

Afgiftekantoor:
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Bijlage aan de "Folia Pharmacotherapeutica"
Volume 31 - Nummer 2 - Februari 2004

CONSENSUS VERGADERING

5 november 2002

Het doelmatig gebruik van
niet-gefractioneerde heparines,
heparines met laag moleculair gewicht
en orale anticoagulantia bij de
preventie en behandeling van veneuze
trombo-embolische aandoeningen

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Promotor

De Heer F. VANDENBROUCKE, Minister van Sociale Zaken

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: P. BAEYENS, M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DETIEGE, A. DUFOUR, P. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, R. REGA, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, L. VAN BORTEL, O. VAN DE VLOED, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV-INAMI)

Deskundige: S. MOTTE

Leden: P. CHEVALIER, H. PROESMANS, D. SCHOORS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, J. VOISEY

RIZIV: M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, A. MENSAERT

Bibliografiegroep

Projekt Farmaka, Gent

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid van Farmanet, dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

CONSENSUSVERGADERING

**Het doelmatig gebruik van niet-gefractioneerde
heparines, heparines met laag moleculair
gewicht en orale anticoagulantia bij de preventie
en behandeling van veneuze trombo-embolische
aandoeningen**

JURYRAPPORT

Brussel, 5 november 2002

1. INLEIDING

Op dinsdag 5 november 2002 werd door het Belgische Rijksinstituut voor Ziekte-en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was "Het doelmatig gebruik van niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en orale anticoagulantia bij de preventie en behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen".

In de meeste gevallen zijn diepe veneuze trombose en longembolie twee aspecten van een zelfde ziekte. In de literatuur wordt nu meestal de term veneuze trombo-embolische ziekte gehanteerd.

Veneuze trombo-embolische aandoeningen zijn een zeer frequente pathologie en komen bij de vasculaire aandoeningen op de derde plaats, na coronair en cerebrovasculair lijden.

Zij bestaan dus uit twee facetten, met name diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie, die nauw met elkaar verbonden zijn. Immers, bij ongeveer 50% van de gevallen van diepe veneuze trombose zijn er ook longembolen alhoewel meestal asymptomatisch.

Anderzijds is het zo dat bij patiënten opgenomen met longembolie er in 80% van de gevallen ook de diagnose van diepe veneuze trombose wordt weerhouden.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de achtste van een reeks.

Het RIZIV organiseert deze consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door de onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante

systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

De consensustekst behandelt de volgende aspecten van veneuze trombo-embolische aandoeningen :

- hoe wordt de diagnose van DVT en longembolie gesteld ?
- risicofactoren voor het ontwikkelen van DVT en longembolie
- preventie van DVT. Welke patiënten komen in aanmerking? Welke strategie?
- behandeling van DVT
- behandeling van longembolie
- hoe geneesmiddelen gebruiken met een maximaal effect en minimaal risico?

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten kan worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02)739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be) of kan worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Zorgverleners – geneesheren – Farmanet-gegevens - Consensusvergaderingen").

2. SAMENSTELLING VAN DE JURY

De jury was als volgt samengesteld:

Vertegenwoordigers artsen

Hugo D'aes (huisarts)
Marc De Roose (specialist)
Thierry Devitgh (huisarts)
Dominique Paulus (huisarts - Ondervoorzitter)
Danny Schoors (specialist - Voorzitter)
Dirk Voet (specialist)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Marcella De Smedt
Jacques Vergucht

Vertegenwoordigers apothekers

Jean-Pierre Delporte
Anne Verhaeghe

Vertegenwoordigers verpleegkundigen

Maria Ceyssens
Caroline Defeyter

Vertegenwoordiger publiek

Ruth Beretta

Secretaris tijdens de juryvergaderingen

André De Swaef

Om tot richtlijnen te komen hanteerde de jury de volgende wetenschappelijke bewijsniveaus:

- Niveau 1: meerdere RCT's van voldoende kwaliteit of één meta-analyse van voldoende kwaliteit
- Niveau 2: 1 RCT van voldoende kwaliteit
- Niveau 3: tegenstrijdige resultaten van RCT's van voldoende kwaliteit

