
Harris e.a. (1977) ^b	7-10 dagen	51	23	14
Modig e.a. (1983)	11 dagen	30	23	20
Rogers e.a. (1978) ^b	7-10 dagen	37	19	9
Thorburn e.a. (1980)	6-10 dagen	<u>47</u>	<u>25</u>	<u>?</u>
totaal		293	157	79
gemiddelde frequentie			54%	32%

^a Enkele patiënten ondergingen waarschijnlijk geen totale heuparthroplastiek, maar een Girdlestoneprocedure of een femurosteotomie.

^b Bij een aantal patiënten werd alleen een flebografie aan de geopeerde zijde verricht.

II.4. Ontstaan en frequentie van longembolieën

Elke diepe veneuze trombose kan aanleiding geven tot het ontstaan van longembolieën (Havig, 1977). Wanneer in een patiëntenpopulatie de kuit de meest voorkomende trombuslocalisatie is, dan zullen ook de meeste longembolieën daar hun oorsprong vinden (Browse en Lea Thomas, 1974). De kans op het ontstaan van een longembolie neemt echter toe naarmate de diepe veneuze trombose een meer proximale localisatie heeft. Kistner e.a. (1972) vonden longembolieën (scintigrafisch en/of angiografisch aangetoond) bij éénderde, de helft en tweederde van de patiënten met respectievelijk diepe veneuze trombose van de vena tibialis, zowel de

vena tibialis als de vena poplitea, en zowel de vena tibialis, de vena poplitea als de vena femoralis. Volgens Havig (1977) was bij de door hem verrichte obducties driekwart van de dodelijke longembolieën uit het traject van vena cava - vena iliaca - vena femoralis afkomstig en één-kwart uit de kuit. Voornoemde onderzoeken vonden overigens niet plaats bij postoperatieve orthopaedische patiënten.

De frequentie van dodelijke longembolieën is in wezen zo laag, dat maar weinig onderzochte series patiënten groot genoeg zijn om een enigszins betrouwbare indruk te kunnen geven over de omvang van het probleem. Ivins e.a. (1967) berichtten over 7 dodelijke longembolieën bij 326 patiënten na verschillende soorten heuparthroplastieken zonder tromboseprofylaxe, hetgeen overeenkomt met 2,1%. Johnson e.a. (1977) zagen 26 dodelijke longembolieën na 1174 totale heupvervangingen zonder tromboseprofylaxe, overeenkomend met 2,3%.

Ter vergelijking: in de algemene chirurgie varieert volgens Schlosser (1977) - op basis van een verzamelstatistiek van miljoenen operatiepatiënten - de frequentie van dodelijke longembolieën van 0,2% tot 1,2%.

De in de literatuur vermelde frequentie van niet-dodelijke longembolieën na electieve totale heupchirurgie is afhankelijk van de gebruikte detectiemethode. In voornoemde serie van Johnson e.a. (1977) werd bij 15,2% van de 1174 patiënten de diagnose longembolie gesteld op basis van klinische symptomen, thoraxfoto en electrocardiogram. Dorr e.a. (1979) diagnostiseerden één longembolie bij 25 patiënten na totale heuparthroplastiek (zonder profylaxe) met behulp van pre- en postoperatieve ventilatie - perfusiescintigrafie, alsmede arteria pulmonalis - angiografie. Waarschijnlijk is de frequentie veel hoger: toen Harris e.a. (1984) de waarde van de radioactief-kooldioxide longscan onderzochten bij 73 patiënten na totale heuparthroplastiek (met verschillende tromboprolactische maatregelen), vonden zij in 23% een longembolie bij arteria pulmonalis-angiografie, welke als referentie werd gebruikt.

II.5. Posttrombotische veneuze insufficiëntie

Het klinische beeld van veneuze insufficiëntie wordt gekenmerkt door oedeem, hyperpigmentatie, induratie en dermatitis van het distale onderbeen en de enkel, met uiteindelijk een ulceratie boven de mediale malleolus. Sedert Bauer (1942) een verband met voorafgaande diepe veneuze trombose vond, wordt ook wel gesproken van posttrombotisch syndroom. Dit zou veroorzaakt worden door blijvende obstructie van getromboseerde venen, destructie van veneuze kleppen en insufficiëntie van venae perforantes, resulterend in een hoge (statische) veneuze druk.

Over die mogelijke relatie met diepe veneuze trombose zijn inmiddels vele controversiële publicaties verschenen. De controverses worden veroorzaakt door patiëntselectie, diagnostiek van diepe veneuze trombose en diagnostiek van veneuze insufficiëntie. Zo vervolgden O'Donnell e.a. (1977) 21 patiënten met uitgebreide iliofemorale trombose; na 5 jaar had zich bij 18 patiënten een ulcus cruris ontwikkeld, terwijl binnen 10 jaar bij 3 patiënten een onderbeensamputatie had plaatsgevonden. Lawrence en Kakkar (1980) vervolgden hun patiënten met voetvolumetrie; in de loop van 2 jaar vertoonde een steeds groter gedeelte (uiteindelijk driekwart) van degenen die een proximaal gelocaliseerde trombose hadden doorgemaakt, "ernstige" hemodynamische pathologie. Echter bij naonderzoek van de patiënten uit de South Wales Dextran Trial konden Mudge en Hughes (1978) op basis van klinische criteria geen verband vinden tussen voorafgaande ¹²⁵I-fibrinogentrombose en latere ontwikkeling van een posttrombotisch syndroom; bovendien was bij de helft van de patiënten met tekenen van veneuze insufficiëntie daarvan ook preoperatief al sprake. Lindhagen e.a. (1984) konden in een vergelijkbare patiëntenpopulatie met gebruikmaking van technische hulpmiddelen zoals plethysmografie, veneuze drukmeting en Doppler-onderzoek evenmin een verband aantonen. De follow-up bedroeg maximaal 5 jaar en het aantal proximale trombi was relatief klein.

Een belangrijke factor in het ontstaan van veneuze insufficiëntie blijkt de incompetentie van de popliteale kleppen te zijn, zoals door Shull e.a. (1979) en Lindhagen e.a. (1985) met onder meer Doppler-onderzoek werd aangetoond. Negus en Friedgood (1983) wezen daarentegen weer op het belang van de incompetentie van de venae perforantes. In een

recente Editorial (1985) in The Lancet werd dan ook het bestaan van verschillende vormen van chronische veneuze insufficiëntie naast elkaar verondersteld.

Incompetentie van veneuze kleppen kan zeer waarschijnlijk met het vorderen van de leeftijd ook spontaan optreden (Kistner, 1980). Dat trombose dat proces in een aantal situaties kan vervroegen, lijkt aannemelijk.

II.6. Etiologische aspecten

Halverwege de vorige eeuw formuleerde Virchow zijn bekend geworden trias inzake de ontstaansvoorwaarden van diepe veneuze trombose, te weten:

- veranderingen in de vaatwand
- veranderingen in de samenstelling van het bloed
- veranderingen in de bloedstroom.

In deze eeuw is veel onderzoek gedaan en meer inzicht verkregen in de pathofysiologische processen die het ontstaan van diepe veneuze trombose begeleiden, maar nog steeds vat bovenstaande trias de belangrijkste aspecten van de trombogenese samen.

In de vorige paragrafen heeft het cijfermateriaal omtrent de frequentie van de tromboembolische complicaties duidelijk gemaakt, dat electieve totale heupchirurgie een aparte plaats inneemt in deze problematiek. Hierbij vielen twee aspecten op: de frequentie van diepe veneuze trombose in het algemeen is hoog, en de frequentie van proximaal gelocaliseerde trombose in het bijzonder is hoog. Dit laatste heeft repercussies op het ontstaan van longembolieën en op het ontstaan van posttrombotische veneuze insufficiëntie.

Anders dan een uitputtende opsomming van alle huidige pathofysiologische kennis over het ontstaan van diepe veneuze trombose te geven, zal hier worden ingegaan op een aantal karakteristieke bevindingen die te maken hebben met die aparte positie van de totale heupchirurgie in de tromboseproblematiek.

Stamatakis e.a. (1977) verrichtten peroperatieve röntgencontrastflebografieën tijdens een aantal totale heupvervangingen. Hierbij bleek

een vervorming van de vena femoralis op te treden gedurende de periode dat de heup was geluxeerd en het been werd gemanipuleerd voor het inbrengen van de prothese. Bij de laterale chirurgische benadering van de heup ontstond een scherpe bocht en een vernauwing in de vena femoralis, die maximaal was ter hoogte van de trochanter minor. Bij de achterste benadering was het meer het beeld van een torsie met een vernauwing. In beide gevallen vulde de vena saphena magna zich na de luxatie van de heup met contrastvloeistof, wat daarvoor niet gebeurde. In hun publicatie vermeldden de auteurs tevens het veelvuldig post-operatief voorkomen van geïsoleerde trombose in de vena femoralis, zonder begeleidende kuitvenentrombose. In andere patiëntencategorieën ontstaat proximale trombose vooral als uitbreiding vanuit een kuitvenentrombose (Nicolaidis e.a., 1971; Stamatakis e.a., 1978).

Johnson e.a. (1978) vervaardigden een dubbelzijdig röntgencontrast-
flebogram tijdens een Charnley Low Friction Arthroplasty. Op het moment dat de heup geluxeerd werd en in extreme adductie over het andere been werd gelegd, trad er een vertraging van de bloedstroom in beide venae femorales op. Aan de geopereerde zijde was de vena femoralis geknikt en stroomde de contrastvloeistof pas na 4 minuten door en dan nog alleen wanneer in de kuit werd geknepen. Aan de contralaterale zijde verscheen de contrastvloeistof na één minuut weer spontaan.

Stamatakis e.a. (1977) wezen in hun publicatie al op een verschil in de mate waarin de vena femoralis vervormd werd tijdens de laterale en tijdens de achterste benadering. Dat komt ook tot uiting in de trombosefrequentie bij de verschillende chirurgische technieken. Gallus e.a. (1983) vonden na totale heuparthroplastieken zonder tromboseprofylaxe proximaal gelocaliseerde trombose bij 9 van de 24 patiënten die via de laterale benadering werden geopereerd, en bij 3 van de 21 patiënten die via de achterste benadering werden geopereerd. Lowe (1979) en Sikorski e.a. (1981) zagen eveneens een dergelijke tendens, maar hun diagnostiek bestond niet uitsluitend uit röntgencontrastflebografie (Lowe vond dezelfde hogere trombosefrequentie ook bij de anterolaterale techniek).

Tijdens een totale heuparthroplastiek is dus sprake van stase van het bloed en een directe betrokkenheid van de vaatwand. Beide horen thuis in

de trias van Virchow. Evenals bij andere operatiepatiënten, bij wie alleen al door de liggende houding een vertraging van de bloedstroom optreedt, is stase per se niet voldoende voor het ontstaan van diepe veneuze trombose. Immers, bloed in een geligeerde vene blijft uren vloeibaar (Wessler en Connelly, 1952) en operaties onder bloedleegte gaan niet zonder meer met een verhoogde trombosefrequentie gepaard (Fahmy en Patel, 1981). Evenwel worden geactiveerde stollingsfactoren in zo'n situatie minder snel afgevoerd en verdund. Houghton e.a. (1978) beschreven in dit verband een lokale hypercoagulabiliteit; zij vonden tijdens totale heuparthroplastieken hogere activiteiten van de stollingsfactoren II, V en VIII in het geopereerde been in vergelijking met de rest van de circulatie. Anderen (Gitel e.a., 1979; Vickers e.a., 1980) wezen op de kwantitatieve verschillen in stollingsactiviteit tussen algemeen chirurgische en orthopaedische patiënten, maar Sikorski (1984) zegt hierover: "In looking at haematological changes in patients following surgery, there is a danger of being impressed by declamations of the selfevident" en "... the findings that there is greater hypercoagulability after hip replacement than after soft tissue surgery is restating the higher incidence of thromboembolic problems".

Zelf heeft Sikorski aanwijzingen dat de mobilisatie van vrije vetzuren uit de mergholte in combinatie met veneuze stase een belangrijke rol speelt bij de trombogenese tijdens en na totale heuparthroplastieken (Sikorski, 1983, 1984; Sikorski en Bradfield, 1983). Ook Aaron en Ciombor (1983) bespreken in hun overzicht dit mechanisme als een belangrijke mogelijkheid.

Terwijl in de algemene chirurgie 90% van de trombi tijdens de operatie en aansluitend in de eerste postoperatieve week ontstaat (Flanc e.a. 1968; Schaub e.a., 1975; Kakkar, 1977), zijn er aanwijzingen dat na totale heuparthroplastieken een meer bimodale verdeling van de incidentie bestaat, waarbij 30% van de trombi nog in de tweede postoperatieve week ontstaat (Hampson e.a., 1974; Mannucci e.a., 1976; Sikorski e.a., 1981). In dit verband zou de frequentie van diepe veneuze trombose nog hoger kunnen zijn dan in Tabel I is aangegeven.

De conclusie lijkt gerechtvaardigd dat totale heupvervanging niet alleen in kwantitatieve, maar ook in kwalitatieve zin een aparte plaats inneemt in de problematiek van postoperatieve tromboembolische complicaties.

II.7. Preventieve maatregelen

De frequentie van tromboembolische complicaties na electieve totale heuparthroplastieken maakt preventieve maatregelen tot een conditio sine qua non. In deze paragraaf worden de meeste mogelijkheden kort besproken, en de in dit onderzoek gebruikte methode uitgebreider.

II.7.a. Coumarinederivaten

De coumarinederivaten beïnvloeden de synthese van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X in de lever. Door een antagonistische werking ten opzichte van vitamine K verschijnen biologisch inactieve voorstadia van deze stollingsfactoren in het bloed, de zogenaamde PIVKA's (proteins induced by vitamin K absence). Een andere vitamine K-afhankelijke factor is proteïne C, dat de stolling remt (door inactivatie van factor V en VIII) en mogelijk ook de fibrinolyse stimuleert (via vrijmaking van plasminogeenactivator).

Acenocoumarol, fenprocoumon en warfarine worden ook wel de orale anticoagulantia genoemd; warfarine kan tevens parenteraal worden toegediend. Phenindion was een preparaat met een vergelijkbare werking, dat echter tot een andere scheikundige groep behoorde.

Na toediening van deze middelen is de snelheid, waarmee de concentratie van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren in het plasma daalt, mede afhankelijk van hun eigen specifieke halfwaardetijd; deze bedraagt bij benadering voor factor VII 6 uur, factor IX 20 uur, factor X 40 uur en factor II 80 uur, terwijl de halfwaardetijd van proteïne C overeen zou komen met die van factor VII. Het duurt dus enige tijd voordat de orale anticoagulantia effect sorteren. Het antistollingseffect kan gecoupeerd worden door toediening van vitamine K₁. Daarbij dient rekening gehouden te worden met de plasmahalfwaardetijd van het anticoagulans, die varieert van minder dan een dag voor acenocoumarol tot bijna een week voor fenprocoumon.

Het effect van de coumarinederivaten kan beïnvloed worden door geneesmiddelen, functiestoornissen van darm, lever en nier en ook door koorts. Zeker bij de postoperatieve patiënt moet men daarop bedacht zijn.

Antistollingstherapie is gecontraïndiceerd bij een systemisch of lokaal verhoogde bloedingsneiging, zoals ernstige hypertensie, lesies in de tractus digestivus of tractus urogenitalis, retinopathie, recent cerebrovasculair accident, hemorragische diathese; tevens in de eerste drie maanden en laatste maand van de graviditeit.

Voldoende mogelijkheden tot adequate laboratoriumcontrole zijn een voorwaarde voor het gebruik van coumarinederivaten. De gebruikelijke controlemethodes zijn gebaseerd op de protrombinetijd, dat is de tijd die bloed nodig heeft om te stollen in aanwezigheid van voldoende calciumionen en een overmaat weefseltromboplastine. De protrombinetijd is gevoelig voor de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren II, VII en X, en bovendien voor factor V en fibrinogeen; de vitamine K-afhankelijke factor IX en proteïne C worden niet gemeten. Een in Nederland gebruikelijke variant hiervan is de Thrombotest, die uitsluitend gevoelig is voor de vitamine K-afhankelijke factoren II, VII en X. De Thrombotest kan worden uitgedrukt in een percentage van de stollingsactiviteit van normaal plasma. Dat percentage zegt overigens niets over de onderlinge verhouding van de stollingsfactoren. Zo zal in het begin van de antistollingsbehandeling het Thrombotestpercentage vooral verlaagd zijn door een lage concentratie van factor VII, die de kortste halfwaardetijd heeft.

