

Hoewel bij onze patiënte een sterke eosinofilie gevonden werd in de periode van lymfklierzwellingen en koorts, bestond er ook bij opname reeds een matige verhoging van het aantal eosinofielen in het bloed. Wellicht is dit toe te schrijven aan het bestaan van een atopische constitutie. Hiervoor zou pleiten dat patiënte in haar jeugd dauwworm zou hebben gehad. Anderzijds werd het aantal eosinofielen na het staken van de toediening van glafenine geleidelijk nagenoeg normaal, zodat men zich voor kan stellen dat de lichte eosinofilie van het perifere bloed bij de opname eerder iets te maken heeft gehad met het onregelmatige gebruik van glafenine in de periode daarvoor.

Over de pathogenese van de bij onze patiënte waargenomen verschijnselen durven wij geen oordeel te geven. Naar analogie van de opvattingen over het ontstaan van soortgelijke beelden door hydantoïne zou men kunnen veronderstellen dat er een allergisch reactiemechanisme van het „immediate” type in het spel is, gelijkend op serumziekte (BRAVERMAN en LEVIN 1963). Anderzijds behoort ook een idiosyncrasie tot de mogelijkheden. Het is vrijwel niet mogelijk op klinische gronden met enige zekerheid te differentiëren tussen een idiosyncrasie en een allergische reactie (DE VRIES 1971).

Het hier beschreven symptomencomplex is, voor zover ons bekend, tot nu toe niet als bijwerking van glafenine beschreven. Gezien het veelvuldige gebruik

van dit middel, lijkt het nuttig te weten dat af en toe dergelijke nevenreacties kunnen ontstaan.

SUMMARY

An unusual symptom complex as a side effect of glafenine (Glifanan). — A woman aged 47 years developed a condition characterized by lymph-node swelling, fever, eosinophilia and exanthema that had to be attributed to the use of glafenine (Glifanan).

LITERATUUR

- BRAVERMAN, L. M. en J. LEVIN (1963) Dilantin-induced serum sickness. *Amer. J. Med.* 35, 418.
- CHEVET, D., M. P. RAMEE, M. GARRE, R. THOMAS en F. CARTIER (1974) Néphropathie aiguë tubulo-interstitielle anurique due à une intoxication par la glafénine. *Thérapie* 29, 575.
- KETEL, W. G. VAN en B. GOEDHART-VAN DIJK (1974) Epicutane tests bij toxicodermieën. *Ned. T. Geneesk.* 118, 1683.
- LEDER, L. D. en K. LENNERT (1973) Über iatrogene Lymphknotenveränderungen. In: W. DOERR en G. SEIFERT, *Therapieschäden*. Fischer, Stuttgart.
- MORGENFELD, M. C., G. BOMSCHIL en K. LENNERT (1969) geciteerd door LEDER en LENNERT.
- VRIES, K. DE (1971) Allergie en geneesmiddel. *Pharm. Weekbl.* 106, 409.

Juli 1975

BRIEVEN AAN DE REDACTIE

Postoperatieve tromboseprofylaxe met lage doses subcutaan toegediende heparine

Naar aanleiding van de artikelenreeks gewijd aan de profylaxe van de postoperatieve trombose (KNAPE 1976; VAN DER MEER 1976; MEUWISSEN 1976; VAN VROONHOVEN 1976) zouden wij graag onze ervaringen met het gebruik van lage doses subcutaan toegediende heparine willen weergeven.

Naar aanleiding van de vele publikaties over de beperking van postoperatieve trombose met behulp van heparine in geringe doses, werd in ons ziekenhuis medio 1974 besloten deze vorm van profylaxe in de vaatchirurgie in te voeren. Tegen de introductie ervan in de algemene chirurgie werd door MCWILLIAM e.a. (1974) in de *Lancet* gewaarschuwd. Er zouden ernstige bloedingen in het operatiegebied kunnen optreden. Daarom besloten wij tot een dubbelblind onderzoek naar het bloedingsgevaar onder invloed van subcutaan toegediende heparine.

Bij het onderzoek werden alleen patiënten betrokken bij wie wij voordien in onze kliniek gewoon waren

tromboseprofylaxe in welke vorm dan ook achterwege te laten. Tot deze groep behoorden patiënten met mammatumor, hernia inguinalis en hernia umbilicalis. De patiënten in het onderzoek werden aselekt verdeeld in 2 groepen. Aan die uit de ene werd 2 maal daags 5000 I.E. heparine als natriumzout subcutaan toegediend, aan die uit de andere groep 2 maal daags subcutaan een placebo, bestaande uit 15% polyvidon in 0,45% NaCl-opl. in water. De eerste dosis werd, zoals in de literatuur wordt aanbevolen, 2 uur voor de operatie toegediend en vervolgens iedere 12 uur totdat de patiënt volledig gemobiliseerd was.

Bij het onderzoek werd nagegaan of de operateur op grond van het bloedverlies tijdens de operatie onderscheid kon maken tussen de patiënten uit de twee groepen. Uit de resultaten, weergegeven in de tabel, blijkt dat de operateur geen subjectief onderscheid kon maken tussen de twee groepen patiënten, namelijk 95 patiënten behandeld met heparine en 89 patiënten behandeld met een placebo.

