

Diepe veneuze trombose tijdens zwangerschap en kraambed

KAM PETERS, MGAJ WOUTERS, IRO NOVÁKOVÁ, EAP STEEGERS

Inleiding

Diepe veneuze trombose met longembolie als complicatie is een van de belangrijkste oorzaken van moedersterfte in de westerse wereld.^{1,2} Een huisarts in Nederland ziet jaarlijks twee tot vijf patiënten met een bewezen trombosebeen, met name vrouwen tijdens de reproductieve levensfase. Van tijd tot tijd zal de huisarts dus een vrouw met een trombose tijdens zwangerschap of kraambed zien. De symptomatologie, diagnostiek en behandeling van diepe veneuze trombose buiten de zwangerschap werden onlangs in dit tijdschrift uitvoerig beschreven.³ Vrouwen vragen de huisarts ook informatie over de mogelijke consequenties voor een eventuele (volgende) zwangerschap van een doorgemaakt trombosebeen bij henzelf of bij een familielid. In dit artikel bespreken we risicofactoren, diagnostiek en therapie van diepe veneuze trombose in zwangerschap en kraambed en de indicaties voor tromboseprofylaxe.

Risicofactoren en pathofysiologie

Het risico op diepe veneuze trombose tijdens zwangerschap en kraambed wordt geschat op 0,7 per 1000. De incidentie van longembolie bedraagt ongeveer 0,2 per 1000.⁴ De kans op diepe veneuze trombose tijdens het kraambed is beduidend hoger dan tijdens de voorafgaande zwangerschap.⁵ Het individuele risico van de vrouw op trombo-embolische complicaties tijdens haar ante-, peri- en postpartale periode wordt bepaald door de aanwezigheid van specifieke risicofactoren. Een hogere leeftijd en een instrumentele bevalling (vaginale kunstverlossing of sectio caesarea) zijn de belangrijkste factoren.⁶ Andere risicoverhogende factoren zijn: een eerder doorgemaakte trombose, belaste familieanamnese ten aanzien van trombose, erfelijke of verworven vormen van trombofilie, adipositas en langdurige immobilisatie.⁷

In de zwangerschap zijn er een aantal

Samenvatting

Peters KAM, Wouters MGAJ, Nováková IRO, Steegers EAP. Diepe veneuze trombose tijdens zwangerschap en kraambed. Huisarts Wet 2001;44 (8):346-9.

Trombo-embolische complicaties tijdens zwangerschap en kraambed blijven een belangrijke bron van moedersterfte. Diepe veneuze trombose (DVT) is soms moeilijk te diagnosticeren doordat de symptomen atypisch zijn. Bij een verdenking op een DVT verwijst de huisarts naar de gynaecoloog.

De aanvullende diagnostiek in de zwangerschap is niet anders dan daarbuiten. DVT in de zwangerschap wordt ook met laagmoleculaire heparinen behandeld. Cumarinen kunnen tussen de zestiende en vierendertigste week veilig gebruikt worden. Een evidence based behandelingschema ontbreekt. Bij vrouwen met trombose in de eigen geschiedenis en soms bij vrouwen met tromboseproblematiek in de familie is aandacht voor profylaxe tijdens zwangerschap en kraambed noodzakelijk.

Auteurs

Dr. E.A.P. Steegers, gynaecoloog, Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam; dr. K.A.M. Peters, arts-assistent, UMC St. Radboud, afdeling Obstetrie & Gynaecologie; dr. I.R.O. Nováková, haematoloog, UMC St. Radboud, afdeling Hematologie; dr. M.G.A.J. Wouters, gynaecoloog VU Medisch Centrum.