Vergelijking van onderzoeken waarin vitamine K-antagonisten zijn gebruikt, is vaak moeilijk doordat verschillende controlemethodes gebaseerd op verschillende tromboplastines zijn gehanteerd. Recent is onder auspiciën van de Wereld Gezondheids Organisatie een systeem voor internationale standaardisering van de protrombinetijd ingevoerd. Hierbij kan de antistollingsintensiteit worden uitgedrukt in de International Normalized Ratio (INR), welke gevonden zou zijn bij gebruik van een aangewezen referentietromboplastine (Van den Besselaar, 1985). In de hierna volgende literatuurbespreking zal naast de oorspronkelijke controlemethode tevens de INR worden vermeld, wanneer het gebruikte tromboplastine bekend is; een omrekeningstabel naar de Thrombotest staat in Bijlage I.

Het eerste prospectieve, gecontroleerde onderzoek naar de tromboprophylactische waarde van orale anticoagulantia werd in 1959 gepubliceerd door Sevitt en Gallagher. Hun materiaal bestond uit 300 patiënten met een heupfractuur. De helft kreeg aanvankelijk postoperatief, doch later ook preoperatief phenindion toegediend. Er werd gestreefd naar een 2- tot 3-voudige verlenging van de protrombinetijd (INR 2,0- 3,0) totdat de patiënten weer gemobiliseerd waren. In de controlegroep overleden 42 patiënten; bij 15 van de 37 obducties werd een longembolie als enige of voornaamste doodsoorzaak gevonden, terwijl bij 29 van de 35 venendissecties trombose van enige importantie bestond. In de behandelde groep overleden 25 patiënten; bij 21 obducties werden geen longembolieën en 3 diepe veneuze trombosen gevonden (na het staken van de therapie in deze groep traden alsnog 2 dodelijke longembolieën op). Er waren geen ernstige bloedingscomplicaties in de behandelde groep. Men vond dus een duidelijke reductie van de mortaliteit door het gebruik van orale anticoagulantia.

Hierna zijn een aantal prospectieve onderzoeken naar de profylactische waarde van orale anticoagulantia bij heupfractuurchirurgie verricht, waarbij niet zozeer de mortaliteit centraal stond, als wel de met objectieve technieken gediagnostiseerde diepe veneuze trombose. Deze studies zijn nauwelijks met elkaar te vergelijken door variaties in patiëntenmateriaal, uitgevoerde operaties, begin van de tromboseprofylaxe en nagestreefde laboratoriumcontrolewaardes (overzicht Sturm en Gruber, 1974). Globaal lijken de orale anticoagulantia inderdaad niet alleen de mortaliteit, maar ook de trombosefrequentie na heupfracturen te kunnen reduceren.

Crawford e.a. (1968) deden verslag van de ervaringen in het Centre for Hip Surgery in Wroughtington met orale anticoagulantia na electieve totale heuparthroplastieken. De helft van 900 patiënten kreeg phenindion vanaf de eerste postoperatieve dag, waarbij gedurende een maand gestreefd werd naar een Thrombotest van 10-25% (INR 1,6-2,8). In de controlegroep deden zich 8 dodelijke longembolieën voor tegenover 4 in de behandelde groep. Deze reductie in mortaliteit werd echter overschaduwd door 3 dodelijk verlopen tractus digestivus bloedingen in de behandelde groep. Bovendien waren er 7 hematomen en 8 diepe infecties in de

behandelde groep vergeleken met één hematoom en 3 diepe infecten in de controlegroep. Op grond van hun bevindingen zagen de auteurs verder af van routinematige tromboseprofylaxe met orale anticoagulantia.

Coventry e.a. (1973) berichtten over hun "delayed prophylactic anticoagulation". Na 1950 achtereenvolgende totale heuparthroplastieken werd vanaf de vijfde postoperatieve dag warfarine gegeven voor een periode van ongeveer 3 weken, waarbij gestreefd werd naar een verlenging van de protrombinetijd met een factor 1,5 à 2 (INR ?). Er deden zich 2 dodelijke longembolieën voor, op de vijfde en de achtste dag. Er ontstonden 51 wondhematomen - 7 bij patiënten die op basis van een klinisch trombosebeen ook heparine kregen - waarvan er 4 operatief behandeld werden. In 10 gevallen ontwikkelde zich een wondinfect in aanwezigheid van een hematoom. Verder waren er nog 32 andere bloedingscomplicaties (vooral van tractus digestivus en tractus urogenitalis), die voor het merendeel conservatief behandeld konden worden. De auteurs concludeerden een veilige en werkzame methode ter preventie van fatale tromboembolische complicaties ontwikkeld te hebben.

Deze twee publicaties zijn hier gepresenteerd, omdat zij grote patiëntenaantallen betreffen en omdat zij tevens illustratief zijn voor de meningsvorming rondom het gebruik van orale anticoagulantia na electieve heupchirurgie. Enerzijds werden de bloedingscalamiteiten, zoals beschreven door Crawford e.a. (1968), nog jaren in de literatuur aangehaald als argument om verder van het gebruik van orale anticoagulantia af te zien (Lowe, 1981), anderzijds waren er onderzoekers tevreden met de reductie van longembolieën waarbij een toename van bloedingscomplicaties als keerzijde van de medaille werd aanvaard (Harris e.a., 1967; Muckle e.a., 1974). Toch heeft waarschijnlijk de associatie met bloedingscomplicaties het gebruik van orale anticoagulantia op grote schaal in de orthopaedie verhinderd. Bovendien deden in de zestiger en zeventiger jaren andere preventieve maatregelen hun intrede, die minder laboratoriumcontroles vereisten. Er blijkt dan ook maar weinig prospectief onderzoek gedaan te zijn naar de profylactische waarde van coumarinederivaten bij totale heuparthroplastieken met de objectief gestelde diagnose diepe veneuze trombose als criterium.

Pinto (1970) gaf de helft van zijn patiënten, die uiteenlopende vormen van heupchirurgie moesten ondergaan, tegelijk met de premedicatie

warfarine en streefde daarna naar een Thrombotest van 5-15% (INR 2,1-4,8). De subgroep totale heupvervanging was maar klein. Volgens de ^{125}J -fibrinogeen-test (al dan niet gevolgd door een röntgencontrastflebogram) hadden 4 van de 11 controlepatiënten en 5 van de 14 behandelde patiënten diepe veneuze trombose. Eén wondhematoom bij een behandelde patiënt moest operatief worden uitgeruimd.

Hume e.a. (1973) startten na totale heuparthroplastieken op de recovery met warfarine en streefden naar een 1,5 maal verlengde protrombine-tijd (INR ?). Zij vonden geen verschil in trombosefrequentie tussen de kleine warfarinegroep en de controlegroep (noch met de ^{125}J -fibrinogeen-test, noch met röntgencontrastflebografie).

Harris e.a. (1974) vergeleken in een groep van 167 patiënten de profylactische waarde van warfarine, aspirine en dextran. Warfarine werd gegeven vanaf de avond voor de totale heuparthroplastiek en gestreefd werd naar een 1,5 maal verlengde protrombinetijd (INR ?). Diagnostiek vond plaats met röntgencontrastflebografie en daarbij bleken er geen significante verschillen in de trombosefrequentie tussen de drie groepen te bestaan: warfarine 31%, aspirine 36% en dextran 25%. In de warfarine-groep waren wat minder proximaal gelocaliseerde trombi dan in de andere groepen. Bloedingscomplicaties zouden niet zijn opgetreden.

Barber e.a. (1977) vergeleken bij 128 patiënten warfarine, dextran en subcutaan heparine. Warfarine werd 36 uur postoperatief voor het eerst gegeven en gestreefd werd naar een protrombinetijd van 10-20% (INR ?). Er bestonden geen verschillen tussen de drie therapiegroepen, waarin bij ^{125}J -fibrinogeenscintigrafie ruim de helft diepe veneuze trombose bleek te hebben. Er werd niet vermeld uit welke groep het enige operatief behandelde wondhematoom afkomstig was.

Aan het kort voor de operatie of postoperatief starten met de coumarinederivaten is het bezwaar verbonden, dat de patiënt onbeschermd is gedurende de tijd dat een groot aantal trombi wordt gevormd. Eigenlijk wordt dan meer een therapeutisch dan een preventief gebruik van de coumarinederivaten gemaakt. Francis e.a. (1983) introduceerden de "two-step warfarin therapy". Hierbij gaven zij patiënten die in aanmerking kwamen voor een totale knie- of heuparthroplastiek vanaf 10 dagen voor de operatie lage doses warfarine, opdat de protrombinetijd op de operatiedag 1,5 tot 3 seconden verlengd was (INR 1,5-1,9). Na de

operatie werden de doses opgehoogd en werd gestreefd naar een 1,5 maal verlengde protrombinetijd (INR 2,7). De tromboprofylactische waarde van dit beleid werd vergeleken met die van een continu dextraninfuus en diagnostiek vond plaats met röntgencontrastflebografie. Na totale heupvervanging hadden 8 van de 39 patiënten in de warfarinegroep en 11 van de 29 patiënten in de dextrangroep diepe veneuze trombose (niet-significant verschil). In de gehele warfarinegroep had slechts één patiënt een proximale trombose tegenover 6 patiënten in de gehele dextrangroep. Er waren geen peroperatieve bloedingsproblemen. Twee postoperatieve bloedingen in de warfarinegroep traden op bij een meer dan 2 maal verlengde protrombinetijd (INR 4,5).

De conclusie uit het voorafgaande is, dat postoperatieve toediening van orale anticoagulantia bij totale heuparthroplastieken het aantal dodelijke longembolieën kan reduceren. Vermindering van de trombosefrequentie is niet overtuigend aangetoond. Francis e.a. (1983) boekten een hoopgevend resultaat met preoperatieve antistolling, hoewel hun onderzoek niet gecontroleerd was. Ook Van der Linde (1975) bij algemeen chirurgische patiënten, en Taberner e.a. (1978) bij gynaecologische patiënten, wisten met behulp van preoperatieve antistolling een reductie van de postoperatieve trombosefrequentie te bereiken, zonder toename van het peroperatieve bloedverlies.

De marges tussen bloeding en trombose zijn smal. Late bloedingscomplicaties treden regelmatig op wanneer naar een intensievere antistolling gestreefd wordt. Zo vonden Sevitt en Innes (1964) in een onderzoek naar tromboseprofylaxe met anticoagulantia bij traumapatiënten meer bloedingen wanneer gestreefd werd naar een 2 tot 3 maal verlengde protrombinetijd - bij hen overeenkomend met een Thrombotest van 5-10% (INR 2,8-4,8) - dan wanneer gestreefd werd naar een Thrombotest van 10-25% (INR 1,6-2,8). In het laatste geval waren helaas weer meer patiënten inadequaat ontstold met tromboembolische consequenties. Hull e.a. (1982) toonden aan dat gedurende een antistolling - onderhoudstherapie recidiverende diepe veneuze trombose net zo goed voorkómen kon worden bij een gemiddelde INR van 2,1 als bij een gemiddelde INR van 3,7 met vermindering van het aantal bloedingscomplicaties. Hun bevindingen en die van Sevitt en Innes (1964) en van Taberner e.a. (1978) brachten

de British Society for Haematology er toe om voor tromboseprofylaxe met coumarinederivaten bij posttraumatische en electieve totale heupchirurgie een INR van 2,0-3,0 voor te stellen (Poller, 1985). Dichter bij huis adviseren Loeliger en Broekmans (1985) in het algemeen een pre- en peroperatieve INR van 1,5-2,5 en een postoperatieve INR van 2,5-4,0. Voor hen weegt het argument van regelmatig voorkomende inadequate ontstolling bij een lagere streefwaarde zwaarder, hoewel zij bij gewrichtsprothesen toch wel "voorzichtiger" zijn (persoonlijke mededeling). Voor beide richtlijnen geldt, dat hun effectiviteit bij electieve totale heuparthroplastieken nadere bevestiging behoeft.

II.7.b. Heparine

Heparine bestaat uit een mengsel van zure polysacchariden met een wisselend molecuulgewicht. Hierin zijn er fracties met een hoge en een lage affiniteit voor antitrombine III. Na binding aan heparine wordt de remmende werking van antitrombine III op een aantal geactiveerde stollingsfactoren versterkt. Tromboseprofylaxe met subcutaan toegediende lage doses heparine is gericht op inactivatie van factor Xa. Hierbij is het noodzakelijk om preoperatief te beginnen; voor een remmende werking op reeds gevormd trombine zijn hogere doses heparine nodig.

Bij verschillende categorieën operatiepatiënten lijkt de tromboprofylactische werking van lage doses heparine aangetoond (o.a. International Multicentre Trial, 1975), maar in de totale heupchirurgie zijn de resultaten tegenstrijdig. Terwijl in een aantal onderzoeken een significante reductie van het aantal diepe veneuze trombosen kon worden aangetoond (Venous Thrombosis Clinical Study Group, 1975; Sagar e.a., 1976; Moskovitz e.a., 1978) was dat in andere niet het geval (Hampson e.a., 1974; Bergqvist e.a., 1979; Sikorski e.a., 1981). In de meeste onderzoeken is primair de ^{125}J -fibrinogeentest als detectiemethode gebruikt, waarmee proximaal gelocaliseerde trombi kunnen zijn gemist. Een andere oorzaak van tegenstrijdige resultaten kan een te korte vervolgperiode zijn; Hampson e.a. (1974) en Sikorski e.a. (1981) wezen erop dat profylactische maatregelen de trombogenese kunnen uitstellen.

Door verschillende auteurs worden bloedingscomplicaties gemeid, zelfs tot 30-50% (Mannucci e.a., 1976; Moskovitz e.a., 1978).

Het gebruik van lage doses heparine als tromboseprofylaxe dankt een

deel van zijn populariteit aan het ontbreken van noodzakelijke laboratoriumcontroles. Echter Lowe (1981) toonde aan, dat met een standaard dosering de heparinespiegel optimaal, maar ook te hoog of te laag kan zijn. Zowel hij als Leyvraz e.a. (1983) wisten met individueel aangepaste doseringen een (verdere) reductie van de trombosefrequentie na totale heupvervangings te bewerkstelligen, de laatsten tot 13%.

Een recentere ontwikkeling is het gebruik van laag moleculair heparine, dat meer specifiek op factor Xa werkt. De plaats hiervan is nog onduidelijk (Thomas, 1984).

De combinatie van heparine met dihydroergotamine wordt in II.7.d besproken.

II.7.c. Dextran

Dextran is een polysaccharide opgebouwd uit glucosemoleculen. Het werd geïntroduceerd als plasmavervangingsmiddel, maar het bleek ook antitrombogene eigenschappen te hebben, waaronder vermindering van de verkleaving van trombocyten onderling (aggregatie) en aan de vaatwand (adhaesie), verandering van de trombusstabiliteit en suppressie van factor VIII. Toediening geschiedt per infuus tijdens en na de operatie.

Het tromboprophylactisch effect lijkt meer uitgesproken naarmate de therapie langer postoperatief wordt voortgezet (overzicht Steinmann e.a. 1975). Evarts en Feil (1971) en Evarts (1974) vermeldten een röntgenflebobografisch aangetoonde reductie van de trombosefrequentie na totale heuparthroplastieken van ruim 50% naar ongeveer 5% bij dagelijkse toediening van 500-1000 ml dextran gedurende minstens een week. Bij kortere postoperatieve voortzetting van dextraninfusies van maximaal 500 ml per dag was de tromboprophylactische waarde in een aantal ongecontroleerde onderzoeken minder spectaculair (Harris e.a., 1974; Nillius en Nylander, 1979; Francis e.a., 1983); hier had een kwart tot de helft der patiënten nog diepe veneuze trombose na totale heupvervangings. In een retrospectief onderzoek van Fredin en Nillius (1982) bedroeg de frequentie van dodelijke longembolieën na totale heuparthroplastiek onder dextranprofylaxe 0,7% bij 1324 patiënten.

Bloedingscomplicaties bij het gebruik van dextran staan bij de verschillende auteurs niet op de voorgrond. Potentiële gevaren zijn overvulling, nierbeschadiging en overgevoelighedsreactie; het laatste kan

tegenwoordig voorkomen worden door voorafgaande toediening van een hapten.

