

# Is er een indicatie voor profylactische antistolling in het kraambed bij patiënten met obesitas?

**E.M. Sandberg** co-assistent, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Bronovo Ziekenhuis, Den Haag  
**dr. K.E. Boers** gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Bronovo Ziekenhuis, Den Haag

## Introductie

**Tijdens de zwangerschap en het kraambed hebben vrouwen een verhoogde kans op het ontwikkelen van een veneuze trombo-embolie (VTE).<sup>1,2</sup> De incidentie tijdens de zwangerschap en het kraambed bedraagt ongeveer 100 à 200 per 100.000 vrouwen.<sup>1,2</sup> Uit diverse onderzoeken blijkt dat de kans op het ontwikkelen van een VTE het grootst is de eerste zes weken postpartum.<sup>3,4</sup> Afhankelijk van overige factoren is het risico in het kraambed tot zestig maal hoger dan bij een niet zwangere populatie. Tijdens de zwangerschap is het risico vijf maal hoger.<sup>3</sup>**

Naast zwangerschap en het kraambed zijn er in de algemene bevolking verschillende risicofactoren voor het ontwikkelen van een VTE, zoals obesitas.<sup>5,6</sup> Obesitas wordt door de WHO gedefinieerd als een BMI boven de 30 en morbide obesitas als een BMI boven de 40. Gezien de voortdurende toename van de incidentie van obesitas, ook onder zwangeren, is dit een onderwerp dat de aandacht verdient. De vraagstelling van deze PICO luidt dan ook of de combinatie van twee risicofactoren (kraambed en obesitas) een verhoogd risico geeft op het ontwikkelen van een VTE en of dit een indicatie vormt voor behandeling met profylactische antistolling in de vorm van *Low Molecular Weight Heparine* (LMWH).

Momenteel is er in de literatuur geen consensus over behandeling met profylactische antistolling bij vrouwen met obesitas in het kraambed. In ons ziekenhuis is er een lokale afspraak om LMWH gedurende twee tot zes weken postpartum voor te schrijven aan vrouwen die aan het begin van de zwangerschap een BMI boven de 35 hebben. Andere ziekenhuizen in de regio hebben hier echter geen werkafspraken over.

## PICO

Om de vraag te beantwoorden of er een indicatie is voor profylactische antistolling in het kraambed bij patiënten met obesitas hebben wij in de literatuur

naar wetenschappelijke onderbouwing gezocht. Eerst werd gezocht of vrouwen met obesitas in het kraambed een hoger risico op VTE hebben dan vrouwen zonder obesitas. Vervolgens hebben wij gekeken naar de effectiviteit van antistolling bij zwangeren met obesitas en gezocht naar adviezen en/of (landelijke) protocollen met betrekking tot het gebruik hiervan in het kraambed.