Geen uitspraak mogelijk:

- als de betreffende vraag onderzocht werd in dubbelblinde RCT's van voldoende kwaliteit, maar zonder vermelding van statistische toets van de resultaten;
- als de betreffende vraag enkel onderzocht werd in dubbelblinde RCT's van onvoldoende kwaliteit
- als over de betreffende vraag geen dubbelblinde RCT's werden gevonden

3. BESLUITEN

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 5 november 2002 en na beraadslaging tot de volgende besluiten:

3.1. Diagnose van diepe veneuze trombose

Een klinische scorelijst levert een belangrijke bijdrage aan de diagnose.

Klinische Scorelijst van Wells voor diepe veneuze trombose

	Ja	neen
- aanwezigheid kanker waarvoor behandeling of palliatie in de afgelopen 6 maanden	1	0
- paralyse, parese of recent gipsbeen immobilisatie van de onderste extremiteit	1	0
- bedlegerig gedurende meer dan 3 dagen of grote operatie in de afgelopen 4 weken	1	0
- gelokaliseerde drukpijnlijkheid over het gebied van het diepe veneuze systeem	1	0
- gehele been gezwollen	1	0
- kuitbeenzwelling meer dan 2 cm t.o.v. gezonde been, meten 10 cm onder tuberositas	1	0
- pitting oedeem van het symptomatische been	1	0
- collaterale uitzetting van de venen (niet variceus)	1	0

Voorafkans op trombose been, klinische score van de patiënt:

Voorafkans laag = klinische score 0

Voorafkans matig = klinische score 1 of 2

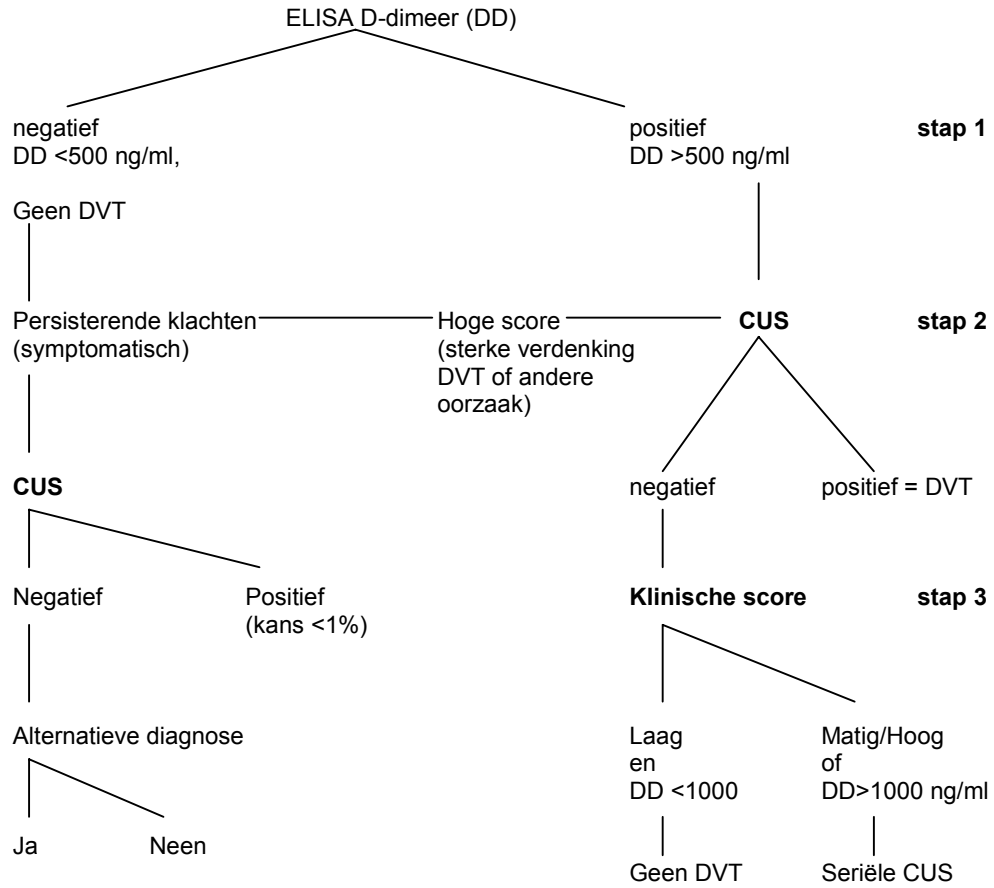
Voorafkans hoog = klinische score ≥ 3

Aangezien de anamnese en de kliniek voor de diagnose onvoldoende zijn, zijn bijkomende onderzoeken steeds aangewezen. Als bijkomende onderzoeken weerhouden we lab-metingen en beeldvormende technieken.

In het labonderzoek is vooral de bepaling van het D-dimeer belangrijk.

De snelle ELISA D-dimeertest blijkt het meest kosten-effectief te zijn.

Voor ambulante patiënten kan het volgende schema voorgesteld worden in geval van een klinische verdenking van een diepe veneuze trombose:



In de onmiddellijke postoperatieve fase zijn de D-dimeren geen bruikbare variabele meer. Bij niet-ambulante patiënten is de diagnose van een diepe veneuze trombose gebaseerd op beeldvorming (echografie of flebografie).

3.2. Diagnose van longembolie

De niet-invasieve diagnose van een longembolie bij een patiënt met verdachte klachten berust op anamnese, lichamelijk onderzoek en labonderzoeken (arteriële bloedgassen, D-dimeer).

Identiek aan de diagnose van een diepe veneuze trombose, bestaan er ook klinische scorelijsten voor longembolie.

Verkorte klinische scorelijst van Wells voor longembolie

Criteria	Score
- Klinische tekenen en symptomen van DVT	3
- Longembolie even of meer waarschijnlijk dan een alternatieve diagnose	3
- Hartfrequentie >100 per minuut	1.5
- Recente immobilisatie of operatie in de voorafgaande 4 weken	1.5
- Voorgeschiedenis van geobjectiveerde DVT en/of longembolie	1.5
- Hemoptysis	1
- Maligne tumor <6 maanden (tijdens curatieve of palliatieve behandeling)	1

Voorafkans op longembolie, klinische score van de patiënt

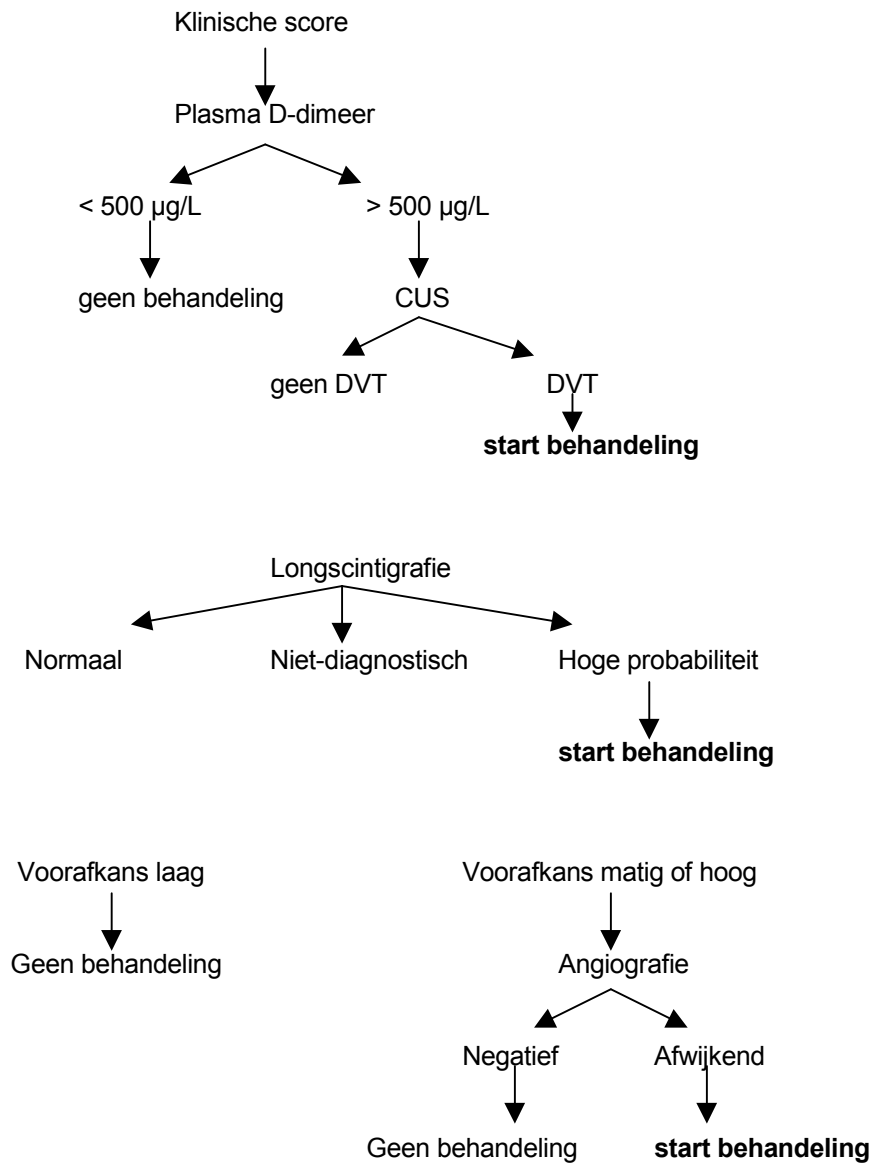
Voorafkans laag	=	score \leq 2
Voorafkans matig	=	score 2 tot 6
Voorafkans hoog	=	score > 6