II.7.d. Diversen

Van de vele middelen met bloedplaatjesaggregatie remmende eigenschappen is aspirine het meest uitgebreid onderzocht. In slechts één onderzoek (Harris e.a., 1977) is een tromboprofylactische werking van 1,2 gram aspirine per dag bij electieve totale heupchirurgie aangetoond en dan nog alleen bij mannen ouder dan 40 jaar. Dezelfde onderzoekers konden deze bevinding later niet meer reproduceren, ook niet met een lagere dosering (Harris e.a., 1985). Hydroxychloroquine blijkt geen tromboprofylactische waarde te hebben (Cooke e.a., 1977; Johansson e.a., 1981), evenmin als sulfinpyrazon in combinatie met lage doses heparine (Rogers e.a., 1978).

Verschillende mechanische methoden zijn aangewend om veneuze stase tegen te gaan. De meest geavanceerde vorm hiervan is de intermitterende compressie met een opblaasbare kous. Als enige profylaxe na totale heupchirurgie blijkt deze methode wel het aantal kuitvenentrombi te kunnen reduceren, maar niet het aantal proximale trombi (Gallus e.a., 1983; Hull e.a., 1983); in beide onderzoeken werd overigens een onderbeenskous gebruikt. Harris e.a. (1985) combineerden de toediening van dextran met een lange onder- en bovenbeenskous. Zij vonden een röntgenflebografische trombosefrequentie van 20%, met 5 proximaal gelocaliseerde trombi bij 44 patiënten.

Een farmacologische manier om veneuze stase te bestrijden is het gebruik van dihydroergotamine, dat een vasoconstrictieve werking heeft. Een veel belovende toepassing hiervan is de combinatie met lage doses heparine. Kakkar e.a. (1985) zagen bij röntgencontrastflebografie van 500 patiënten na totale heuparthroplastiek met 3 dd 5000 IE heparine - 0,5 mg dihydroergotamine een trombosefrequentie van 26,2%, waarvan ongeveer de helft ook met een proximale localisatie. Er waren bijna 10% bloedingscomplicaties. Opvallend in dit onderzoek was dat meer dan 20% van de trombi zich in de derde postoperatieve week ontwikkelden, na het staken van de profylaxe. Fredin e.a. (1984) konden een tromboprofylac-

tische waarde van heparine-dihydroergotamine bij totale heuparthroplastieken onder epiduraal anaesthesie eigenlijk niet aantonen; ruim de helft van de patiënten had nog diepe veneuze trombose.

De anaesthesietechniek blijkt ook van invloed te zijn. Modig e.a. (1983) zagen onder (continue) epidurale anaesthesie in vergelijking met algehele narcose de trombosefrequentie bij röntgencontrastflebografie dalen van 77% naar 40%, waarbij het percentage proximale trombi daalde van 67% naar 13%. Verder nam het bloedverlies significant af. Thorburn e.a. (1980) boekten een vergelijkbaar resultaat bij spinale anaesthesie. Een waarschijnlijke verklaring is dat door de sympathicusblokkade de bloeddoorstroming van het been positief wordt beïnvloed (Shimosato en Etsten, 1969).

Hoofdstuk III

Eigen onderzoek

Zoals reeds in de Inleiding werd vermeld luidde de vraagstelling: Kan de frequentie van tromboembolische complicaties na totale heuparthroplastiek (verder) gereduceerd worden door reeds 4 dagen voor de operatie te beginnen met toediening van orale anticoagulantia en de operatie te laten plaatsvinden bij een verlaagd Thrombotestpercentage?

III.1. Profylaxegroepen

In Tabel II staat de tromboseprofylaxe van de met elkaar te vergelijken Groep A en Groep B.

De tromboseprofylaxe in Groep A kwam overeen met het beleid zoals dat al jaren werd gevoerd. Groep A fungeerde als controlegroep. Het leek niet verantwoord om, gegeven het grote gevaar van tromboembolische complicaties, de patiënten in deze groep elke vorm van bescherming te onthouden.

Als streefwaarde voor de Thrombotest bij operatie in Groep B werd 25-30% gekozen (INR 1,5-1,6). Deze keuze was ondermeer gebaseerd op het onderzoek van Francis e.a. (1983), dat onder II.4.a werd besproken. Verder gaf deze streefwaarde enige bescherming tegen te intensieve antistolling tijdens of direct na de operatie, zeker bij zo'n korte instelfase.

In beide groepen werd postoperatief naar een Thrombotest van 15% gestreefd (INR 2,1). De kans op bloedingen bij een intensievere antistolling, al dan niet ten gevolge van "doorschieten", was hiervoor het argument.

TABEL II
Tromboseprofylaxe in Groep A en Groep B

Groep A

dag -1 : 3 mg acenocoumarol
 dag 0 : 3 mg acenocoumarol
 dag 1 e.v.: dosis acenocoumarol op geleide van de Thrombotest,
 streefwaarde 15%

Groep B

dag -4 : 3 mg acenocoumarol
 dag -3 : 3 mg acenocoumarol
 dag -2 : dosis acenocoumarol op geleide van de Thrombotest,
 streefwaarde 25-30% bij operatie
 dag -1 : idem
 dag 0 e.v.: dosis acenocoumarol op geleide van de Thrombotest,
 streefwaarde 15%

Acenocoumarol : SintromMitis^R.

Dag 0 = dag van operatie; e.v. = en volgende.

De doseringen van acenocoumarol op geleide van de Thrombotest werden verricht door één, daarin ervaren hematoloog; bij diens afwezigheid nam de schrijver zelf dit over.

III.2. Patiëntenselectie en indeling

Op de Afdeling Orthopaedie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam - Dijkzigt worden totale heuparthroplastieken verricht bij patiënten die via de eigen polikliniek zijn opgenomen en bij patiënten die afkomstig zijn van de Afdeling Reumatologie van de Dr. Daniël den Hoed Kliniek. De laatsten worden na een klinische voorbereiding kort voor de geplande ingreep overgeplaatst.

Voor het onderzoek kwamen in aanmerking patiënten die een totale heuparthroplastiek zouden ondergaan vanwege een degeneratieve gewrichts-

afwijking. Traumapatiënten met collumfracturen behoorden daar uitdrukkelijk niet toe, evenmin als patiënten die een revisieoperatie van een (totale) heupprothese moesten ondergaan. Wanneer patiënten binnen de onderzoeksperiode voor een tweede operatie, aan de contralaterale zijde kwamen, dan werden zij de tweede maal niet meer in het onderzoek opgenomen. Vanzelfsprekend werden ook patiënten met contraïndicaties voor coumarinederivaten (zie II.7.a) en patiënten met een antistolling-onderhoudstherapie niet ingedeeld.

Minstens een week voor de operatie werden de daarvoor in aanmerking komende patiënten ingedeeld in Groep A of Groep B. Dit geschiedde in beide ziekenhuizen apart door het in volgorde trekken van een envelop, waarin zich gegevens over de indeling en eventuele tabletten acenocoumarol bevonden. De verdeling van de enveloppen over Groep A en Groep B had in een eerder stadium plaats gevonden met behulp van een randomisatie-tabel. Alle verstrekte tabletten acenocoumarol (SintromMitis^R 1 mg) waren van dezelfde "charge" afkomstig. Voor de patiënten in Groep A waren geen placebotabletten verkrijgbaar.

In het Dijkzigt Ziekenhuis kregen de patiënten die in Groep B terecht waren gekomen, bij het laatste poliklinische preoperatieve onderzoek 2 zakjes met in elk 3 tabletten acenocoumarol à 1 mg uitgereikt, alsmede duidelijke instructies over het gewenste tijdstip van inname, 4 en 3 dagen voor de operatie. In de Dr. Daniël den Hoed Kliniek, waar de patiënten reeds opgenomen lagen, zorgde de verpleegkundige staf ervoor dat de patiënten in Groep B de verstrekte tabletten acenocoumarol op de juiste dag innamen.

Alle patiënten werden minstens 2 dagen voor de operatie in het Dijkzigt Ziekenhuis opgenomen.

III.3. De Operatie

Op de Afdeling Orthopaedie worden Charnley Low Friction Arthroplasties verricht. Evenals andere gewrichts vervangende operaties vinden deze in een Downflow Unit plaats. Tijdens de operatie en gedurende 48 uur erna wordt de patiënt antibiotisch beschermd met cefamandol, of bij overgevoeligheid met erythromycine.

De operatie geschiedt via een laterale benadering met routinematig een trochanterosteotomie. Er blijven 2 subfasciale en een subcutane vacuüm drain achter, die op de tweede postoperatieve dag weer worden verwijderd. Gedurende de onderzoeksperiode werd nog gebruik gemaakt van steunhechtingen met uitwendige schuimrubber kussentjes ad modum Charnley.

Vanaf de eerste postoperatieve dag wordt de patiënt aangespoord om regelmatig onder- en bovenbeenspieren aan te spannen. Vanaf de derde postoperatieve dag gaat de patiënt onder leiding van een fysiotherapeut lopen met elleboogskrukken, waarbij het geopereerde been licht belast mag worden. Vanaf de zevende postoperatieve dag is het toegestaan de heup te flecteren en mag de patiënt in en naast bed zitten.

III.4. Pre-, per- en postoperatieve gegevens

Er werden uiteenlopende gegevens verzameld om de vergelijkbaarheid van de groepen te controleren en om eventuele relaties met de onderzoeksresultaten te kunnen leggen. Preoperatief betrof dit geslacht, leeftijd, gewicht en lengte van de patiënt; verder de aanwezigheid van een maligniteit, tromboembolische processen in het verleden, diabetes mellitus, varicosis, decompensatio cordis, pulmonale afwijkingen, lever- en nierfunctiestoornissen, reumatoïde arthritis en het gebruik van medicijnen, met name non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID).

De duur van de narcose en de operatie werden geregistreerd. Het bloedverlies tijdens de operatie werd bepaald op basis van de inhoud van de zuigpot (gecorrigeerd voor spoelvloeistof) en het gewicht van de gebruikte gazen. Het bloedverlies na de operatie werd gevormd door de inhoud van de vacuümflesjes.

De bloedtransfusies tijdens en na de operatie werden opgeteld. Er was geen vaststaand transfusiebeleid, maar een ongeschreven richtlijn was het bloedverlies op de operatiedag aan te vullen met "vol bloed" en daarna het verdere beleid te bepalen op basis van het hemoglobinegehalte.

Postoperatief werd gelet op wondstoornissen (hematomen, abnormale of langdurige lekkages en infecten). Ook afwijkingen van het normale mobilisatieschema werden genoteerd.

III.5. Hematologische parameters

Voor het begin van de tromboseprofylaxe en op dag -2 tot en met dag 5 werd dagelijks bloed afgenomen voor bepaling van de Thrombotest en de activiteiten van de stollingsfactoren II, VII en X. De Thrombotest werd daarna zo vaak bepaald als nodig was voor een verantwoorde acenocoumaroldosering.

Het hemoglobinegehalte werd preoperatief, na de operatie om 16 uur, op dag 1 en op dag 10 bepaald; verder natuurlijk wanneer dat geïndiceerd was.

De Thrombotest werd bepaald volgens de instructies van de fabrikant (Nyegaard Diagnostica, Noorwegen) in de hiervoor door de firma Lode vervaardigde apparatuur, en uitgedrukt in een percentage van de normale stollingsactiviteit (zie Bijlage 1).

De activiteiten van de stollingsfactoren II, VII en X werden bepaald in citraatplasma. Hierbij werden aan 0,1 ml deficiënt plasma toegevoegd 0,1 ml 1:10 verdund testplasma en 0,1 ml humaan hersentromboplastine; na 30 seconden incubatie (37°C) werd 0,1 ml CaCl_2 1/30 M toegevoegd en de stollingstijd gemeten. De activiteit werd berekend met behulp van een ijklijn, vervaardigd op basis van gepooled normaal plasma.

III.6. Diagnostiek van diepe veneuze trombose en longembolieën

Voor de detectie van diepe veneuze trombose werd de radioisotopenvenografie gekozen vanwege de gevoeligheid voor proximaal gelocaliseerde trombose, de geringe belasting voor de patiënt en de gunstige ervaringen bij een eerder onderzoek (Swierstra e.a., 1984). De radioisotopenvenografie vond op de tiende postoperatieve dag plaats met de volgende techniek.

De patiënt ligt gepositioneerd onder een gammacamera. Er is een stuwband aangebracht om de enkels, en de hielen liggen op een kussentje waardoor de kuiten vrij zijn. Beiderzijds wordt een oppervlakkige vene op de voetrug aangeprikt. Simultaan wordt 0,5 ml $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAA (37 Mbq) geïnjecteerd en nagespoeld met een fysiologisch

zout-3% heparineoplossing. Na 2 minuten wordt de stuwband losgemaakt en nogmaals gespoeld. Er wordt een dynamische opname van bovenbenen en bekken gemaakt; bij afwijkingen kan herhaling van het onderzoek op een lager niveau plaatsvinden. Na het verwijderen van de injectienaaldjes moet de patiënt minstens 10 maal krachtig de voeten optrekken en wegduwen. Terwijl inmiddels een longscan in 4 richtingen is vervaardigd, worden 20 minuten post injectionem restopnamen van de gehele benen en het bekken gemaakt. Bij hot spots (reeds zichtbaar op de oscilloscoop) wordt gecontroleerd of deze niet weg te masseren zijn.

Met de Afdeling Nucleaire Geneeskunde werd afgesproken om bij verdenking op longembolieën op de perfusielongscan de diagnostiek op korte termijn uit te breiden met een ventilatiescintigrafie. Daarvoor werd $^{133}\text{Xenon}$ gebruikt met opnames in uitsluitend achter- voorwaartse richting.

In een later stadium werden de radioisotopenvenogrammen door 3 personen beoordeeld. Hierbij beoordeelden zij kuit en bovenbenen met bekken afzonderlijk, links en rechts. Er waren 3 uitslagen mogelijk: "-", "+" en "+" (geen trombose, zeker trombose, en trombose niet uitgesloten maar ook niet zeker).

Dit systeem werd ook bij de beoordeling van de longscans gehanteerd.

III.7. Statistische bewerking

De Mann-Whitney U-toets (equivalent met de twee-steekproeven-toets van Wilcoxon) werd gebruikt voor de vergelijking van gemiddelden. Voor de vergelijking van onafhankelijke frequentieverdelingen werd de Chi-kwadraat toets gebruikt. Met de Fisher lineaire discriminant analyse en de logistische regressie analyse werd de verdeling van combinaties van variabelen vergeleken. Bij deze bewerkingen werd steeds uitgegaan van twee onafhankelijke steekproeven.

De multipele regressie analyse werd gebruikt voor het aantonen van relaties tussen een kwantitatieve variabele enerzijds, en een combinatie

van andere variabelen anderzijds. De coëfficiënt kappa werd gebruikt als maat voor de overeenstemming tussen 2 beoordelaars, waarbij de standaardfout werd bepaald met behulp van de standaard-knipmes-methode (Schouten, 1985).

Hoofdstuk IV

Resultaten van het eigen onderzoek

IV.1. Patiëntengegevens

IV.1.a. Aantal patiënten, uitvallers en reden van uitval

In de periode 18 november 1983 - 10 december 1984 werden op de Afdeling Orthopaedie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam - Dijkzigt 131 patiënten opgenomen voor een electieve totale heuparthroplastiek. Hiervan werden 17 patiënten bij voorbaat al niet voor het onderzoek ingedeeld (Tabel III). Van de 114 ingedeelde patiënten zijn er 13 uitgevallen (Tabel IV). Uiteindelijk hebben dus 101 patiënten aan alle criteria van het onderzoek voldaan. Hiervan bevonden zich 51 patiënten in Groep A en 50 patiënten in Groep B.

TABEL III

Reden van uitval vóór het onderzoek

Tweede operatie binnen onderzoeksperiode	8x
Te korte voorbereidingsperiode	3x
Antistolling - onderhoudstherapie	2x
Vergeten in te delen	2x
Recent ulcus duodeni	1x
Preoperatieve antistolling toegezegd wegens trombosebeen in verleden	1x

TABEL IV
Reden van uitval tijdens het onderzoek

Radioisotopenvenografie mislukt/incompleet	5x
Operatie op laatste moment uitgesteld ^a	3x
Radioisotopenvenografie geweigerd	1x
Gipsimmobilisatie na postoperatieve heupluxatie	1x
Preoperatief subcutaan heparine gekregen ^b	1x
Thrombotest op dag -2 niet bepaald	1x
Acenocoumarol op dag -2 niet ingenomen	1x

^a Geen hematologische reden.

^b Op andere verpleegafdeling.

IV.1.b. Vergelijkbaarheid van de profylaxegroepen

Beide groepen waren vergelijkbaar met betrekking tot geslacht, leeftijd(sopbouw), gewicht en lengte der patiënten (Tabel V).