Correspondentie: dr. E.A.P. Steegers, e-mail: (eapsteegers@gyna.azr.nl)

trombosebevorderende factoren. Naast de toegenomen veneuze stuwung treden een aantal specifieke wijzigingen op in de concentratie en activiteit van bepaalde stollingsfactoren. De concentraties van Von Willebrandfactor, factor V, VIII en X nemen toe, terwijl de activiteit van proteïne C (stollingsremmer) en de concentratie van proteïne S (co-factor van proteïne C) afnemen.⁸ Daarnaast wordt de fibrinolyse geremd door toename van *plasmin-*

ogen-activator inhibitors 1 en 2.⁹

Veneuze trombose wordt beschouwd als een multifactoriële aandoening. Het is het resultaat van meerdere, deels onderling samenhangende, erfelijke en verworven risicofactoren.¹⁰ Oorzaken voor het bestaan van trombofilie zijn: deficiënties van antitrombine, proteïne C en proteïne S; geactiveerde proteïne C-resistentie ten gevolge van een factor V-mutatie (factor V Leiden); hyperhomocysteinemie en de aanwezigheid van antifosfolipiden. Al deze vormen van trombofilie zijn bekend als risicofactoren voor het ontstaan van placentaire trombose en de mogelijk hieraan gerelateerde verloskundige problematiek, zoals pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging en vruchtdood.¹¹ Een nadere bespreking hiervan valt buiten het bestek van dit artikel.

Symptomen

Diepe veneuze trombose tijdens de zwangerschap betreft in 90% van de gevallen het linker been. Bij niet-zwangeren is dit slechts in 55% het geval. Een mogelijke verklaring is dat er tijdens de zwangerschap extra compressie plaatsvindt van de linker vena iliaca communis door de – alleen aan die kant – overrijdende arteria iliaca interna en arteria ovarica. Trombose tijdens de zwangerschap treedt meestal op in het ileofemorale gebied (72%) en veel minder vaak in de kuit (9%).⁷

De klinische symptomen van trombose tijdens zwangerschap en kraambed kunnen verschillen van die van niet-zwangeren doordat zwangeren vaak toch al oedeem hebben en iets kortademig zijn. De bemoeilijkte ademhaling door de toenemende uitzetting van de buik is soms lastig te onderscheiden van echte dyspnoe. Ook de lokalisatie van de trombus, de mate van afsluiting van het bloedvat, het opengaan van het collaterale vaatbed en de intensiteit van de optredende ontstekingsreactie die bij zwangeren mogelijk wat minder is, maken een diagnose soms moeilijk. Een longembolie treedt vaker op vanwege het vaker voorkomen van trombose in het ileofemorale gebied.

Diagnostiek

Compressie-echografie en echo-doppler-onderzoek zijn de meest toegepaste vormen van aanvullende diagnostiek. De uitzetting van de zwangere uterus bemoeilijkt toepassing van compressie-echografie in het ileofemorale gebied. Bij een initiële negatieve bevinding moet het echoscopisch onderzoek na vijf dagen herhaald worden om een eventuele opstijgende distale trombose aan te kunnen tonen. Opvallend genoeg zijn er echter tot op heden geen prospectieve gegevens bekend over de sensitiviteit en specificiteit van echoscopisch onderzoek met betrekking tot het opsporen van diepe veneuze trombose in de zwangerschap.¹² Flebografie wordt nog steeds als de gouden standaard beschouwd, maar het gebruik ervan wordt beperkt door een aantal bijwerkingen van het gebruikte contrastmiddel, zoals pijn bij de intraveneuze toediening, hypersensitiviteit en extravasatie in het omringende weefsel, die kan leiden tot lokale huidbeschadiging. Vergelijkend onderzoek liet zien dat de stralingsbelasting voor de foetus verwaarloosbaar klein is, zowel met als zonder het gebruik van een loden schort.¹³ Indien er op grond van anamnese, klinische bevindingen en echoscopisch onderzoek twijfel bestaat over de aanwezigheid van diepe veneuze trombose, dient ook bij zwangeren een flebografische evaluatie niet achterwege te worden gelaten. D-dimeerbepalingen worden nog niet standaard aangeraden. Hoewel de D-dimeerbepaling in het algemeen een hoge negatieve voorspellende waarde heeft, is de concentratie bij zwangeren vaak verhoogd, zeker na de twintigste zwangerschapsweek. Bovendien bestaan er verschillende soorten D-dimeerbepalingen, elk met hun eigen testkarakteristieken.