Wat betreft diagnose en behandeling, wordt de beslisboom zoals die wordt voorgesteld door de European Society of Cardiology 2000 als beste beschouwd. In deze beslisboom wordt ingeval van verhoogde D-dimeerwaarde een CUS (compressie ultrasonografie) verricht, zo nodig gevolgd door een longscan.

In functie van de kliniek kan de longscan (scintigrafie) toch worden uitgevoerd voor de CUS. In sommige centra zal een spiraal CT-scan de longscan en/of de pneumo-angiografie vervangen.

Beslisboom omtrent diagnose en behandeling van longembolie

Kliniek verdacht op niet massale longembolie



3.3. Risicofactoren van veneuze trombo-emboligene aandoeningen. Risicogroepen die voor een preventieve behandeling in aanmerking komen

Bij veneuze trombo-emboligene aandoeningen worden 2 vormen onderscheiden met name een idiopathische vorm (zonder duidelijke risicofactor) en een secundaire vorm waar één of meerdere risicofactoren aantoonbaar zijn.

De factoren die het ontstaan van een diepe veneuze trombose bevorderen, worden samengevat in de klassieke triade van Virchow:

- beschadiging van het endotheel van de vene (tgv een trauma, een endovasculaire ingreep (catheter), een heelkundige ingreep ,...);
- veneuze stase : veneuze insufficiëntie, langdurige immobilisatie, gips, hartfalen, hemiplegie,...;
- een verhoogde coagulabiliteit of een trombofilie.

Het risico op diepe veneuze trombose wordt bepaald door een patiëntgebonden risico en door het type ingreep.

1) Het patiëntgebonden risico

aangeboren	verworven	gemengd/onbekend
	<i>persisterend</i>	
anti-thrombine tekort proteïne C of S tekort factor V Leiden protrombine G20210A (ABO bloed groep)	leeftijd vroegere trombo-embolie anti-fosfolipiden antistoffen maligniteit myeloproliferatieve ziekte obesitas	hyperhomocysteinemie hoog factor VIII, IX, XI APC resistentie (andere dan door factor V Leiden) dysfibrinogenemie
	<i>transient</i>	
	chirurgie, trauma immobilisatie zwangerschap, postpartum orale contraceptiva hormonale substitutie	

2) Het operatieve risico

De onderstaande tabel schetst het risico (zonder preventie) naargelang de medische problematiek of het type van chirurgie.