Eveneens waren de groepen vergelijkbaar ten aanzien van de aanwezigheid van factoren die de frequentie van tromboembolische complicaties in positieve of negatieve zin zouden kunnen beïnvloeden. Een aantal van zulke "risico"factoren staan in Tabel VI vermeld. De overige genoemde factoren (zie III.4) kwamen sporadisch voor. Combinaties van "risico"factoren kwamen ook weinig voor, met uitzondering van: reumatoïde arthritis - NSAID gebruik (er was slechts één reumapatiënt die geen NSAID gebruikte).

Alle operaties vonden plaats onder algehele narcose. Tussen beide groepen waren geen verschillen in duur van narcose en operatie (Tabel VII).

Eén patiënt in Groep A en 2 patiënten in Groep B hielden langer dan gebruikelijk bedrust vanwege een insufficiënte fixatie van de trochanter major.

Gegevens van de patiënten uit Tabel IV (wel ingedeeld maar tijdens het onderzoek uitgevallen) staan vermeld in Bijlage 3.

TABEL V

Verdeling van de patiënten naar geslacht, leeftijd, gewicht en lengte

	Groep A	Groep B
Geslacht (aantal) vrouwen	44	37
mannen	7	13
Leeftijd (jaren $\pm$ S.D.)	66 $\pm$ 10	66 $\pm$ 11
Leeftijd (aantal per klasse)		
20-29 jr.	-	1
30-39 jr.	2	2
40-49 jr.	1	-
50-59 jr.	6	5
60-69 jr.	22	22
70-79 jr.	17	19
80 jr. en ouder	3	1
Gewicht (kg $\pm$ S.D.)	67 $\pm$ 10	69 $\pm$ 9
Lengte (cm $\pm$ S.D.)	166 $\pm$ 8	167 $\pm$ 10

Geen significante verschillen.

TABEL VI

Aantallen patiënten met "risico"factoren

	Groep A	Groep B
Tromboembolische processen in verleden	6	7
Varicosis	7	5
Diabetes mellitus	4	2
Reumatoïde arthritis	8	6
NSAID-gebruik ^a	22	17
Adipositas ^b	7	6

^a Non-steroidal anti-inflammatory drug.^b Gewicht - lengte + 100 > 10.

Geen significante verschillen.

TABEL VII
Peroperatieve gegevens

	Groep A	Groep B
Narcoseduur (minuten $\pm$ S.D.)	175 $\pm$ 27	178 $\pm$ 34
Operatieduur (minuten $\pm$ S.D.)	141 $\pm$ 25	140 $\pm$ 32

Geen significante verschillen.

IV.2. De antistolling

Tabel VIII geeft een overzicht van de Thrombotestwaarden bij operatie in Groep B. Hieruit blijkt dat de instelfase van slechts 4 dagen soms te kort was om de nagestreefde waarden te bereiken. Bij 35 van de 50 patiënten bedroeg de Thrombotest 30% of minder. Bij 5 patiënten werd de antistolling op de avond voor de operatie nog bijgestuurd met vitamine K₁, waarna één patiënt de volgende ochtend bij operatie een Thrombotest hoger dan 30% had.

TABEL VIII
Thrombotestwaarden bij operatie in Groep B

Thrombotest (%)	aantal patiënten
> 35	9
31 - 35	6
25 - 30 ^a	18
20 - 24	11
15 - 19	4
< 15	2

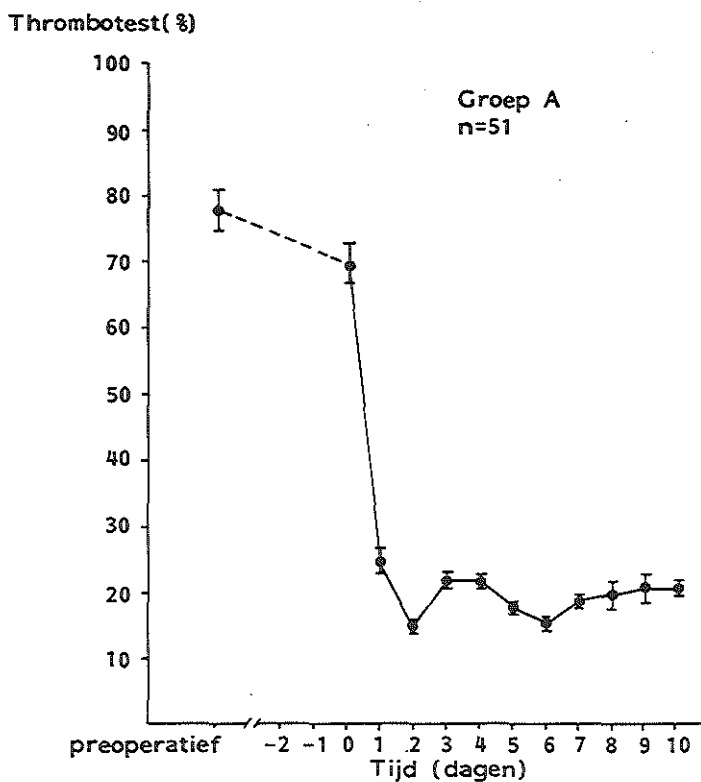
^a Streefwaarden volgens protocol.

In de Figuren 1 en 2 staat het verloop van de Thrombotest bij de patiënten in Groep A en Groep B weergegeven. Hieruit valt af te leiden dat de Thrombotest in de postoperatieve periode zich regelmatig ruim boven de in het onderzoeksprotocol vastgestelde streefwaarde van 15% bevond. Dit werd veroorzaakt door het antistollingsniveau bij een gedeelte van de patiënten. Er is daarom arbitrair een scheiding aangebracht tussen patiënten met een "goed", en patiënten met een "onvoldoende" postoperatief antistollingsniveau. Het antistollingsniveau werd als "goed" beschouwd, wanneer minstens tweederde van de bepaalde Thrombotestwaarden op de tweede tot en met de tiende postoperatieve dag zich onder de 20% bevond. Een vergelijkbaar aantal patiënten in Groep A en Groep B (respectievelijk 18 en 19) blijkt dan een "onvoldoende" antistollingsniveau te hebben gehad. Het verloop van de Thrombotest met uitzondering van die patiënten staat weergegeven in de Figuren 3 en 4.

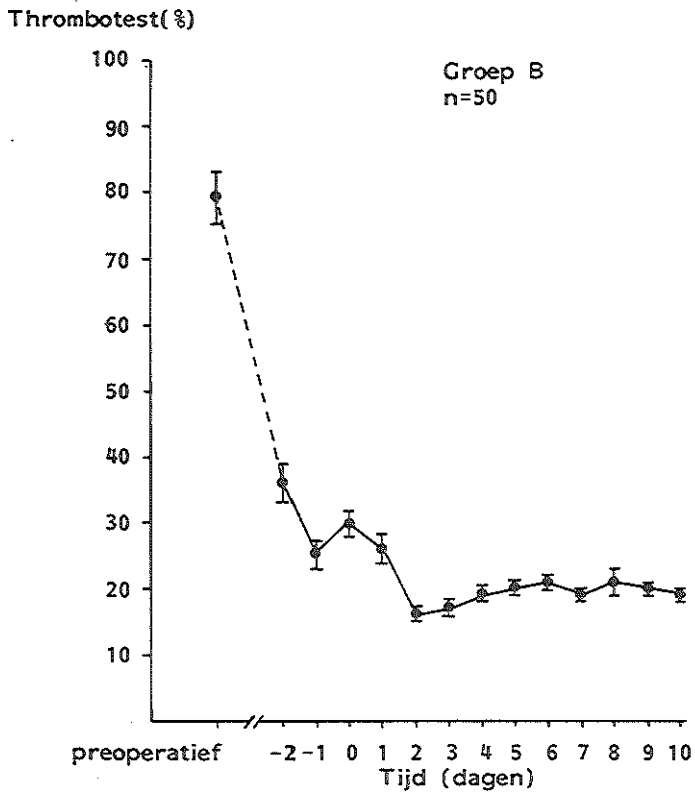
In Groep B voldeden 22 patiënten aan 2 criteria: een peroperatieve Thrombotest van 30% of lager (gemiddeld 24%, zie Figuur 4), en postoperatief minstens tweederde van de bepaalde Thrombotestwaarden onder de 20%.

Van de 19 patiënten in beide profylaxegroepen die pre- of postoperatief vitamine K₁ toegediend kregen wegens een (te) intensieve antistolling, hadden 9 patiënten een postoperatief "onvoldoende" antistollingsniveau. In het totaal hadden 37 patiënten een "onvoldoende" niveau, dus vitamine K₁ toediening sloot een "goed" resultaat niet uit. De dosis vitamine K₁ bedroeg overigens nooit meer dan 1 mg, en werd oraal toegediend.

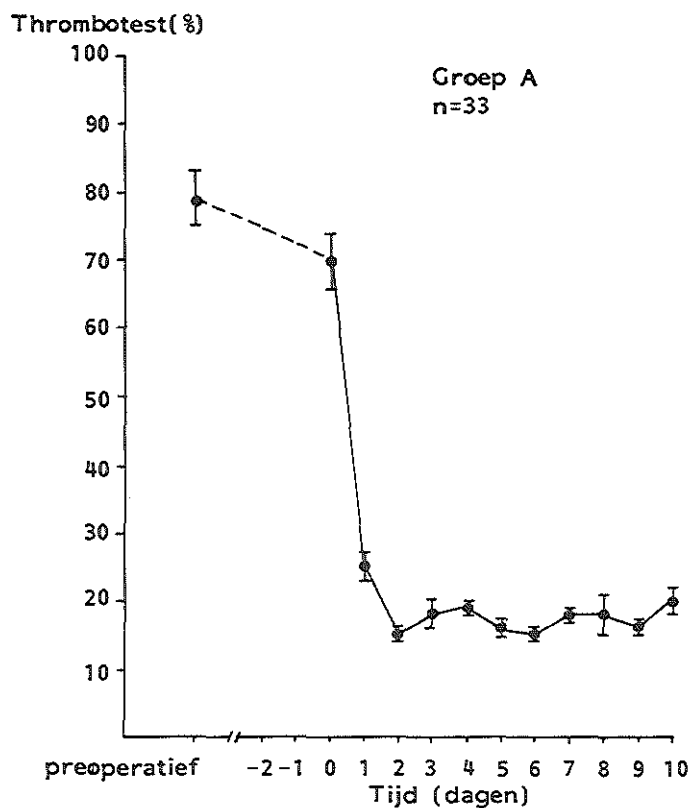
Tenslotte kan nog vermeld worden dat 60% van alle bepaalde postoperatieve Thrombotestwaarden zich onder de 20% bevond.



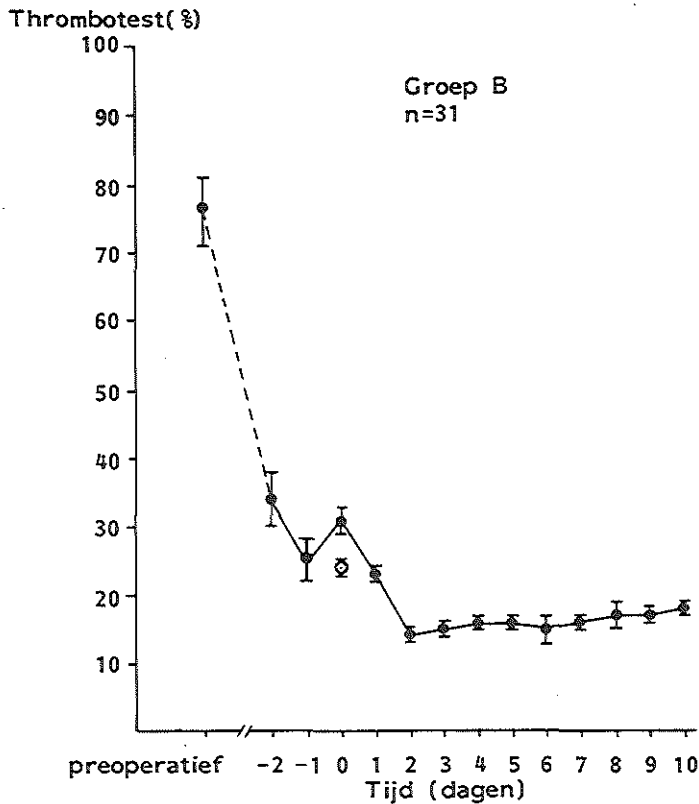
Figuur 1. Gemiddelde Thrombotest ($\pm$ S.E.M.) van de patiënten in Groep A.



Figuur 2. Gemiddelde Thrombotest ($\pm$ S.E.M.) van de patiënten in Groep B.



Figuur 3. Gemiddelde Thrombotest ($\pm$ S.E.M.) van de patiënten in Groep A met een "goed" postoperatief antistollingsniveau.



Figuur 4. Gemiddelde Thrombotest ($\pm$ S.E.M.) van de patiënten in Groep B met een "goed" postoperatief antistollingsniveau.

⊗ Gemiddelde Thrombotest ($\pm$ S.E.M.) van de patiënten die bovendien geopereerd werden bij een waarde $\leq 30\%$ (n=22)

IV.3. Tromboembolische complicaties

IV.3.a. Diepe veneuze trombose

Vanwege de discutabele betrouwbaarheid van de radioisotopenvenografie bij de detectie van kuitvenentrombose zal alleen de frequentie van proximaal - in vena poplitea en/of vena femoralis en/of vena iliaca - gelocaliseerde trombose worden vermeld.

De aanwezigheid van diepe veneuze trombose werd aangenomen wanneer minstens 2 van de 3 beoordelaars van de radioisotopenvenogrammen het in dat opzicht met elkaar eens waren, c.q. de diagnose met zekerheid hadden gesteld. Tussen de beoordelaars bleek een goede overeenstemming te bestaan (Tabel IX). Bij de bepaling daarvan is bovendien uitgegaan van de diagnostische categorieën "trombose" en "geen trombose"; in de laatste categorie bevinden zich tevens de twijfelgevallen.

In eerste instantie werden de venogrammen ook beoordeeld door beoordelaar D. Deze bleek echter afwijkende criteria aan te leggen, waarbij de diagnose trombose zelden gesteld werd. De overeenstemming met de beoordelaars C en E was dermate slecht (hoogste kappawaarde 0,22), dat besloten moest worden hem te vervangen door beoordelaar F.

TABEL IX

Overeenstemming tussen de beoordelaars van de radioisotopenvenogrammen

beoordelaars	prox.trombose rechts (coëfficiënt kappa $\pm$ S.E.)	prox.trombose links (coëfficiënt kappa $\pm$ S.E.)
C vs. E	0,88 $\pm$ 0,07	0,85 $\pm$ 0,07
C vs. F	0,75 $\pm$ 0,09	0,77 $\pm$ 0,09
E vs. F	0,77 $\pm$ 0,09	0,82 $\pm$ 0,08

In Tabel X staat de frequentie van proximale trombose in beide profylaxegroepen. Tabel XI geeft de trombosefrequentie bij de patiënten in Groep B, die daadwerkelijk bij een Thrombotest van 30% of lager werden geopereerd. In Tabel XII zijn de patiënten met een "onvoldoende" postoperatief antistollingsniveau buiten beschouwing gelaten. Tenslotte staat in Tabel XIII het resultaat van de patiënten bij wie zo goed mogelijk aan alle antistollingsvoorwaarden van het protocol is voldaan.

Uit deze tabellen blijkt dat een tendens tot reductie van de proximale trombosefrequentie in Groep B slechts bestond bij een "goed" postoperatief antistollingsniveau. Van een significant verschil was echter geen sprake.

Er bestond geen relatie tussen het ontstaan van proximale trombose en de waarde van de Thrombotest bij operatie.

Het Thrombotestpercentage wordt bepaald door de stollingsfactoren II, VII en X, maar zegt niets over hun onderlinge verhouding. Proteïne C remt de trombogenese en heeft dezelfde korte halfwaardetijd als factor VII. Theoretisch zou het dus mogelijk kunnen zijn dat (bijvoorbeeld in de instelfase van de antistolling) een wanverhouding tussen een hoge activiteit van factor X en een lage activiteit van factor VII (en dus van proteïne C) een trombogeen effect heeft. Daarom is ook nog gezocht naar een verband tussen proximale trombose en de pre- en postoperatieve activiteiten van de factoren X en VII, alsmede hun ratio. Een dergelijk verband bleek niet te bestaan.

