

het nut van matige zoutbeperking is geleverd, wel sterke aanwijzingen voor een gering effect op korte termijn. Het feit dat nooit enig onderzoek op lange termijn is verricht kan men toch niet als argument er tegen beschouwen. De enige „lange-termijn-experimenten” zijn die primitieve volksstammen, die vrijwel geen zout gebruiken en bij wie vrijwel geen hypertensie blijkt voor te komen.

Bij alles wat er over de relatie tussen zout en bloeddruk, zowel epidemiologisch als experimenteel bekend is, is het een „kwestie van smaak” hoeveel bewijs men nog moet eisen om een voor de hand liggende conclusie zeker te stellen. Het is toch niet logisch om eerst ongelimiteerd binnen te laten wat men erdoor middel van een diureticum uit wil drijven.

Door zo de nadruk te leggen op het „nog niet bewezen zijn” bestaat ook het gevaar dat zowel bij artsen als bij patiënten de idee zou post vatten dat zout er niets toe doet. Zodra de nierfunctie is verminderd worden de gebruikelijke diuretica minder effectief, terwijl de hoeveelheid zout, die per resterend nephron moet worden uitgescheiden, dan sterk is toegenomen.

In tegenstelling tot de auteur van de door MUNTENDAM geciteerde annotation in de *Lancet*, komt naar onze ervaring een lichte expansie van het extracellulaire en bloedvolume bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie en hypertensie veel voor. In dat geval kan zoutbeperking in het dieet soms niet door diureticagebruik worden vervangen.

Zoutbehoefte is een kwestie van gewenning, een onnatuurlijke gewoonte, die mede door een hoog zoutgehalte van geconserveerde voeding (tot babyvoeding toe!) wordt gestimuleerd. Van medische zijde zou, hangende prospectieve onderzoekingen, een advies tot matiging in het algemeen op zijn plaats zijn.

Utrecht, februari 1976

E. J. DORHOUT MEES

## *Tromboseprofylaxe in de chirurgie*

De in dit tijdschrift onlangs verschenen trilogie over diagnostiek en profylaxe van postoperatieve trombose (KNAPE 1976; MEEUWISSE 1976; VAN VROONHOVEN 1976) werd door VAN DER MEER (1976) geharmoniseerd, maar enige kritische kanttekeningen en aanvullingen daarbij zouden de praktische bruikbaarheid van de aanbevolen gedragslijn wellicht nog kunnen verhogen.

KNAPE suggereert dat dextran 40 (Rheomacrodex) het middel der keuze is, en VAN DER MEER kent dextran qua effectiviteit dezelfde kwalificatie toe als heparine in kleine doses. Zonder verdere argumentatie stelt KNAPE dat verschillen in klinische resultaten bereikt met dextran (een niet onaanzienlijk aantal onderzoekingen uit de algemene chirurgie toont geen of een slechts zeer matig effect van dextran!) zijn toe te schrijven aan het gebruik van verschillende dextran-preparaten en aan verschillen in toediening. Dat de kwaliteit van deze onderzoekingen dikwijls te wensen overlaat, wordt niet in de overwegingen betrokken, laat staan dat de presentatie van de onderzoekresultaten wel eens misleidend kan zijn.

MEEUWISSE, een duidelijk protagonist van coumarine-profylaxe, concludeert dat coumarines pre-, per- en postoperatief toegepast, bewezen hebben de trombosefrequentie te kunnen doen dalen met meer dan 90 procent tot minder

dan 2 procent. Deze uitspraak is gebaseerd op slechts één en wel in zijn eigen kliniek verricht onderzoek naar het ontstaan van <sup>125</sup>J-fibrinogeen thrombi (VAN DER LINDE 1975), een overigens voortreffelijk onderzoek waarvan de resultaten tot op heden echter nog niet in een internationaal toegankelijk tijdschrift zijn neergelegd. Hoe overtuigend de resultaten uit de kliniek van MEEUWISSE ook mogen zijn en hoe verleidelijk het ook is om naar een klinische effectiviteit van coumarine te extrapoleren, dit ene onderzoek is een te wankel basis voor een algemeen advies om alle te opereren patiënten preoperatief op coumarine in te stellen en slechts bij degenen voor wie een contra-indicatie bestaat een behandeling met kleine doses heparine te overwegen. VAN DER MEER geeft dan ook, wellicht op deze grond, ondanks de kwalificatie „zeer goed” voor acenocoumarol (Sintrom), de voorkeur aan heparine (economische aspecten, hoe belangrijk dan ook, mogen immers bij de waardering van een bepaalde geneeswijze slechts een secundaire rol spelen).

VAN VROONHOVEN tenslotte blijft van het begin tot het eind terughoudend en concludeert op grond van de door hem geconsulteerde literatuurgegevens en resultaten van eigen onderzoek dat profylaxe met heparine in lage dosering werkzaam is, mits onder zeer stringente condities toegepast. VAN VROONHOVEN is de enige der drie schrijvers die heparine duidelijk boven dextran plaatst en die coumarines geen rangorde toekent, met de opmerking dat hun „effect sterk afhankelijk is van een juiste dosering alsook van de ervaring van degene die deze middelen voorschrijft en van de mogelijkheden tot intensieve laboratoriumcontrole”.