**Patient:** Vrouwen met obesitas in het kraambed

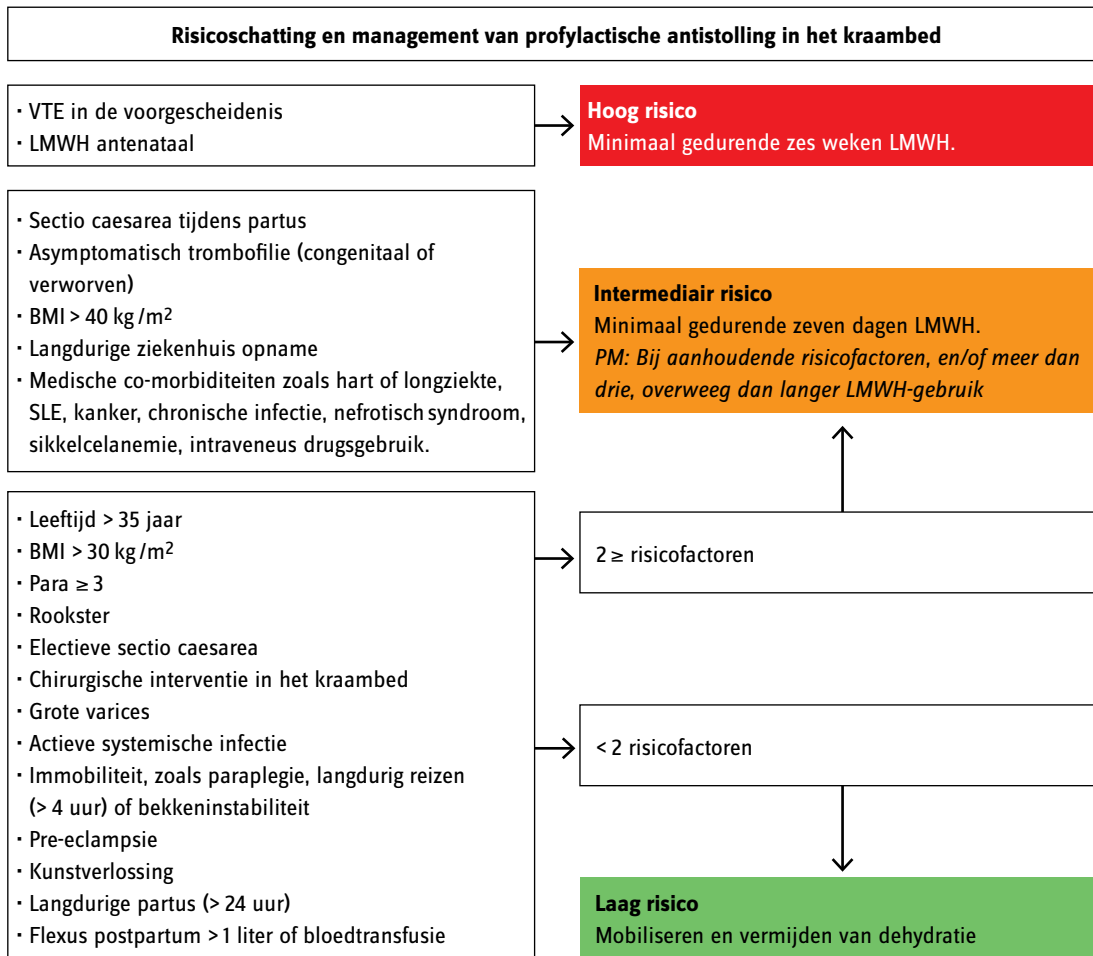
**Intervention:** Profylactische antistolling

**Control:** Placebo/geen profylaxe

**Outcome:** Kleinere kans op VTE zonder toename van (ernstige) complicaties gerelateerd aan antistolling.

## Zoekstrategie

Zoektermen PubMed-database: 'thrombosis', 'thromboprophylaxis', 'postpartum', 'obesity' (inclusief alle mogelijke synoniemen van deze termen). Uitkomst: 245 artikelen. Om de eerste vraag te beantwoorden werden de vier meest relevante artikelen geïncludeerd. Twee recente grote studies, die retrospectief gekeken hebben naar risicofactoren bij zwangere vrouwen met een VTE, zullen worden besproken.<sup>7,8</sup> Daarnaast is er in 2008 een Nederlandse studie gepubliceerd die onderzoek gedaan heeft naar VTE in het kraambed.<sup>3</sup> Vervolgens zullen wij ingaan op de enige Cochrane review over dit onderwerp.<sup>9</sup> Wat de richtlijnen betreft, hebben wij ons gericht op de *Royal College of Obstetrics and Gynaecology* (RCOG) richtlijnen.<sup>10</sup> Deze Engelse richtlijnen zijn de enige die, samen met de vergelijkbare landelijke Zweedse richtlijnen<sup>11</sup>, een expliciet beleid beschrijven voor antistolling in het kraambed bij vrouwen met obesitas. Noch in de richtlijnen van de NVOG, noch in die van de *American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) worden adviezen gegeven over dit onderwerp.<sup>12,13</sup> In beide richtlijnen wordt alleen benoemd dat obesitas een risicofactor is voor het ontwikkelen van een VTE tijdens de zwangerschap en het kraambed maar verdere adviezen over het toedienen van LMWH in deze specifieke situatie ontbreken.<sup>12,13</sup>



Figuur 1: RCOG-richtlijnen voor profylactische antistolling in het kraambed <sup>(10)</sup> (door auteurs uit het Engels vertaald)