Er kon geen verband aangetoond worden tussen de aanwezigheid van proximale trombose en geslacht, leeftijd, gewicht of lengte van de patiënt. Evenmin bestond er een verband met de "risico"factoren: tromboembolische processen in het verleden, varicosis, diabetes mellitus, reumatoïde arthritis, NSAID-gebruik en adipositas. Ook operatieduur, hoeveelheid bloedverlies, aantal bloedtransfusies en postoperatieve hemoglobinedaling stonden niet in relatie tot het ontstaan van trombose.

De proximale trombose was niet vaker gelocaliseerd aan de geopereerde zijde dan aan de niet-geopereerde zijde; bij 6 patiënten was de localisatie dubbelzijdig. De 3 patiënten met een postoperatief vertraagde mobilisatie vanwege een insufficiënte trochanterfixatie bleken geen van allen trombose te hebben.

TABEL X
Proximaal gelocaliseerde trombose

	totaal aantal	aantal met trombose	frequentie (%)	95%-betrouwbaarheids- interval
Groep A	51	11	22	11-35
Groep B	50	12	24	13-38

Geen significant verschil.

TABEL XI
Proximaal gelocaliseerde trombose bij patiënten met in Groep B een
peroperatieve Thrombotest $\leq$ 30%

	totaal aantal	aantal met trombose	frequentie (%)	95%-betrouwbaarheids- interval
Groep A	51	11	22	11-35
Groep B	35	7	20	8-37

Geen significant verschil.

TABEL XII
Proximaal gelocaliseerde trombose bij patiënten met een "goed"
postoperatief antistollingsniveau

	totaal aantal	aantal met trombose	frequentie (%)	95%-betrouwbaarheids- interval
Groep A	33	8	24	11-42
Groep B	31	5	16	5-34

Geen significant verschil.

TABEL XIII

Proximaal gelocaliseerde trombose bij patiënten met een "goed" antistollingsniveau, en in Groep B een peroperatieve Thrombotest $\leq 30\%$

	totaal aantal	aantal met trombose	frequentie (%)	95%-betrouwbaarheids- interval
Groep A	33	8	24	11-42
Groep B	22	3	14	3-35

Geen significant verschil.

IV.3.b. Longembolieën

Er bestond een slechte overeenstemming tussen de beoordelaars van de longscans. Bij herbeoordeling van longscans, waarover geen overeenstemming bestond, veranderde enige malen de mening van dezelfde beoordelaars. Bij een aantal patiënten ontbrak een ventilatie-onderzoek, terwijl daar bij de uiteindelijke definitieve beoordeling toch behoefte aan bleek te bestaan. Ook gebeurde het dat de aanvankelijk afwijkende perfusiescan weer genormaliseerd was bij herhaling daarvan (binnen maximaal 3 dagen) in het kader van een ventilatie-perfusiescintigrafie.

Over de frequentie van subklinische longembolieën kan dan ook geen verantwoorde uitspraak worden gedaan. Volstaan moet worden met te constateren dat deze waarschijnlijk in beide profylaxegroepen zijn opgetreden.

Ruim tweederde van de longscans werd door minstens 2 beoordelaars als normaal beschouwd.

Bij 3 patiënten deed zich na het staken van de antistolling een longembolie voor.

Patiënt 190A, een 66-jarige vrouw, had 11 jaar eerder in een ziekenhuis gelegen vanwege een longembolie. Ook had zij in het verleden een éénzijdige operatie wegens varicosis ondergaan. De totale heupvervanging in verband met arthrose verliep zonder problemen, en de postoperatieve mobilisatie geschiedde volgens schema. Het

antistollingsniveau was "goed". Na een negatief radioisotopenvenogram werd de antistolling bij ontslag op de 15e dag gestaakt. Een maand na de heupoperatie werd zij opgenomen op de Afdeling Interne Geneeskunde onder verdenking van een longembolie, welke bij ventilatie-perfusiescintigrafie kon worden bevestigd. Een radioisotopenvenografie is toen niet herhaald.

Patiënt 222B was een 63-jarige vrouw, die uit de Dr. Daniël den Hoed Kliniek overgeplaatst werd in verband met een coxarthrosis. In de zestiger jaren zou zij een trombosebeen hebben gehad. Rechts pretibiaal bestond er een geringe varicosis. De totale heupvervanging verliep ongestoord bij een Thrombotest van 30%. Het postoperatieve antistollingsniveau was "goed". De mobilisatie verliep aanvankelijk wat moeizaam door klachten van duizeligheid en vermoeidheid, waarvoor geen verklaring werd gevonden. Na een negatief radioisotopenvenogram werd 3 weken postoperatief de antistolling gestaakt; patiënt was toen al weer teruggeplaatst naar de Dr. Daniël den Hoed Kliniek voor verdere revalidatie. Een maand na de operatie deed zich een longembolie voor, scintigrafisch bevestigd, met een kuitvenentrombose links op het venogram.

Patiënt 185B was een 60-jarige man met een coxarthrosis. De totale heuparthroplastiek verliep ongecompliceerd bij een Thrombotest van 30%. Het postoperatieve antistollingsniveau was "onvoldoende". De mobilisatie ging volgens schema. Bij radioisotopenvenografie was er aan de geopereerde zijde op iliofemoraal niveau een iets versterkte restactiviteit zichtbaar, maar geen typische "hot spot". De antistolling werd bij ontslag op de 15e dag gestaakt. Zes weken na de operatie werd patiënt in een ziekenhuis in het zuiden des lands opgenomen met het klinische beeld van een longembolie. Er is geen nader onderzoek verricht ter bevestiging van de diagnose.

Er hebben zich bij de 101 patiënten in beide profylaxegroepen geen dodelijke longembolieën voorgedaan gedurende de ziekenhuisopname en de eerste maanden daarna. Evenmin bij de patiënten die wel ingedeeld waren, maar tijdens het onderzoek uitvielen.

IV.4. Bloedingscomplicaties

IV.4.a. Bloedverlies tijdens en na de operatie

Het peroperatieve bloedverlies werd berekend uit de inhoud van de zuigpot op de operatiekamer en het gewicht van de gebruikte gazen. Het postoperatieve bloedverlies volgde uit de inhoud van de vacuümflesjes. In Tabel XIII staan de resultaten voor beide profylaxegroepen, die hierin niet van elkaar verschilden.

Er deden zich geen bloedingcomplicaties voor die de toediening van 4-stollingsfactorenconcentraat of vers plasma noodzakelijk maakten.

Het bloedverlies tijdens de operatie was afhankelijk van de duur van de operatie. Met een multipale regressie analyse werd berekend dat het te verwachten peroperatief bloedverlies voor een patiënt

$$-377 + 11 \times (\text{operatieduur in minuten}) \text{ ml}$$

bedroeg (dus gemiddeld genomen betekende een minuut langer opereren een extra bloedverlies van 11 ml). Dit bloedverlies was met name niet afhankelijk van de Thrombotest, de stollingsfactoren of NSAID-gebruik (geen patiënt gebruikte overigens aspirine).

Het bloedverlies na de operatie bleek afhankelijk van de duur van de operatie en tevens van de lengte van de patiënt, maar niet van de antistolling gedurende de operatie en de eerste postoperatieve dagen.

TABEL XIII
Bloedverlies tijdens en na de operatie

	aantal patiënten	peroperatief (ml $\pm$ S.D.)	postoperatief (ml $\pm$ S.D.)
Groep A	51	1217 $\pm$ 634	581 $\pm$ 329
Groep B	50	1112 $\pm$ 529	599 $\pm$ 407
Groep Ba	35	1193 $\pm$ 576	655 $\pm$ 463

^a Peroperatieve Thrombotest $\leq$ 30%.

Geen significante verschillen.

TABEL XIV
Bloedtransfusies (E^a, dag 0-dag 14)

	aantal patiënten	aantal transfusies	gemiddeld ± S.D.
Groep A	51	178	3,5 ± 1,8
Groep B	50	177	3,5 ± 1,8
Groep B ^b	35	135	3,9 ± 1,7

^a E = eenheid vol bloed of erythrocytenconcentraat.

^b Peroperatieve Thrombotest ≤ 30%.

Geen significante verschillen (Groep A vs. Groep B^b: p=0,23).

TABEL XV
Daling van het hemoglobinegehalte (mmol/l ± S.D.)

	aantal patiënten	preop.-dag 0	preop.-dag 1	preop.-dag 10
Groep A	51	1,2 ± 0,6 (b)	1,4 ± 0,7 (e)	1,1 ± 0,8 (h)
Groep B	50	0,8 ± 0,7 (c)	1,1 ± 0,8 (f)	1,2 ± 0,9 (i)
Groep B ^a	35	0,8 ± 0,7 (d)	1,1 ± 0,8 (g)	1,2 ± 0,9 (j)

^a Peroperatieve Thrombotest ≤ 30%.

(b) vs. (c) : p=0,01

(b) vs. (d) : p=0,03

(e) vs. (f) : p=0,03

(e) vs. (g) : p=0,05

(h) vs. (i) : p=0,87

(h) vs. (j) : p=0,86

Een indirecte maat voor het bloedverlies vormen de gegeven bloedtransfusies (zie ook III.4). Alle patiënten in beide profylaxegroepen kregen bloed toegediend. Tabel XIV laat zien dat de groepen ook hierin vergelijkbaar waren.

Een daling van het hemoglobinegehalte is eveneens een indirecte maat voor het bloedverlies. Het laatste kan immers ten dele al gecompenseerd zijn door bloedtransfusies. Ondanks de vergelijkbaarheid van de profylaxegroepen ten aanzien van het bloedverlies en de bloedtransfusies, blijkt er in de daling van het hemoglobinegehalte toch een verschil te zijn opgetreden (Tabel XV). De daling ten opzichte van het preoperatieve hemoglobinegehalte was groter in Groep A op de operatiedag om 16 uur, en op de eerste postoperatieve dag. Hiervoor kon geen bevredigende verklaring worden gevonden. Gezien de grootte van het verschil is de significantie meer van "statistisch" dan van "klinisch" belang.

Geconcludeerd kan worden, dat het opereren bij een verlaagd Thrombotestpercentage geen gevolgen heeft gehad voor het bloedverlies tijdens en na de operatie.

IV.4.b. Wondstoornissen

Bloedingscomplicaties kunnen op uiteenlopende manieren repercussies hebben op de wondgenezing. Beide profylaxegroepen zijn met elkaar vergeleken ten aanzien van alle wondstoornissen zonder dat een verband met een bloeding direct aantoonbaar hoefde te zijn. De wondstoornissen zijn onderscheiden in oppervlakkige hematomen, abnormale of langdurige lekkages, en primaire infecten. Zoals bekend kunnen deze verschillende entiteiten in elkaar overgaan. Tabel XVI geeft een overzicht.

Er kon geen verband worden aangetoond tussen de aanwezigheid van een wondstoornis en postoperatieve Thrombotestwaarden onder de 10%.

De wondstoornissen van de patiënten 113B, 118A en 176A uit Tabel XVI waren (tevens) te wijten aan het gebruik van de steunhechtingen met schuimrubberkussentjes ad modum Charnley, waarbij gedurende 2 weken een verbinding tussen de buitenwereld en de fascia lata bestaat. Het gebruik

ervan is inmiddels verlaten, mede op basis van deze complicaties.

Patiënt 153A is overleden (zie noot d onder Tabel XVI). De wondstoornissen van de overige patiënten zijn restloos genezen. Bij het laatste polikliniekbezoek één tot anderhalf jaar na de operatie was bij geen van allen sprake van late nadelige gevolgen.

Buiten de in Tabel XVI vermelde wondstoornissen waren er nog 2 complicaties. Patiënt 217A presenteerde zich bijna 3 maanden postoperatief met een diep infect (Staphylococcus aureus), dat uiteindelijk tot verwijdering van de heupprothese noodzaakte. Retrospectief was het klinisch beloop in alle opzichten ongestoord geweest. Bij patiënt 244A werd de antistolling na terugplaatsing naar de Dr. Daniël den Hoed Kliniek voortgezet in verband met een dubbelzijdige iliofemorale trombose. Aan het begin van de derde postoperatieve week trad een wondhematoom op bij een 2 maal verlengde protrombinetijd (INR 4,5). Dit hematoom werd onder antibiotische bescherming in de Downflow Unit operatief verwijderd. Helaas ontstond een diep infect, hetgeen tenslotte leidde tot verwijdering van de heupprothese (zie Bijlage 2).

TABEL XVI
Wondstoornissen tijdens de ziekenhuisopname

patient nummer	oppervl. hematoom	abnorm./langd. lekking	primair infect	week	postop. TT<10%	Hb- daling ^a
112A	+	-	-	-	+	-
139A	+	-	-	-	-	-
176A	(+) ^b	-	-	E.coli, Proteus, Pseudomonas	-	-
191A	+	-	-	-	-	-
121A	+	+	-	-	-	-
109A	-	+	-	Staph.aureus, Pseudomonas	-	-
118A	-	-	+ ^c	Staph.aureus	+	+
149A	-	-	+	Enterococ	+	-
153A	-	-	+ ^d	Staph.aureus	-	-
140B	+	-	-	-	+	+
163B	+	-	-	-	+	-
170B	+	-	-	-	+	+
173B	-	+	-	neg.	-	+
113B	-	-	+ ^c	Staph.aureus	-	-

^a Daling van het hemoglobinegehalte meer dan 1,0 mmol/l binnen enkele postoperatieve dagen.

^b Subcutane vetweefselnecrose.

^c Rondom insteekopening van steunhechting.

^d Tevens decubitus; na 4 maanden overleden onder beeld van cachexie en sepsis (80 jr., geen obductie).

Hoofdstuk V

Bespreking van het eigen onderzoek

In het hier beschreven onderzoek is nagegaan of de frequentie van tromboembolische complicaties na electieve totale heuparthroplastiek (verder) gereduceerd kon worden door niet op de avond voor de operatie, maar 4 dagen tevoren te beginnen met toediening van orale anticoagulantia en op die manier de operatie te laten plaatsvinden bij een verlaagd Thrombotestpercentage. Een ander onderdeel van het onderzoeksprotocol was de laag-gedoseerde antistolling in de postoperatieve fase ter voorkoming van bloedingscalamiteiten.

Het betrof een prospectief onderzoek met een gerandomiseerde verdeling van de patiënten over de profylaxegroepen. Beide groepen bleken inderdaad vergelijkbaar in samenstelling. Het aantal uitvallers was acceptabel en het is niet aannemelijk dat hun resultaten de uitkomst van het onderzoek zouden hebben gewijzigd.

De radioisotopenvenografie was een goed bruikbare detectiemethode voor diepe veneuze trombose. Het bleek slechts in enkele gevallen niet mogelijk een adequaat venogram te vervaardigen.

Helaas moest een van de oorspronkelijke beoordelaars vervangen worden omdat deze afwijkende beoordelingscriteria hanteerde. De overeenstemming tussen de overige beoordelaars was beter dan McLachlan e.a. (1979) vonden bij röntgencontrastflebograpie.

De diagnostiek heeft zich uiteindelijk beperkt tot proximaal gelocaliseerde trombose, waarvoor radioisotopenvenografie bij uitstek geschikt is. Gelet op de etiologie van longembolieën en chronische veneuze insufficiëntie is dit de belangrijkste localisatie.

De diagnostiek van longembolieën is te kort geschoten, wat ten dele aan de opzet en de uitvoering van het onderzoeksprotocol moet worden geweten. Het ware wellicht beter geweest om alle patiënten routinematig een postoperatieve ventilatiescintigrafie te laten ondergaan, alsmede een preoperatieve perfusiescintigrafie. Maar dan zouden er toch nog vragen zijn gerezen. De bevinding, dat een perfusiescan binnen enkele dagen van "verdacht voor longembolie" in "normaal" veranderde, geeft de beperkte waarde van éénmalige diagnostiek van longembolieën aan bij een onderzoek naar postoperatieve tromboembolische complicaties. Fred e.a. (1966) wezen al op de mogelijkheid van een snelle resolutie van longembolieën. Met andere woorden: een longscan op de tiende postoperatieve dag zegt niets over de situatie op de zesde of de veertiende dag.

Beoordeling van het antistollingsniveau kan op 2 manieren plaatsvinden. De meeste onderzoekers vermelden welk gedeelte van alle controlebepalingen zich in het nagestreefde gebied bevond. Dit varieert van minder dan de helft (Keeman, 1972; Muckle e.a., 1974) tot driekwart (Van der Linde, 1975), en bedroeg hier 60%.