Werking van anticoagulantia

Heparine activeert antitrombine, waardoor secundair inactivatie optreedt van trombine en geactiveerde factor X. Daarnaast remt heparine de trombocytenag-

gregatie. Het middel passeert de placenta niet en wordt in minimale hoeveelheden uitgescheiden in de borstvoeding. Het wordt derhalve als veilig beschouwd voor foetus en neonat.¹⁴ Trombocytopenie, osteoporose en bloedingen zijn bekende effecten van langdurig gebruik van ongefractioneerde heparine. Genoemde bijwerkingen worden tot op heden nauwelijks gezien bij het gebruik van laagmoleculaire heparinen.¹⁵ Desalniettemin wordt voortsnog bij langdurig gebruik van laagmoleculaire heparinen maandelijkse controle van het trombocytenaantal geadviseerd.¹⁴

Cumarinen werken via remming van de carboxylering (en dus activering) van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (II, VII, IX en X). De halfwaardetijd varieert van twaalf uur bij acenocoumarol tot vier dagen bij fenprocoumon. Het gebruik van cumarine tijdens de zwangerschap wordt beperkt door hun werkingsmechanisme, werkingsduur en bijwerkingenprofiel. Cumarinen passeren de placenta en geven daardoor een verhoogd risico op teratogene effecten (onderontwikkeling van de neusrug, stippeling van de epifysairschijven, verkorting van de extremiteiten, oogafwijkingen) en ontwikkelingsstoornissen (microcefalie, groeivertraging, mentale retardatie) bij de foetus. Daarnaast is er een verhoogd risico op cerebrale bloedingen bij het kind rondom de bevalling.¹⁶ Derhalve wordt het gebruik van cumarinen voor de zestiende en na de vierendertigste zwangerschapsweek sterk ontraden. Het gebruik van kortwerkende cumarinen tijdens borstvoeding wordt als veilig beschouwd.

Behandeling

De behandeling van diepe veneuze trombose tijdens zwangerschap en kraambed was tot voor kort (langdurig) klinisch en bestond uit intraveneuze of subcutane toediening van ongefractioneerde heparine. Of de behandeling inderdaad altijd klinisch dient plaats te vinden, is echter niet duidelijk. Het therapeutisch gebruik van de laagmoleculaire heparinen

(LMWH) is in opkomst, alhoewel hiermee bij de zwangere en de kraamvrouw nog weinig specifieke ervaring voorhanden is. De behandeling van zwangeren verschilt alleen in de vroege of late zwangerschap (<16 weken of >34 weken) van de gangbare behandeling met laagmoleculaire heparinen. Er bestaat momenteel in ons land geen eenduidig behandelprotocol. De recent herziene richtlijn van het Universitair Medisch Centrum St. Radboud te Nijmegen raadt laagmoleculaire heparinen aan.¹⁵ De behandeling in de acute fase bestaat meestal uit subcutane toediening van een laagmoleculair heparinepreparaat gedurende vijf dagen. De dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht bij het begin van de zwangerschap. In het geval van een recidiverende trombose onder antistolling of een uitgebreide trombose wordt echter nog steeds intraveneuze heparinebehandeling toegepast. De vrouw wordt bij voorkeur binnen twee dagen gemobiliseerd met een compressieverband. De vervolgbehandeling tijdens de zwangerschap bestaat uit orale anticoagulantia (cumarinederivaten) of laagmoleculaire heparinen. Vanwege de al beschreven effecten op de foetus is het gebruik van cumarinen tijdens de zwangerschap beperkt tot de periode tussen 16 en 34 weken. In het kraambed wordt bij voorkeur een kortwerkend cumarinepreparaat voorgeschreven. De duur van de behandeling is dan ten minste drie maanden en als trombose zich tijdens de zwangerschap voordoet, tot zes weken post partum. Het gebruik van kousen wordt voor een periode van twee jaar geadviseerd.