## Resultaten

### Obesitas als risicofactor voor VTE postpartum

Twee recent gepubliceerde retrospectieve studies bekeken de risicofactoren voor het ontwikkelen van een VTE bij zwangere vrouwen.<sup>7,8</sup> In de eerste studie uit Amerika, waarin acht miljoen vrouwen werden geïncludeerd, was de kans op het ontwikkelen van een VTE (antepartum en postpartum gecombineerd) bij een BMI boven de 30, 2,10 keer groter dan bij vrouwen met een normaal gewicht.<sup>7</sup> In een vergelijkbare studie uit Engeland met 350.000 vrouwen, werd in het kraambed, bij vrouwen met een BMI boven de 30, een verhoogd risico van 3,75 gevonden (versus 1,50 antepartum).<sup>8</sup> Deze bevindingen komen overeen met eerdere studies die concluderen dat obesitas een milde risicofactor is voor het ontwikkelen van een VTE in het kraambed.<sup>3,14</sup> Een Nederlandse studie uit 2008 toonde in een groep van 69 vrouwen met een doorgemaakte VTE in het kraambed (tot maximaal drie maanden postpartum) dat 97% van de VTE zich binnen zes weken na de bevalling ontwikkelt en dat met name in de tweede week postpartum de incidentie het hoogst is (42% van de VTE in het kraambed).<sup>3</sup>

### Effectiviteit en complicaties van profylactische antistolling

In 2010 is in een Cochrane review met dertien randomized controlled trials (RCT) gekeken naar de effectiviteit van profylactische antistolling tijdens de zwangerschap en het kraambed.<sup>9</sup> Uit hun analyses blijkt dat de RCT's niet van hoge kwaliteit waren en dat de studies te kleine aantallen geïncludeerd hadden. Aangezien er geen overige RCT's of meta-analyses bekend zijn, konden geen conclusies getrokken worden over de effectiviteit van antistolling tijdens de zwangerschap of het kraambed. In een systematische review uit 2005 werd gekeken naar de complicaties gerelateerd aan profylactische antistolling bij zwangere vrouwen en deze werden als volgt beschreven: bloedingen 1,98%; allergie 1,80%; trombocytopenie 0,11% en osteoporose 0,04%.<sup>15</sup>

### RCOG-richtlijnen voor profylactische antistolling in het kraambed

Voor de kraamperiode heeft de RCOG een lijst met risicofactoren opgesteld en geadviseerd om aan de hand daarvan elke patiënte na een partus in te delen in een risicocategorie 'hoog', 'intermediair' of 'laag'

(figuur 1).<sup>10</sup> Voor patiënten met obesitas is het beleid dat bij een BMI boven de 30 profylactische LMWH geadviseerd wordt in het kraambed als een patiënt ook ten minste één andere risicofactor heeft. Patiënten met een BMI boven de 40 worden meteen in de intermediair categorie geplaatst, waardoor zij ongeacht hun verdere profiel profylactische antistolling in het kraambed zullen ontvangen. In beide gevallen is het advies om antistolling minimaal gedurende zeven dagen voor te schrijven.<sup>10</sup>

### Discussie

Omdat er in de literatuur geen 'high-level onderzoeken' bestaan, zijn de RCOG-adviezen *experience based* en berusten zij op de Britse cijfers van maternale sterfte die maandelijks verzameld worden in het hele land.<sup>10</sup> Tussen 1985 en 2003 was in Groot-Brittannië VTE de eerste oorzaak van maternale sterfte.<sup>16</sup> Na het invoeren van het protocol over profylactische antistolling tijdens de zwangerschap en het kraambed in 2004, werd de maternale sterfte door VTE sterk gereduceerd, van 189 naar 79 per 100.000 vrouwen.<sup>10,16,17</sup> Ook in andere specialisaties werd na de invoering van een protocol over profylactische antistolling een daling van VTE gezien; bij opgenomen patiënten en bij postoperatieve patiënten was de reductie van VTE respectievelijk 60% en 70%.<sup>18</sup> Op basis van deze gegevens concludeert de RCOG dat antistolling effectief is bij zwangere vrouwen en dat de huidige richtlijnen van groot belang zijn om een reductie te bewerkstelligen.<sup>10</sup> Men kan zich echter afvragen of de daling van sterfte door VTE bij zwangere vrouwen alleen te wijten is aan het invoeren van een richtlijn over antistolling. Factoren als kortere opname duur, verbeterde screening en diagnostiek hebben hier waarschijnlijk ook aan bijgedragen.