Veel zinvoller is het om de antistolling per patiënt te beoordelen. Bij de Nederlandse Thrombosediensten tracht men te bereiken dat 70% van alle bepalingen per patiënt in het nagestreefde gebied ligt (Vademecum, 1983). Dat heeft dan overigens betrekking op een onderhoudstherapie. Een dergelijke maatstaf wordt bij postoperatieve patiënten zelden gehanteerd. Van Vroonhoven (1974) vond in een onderzoek naar tromboseprofylaxe bij algemeen chirurgische patiënten in het Dijkzigt Ziekenhuis een (iets anders gedefinieerd) goed antistollingsniveau bij één derde van zijn patiënten. Daarbij werd de antistolling geregeld door wisselende afdelingsartsen.

Het "goede" antistollingsniveau bij tweederde van de patiënten in het hier beschreven onderzoek is te danken aan de gevormde Anticoagulant Unit, waarbij de verantwoordelijkheid voor de antistolling berustte bij één hematoloog, of bij diens afwezigheid bij de schrijver zelf (die ook verantwoordelijk was voor de antistolling van de overige patiënten op de verpleegafdeling). Sevitt en Gallagher (1959) introduceerden dit begrip: "An anticoagulant unit provides the opportunity of concentrating the control and experience of therapy into the hands of one or two members

of the medical staff (...). Central control is preferable to the variable standards of dosage inseparable from peripheral control by different surgeons, or more usually their junior staff".

Bloedingscomplicaties op basis van een te intensieve antistolling hebben zich gedurende de opname in het Dijkzigt Ziekenhuis niet voorgedaan (ook vitamine K₁-toediening kwam na de tweede postoperatieve dag nauwelijks meer voor). Dit is eveneens te danken aan de Anticoagulant Unit, maar ook aan de postoperatieve Thromboteststreefwaarde van 15%. Deze combinatie maakt tromboseprofylaxe met orale anticoagulantia tot een veilige en verantwoorde methode bij totale heupvervanging. Het enige hematoom dat tot een operatieve reïnterventie heeft geleid (met de in Bijlage 2 vermelde dramatische afloop) trad elders op bij een 2 maal verlengde protrombinetijd, overeenkomend met een INR van 4,5 en een Thrombotest van 5%.

De frequentie van proximale trombose kon in dit onderzoek niet (verder) gereduceerd worden door de operatie te laten plaatsvinden bij een verlaagd Thrombotestpercentage. Een tendens in de goede richting bestond alleen in combinatie met een "goed" antistollingsniveau. Een mogelijke verklaring volgt uit vergelijking van de Figuren 3 en 4. Weliswaar was het aantal patiënten met een "goed" antistollingsniveau in beide groepen gelijk, maar in Groep A vond een passagère stijging van de Thrombotest in de instelfase tijdens de trombogenetisch kritieke eerste postoperatieve dagen plaats. Dit kan in individuele gevallen een onvoldoende bescherming tot gevolg hebben gehad. Preoperatief instellen van de antistolling gaf een stabielere postoperatieve antistollingsniveau.

De gunstige resultaten van Francis e.a. (1983) konden niet gereproduceerd worden. Zij vonden slechts één proximaal gelocaliseerde trombus bij 53 patiënten. Overigens streefden deze auteurs postoperatief naar een intensievere antistolling. En verder gebruikten zij een andere detectiemethode (röntgencontrastflebografie volgens DeWeese en Rogoff), die al voor het einde van de eerste postoperatieve week werd toegepast. Het onderzoek is dus maar ten dele vergelijkbaar.

Bij de patiënten in het hier beschreven onderzoek deden zich geen dodelijke longembolieën voor. Op basis van het kleine aantal patiënten mag men daaruit geen conclusies trekken. Het staat echter wel vast dat op de Afdeling Orthopaedie van het Dijkzigt Ziekenhuis ook buiten dit onderzoek minder dodelijke longembolieën worden gezien dan men op grond van literatuurgegevens zou verwachten, wanneer van het gevoerde tromboprophylactische beleid geen enkele bescherming uit zou gaan.

Een belangrijke bevinding is dat enkele patiënten na het staken van de antistolling op basis van een negatief venogram alsnog een longembolie doormaakten. Misschien was het venogram vals-negatief. Even aannemelijk is dat de trombogenese hier "uitgesteld" was, zoals dat ook bij andere preventieve maatregelen werd gezien (Hampson e.a., 1974; Sikorski e.a., 1981; Kakkar e.a., 1985). Het verdient dan ook de aanbeveling om de antistolling te continueren totdat de patiënt volledig gemobiliseerd is, wat vaak na 6 weken, maar soms pas na 3 maanden het geval is. Hiervoor kan dan een Thrombosedienst ingeschakeld worden. De noodzaak tot "voorzichtigheid" moet evenwel tevoren goed duidelijk gemaakt zijn. Men streeft daar meestal naar een intensievere antistolling (Vademecum, 1983) en dat is bij deze postoperatieve patiënten met een totale heupprothese gevaarlijk. De postoperatieve Thromboteststreefwaarde van 15% (INR 2,1) dient dan ook gehandhaafd te blijven. Deze sluit goed aan bij de INR van 2,1 van Hull e.a. (1982), en de INR van 2,0 van Schulman en Lockner (1985), waarbij dezen geen recidiverende tromboembolische complicaties meer zagen gedurende een onderhoudstherapie.

De vraagstelling aan het begin van het onderzoek moet ontkennend worden beantwoord: hier kon niet worden aangetoond dat het vanuit tromboprophylactisch oogpunt zin heeft 4 dagen voor de operatie te beginnen met toediening van orale anticoagulantia. Het blijkt wel nodig om de antistolling na ontslag uit het ziekenhuis te continueren op het hiervoor genoemde niveau.

Of een dergelijk beleid ook beschermt tegen chronische veneuze insufficiëntie, is een vraag die pas op langere termijn beantwoord zal kunnen worden.

Hoofdstuk VI

Samenvatting en conclusies

In Hoofdstuk I wordt de noodzaak tot tromboprofylactische maatregelen bij electieve totale heuparthroplastieken duidelijk gemaakt. Diepe veneuze trombose komt bij meer dan de helft van de patiënten voor. Longembolieën vormen de belangrijkste doodsoorzaak. Een ulcus cruris post-tromboticum is een septische bedreiging voor een totale heupprothese. De aanleiding tot dit onderzoek in lokaal historische context wordt geschetst. Het doel was de effectiviteit van preoperatieve toediening van orale anticoagulantia na te gaan, in combinatie met laag-gedoseerde antistolling in de postoperatieve fase.

Hoofdstuk II vormt een literatuuroverzicht. De frequentie en de localisatie van diepe veneuze trombose, vooral in relatie tot het ontstaan van longembolieën en veneuze insufficiëntie, alsmede een aantal etiologische aspecten, leiden tot de conclusie dat electieve totale heupvervanging in kwantitatieve en kwalitatieve zin een aparte plaats inneemt in de problematiek van postoperatieve tromboembolische complicaties. De diagnostiek hiervan vormt een probleem op zichzelf. Verschillende preventieve maatregelen worden besproken, waarbij de aandacht vooral wordt gericht op de achtergrond en de resultaten van tromboseprofylaxe met orale anticoagulantia.

In Hoofdstuk III worden de opzet en de uitvoering van het eigen onderzoek besproken. Er werden 2 profylaxegroepen gevormd. In Groep A werd pas op de avond voor de operatie begonnen met toediening van orale

anticoagulantia. In Groep B werd 4 dagen tevoren gestart met de bedoeling dat de Thrombotest bij operatie 25-30% zou bedragen. In beide groepen werd postoperatief gestreefd naar een Thrombotest van 15%. De antistolling berustte onder verantwoordelijkheid van een Anticoagulant Unit. Alle totale heuparthroplastieken werden op uniforme wijze onder algehele narcose verricht. Het bloedverlies tijdens en na de operatie werd op directe en indirecte wijze gemeten. Detectie van diepe veneuze trombose vond plaats met radioisotopenvenografie op de tiende postoperatieve dag.

In Hoofdstuk IV worden de resultaten van het onderzoek gepresenteerd. Er werden 114 patiënten at random over beide profylaxegroepen verdeeld, waarvan er 13 om uiteenlopende redenen uitvielen. De groepen waren statistisch vergelijkbaar in samenstelling. Bij 35 van de 50 patiënten in Groep B bedroeg de Thrombotest bij operatie daadwerkelijk 30% of minder. Tweederde van de patiënten in beide profylaxegroepen had een "goed" postoperatief antistollingsniveau. Er bleek tussen beide groepen geen verschil te bestaan in de frequentie van proximaal - in vena poplitea en/of vena femoralis en/of vena iliaca - gelocaliseerde trombose, voor welk niveau radioisotopenvenografie het meest betrouwbaar is. Er bestond in Groep B wel een tendens tot reductie van de proximale trombosefrequentie (14%, tegen 24% in Groep A), maar alleen bij een peroperatieve Thrombotest van 30% of minder in combinatie met een "goed" postoperatief antistollingsniveau. Het bloedverlies was in beide groepen gelijk en bleek afhankelijk van de operatieduur, maar niet van de antistolling. Per- en postoperatief deden zich geen bloedingscomplicaties voor. Dodelijke longembolieën zijn tijdens de onderzoeksperiode niet voorgekomen. Na het staken van de antistolling op basis van een negatief venogram trad bij 3 patiënten alsnog een klinische, niet-dodelijke longembolie op.

In Hoofdstuk V worden de resultaten van het onderzoek besproken, waaruit de volgende conclusies kunnen worden getrokken:

1. Profylactische toediening van orale anticoagulantia, waarbij een per-operatieve Thrombotest van 25-30% (INR 1,5-1,6) en een postoperatieve Thrombotest van 15% (INR 2,1) wordt nagestreefd, geeft geen volledige bescherming tegen het ontstaan van diepe veneuze trombose na electieve totale heuparthroplastieken. Een dergelijk beleid gaat niet gepaard met bloedingscomplicaties tijdens of na de operatie.
2. Tromboseprofylaxe met orale anticoagulantia bij totale heupchirurgie hoort thuis in handen van een Anticoagulant Unit.
3. Het postoperatief antistollingsniveau vertoont een stabiel verloop wanneer meerdere dagen voor de operatie wordt begonnen met toediening van orale anticoagulantia.
4. Afwezigheid van diepe veneuze trombose bij objectieve diagnostiek op de tiende dag na een totale heuparthroplastiek sluit een latere trombogenese met een longembolie niet uit. Daarom verdient poliklinische antistolling gedurende 3 maanden de aanbeveling, waarbij naar een gemiddelde Thrombotest van 15% (INR 2,1) gestreefd moet worden. Intensievere antistolling vergroot de kans op complicaties en is bovendien niet geïndiceerd.

Summary and conclusions

The purpose of the study, reported in this thesis, was to investigate whether the high incidence of thromboembolic complications after elective total hip replacement could be reduced by preoperative anticoagulation. A further part of the protocol was the use of low-dose postoperative anticoagulation to exclude haemorrhagic complications.

In Chapter I the need of prophylactic measures in elective total hip replacement is made clear. Deep venous thrombosis is a postoperative complication in more than half of the patients. Pulmonary embolism is the main cause of mortality. A postthrombotic venous ulcer is a septic threat to the hip prosthesis. The motivation for this study was based on local experience and is discussed.

Chapter II gives a review of the literature. The incidence and localisation of deep venous thrombosis, also in relation to pulmonary embolism and venous insufficiency, combined with etiological factors, led to the conclusion that elective total hip replacement is a specific problem with respect to postoperative thromboembolism, both qualitatively and quantitatively. The diagnosis is itself a problem. Different preventive measures are discussed, with special attention to the mechanism and results of oral anticoagulants.

In Chapter III the design of the present study is outlined. Two prophylactic regimens were investigated. In Group A oral anticoagulation

was started on the eve of the operation. In Group B oral anticoagulation was started 4 days before the operation, aiming at a Thrombotest of 25-30% on the day of the operation. In both groups the postoperative Thrombotest level was set at 15%. An Anticoagulant Unit was responsible for the anticoagulation. All hip replacements were performed using the same technique under general anaesthesia. Per- and postoperative blood-loss was measured both directly and indirectly. The presence or absence of deep venous thrombosis was checked by radionuclide venography on the 10th day.

In Chapter IV the results of the study are presented. A total of 101 patients completed the study. Both prophylactic groups were identical from a statistical point of view. In 35 of 50 patients in Group B the Thrombotest on the day of the operation was 30% or less. Two thirds of the patients in both groups had a satisfactory level of postoperative anticoagulation. There was no difference between both groups in the incidence of proximal - popliteal and/or femoral and/or iliacal - deep venous thrombosis, for which level radionuclide venography is reliable. In Group B there was a tendency towards reduction of the incidence of proximal thrombosis (14%, versus 24% in Group A), however only when a preoperative Thrombotest of 30% or less was combined with a satisfactory level of postoperative anticoagulation. Bloodloss did not depend on the level of anticoagulation but on the length of the operation. There were no haemorrhagic complications. No fatal pulmonary embolism occurred during the trial. After discontinuation of the oral anticoagulants, because of a negative venogram, non-fatal pulmonary embolism occurred in 3 patients.

In Chapter V the results of the study are discussed, which gave rise to the following conclusions.

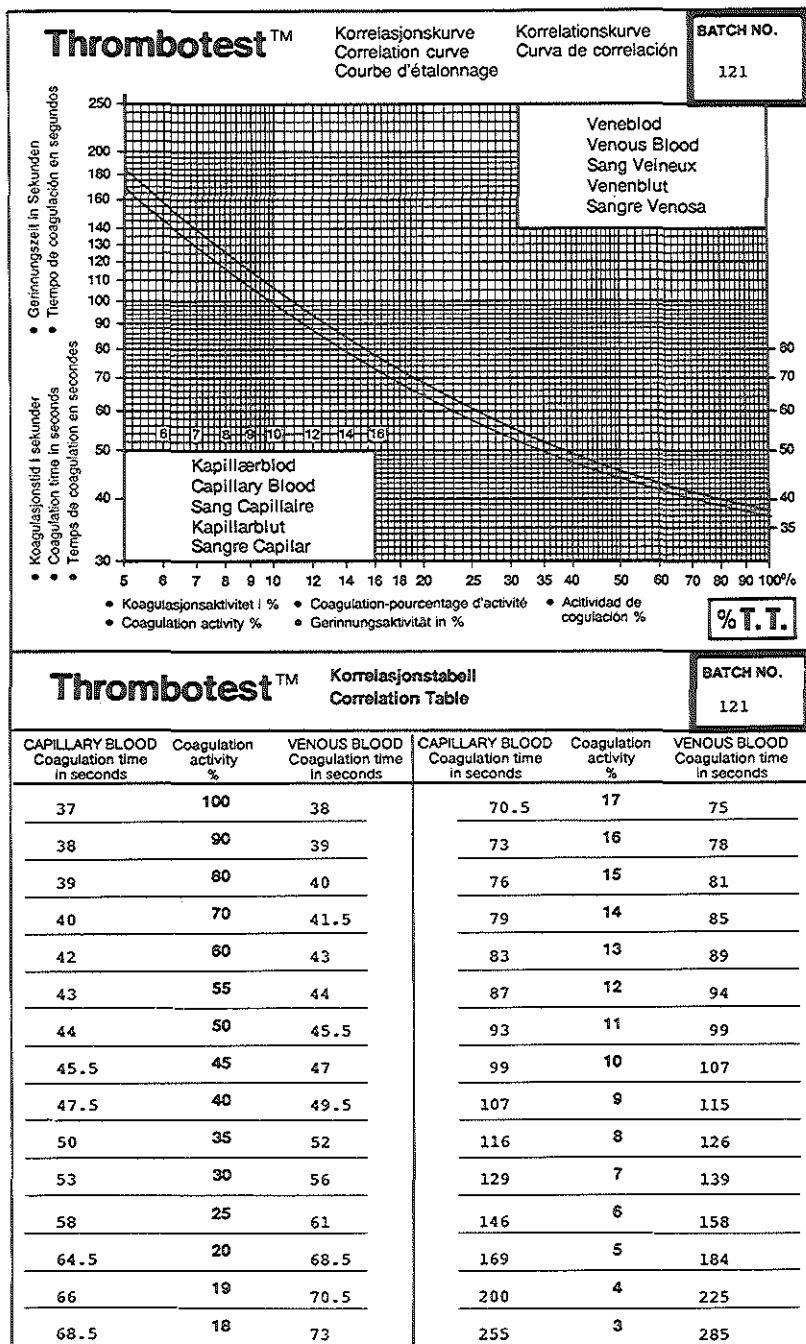
1. Prophylactic anticoagulation, aiming at a Thrombotest of 25-30% (INR 1,5-1,6) during operation, and a Thrombotest of 15% (INR 2,1) after operation, does not result in complete prevention of deep venous thrombosis in total hip replacement. Such a regimen does not cause haemorrhagic complications.
2. Prevention of deep venous thrombosis with oral anticoagulants in total hip surgery has to be carried out by an Anticoagulant Unit.
3. The postoperative level of anticoagulation is more stable when the anticoagulation is started some days before the operation.
4. The absence of deep venous thrombosis on objective diagnosis on the 10th postoperative day does not exclude later thrombogenesis and pulmonary embolism. Therefore anticoagulation during 3 months is advised, during which period the Thrombotest level has to be maintained at 15% (INR 2,1). More intense anticoagulation gives an increased risk of complications and moreover, it has no indication.