	<i>Heparine subcutaan</i> 95 patiënten	<i>Placebo subcutaan</i> 89 patiënten	
Verhoogd bloedverlies tijdens de operatie volgens de operateur	11 pat.	10 pat.	n.s.
Gemiddeld bloedverlies bij zuigdrainage (134 patiënten, van wie 67 heparine kregen)	13,0 ml	12,0 ml	n.s.
Wondhematomen	10 pat.	7 pat.	n.s.
Subcutane hematomen ter plaatse van de injectie	18 pat.	5 pat.	P < 0.005
Overgevoelighedsreacties	0 pat.	0 pat.	

n.s. = het verschil is statistisch niet significant ($P > 0,05$).

Bij de operaties waarbij zuigdrainage werd toegepast (134 patiënten gelijkelijk over de beide groepen verdeeld) werd de eerste dag na de operatie nauwkeurig de hoeveelheid bloed in een receptaculum gemeten. Er bleek in dit opzicht geen verschil tussen de beide groepen te bestaan ($P > 0,05$).

Bij 17 patiënten ontstond een wondhematoom. In de subcutaan met heparine behandelde groep bleek dit niet vaker voor te komen dan in de placebogroep. De wondhematomen waren bij 16 patiënten van een te verwaarlozen omvang. Eénmaal ontstond een hematoom dat ontlast moest worden. Deze patiënt bleek tot de heparinegroep te behoren. De hematomen verlengden de opnameduur niet.

Subcutane hematomen ter plaatse van de injectie kwamen in de heparinegroep vaker ($P < 0,05$) voor dan in de placebogroep. Deze subcutane hematomen ter plaatse van de injectie waren nooit groter dan 2 cm in doorsnede en werden door geen van de patiënten als hinderlijk ervaren.

Overgevoelighedsreacties werden in geen van beide groepen gezien.

Ons doel was niet de effectiviteit van lage doses heparine subcutaan als tromboseprophylacticum te onderzoeken. Uiteraard werd wel klinisch nagegaan of er trombo-embolische processen optraden. Bij één patiënt manifesteerde zich een longembolie zonder klinisch aantoonbare diepe veneuze trombose. Deze patiënt onderging een herniotomie en bleek tot de heparinegroep te behoren.

De werkzaamheid van subcutaan toegediende heparine is thans in de literatuur voldoende aangetoond (KAKKAR e.a. 1971, 1972; GORDON-SMITH e.a. 1972; NICOLAIDES e.a. 1972; BALLARD e.a. 1973; GALLUS e.a. 1973; VAN VROONHOVEN 1974).

Uit onze resultaten blijkt dat de vrees voor ernstige bloedingen in het operatiegebied niet gefundeerd is. Het is te hopen dat ons onderzoek daardoor bijdraagt tot het wegnemen van die vrees, welke vele chirurgen weerhoudt van de toepassing van de tromboseprofylaxe met behulp van lage doses subcutaan toegediende heparine.

LITERATUUR

- BALLARD, R. M., P. J. BRADLEY-WATSON, F. D. JOHNSTONE, A. KENNEY en P. G. MCCARTHY (1973) Low doses of subcutaneous heparine in the prevention of deep vein thromboses after gynaecological surgery. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* 80, 469.
- GALLUS, A. S., J. HIRSH, R. J. TUTTLE, R. TREBILCOCK, S. E. O'BRIEN, J. J. CARROLL, J. H. MINDEN en S. M. HUDECKI (1973) Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *New Engl. J. Med.* 288, 545.
- GORDON-SMITH, I. C., D. J. GRUNDY, L. P. LE QUESNE, J. F. NEWCOMBE en J. F. BRAMBLE (1972) Controlled trial of two regimes of subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet I*, 1133.
- KAKKAR, V. V., T. CORRIGAN, J. SPINDLER, D. P. FOSSARD, P. T. FLUTE, R. Q. CRELLIN, S. WESSLER en E. T. YIN (1972) Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery. *Lancet II*, 101.
- KAKKAR, V. V., E. S. FIELD, A. N. NICOLAIDES, P. T. FLUTE, S. WESSLER en E. T. YIN (1971) Low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis. *Lancet II*, 669.
- KNAPE, M. (1976) Postoperatieve tromboseprofylaxe met dextran. *Ned. T. Geneesk.* 120, 163.
- MCWILLIAM, R., J. ST. C. MCCORMICK en A. AULAQI (1974) Bleeding and perioperative heparin. *Lancet II*, 268.
- MEER, J. VAN DER (1976) Profylaxe van postoperatieve trombose. *Ned. T. Geneesk.* 120, 152.
- MEUWISSEN, O. J. A. TH. (1976) Diagnose van de postoperatieve trombose, een profylaxe met behulp van coumarine-derivaten. *Ned. T. Geneesk.* 120, 153.
- NICOLAIDES, A. N., P. A. DUPONT, S. DESAI, J. D. LEWIS, J. N. DOUGLAS, H. DODSWORTH, G. FOURIDES, R. J. LUCK en C. W. JAMIESON (1972) Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing deep-venous thrombosis after major surgery. *Lancet II*, 890.
- VROONHOVEN, TH. J. M. V. VAN (1974) Preventie van postoperatieve diepe venueze trombose. Proefschrift Rotterdam; (1976) Lage doses subcutaan toegediende heparine als tromboseprofylaxe in de chirurgie. *Ned. T. Geneesk.* 120, 159.

Sittard, februari 1976
Ziekenhuis „De Goddelijke
Voorzienigheid”

A. C. J. M. TAKS
A. M. J. A. DUCHATEAU
F. I. JANNELLI
F. W. H. M. MERKUS