De reden voor de RCOG om een BMI boven de 30 als risicofactor te beschouwen is gebaseerd op de Britse cijfers van maternale sterfte tussen 2006-2008.<sup>10,16</sup> Van de zestien vrouwen die overleden aan een longembolie bleken er twaalf een BMI boven de 30 te hebben.<sup>10,16</sup> De BMI boven de 40 als 'zware' risicofactor werd ingevoerd nadat de deskundigen constateerden dat die specifieke groep een kans op VTE van 221 per 100.000 vrouwen had in vergelijking met 143 per 100.000 bij de groep met een BMI tussen de 30 en 40.<sup>10,16</sup> Deze cijfers worden niet nader gespecificeerd en het wetenschappelijk bewijs voor dit beleid wordt geclassificeerd als 'aanbeveling van de deskundigen'.

De afgelopen jaren zijn er verschillende studies gepubliceerd die kritiek uiten op de RCOG-richtlijnen. Ten eerste wordt bekritiseerd dat de richtlijnen niet op *high level evidence* gebaseerd zijn.<sup>19</sup> Ook bestaat er geen bewijs dat het accumuleren van milde risicofactoren de kans op VTE vergroot.<sup>20</sup> Tevens is het onduidelijk of met het implementeren van dit protocol de uitkomsten verbeteren.

De RCOG-richtlijnen adviseren om bij patiënten die in de *intermediair-risico*-groep vallen minimaal zeven dagen LMWH te geven<sup>10</sup>, terwijl uit een eerder genoemde studie blijkt dat 97% van de VTE zich binnen zes weken ontwikkelt, waarvan 42% in de tweede week na de bevalling.<sup>3</sup> Daarom vragen wij ons af of een profylactische behandeling gedurende zeven dagen niet te kort is.

Er zijn weinig cijfers bekend over de complicaties ten gevolge van antistolling, wat volgens Hayes van belang is omdat in hun studie 51% van de patiënten LMWH zou moeten ontvangen wanneer het RCOG-beleid toegepast zou worden.<sup>20</sup> In Zweden, waar een vergelijkbaar protocol geïmplementeerd is, blijkt uit cijfers dat maar 5% van de zwangere vrouwen LMWH krijgen en dat dit beleid bovendien kosteneffectief is.<sup>11</sup> Onduidelijk is echter hoe deze berekening gemaakt is. In de RCOG-richtlijnen staan geen cijfers over kosteneffectiviteit, noch over de toename van kosten door de implementatie van de richtlijnen. Hayes heeft uitgerekend dat met het toepassen van de RCOG-richtlijnen in een lokaal ziekenhuis de jaarlijkse kosten van LMWH 17 keer hoger worden dan voor implementatie.<sup>20</sup> Hierbij is geen rekening gehouden met de kosten die bespaard kunnen worden door het voorkomen van een VTE. De verschillende studies die kritiek leveren op het RCOG-beleid, pleiten voor het invoeren van een protocol alleen bij voldoende wetenschappelijk bewijs.<sup>19,20</sup> Tevens blijft het van groot belang om de vrouwen met obesitas voldoende en tijdige te mobiliseren en om hun gewicht gedurende de gehele zwangerschap in de gaten te houden om daarmee de risico's te beperken.<sup>14</sup> Het wordt ten zeerste aangeraden om vrouwen met VTE in de voorgeschiedenis preventief steunkousen te geven<sup>11</sup> en hen in de kraamperiode goed te begeleiden.

### Conclusie en aanbeveling

Uit diverse onderzoeken blijkt dat het risico van het ontwikkelen van een VTE in het kraambed verhoogd is bij patiënten met obesitas.<sup>3,7,8,14</sup> Bij een tekort aan *high level evidence* blijkt uit Britse retrospectieve data dat na de invoering van het RCOG-protocol over profylactische antistolling tijdens de zwangerschap en het kraambed de aan VTE-gerelateerde sterfte afnam.<sup>10,16</sup> Invoering van een dergelijk protocol lijkt derhalve rationeel. In de toekomst zijn echter grotere, goed opgezette studies nodig om meer inzicht te krijgen in de voor- en nadelen van profylactische antistolling tijdens de zwangerschap en het kraambed.