Bijlagen

BIJLAGE 1: bijsluiter van het Thrombotest-
reagens



NYEGAARD
Diagnostica



For translation into International Normalized Ratio (INR), see reverse page.

This THROMBOTEST-batch is calibrated against the International Reference Preparation for bovine thromboplastin OBT/79 according to the recommendation of the W.H.O.²⁾

Thrombotest™

BATCH NO.:

121

International
sensitivity index²⁾

0.99

Translation of Thrombotest (TT) coagulation activities into International Normalized Ratios (INR)					
INR ¹⁾	TT Coagulation activity %	VENOUS BLOOD Coagulation time in seconds	INR ¹⁾	TT Coagulation activity %	VENOUS BLOOD Coagulation time in seconds
1.00	100	38	2.0	17	75
1.03	90	39	2.1	16	78
1.05	80	40	2.1	15	81
1.08	70	41.5	2.2	14	85
1.13	60	43	2.3	13	89
1.16	55	44	2.5	12	94
1.20	50	45.5	2.6	11	99
1.24	45	47	2.8	10	107
1.29	40	49.5	3.0	9	115
1.37	35	52	3.3	8	126
1.47	30	56	3.6	7	139
1.60	25	61	4.2	6	158
1.81	20	68.5	4.8	5	184
1.87	19	70.5	5.9	4	225
1.92	18	73	7.5	3	285

²⁾ International Sensitivity Index (ISI) is the slope of the orthogonal regression line found when the logarithms of prothrombin times (PT) obtained with the primary International Reference Preparation (NIBSC code no. 67/40) are plotted against the logarithms of prothrombin times obtained with the Thrombotest batch to be calibrated. The ISI calculated for this batch of Thrombotest is recalculated after standardization against the International Standard Preparation for bovine thromboplastin, OBT/79. The same set of plasmas from normal and anticoagulated persons are used for both the thromboplastins. The method used for establishing the ISI is the venous-blood (manual) method.

$$^1) \text{ INR} = (\text{PT}_{\text{ratio}})^{\text{ISI}} = \text{antilog} [(\log \text{PT}_{\text{ratio}}) \times \text{ISI}]$$

$$\text{PTratio} = \frac{\text{patient prothrombin time}}{\text{normal prothrombin time}}$$

²⁾ W.H.O. Expert Committee on Biological Standardization, 33rd. Report, World Health Organization, Geneva 1983.

BIJLAGE 2 : Ontslagbrief van patiënte 244A

Geachte Collega,

Uw patiënte mevrouwgeboren.....1921, wonende.....
....., was van 7 november 1983 tot 15 januari 1985
op de afdeling Orthopaedie van de Dr. Daniël den Hoed Kliniek opgenomen.

Opname-indicatie : destructie rechter heup op basis van seropositieve
polyarthrititis. Voor het overige verwijs ik u graag naar het schrijven
van collega d.d. 18.11.1983.

Operatie 25.11.1983 : (Dijkzigt ziekenhuis) totale heuparthroplastiek
rechts volgens Charnley.

Postoperatief beloop : het direct postoperatief beloop was ongestoord.
Patiënte werd naar ons ziekenhuis teruggeplaatst voor verder herstel en
revalidatie.

In verband met een trombosebeen moest de antistolling gecontinueerd
worden. Nadat de wond per primam was genezen trad op 15.12.1983 een
bloeding op in de rechter heup op basis van een doorgeschoten protrom-
binetijd. Patiënte werd teruggeplaatst naar het Dijkzigt ziekenhuis om
onder extreem steriele omstandigheden het hematoom uit te ruimen.

Operatie 15.12.1983 : (Dijkzigt ziekenhuis) verwijderen 2 liter
haematoom + wondtoilet + primair sluiten.

Postoperatief beloop : het postoperatief beloop werd gecompliceerd
door een hypovolemische shock. U ontving daarover al bericht van mij
d.d. 28.12.1983.

Patiënte werd weer teruggeplaatst voor verder herstel en revalidatie. De
wond bleef helaas lekken. Kweek: onder meer staphylococcus aureus. Op
het fistulogram was er een verbinding met de trochanterregio zichtbaar.

Operatie 28.2.1984 : fistulectomie met wondtoilet; bij deze operatie
werd duidelijk dat het ging om een diep wondinfect.

Postoperatief beloop : zowel met systemische als met lokale antibiotica
is geprobeerd het wondinfect te bestrijden. Dit bleek niet mogelijk
zodat het besluit moest worden genomen de totale heup te verwijderen.

Operatie 3.4.1984 : verwijderen van de totale heupprothese, saneren van
het wondgebied en achterlaten van gentamicine kralenkettingen.

vervolg ontslagbrief van patiënte 244A

Postoperatief beloop : patiënte maakte nog enkele septische perioden door die werden bestreden met breedspectrum antibiotica. De wond bleef draineren, kweek: onder meer staphylococcus aureus.

Begin juni 1984 werd begonnen met de mobilisatie van patiënte. Medio juni kwam zij ten val waarbij er een midschacht femurfractuur rechts optrad. Dit werd behandeld met immobilisatie in een Thomas splint. In verband met een decubitus van de stuit moest ook wisselligging worden toegepast. Medio juli 1984 werd de onbelaste mobilisatie weer hervat met behulp van de loopfiets. Eind augustus 1984 klaagde patiënte over pijn in de armen en röntgenonderzoek toonde een dubbelzijdige distale radius-fractuur aan; de armen werden geïmmobiliseerd in een lichtgewicht gips. Inmiddels produceerde een fistel nog steeds pus en deze fistel werd regelmatig gespoeld met betadine-oplossing. Medio december 1984 waren röntgenologisch de fracturen genezen. Zij liep toen belast met een tweetal tricepskrukken. Er was een schoenverhoging rechts nodig van ongeveer 4,5 cm. De wond lekte nog incidenteel en werd dagelijks droog verbonden.

Na deze toch wel dramatisch verlopen opname werd patiënte op 15 januari 1985 overgeplaatst naar een verpleeghuis in Poliklinische controle werd afgesproken.

Met collegiale hoogachting,

BIJLAGE 3: Gegevens van de 13 patiënten die tijdens het onderzoek zijn uitgevallen

	Groep A	Groep B
Geslacht (aantal) vrouwen	4	4
mannen	2	3
Leeftijd (jaren $\pm$ S.D.)	63 $\pm$ 14	60 $\pm$ 18
Leeftijd (aantal per klasse)		
20 - 29 jr.	-	1
30 - 39 jr.	-	-
40 - 49 jr.	2	-
50 - 59 jr.	-	2
60 - 69 jr.	3	1
70 - 79 jr.	-	3
80 jr. en ouder	1	-
Gewicht (kg $\pm$ S.D.)	72 $\pm$ 9	71 $\pm$ 14
Lengte (cm $\pm$ S.D.)	173 $\pm$ 8	170 $\pm$ 10
"Risico"factoren		
tromboembolische processen in verleden	-	-
varicosis	-	1
diabetes mellitus	-	-
reumatoïde arthritis	1	1
NSAID-gebruik	2	2
adipositas	-	1

Literatuurlijst

- Aaron RK, Ciombor D (1983) Venous thromboembolism in the orthopedic patient. *Surg Clin N Amer* 63:529
- Ainscow DAP, Denham RA (1984) The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg* 66B:580
- Albrechtsson U, Olsson CG (1976) Thrombotic side-effects of lower-limb phlebography. *Lancet* I:723
- Barber HM, Galasko CSB, Sutton RA, Feil EJ, Edwards DH, Haynes DW, Bentley G (1977) A comparative study of dextran-70, warfarin and low-dose heparin for the prophylaxis of thrombo-embolism following total hip replacement. *Postgr Med J* 53:130
- Bauer G (1942) A roentgenological and clinical study of the sequels of thrombosis. *Acta Chir Scand Suppl* 74
- Bell WR, Simon TL (1976) A comparative analysis of pulmonary perfusion scans with pulmonary angiograms. From a national cooperative study. *Am Heart J* 92:700
- Bentley PG, Hill PL, Haas HA de, Mistry F, Kakkar VV (1979) Radionuclide venography in the management of proximal venous occlusion. A comparison with X-ray contrast venography. *Br J Radiol* 52:289
- Bergqvist D, Elvelin R, Eriksson U, Hjelmstedt A (1976) Thrombosis following hip arthroplasty. A study using phlebography and ¹²⁵I-fibrinogen test. *Acta Orthop Scand* 47:549
- Bergqvist D, Efsing HO, Hallböök T, Hedlund T (1979) Thromboembolism after elective and post-traumatic hip surgery - a controlled prophylactic trial with dextran 70 and low-dose heparin. *Acta Chir Scand* 145:213

- Bergqvist D, Efsing HO, Hallböök T, Lindhagen A (1980) Analysis of pre-operative and postoperative lung scintigraphy in patients undergoing elective hip surgery. *Vasa* 9:311
- Besselaar AMHP van den (1985) Standardization of the prothrombin time in oral anticoagulant control. *Haemostasis* 15:271.
- Browse NL, Lea Thomas M (1974) Source of non-lethal pulmonary emboli. *Lancet* I:258
- Cheely R, McCartney WH, Perry JR, Delany DJ, Bustad L, Wynia VH, Griggs TR (1981) The role of noninvasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 70:17
- Cooke ED, Pilcher MF (1974) Deep vein thrombosis: preclinical diagnosis by thermography. *Br J Surg* 61:971
- Cooke ED, Dawson MHO, Ibbotson RM, Path MRC, Bowcock SA, Ainsworth ME, Pilcher MF (1977) Failure of orally administered hydroxychloroquine sulphate to prevent venous thromboembolism following elective hip operations. *J Bone Joint Surg* 59A:496
- Cordoba AS, Figueras NC, Garcia RF (1977) Scintiscanning in venous thrombosis of the lower extremities. *Surg Gyn Obstet* 145:533
- Coventry MB, Nolan DR, Beckenbaugh RD (1973) "Delayed" prophylactic anticoagulation: a study of results and complications in 2,012 total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg* 55A:1487
- Cranley JJ, Canos AJ, Su11 WJ (1976) The diagnosis of deep venous thrombosis. Fallibility of clinical symptoms and signs. *Arch Surg* 111:34
- Crawford WJ, Hillman F, Charnley J (1968) A clinical trial of prophylactic anticoagulant therapy in elective hip surgery. Centre for Hip Surgery, Wrightington Hospital. Internal publication no 14
- Dorr LD, Sakimura I, Mohler JG (1979) Pulmonary emboli following total hip arthroplasty: incidence study. *J Bone Joint Surg* 61A:1083
- Editorial (1985) Post-thrombotic venous disorders. *Lancet* I:1488
- Ennis JT, Elmes RJ (1977) Radionuclide venography in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Radiology* 125:441
- Evarts CM, Feil EJ (1971) Prevention of thromboembolic disease after elective surgery of the hip. *J Bone Joint Surg* 53A:1271
- Evarts CM (1974) Prevention of thromboembolism by use of low molecular weight dextran. In: Harris WH (ed) *The Hip. Proceedings of the second open scientific meeting of The Hip Society*. Mosby, Saint Louis, p 182

- Fahmy NR, Patel DG (1981) Hemostatic changes and postoperative deep-vein thrombosis associated with use of a pneumatic tourniquet. *J Bone Joint Surg* 63A:461
- Flanc C, Kakkar VV, Clarke MB (1968) The detection of venous thrombosis of the legs using ^{125}I -labelled fibrinogen. *Br J Surg* 55:742
- Flanigan DP, Burnham SJ, Goodreau JJ, Bergan JJ, Yao JST (1978) Vascular-laboratory diagnosis of clinically suspected acute deep-vein thrombosis. *Lancet* II:331
- Francis CW, Marder VJ, Evarts CM, Yaukoolbodi S (1983) Two-step warfarin therapy. Prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. *JAMA* 249:374
- Fred HL, Axelrad MA, Lewis JM, Alexander JK (1966) Rapid resolution of pulmonary thromboemboli in man. An angiographic study. *JAMA* 196:121
- Fredin HO, Nillius AS (1982) Fatal pulmonary embolism after total hip replacement. *Acta Orthop Scand* 53:407
- Fredin HO, Rosberg B, Arborelius M Jr, Nylander G (1984) On thromboembolism after total hip replacement in epidural analgesia: a controlled study of dextran 70 and low-dose heparin combined with dihydroergotamine. *Br J Surg* 71:58
- Gallus A, Raman K, Darby T (1983) Venous thrombosis after elective hip replacement - the influence of preventive intermittent calf compression and of surgical technique. *Br J Surg* 70:17
- Gitel SN, Salvati EA, Wessler S, Robinson HJ, Worth MH (1979) The effect of total hip replacement and general surgery on antithrombin III in relation to venous thrombosis. *J Bone Joint Surg* 61A:653
- Gray DH, Mackie CEJ (1982) The detection of deep venous thrombosis by impedance plethysmography in hip surgery patients. *Aust NZ J Surg* 52:569
- Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group (1979) Failure of low-dose heparin to prevent significant thromboembolic complications in high-risk surgical patients: interim report of prospective trial. *Br Med J* 1:1447
- Haeger K (1969) Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 20:219

- Hampson WGJ, Keith Lucas H, Harris FC, Roberts PH, McCall IW, Jackson PC, Powell NL, Staddon GE (1974) Failure of low-dose heparin to prevent deep-vein thrombosis after hip-replacement arthroplasty. *Lancet* II:795
- Harris WH, Salzman EW, DeSanctis RW (1967) The prevention of thromboembolic disease by prophylactic anticoagulation. A controlled study in elective hip surgery. *J Bone Joint Surg* 49A:81
- Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis C, Waltman AC, Baum S, DeSanctis RW (1974) Comparison of warfarin, low-molecular-weight dextran, aspirin, and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 56A:1552
- Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis C, Waltman A, Baum S, DeSanctis RW, Potsaid MS, Sise H (1975) Comparison of ^{125}I -fibrinogen count scanning with phlebography for detection of venous thrombi after elective hip surgery. *N Engl J Med* 292:665
- Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis CA, Waltman AC, DeSanctis RW (1977) Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 297:1246
- Harris WH, McKusick K, Athanasoulis CA, Waltman AC, Strauss HW (1984) Detection of pulmonary emboli after total hip replacement using serial $\text{Cl}^{50}\text{2}$ pulmonary scans. *J Bone Joint Surg* 66A:1388
- Harris WH, Athanasoulis CA, Waltman AC, Salzman EW (1985) Prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement. Dextran and external pneumatic compression compared with 1,2 or 0,3 gram of aspirin daily. *J Bone Joint Surg* 67A:57
- Havig Ö (1977) Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. *Acta Chir Scand Suppl* 478
- Hayt DB, Blatt CJ, Freeman LM (1977) Radionuclide venography: its place as a modality for the investigation of thromboembolic phenomena. *Sem Nucl Med* 7:263
- Henkin RE, Yao JST, Quinn JL III, Bergan JJ (1974) Radionuclide venography (RNV) in lower extremity venous disease. *J Nucl Med* 15:171
- Houghton GR, Papadakis EG, Rizza CR (1978) Changes in blood coagulation during total hip replacement. *Lancet* I:1336