Tromboseprofylaxe tijdens zwangerschap en kraambed

Voor tromboseprofylaxe tijdens zwangerschap en kraambed komen vier categorieën zwangeren in aanmerking:

- vrouwen die buiten de zwangerschap reeds antistolling gebruiken;
- vrouwen met een eerder doorgemaakte veneuze trombose of longembolie;
- vrouwen met een belaste familieanam-

nese ten aanzien van veneuze trombose;

- vrouwen die een operatieve ingreep, veelal een sectio caesarea, ondergaan.¹⁷

Vooralsnog krijgen alle vrouwen met een eerdere trombose een profylaxe aangeboden. De profylaxe bij vrouwen met een eerdere trombose is in het algemeen niet afhankelijk van de aan- of afwezigheid van proteïne C- of S-deficiëntie, factor V Leiden of hyperhomocysteinemie. Een recent onderzoek suggereert dat bij vrouwen met een eerdere trombose zonder aanwijzingen voor trombofilie, tromboseprofylaxe tijdens de zwangerschap achterwege kan blijven, maar de gepresenteerde gegevens zijn vooralsnog weinig overtuigend.¹⁸

Vrouwen met een eerdere trombose in combinatie met antitrombinedeficiëntie of antifosfolipiden worden beschouwd als zwangeren met een hoog risico en komen derhalve in aanmerking voor een zwaardere (intensievere) profylaxe met LMWH waarbij dezelfde INR wordt nagestreefd als bij andere patiënten. Alleen bij recidiverende trombose onder antistolling wordt een hogere INR aangeraden.

Het is op dit moment nog onduidelijk welke vrouwen zonder trombose in hun eigen geschiedenis op grond van hun familieanamnese in aanmerking komen voor verdere diagnostiek. Een grove aanwijzing is wellicht het optreden van trombo-embolische complicaties bij ten minste twee eerstegraads verwanten (broers, zussen of ouders) of een recidiefgebeurtenis bij één dergelijk familielid.

De in Nederland gehanteerde richtlijnen met betrekking tot tromboseprofylaxe bij zwangeren en kraamvrouwen zijn wisselend per ziekenhuis. De beschikbare wetenschappelijke gegevens zijn voornamelijk afkomstig van observationele onderzoeken en dierexperimenteel onderzoek. Er zijn op dit moment geen data voorhanden die op grond van prospectieve, gerandomiseerde onderzoeken het voorgestelde beleid rechtvaardigen. De gehanteerde

De kern

- Zwangerschap en kraambled bemoeilijken de diagnostiek van diepe veneuze trombose.
- Bij twijfel dient de huisarts de vrouw naar het ziekenhuis te verwijzen waar de gynaecoloog samen met de internist de diagnostiek en behandeling verzorgt.
- Het is zinvol bij vrouwen met zwangerschapswens aandacht te schenken aan het voorkomen van trombo-embolische complicaties in de eigen voorgeschiedenis en de familieanamnese.
- Algemeen aanvaarde evidence-based richtlijnen over tromboseprofylaxe tijdens zwangerschap en kraambled zijn niet voorhanden.

adviezen zijn dan ook gebaseerd op praktijkervaring.

Een werkgroep van de Cochrane Pregnancy and Childbirth Group zal binnenkort een meta-analyse publiceren van de beschikbare kennis over de effecten van tromboseprofylaxe bij zwangeren met een verhoogd risico.¹⁹ Inmiddels is in Amsterdam een begin gemaakt met een prospectief onderzoek naar de effecten van een afwachtend beleid versus behandeling met laagmoleculaire heparinen bij een viertal risicogroepen met (recidiverende) trombose, al of niet in combinatie met trombofilie.²⁰