### Referenties

1. Heit, J.A., C.E. Kobbervig, A.H. James, T.M. Petterson, K.R. Bailey et al. *Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study.* Ann Intern Med. 2005; 143: 697-706

2. Lindqvist, P., B. Dahlbäck & K. Maršál, *Thrombotic risk during pregnancy: a population study*. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595-9.
3. Pomp, E.R., A.M. Lenselink, F.R. Rosendaal & C.J. Doggen, *Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study*. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 632-7.
4. Jackson, E., K.M. Curtis & M.E. Gaffield, *Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review*. *Obstet Gynecol* 2011;117:691-703
5. Rosendaal, F.R., *Risk factors for venous thrombotic disease*. *Thromb Haemost* 1999; 82: 601-619.
6. Stein, P.D., A. Beemath & R.E. Olson, *Obesity as a risk factor in venous thromboembolism*. *Am J Med* 2005; 118: 978-80
7. Abbasi, N., J. Balayla, D.P. Laporta, A. Kezouh & H.A. Abenhaim, *Trends, risk factors and mortality among women with venous thromboembolism during labor and delivery: a population-based study of 8 million births*. *Arch Gynecol Obstet* 2013;18.
8. Sultan, A.A., L.J. Tata, J. West, L. Fiaschi, K.M. Fleming, et al. *Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom*. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 3953-61.
9. Toohar, R., S. Gates, T. Dowswell & L.J. Davis, *Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period (Review)*. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:1689.
10. *Greentop Guidelines No. 37a*. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. RCOG Press 2009. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG37aReducingRiskThrombosis.pdf>
11. Lindqvist, P.G. & M. Hellgren, *Obstetric Thromboprophylaxis: The Swedish Guidelines*. *Adv Hematol* 2011;2011:157483.
12. *NVOG Richtlijnen*. Veneuze trombo-embolie. [http://www.nvog-documenten.nl/richtlijn/item/pagina.php?id=27210&richtlijn\\_id=847](http://www.nvog-documenten.nl/richtlijn/item/pagina.php?id=27210&richtlijn_id=847)
13. *ACOG Committee Opinion 549: obesity in pregnancy*. *Obstet Gynecol*. 2013;121:213-7.
14. Jacobsen, A.F., F.E. Skjeldestad & P.M. Sandset, *Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study*. *J Thromb Haemost* 2008;6:905-12.
15. Greer, I.A. & C. Nelson-Piercy, *Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy*. *Blood* 2005;106:401-407.
16. Cantwell, R., T. Clutton-Brock, G. Cooper, A. Dwason & J. Drife, et al. *Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008*. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118 Suppl 1:1-203.
17. *Greentop Guidelines No. 37*. Thromboprophylaxis during pregnancy, labor and after vaginal delivery. RCOG Press 2004.
18. *ICE clinical guideline 92*. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12695/47195/47195.pdf>
19. Wu, P., C. Tamsin, T.C. Poole, J.A. Pickett, A. Bhat, et al. *Current obstetric guidelines on thromboprophylaxis in the United Kingdom: evidence based medicine?* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;168:7-11.
20. Haynes-Ryan, D. & B.M. Byrne, *Prevention in pregnancy: how practical are consensus derived clinical practice guidelines?* *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 740-2.

### Samenvatting

De kans op het ontwikkelen van een VTE is groter tijdens de zwangerschap en in het bijzonder het kraambed. Ook obesitas is een van de risicofactor voor een VTE. Deze PICO tracht te onderzoeken of er een indicatie bestaat voor het toedienen van profylactische antistolling in het kraambed bij vrouwen met obesitas. Bij een tekort aan *high level evidence*, is er geen eenduidig beleid voor deze specifieke patiëntengroep. De enige landelijke richtlijnen die hier een uitgebreid advies over geven zijn de RCOG-richtlijnen. Het invoeren van deze richtlijnen in Groot Brittannië heeft geleid tot een afname van de aan VTE-gerelateerde maternale sterfte tijdens de zwangerschap en het kraambed. Invoering van een dergelijk protocol lijkt derhalve rationeel. In de toekomst zijn er echter grotere, goed opgezette studies over dit onderwerp nodig.

### Trefwoorden

Zwangeren met obesitas, profylactische antistolling, kraambed

### Summary

The risk of developing a VTE is high during pregnancy and especially in the postnatal period. Obesity is also risk factor for a VTE. The aim of this PICO is to investigate whether pregnant women with obesity should receive anticoagulant prophylaxis in the postnatal period. Because of lack of 'high level evidence', there is no appropriate policy on this topic. The only national guidelines that give some specific advices are the RCOG ones. The implementation of these guidelines in Great Britain has led to a significant decrease of death related to VTE during pregnancy and in the postnatal period. Their policy, therefore, seems to be reasonable. However, more research on this topic is needed in the future.

### Keywords

Pregnant women with obesity, anticoagulant prophylaxis, postnatal period

### Contact

drs. K.E. Boers, Ziekenhuis Bronovo  
Bronovolaan 5, 2597 AX Den Haag

### Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.