- Hull R, Hirsh J, Sackett DL, Powers P, Turpie AGG, Walker I, McBride J (1979) The value of adding impedance plethysmography to ^{125}I -fibrinogen leg scanning for the detection of deep vein thrombosis in high risk surgical patients: a comparative study between patients undergoing general surgery and hip surgery. *Thromb Res* 15:227
- Hull R, Hirsh J, Sackett DL, Taylor DW, Carter C, Turpie AGG, Powers P, Gent M (1981) Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation* 64:622
- Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, Turpie AGG, McLoughlin D, Dodd P, Thomas M, Raskob G, Ockelford P (1982) Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 307:1676
- Hull R, Carter C, Turpie AG, Jay R, Hirsh J, Kinch D, Raskob G (1983) A randomized trial of sequential pneumatic limb compression in the prevention of venous thromboembolism following elective hip surgery. *Thromb Haemost* 50:66
- Hume M, Kuriakose TX, Zuch L, Turner RH (1973) ^{125}I -fibrinogen and the prevention of venous thrombosis. *Arch Surg* 107:803
- International Multicentre Trial (1975) Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet* II:45
- Ivins JC, Benson WF, Bickel WH, Nelson JW (1967) Arthroplasty of the hip for idiopathic degenerative joint disease (1967) *Surg Gyn Obstet* 125:1281
- Johansson E, Forsberg K, Johnsson H (1981) Clinical and experimental evaluation of the thromboprophylactic effect of hydroxychloroquine sulfate after total hip replacement. *Haemostasis* 10:89
- Johnson R, Green JR, Charnley J (1977) Pulmonary embolism and its prophylaxis following the Charnley total hip replacement. *Clin Orthop* 127:125
- Johnson R, Carmichael JHE, Almond HGA, Loynes RP (1978) Deep venous thrombosis following Charnley arthroplasty. *Clin Orthop* 132:24
- Kakkar VV (1972) The diagnosis of deep vein thrombosis using the ^{125}I fibrinogen test. *Arch Surg* 104:152
- Kakkar VV (1977) Fibrinogen uptake test for detection of deep vein thrombosis - a review of current practice. *Sem Nucl Med* 7:229

- Kakkar VV, Fok PJ, Murray WJG, Paes T, Merenstein D, Dodds R, Farrell R, Crellin RQ, Thomas EM, Morley TR, Price AJ (1985) Heparin and dihydroergotamine prophylaxis against thrombo-embolism after hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 67B:538
- Keeman JN (1972) Tromboseprofylaxe in de heelkunde. Een prospectief onderzoek. Proefschrift, Amsterdam
- Kistner RL, Ball JJ, Nordyke RA, Freeman GC (1972) Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. *Am J Surg* 124:169
- Kistner RL (1980) Primary venous valve incompetence of the leg. *Am J Surg* 140:218
- Lambie JM, Mahaffy RG, Barber DC, Karmody AM, Scott MM, Matheson NA (1970) Diagnostic accuracy in venous thrombosis. *Br Med J* 2:142
- Lawrence D, Kakkar VV (1980) Post-phlebitic syndrome - a functional assessment. *Br J Surg* 67:686
- Lea Thomas M (1972) Phlebography. *Arch Surg* 104:145
- Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, Van Melle G, Treyvaud JM, Livio JJ, Candardjis G (1983) Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 309:954
- Linde DL van der (1975) Het voorkomen van postoperatieve diepe veneuze trombose. Proefschrift, Nijmegen
- Lindhagen A, Bergqvist D, Hallböök T (1984) Deep venous insufficiency after postoperative thrombosis diagnosed with ¹²⁵I-labelled fibrinogen uptake test. *Br J Surg* 71:511
- Lindhagen A, Bergqvist D, Hallböök T, Efsing HO (1985) Venous function five to eight years after clinically suspected deep venous thrombosis. *Acta Med Scand* 217:389
- Loeliger EA, Broekmans AW (1985) Optimal therapeutic anticoagulation. *Haemostasis* 15:283
- Lowe LW (1979) The role of anticoagulants in hip surgery. In: McKibbin B (ed) *Recent advances in orthopaedics*. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 31
- Lowe LW (1981) Venous thrombosis and embolism. *J Bone Joint Surg* 63B:155

- Mannucci PM, Citterio LE, Panajotopoulos N (1976) Low-dose heparin and deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Thromb Haemost* 36:157
- McLachlan MSF, Thomson JG, Taylor DW, Kelly ME, Sackett DL (1979) Observer variation in the interpretation of lower limb venograms. *Am J Radiol* 132:227
- Mills SR, Jackson DC, Older RA, Heaston DK, Moore AV (1980) The incidence, etiologies and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series. *Radiology* 136:295
- Mitchell JRA (1979) Can we really prevent postoperative pulmonary emboli? *Br Med J* 2:1523
- Modig J, Borg T, Karlström G, Maripuu E, Sahlstedt B (1983) Thromboembolism after total hip replacement: role of epidural and general anesthesia. *Anesth Analg* 62:174
- Moses DC, Silver TM, Bookstein JJ (1974) The complementary roles of chest radiography, lung scanning, and selective pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Circulation* 49:179
- Moskovitz PA, Ellenberg SS, Feffer HL, Kenmore PI, Neviaser RJ, Rubin BE, Varma VM (1978) Low-dose heparin for prevention of venous thromboembolism in total hip arthroplasty and surgical repair of hip fractures. *J Bone Joint Surg* 60A:1065
- Muckle DS, Forney HJ, Bentley G (1974) The value of prophylactic anticoagulant therapy with warfarin after hip surgery. *Acta Orthop Scand* 45:412
- Mudge M, Hughes LE (1978) The long term sequelae of deep vein thrombosis. *Br J Surg* 65:692
- Negus D, Friedgood A (1983) The effective management of venous ulceration. *Br J Surg* 70:623
- Nicolaides AN, Kakkar VV, Field ES, Renney JTG (1971) The origin of deep vein thrombosis: a venographic study. *Br J Radiol* 44:653
- Nillius AS, Nylander G (1979) Deep vein thrombosis after total hip replacement: a clinical and phlebographic study. *Br J Surg* 66:324
- O'Donnell TF, Browse NL, Burnand KG, Lea Thomas M (1977) The socioeconomic effects of an iliofemoral venous thrombosis. *J Surg Res* 22:483

- Pinto DJ (1970) Controlled trial of an anticoagulant (warfarin sodium) in the prevention of venous thrombosis following hip surgery. *Br J Surg* 57:349
- Poller L (1985) Therapeutic ranges in anticoagulant administration. *Br Med J* 2:1683
- Poulose KP, Reba RC, Gilday DL, Deland FH, Wagner HN (1970) Diagnosis of pulmonary embolism. A correlative study of the clinical, scan, and angiographic findings. *Br Med J* 3:67
- Rijk-Zwikker GL van (1977) Radionuclide flebografie. Proefschrift, Utrecht
- Rogers PH, Walsh PN, Marder VJ, Cruz Bosak G, Lachman JW, Ritchie WGM, Oppenheimer L, Sherry S (1978) Controlled trial of low-dose heparin and sulfinpyrazone to prevent venous thromboembolism after operation on the hip. *J Bone Joint Surg* 60A:758
- Ryo UY, Qazi M, Srikantawamy S, Pinsky S (1977) Radionuclide venography: correlation with contrast venography. *J Nucl Med* 18:11
- Sagar S, Stamatakis JD, Higgins AF, Nairn D, Maffei FH, Thomas DP, Kakkar VV (1976) Efficacy of low-dose heparin in prevention of extensive deep-vein thrombosis in patients undergoing total-hip replacement. *Lancet* I:1151
- Sautter RD, Larson DE, Bhattacharyya SK, Chen HM, Treuhaft PS, Milbauer JP, Mazza JJ, Emanuel DA, Koch EL, Lolley DM, Myers WO, Ray JF III, Plotka ED, Nycz GR, Wenzel FJ (1979) The limited utility of fibrinogen I 125 leg scanning. *Arch Intern Med* 139:148
- Schaub N, Duckert F, Fridrich R, Gruber UF (1975) Häufigkeit postoperativer tiefer Venenthrombosen bei Patienten der Allgemeinen Chirurgie und Urologie. Eine Untersuchung mit dem ^{125}J -Fibrinogentest bei 95 Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe. *Langenbecks Arch Chir* 340:23
- Schlosser V (1977) Klinik, Prophylaxe und Therapie der Lungenembolie aus chirurgischer Sicht. *Med Klin* 72:1947
- Schouten HJA (1985) Statistical measurement of interobserver agreement. Analysis of agreements and disagreements between observers. Proefschrift, Rotterdam

- Schulman S, Lockner D (1985) Relationship between thromboembolic complications and intensity of treatment during long-term prophylaxis with oral anticoagulants following DVT. *Thromb Haemost* 53:137
- Sevitt S, Gallagher NG (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, Innes D (1964) Prothrombin-time and Thrombotest in injured patients on prophylactic anticoagulant therapy. *Lancet* I:124
- Sheppeard H, Henson J, Ward DJ, O'Connor BT (1981) A clinico-pathological study of fatal pulmonary embolism in a specialist orthopaedic hospital. *Arch Orthop Traumat Surg* 99:65
- Shimosato S, Etsten BE (1969) The role of the venous system in cardio-circulatory dynamics during spinal and epidural anesthesia in man. *Anesthesiology* 30:619
- Shull KC, Nicolaides AN, Fernandes JF, Miles C, Horner J, Needham T, Cooke ED, Eastcott FHG (1979) Significance of popliteal reflux in relation to ambulatory venous pressure and ulceration. *Arch Surg* 114:1304
- Sikorski JM (1983) Venous thrombosis produced by the local injection of fat. *J Bone Joint Surg* 65B:340
- Sikorski JM (1984) Thromboembolic complications. In: Ling RSM (ed) *Complications of total hip replacement*. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 58
- Sikorski JM, Bradfield JW (1983) Fat and thromboembolism after total hip replacement. *Acta Orthop Scand* 54:403
- Sikorski JM, Hampson WG, Staddon GE (1981) The natural history and aetiology of deep vein thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 63B:171
- Smyrnis SA, Kolios AS (1973) Deep vein thrombosis in surgical patients: a phlebographic study. *Surgery* 73:692
- Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S, Lawrence D, Nairn D, Bentley PG (1977) Femoral vein thrombosis and total hip replacement. *Br Med J* 2:223

- Stamatakis JD, Kakkar VV, Lawrence D, Bentley PG (1978) The origin of thrombi in the deep veins of the lower limb: a venographic study. *Br J Surg* 65:449
- Steinmann E, Duckert F, Gruber UF (1975) Wert von Dextran 70 zur Thromboembolieprophylaxe in der allgemeinen Chirurgie, Orthopädie, Urologie und Gynäkologie. Eine Literaturübersicht. *Schweiz Med Wschr* 105:1637
- Sturm V, Gruber UF (1974) Wert der Kumarinderivate zur Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie, Orthopädie und Gynäkologie. *Schweiz Med Wschr* 104:1507
- Suomalainen O (1980) Thromboembolism in elective hip surgery. A clinical study, with special reference to the incidence, reliability of diagnostic methods, and risk factors, of postoperative thromboembolism. Thesis, Kuopio
- Suomalainen O, Lämsimies E, Karjalainen P, Tanska S (1983) ^{99m}Tc -Nuclear venography in elective hip surgery. *Ann Clin Res* 15:35
- Swierstra BA, Oosterhout FJ van, Ausema B, Bakker WH, Pompe WB van der, Schouten HJA (1984) Oral anticoagulants and dextran for prevention of venous thrombosis in orthopaedics. *Acta Orthop Scand* 55:251
- Taberner DA, Poller L, Burslem RW, Jones JB (1978) Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low-dose heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis. *Br Med J* 1:272
- Thomas DP (1984) Heparin, low molecular weight heparin, and heparin analogues. *Br J Haematol* 58:385
- Thorburn J, Loudon JR, Vallance R (1980) Spinal and general anaesthesia in total hip replacement: frequency of deep vein thrombosis. *Br J Anaesth* 52:1117
- Urokinase Pulmonary Embolism Trial (1973) A national cooperative study. *Circulation* 47:Suppl II
- Vademecum (1983) voor poliklinische behandeling met orale anticoagulantia. Uitgave: Federatie van Nederlandse Thrombosediensten
- Venous Thrombosis Clinical Study Group (1975) Small doses of subcutaneous sodium heparin in the prevention of deep vein thrombosis after elective hip operations. *Br J Surg* 62:348
- Vickers RH, Janvrin SB, Maynard JP (1980) Hypercoagulation during total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 62B:122

- Vlahos L, MacDonald AF, Causer DA (1976) Combination of isotope venography and lung scanning. Br J Radiol 49:840
- Vroonhoven ThJMY van (1974) Preventie van postoperatieve diepe veneuze trombose. Een vergelijkend onderzoek naar de waarde van orale anticoagulantia en lage doses subcutane heparine. Proefschrift, Rotterdam
- Webber MM, Pollak EW, Victory W, Cragin M, Resnick LH, Grollman JH (1974) Thrombosis detection by radionuclide particle (MAA) entrapment: correlation with fibrinogen uptake and venography. Radiology 111:645
- Wessler S, Connelly MT (1952) Studies in intravascular coagulation. I. Coagulation changes in isolated venous segments. J Clin Invest 31:1011
- Williams O, Lyall J, Vernon M, Croft DN (1974) Ventilation-perfusion lung scanning for pulmonary emboli. Br Med J 1:600
- Yao JST, Henkin RE, Conn J Jr, Quinn JL III, Bergan JJ (1973) Combined isotope venography and lung scanning. Arch Surg 107:146

Verantwoording

Prof. Dr. B. van Linge legde mij jaren geleden het probleem van de tromboembolische complicaties in de orthopaedie voor. Hij gaf mij ruim de gelegenheid om dit te bewerken. Daarnaast genoot ik bij hem (van) mijn opleiding tot orthopaedisch chirurg.

Prof. Dr. E.A. Loeliger volgde onze verschillende tromboseprojecten op afstand, d.w.z. vanuit Leiden; zijn adviezen en stimulerende kritiek heb ik steeds zeer op prijs gesteld.

Dr. Jeanne Stibbe vormde mijn hematologische geweten bij de voorbereiding van en tijdens het hier gepresenteerde onderzoek; naast haar drukke werkzaamheden maakte zij deel uit van de Anticoagulant Unit.

Drs. Bert Ausema, Dr. Peter Cox en Dr. Willem van der Pompe beoordeelden de radioisotopenvenogrammen en de longscans.

Dr. Hubert Schouten zocht tevergeefs naar significante verschillen.

Ida van der Pas-Beereboom was mijn organisatorische rechter hand; zonder haar was het aantal uitvallers beslist groter geweest.

Dymph Verlegh, Jacqueline Mos en Ali Nooteboom deelden de patiënten in en de tabletten uit.

Mevr. J. Koudijs en Nelleke Dubel zorgden met hun verpleegkundige staf voor een probleemloze gang van zaken op 9 Noord. Hierbij onderhield Yolanda Weeda - Siebel het contact met de Anticoagulant Unit.

Het personeel van de Afdeling Nucleaire Geneeskunde onder leiding van Corry van Assema vervaardigde bereidwillig alle RIV's.

Trudie Kool liet mij kennis maken met De Tekstverwerker. Onverstoorbaar en frustrerend snel deed zij het resultaat van uren zwoegen

verdwijnen naar een zwart schijfje. Uit de lay-out spreekt haar vaardigheid hierin.

De figuren en de omslagtekening werden vervaardigd op het Audio-visueel Centrum van de Erasmus Universiteit Rotterdam.

Sandra Blaauw - Escher las een groot deel van het manuscript en gaf adviezen om het beter leesbaar te maken. Margaret Cox - King corrigeerde de Engelse vertaling.

Promoveren is een zorgelijke bezigheid. Mijn vader nam in dat opzicht mijn financiële zorgen weg. Yvonne schiep, daarbij "geholpen" door Dagmar en Imke, binnen ons gezin de zorgeloze sfeer waarin deze promotie voorbereid kon worden.

Ik dank allen!

Curriculum vitae

De schrijver van dit proefschrift werd geboren op 6 februari 1953 te Rotterdam. In 1971 behaalde hij het eindexamen gymnasium- β aan Het Rotterdamsch Lyceum. In hetzelfde jaar werd de studie geneeskunde aangevangen aan de toenmalige Medische Faculteit Rotterdam. In december 1977 legde hij het artsexamen af aan de Faculteit der Geneeskunde van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Van februari 1978 tot juni 1979 vervulde hij de militaire dienstplicht als reserve-officier-arts op de Afdeling Orthopaedie van het Militair Hospitaal Dr. A. Mathijssen te Utrecht. Van juli 1979 tot december 1980 was de auteur als wetenschappelijk assistent verbonden aan het Instituut Orthopaedie van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Van januari 1981 tot december 1982 vond in het Ikazia Ziekenhuis te Rotterdam de vooropleiding Algemene Heelkunde plaats (opleider: Dr. A.P. Brinkhorst). Sedert januari 1983 is hij in opleiding tot orthopaedisch chirurg in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam (opleider: Prof. Dr. B. van Linge). Het onderzoek voor dit proefschrift werd verricht op de Afdeling Orthopaedie van het Dijkzigt Ziekenhuis.