Het is jammer dat VAN DER MEER niet hierop heeft ingehaakt en niet met kracht van wetenschappelijk zuivere argumenten een gedragslijn heeft ontwikkeld. Immers, de medio 1974 gepubliceerde resultaten van de Multi-Unit Trial in Edinburg en omgeving (1974), waarbij onder optimale proefomstandigheden de vorming van <sup>125</sup>J-fibrinogeen thrombi verminderde met 1/3 onder invloed van dextran en met 2/3 onder invloed van heparine in kleine doses, spreken duidelijke taal. Een vrijwel identiek resultaat ten aanzien van heparine in kleine doses laat de door KAKKAR gecoördineerde, nu reeds 8 maanden geleden gepubliceerde International Multi-Centre Trial (1975) zien, waarbij echter bovendien voor het eerst ook een in dezelfde grootte-orde liggende vermindering van dodelijke longembolieën werd gevonden. Voor dextran is dit niet bewezen, ook niet door de onderzoekers van een door KNAPE genoemd onderzoek (KLINE e.a. 1975) waarvan de resultaten iets dergelijks suggereren, zelfs zo verleidelijk dat o.a. naar aanleiding hiervan een redactionele kanttekening in een van de bekendste medische weekbladen is verschenen (Editorial 1975), waarin niet alleen dextran aan heparine gelijk wordt gesteld, maar waarin aan coumarine als mogelijk alternatief zelfs in het geheel geen plaats meer wordt gegeven! Bij nadere beschouwing laat dit artikel over dextran echter wat de obductiestatistiek betreft zeer veel te wensen over, terwijl van een dubbel-blind onderzoek geen sprake kan zijn wegens het grote verschil in viscositeit tussen dextran 70 (Macrodex) en fysiologisch zout. Het onderscheid tussen de twee middelen is daardoor zelfs voor een leek zonder enige moeite mogelijk.

Wij mogen dus concluderen dat er op dit moment onvoldoende argumenten zijn om dextran gelijk te stellen aan heparine in kleine doses. De vragen of heparine in een dosering zoals KAKKAR gebruikt ( $2 \times 3.000$  E/dag) minder werkzaam is dan een veel gebruikte hogere dosering ( $3 \times 5.000$  E/dag), en of dextran 40 (Rheomacrodex) anders (beter?)

werkt dan dextran 70 (Macrodex), zijn vooralsnog niet beantwoord.

Voor de conclusie van VAN DER MEER dat een coumarine-profylaxe zeer goede resultaten kan afwerpen, en wel betere dan met heparine in kleine doses, mogen wij nog de volgende argumenten aanvoeren. Slechts bij de profylaxe met coumarine wordt rekening gehouden met de individuele gevoeligheid van de patiënt voor geneesmiddelen. Hiermee zijn de coumarines dus reeds op theoretische gronden in het voordeel. Maar ook in de praktijk blijken coumarines in de loop der laatste 20 jaar hun waarde te hebben bewezen. Voortreffelijke klinische, laboratorium-technische, flebologische en pathologisch-anatomische onderzoeken maken het bijzonder waarschijnlijk, dat zowel post-, en nog beter reeds pre- en peroperatief toegepaste orale anticoagulatie de postoperatieve dodelijke trombo-emboliefrequentie met meer dan 90 procent kunnen doen dalen (LOELIGER, nog te publiceren). Om een dergelijk resultaat te behalen, dient een chirurgische kliniek echter te beschikken over een „anticoagulant unit”, zoals van Engelse zijde is gesteld (SEVITT en GALLAGHER 1959), of over een „interdepartmental group” zoals ervaren Amerikanen het noemen (COON 1969). Onze landgenoot Roos heeft dit met zijn voortreffelijke artikel in dit tijdschrift 6 jaar geleden als volgt geparafraseerd: „Het is noodzakelijk dat de dagelijkse dosering bij een patiënt wordt vastgesteld door dezelfde arts die de patiënt preoperatief heeft onderzocht en dagelijks klinisch controleert” (ROOS 1970).

Uit het voorgaande moge een praktijkvoorstel volgen, dat aldus zou kunnen worden geformuleerd: individueel toegepaste pre-, per- en postoperatieve anticoagulatie lijkt de beste methode ter preventie van een (dodelijke) trombo-embolische ziekte. Toepassing van deze methode staat en valt echter met de inzet en deskundigheid van het behandelende team en met de strakheid van organisatie van de hierbij essentiële laboratoriumcontrole. Waar in een chirurgische kliniek voor het merendeel der patiënten niet aan deze voorwaarden is te voldoen, blijkt heparine subcutaan in kleine doses, pre-, per- en zeven dagen postoperatief toegepast een zeker werkzaam alternatief te zijn bij alle ongecompliceerde, electieve operaties, dat zonder veel moeite ook bij patiënten jonger dan 40 jaar kan worden toegepast. Bij patiënten met grote orthopedische ingrepen, patiënten met een collumfractuur, maar ook patiënten met een algemene predispositie tot trombose, zoals lijdende aan maligne gezwellen, patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, maar zeker ook degenen met een trombose in de anamnese of met een status varicosus aan de benen etc., dient de tromboseprofylaxe met heparine in kleine doses te worden gecontinueerd door coumarine dat niet eerder dan 3 weken na volledige mobilisatie van de patiënt mag worden gestaakt; dit betekent controle van deze patiënten na ontslag uit het ziekenhuis door een trombosediënt.