Conclusie

Zwangerschap en kraambled bemoeilijken de diagnostiek van diepe veneuze trombose. Bij twijfel over de diagnose dient de huisarts de vrouw onmiddellijk naar het ziekenhuis te verwijzen alwaar de diagnostiek en behandeling vervolgens een

gezamenlijke verantwoordelijkheid zijn van de internist en de gynaecoloog. De toepassing van laagmoleculaire heparinen in de acute fase van het ziektebeeld biedt de mogelijkheid om de opnameduur in het ziekenhuis te beperken tot enkele dagen. Gezien de specifieke symptomatologie van diepe veneuze trombose tijdens zwangerschap en kraambled en het gebruik van potentieel schadelijke medicatie dienen poliklinische vervolgccontroles en de bevalling in de tweede lijn plaats te vinden.

De huisarts wordt geadviseerd om bij vrouwen met zwangerschapswens aandacht te schenken aan het voorkomen van trombo-embolische complicaties in de eigen voorgeschiedenis en familieanamnese. In dergelijke gevallen verdient het de voorkeur deze vrouwen naar de gynaecoloog (of internist) te verwijzen voor verdere analyse van de risico's. Dat behelst onder andere een bloedonderzoek naar trombofiliefactoren.

De aard en duur van tromboseprofylaxe tijdens zwangerschap en kraambled zijn afhankelijk van het aantal en de zwaarte van de afzonderlijke risicofactoren. De in Nederland gehanteerde richtlijnen zijn wisselend per ziekenhuis en zijn voornamelijk gebaseerd op lokale expertise.

Dit is het zeventiende en laatste artikel in de serie over Zwangerschap en Kraambled. Het eerste artikel in deze serie verscheen in de jaargang 2000, nummer 2.

Literatuur

1. Department of Health. Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths 1994-1996. London: HSMO, 1998.
2. Schuitemaker N, Van Roosmalen J, Dekker G, Van Dongen P, Van Geijn P, Bennebroek Gravenhorst J. Confidential enquiry into maternal deaths in The Netherlands 1983-1992. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;79:57-62.
3. Delemarre JJM, Harms LM, Lagro-Janssen

- ALM. Het trombosebeen. Diagnostiek en beleid in de huisartspraktijk. Huisarts Wet 1999; 42:263-6.
4. McColl MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:756-66.
5. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and puerperium: A meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. Obstet Gynecol Surv 1999;54:265-71.
6. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: Maternal and fetal issues. Lancet 1999;353:1258-65.
7. McColl M, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. Thromb Haemost 1997;78:1183-8.
8. Clark P, Brennand J, Conkie J, McCall F, Greer I, Walker I. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S, and coagulation in normal pregnancy. Thromb Haemost 1998;79:1166-70.
9. Greer IA. Haemostasis and thrombosis in pregnancy. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, eds. Haemostasis and thrombosis. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994: 987-1015.
10. Rosendaal FR. Venous thrombosis: A multifactorial disease. Lancet 1999;353: 1167-73.
11. Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. Fertil Steril 1999; 72:765-74.
12. Macklon NS. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. Curr Opin Pulm Med 1999;5:233-7.
13. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiological procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. Thromb Haemost 1989; 61:189-96.
14. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: A systematic review. Thromb Haemost 1999;81:668-72.
15. Roumen E, Nováková I, Wollersheim H, et al. Protocol: Diagnostiek en Behandeling van Diepe Veneuze Trombose in het Been. Nijmegen: UMC St Radboud, 2000.
16. Bates SM, Ginsberg JS. Anticoagulants in pregnancy: Fetal defects. In: Greer IA, ed. Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology B. Thromboembolic Disease in Obstetrics and Gynaecology. London: Bailliere Tindall, 1997: 479-88.
17. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Richtlijn Diepe Veneuze Trombose en Longembolie. CBO: Utrecht, 1999.
18. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsch J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. N Engl J Med 2000;343:1439-44.
19. Gates S, Brocklehurst P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
20. Sanson BJ. Risks of thrombophilia and diagnostics of pulmonary embolism. [Dissertatie] Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 2000.