Orale anticoagulatie pre- en peroperatief met coumarine tot een intensiteit van 10-15 procent Thrombotest blijkt bescherming zonder verhoogd bloedingsrisico te geven (PYÖRÄLÄ 1970; VAN DER LINDE 1975), terwijl postoperatief met waarden tussen 5 en 10 procent goede resultaten zijn bereikt (SEVITT en INNES 1964). WIEBERDINK (1967) begint met de orale anticoagulatie 7 dagen voor operatie en adviseert 8-12 procent Thrombotest, terwijl ROOS (1970) 4 dagen voor operatie begint en naar 11-15 procent peroperatief en 8-10 procent postoperatief streeft. De controlefrequentie dient bij peri-operatieve orale anticoagulatie hoog te zijn; volgens het merendeel der auteurs 1 controle

per dag; doch volgens VAN DER LINDE (1975) zelfs 2 controles per dag.

Profylaxe met dextran, al of niet in combinatie met coumarine, moet op grond van de huidige kennis van zaken als inferieur worden beschouwd.

*Literatuur:* COON, W. W., P. W. WILLIS en M. J. SYMONS (1969) Assessment of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *Ann. Surg.* 170, 559. — Editorial (1975) Prevention of postoperative thromboembolism. *Lancet II*, 63. — International Multicentre Trial (1975) Prevention of postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet II*, 45. — KLINE, A., L. S. HUGHES, H. CAMPBELL, W. WILLIAMS, J. ZLOSINICK en K. G. LEACH (1975) Dextran 70 in prophylaxis of thromboembolic disease after surgery: a clinical oriented randomized double-blind trial. *Brit. med. J. II*, 109. — KNAPE, A. (1976) Postoperatieve tromboseprofylaxe met dextran. *Ned. T. Geneesk.* 120, 163. — LINDE, D. VAN DER (1975) *Het voorkómen van postoperatieve trombose*. Proefschrift Nijmegen. — LOELIGER, E. A. Tromboseprofylaxe mit Kumarin, Heparin in kleinen Dosen, Dextran und Blutplättchenfunktionshemmern. (Te publiceren in Supplement van *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*.) — MEER, J. VAN DER (1976) Profylaxe van postoperatieve trombose. *Ned. T. Geneesk.* 120, 152. — MEEUWISSE, O. J. A. TH. (1976) Diagnose van de postoperatieve trombose en profylaxe met behulp van coumarinderivaten. *Ned. T. Geneesk.* 120, 153. — Multi-unit Trial (1974) Heparin versus dextran in the prevention of deepvein thrombosis. *Lancet II*, 118. — PYÖRÄLÄ, T. en V. LAMPINEN (1970) Preoperative anticoagulant treatment in gynaecological surgery. *Acta obstet. gynec. scand.* 49, 215. — ROOS, J. (1970) Trombosepreventie bij chirurgische patiënten. *Ned. T. Geneesk.* 114, 1828. — SEVITT, S. en N. G. GALLAGHER (1959) Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients. *Lancet II*, 981. — SEVITT, S. en D. INNES (1964) Prothrombin-time and thrombotest in injured patients on prophylactic anticoagulant therapy. *Lancet I*, 124. — VROONHOVEN, TH. J. M. V. VAN (1976) Lage doses subcutaan toegediende heparine als tromboseprofylaxe in de chirurgie. *Ned. T. Geneesk.* 120, 159. — WIEBERDINK, J. (1967) Safe peroperative anticoagulation. *Thorax* 22, 567.

Leiden, februari 1976

E. A. LOELIGER

Prof. LOELIGER geeft mij een terechtwijzing omdat ik zonder argumentatie verschillen in klinische resultaten, bereikt met dextran, toeschrijf aan verschillen in de toegediende preparaten. Ik heb daarvoor inderdaad het sluitende bewijs niet geleverd. Ik heb echter in het artikel wel enkele literatuurgegevens aangevoerd op grond waarvan verwacht moet worden dat dextran 40 een betere tromboseprofylaxe zal geven aan dextran 70. En het is een feit dat een niet onaanzienlijk aantal van de onderzoeken waaruit een slechts zeer matig effect van dextran in de algemene chirurgische praktijk is gebleken, met dextran 70 zijn uitgevoerd.

Toch wil ik gaarne toegeven, dat de kennis over dextran nog niet volledig is en dus ook niet de argumentatie van de werking ervan. Wel is er echter het onderzoek uit de eigen kliniek (M. R. SOBOTKA 1975). Hieruit bleek dat dextran 40, op de door mij beschreven wijze gebruikt, een daling van postoperatieve trombo-embolische complicaties bewerkstelligde van 10,5% in de controlegroep tot 1,5% in de