Gebeurtenissen en ingrepen in lichtgrijs hebben een matig risico, deze in donkergrijs hebben een hoog risico op diepe veneuze trombose en longembolie.

	DVT distaal	DVT prox	LE	Fatale LE
Algemene chirurgie	19 %	7 %	1,6 %	0,9 %
Gynecologische chirurgie	16 %			
Fractuur been + immobilisatie	19 %	5 %		1 %
Myocard infarct	18 – 30 %			
Acute medische aandoening met immobilisatie	15 %	5 %	0,7 %	0 %
Heupprothese	45 – 57 %	23 – 36 %	0,7 – 3 %	0,4 – 1 %
Knieprothese	40 – 84 %	9 – 20 %	1,8 – 7 %	0,2 – 0,7 %
Heupfractuur	30 – 60 %	17 – 36 %	4,3 – 24 %	3,6 – 12,9 %
Trauma wervelkolom	67 – 90 %	17 – 35 %		
Stroke	55 %			

Het risico op diepe veneuze trombose is niet alleen aanwezig in het ziekenhuis. Verscheidene studies tonen trouwens aan dat de vele trombo-emboligene events zich presenteren na het ontslag van de patiënt (gemiddeld op dag 24). Deze gegevens pleiten dan ook voor een eerder langdurige profylaxe (bijv. tot 30 dagen na de ingreep).

3) Globaal risico

Bij het bepalen van het globale risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolische aandoening dient dan ook rekening gehouden te worden met zowel het patiëntgebonden risico als het type ingreep. Zo zal een ingreep met laag risico bij een patiënt met een hoog risico toch een matig tot hoog globaal risico inhouden.

Globaal genomen kan men het risico als volgt inschatten :

Risico	DVT distaal	DVT proximaal	Longembool symptomat.	Longembool lethaal
Laag risico : mineure chirurgie, patient < 40 jaar, zonder risicofactoren	2 %	0,4 %	0,2 %	0,002 %
Matig verhoogd risico : -mineure chirurgie + risicofactoren -niet-majeure chirurgie, 40-60 jaar, zonder risicofactoren -majeure chirurgie, < 40 jaar, zonder risicofactoren	10 – 20 %	2 – 4 %	1 – 2 %	0,1 – 0,4 %
Verhoogd risico : -niet-majeure chirurgie, > 60 jaar of aanwezigheid risicofactoren -majeure chirurgie, > 40 jaar of aanwezigheid risicofactoren	20 – 40 %	4 – 8 %	2 – 4 %	0,4 – 1 %
Belangrijk verhoogd risico : -majeure chirurgie, > 40 jaar en met voorgeschiedenis van DVT, kanker, of thrombofilie -arthroplastie van heup of knie, heupfractuur -belangrijk trauma -trauma wervelkolom	40 –80 %	10 – 20 %	4 – 10 %	0,2 – 5 %

Er zijn geen gevalideerde literatuurgegevens over het risico van “immobilisatie” tijdens lange afstandvluchten (“economy class syndrome”). Toch kan aangenomen worden dat lange afstandvluchten bij patiënten met hoog risico de kans op een diepe veneuze trombose verhogen.

3.4. Preventieve behandeling van diepe veneuze trombose

1) Algemene, orthopedische en traumatologisch heekunde

Voor de risicobepaling dient rekening gehouden te worden met het patiëntgebonden risico en het type chirurgie (cfr hoger, deel 3).

Patiënten met een laag risico hoeven niet noodzakelijk een specifieke profylaxe te krijgen maar wel het advies om zo snel mogelijk terug mobiel te worden.

Bij patiënten met een matig en bij patiënten met een verhoogd risico is er zeker een plaats voor het gebruik van niet-gefractioneerde heparine (UFH) of van laagmoleculaire heparines (LMWH). Omwille van de gebruiksvriendelijkheid (geen noodzaak van bepaling van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT)), wordt de voorkeur gegeven aan LMWH.

De profylactische dosis verschilt wel naargelang de patiënt in een matige of verhoogde risicogroep valt.

Profylactische doseringsschema's van LMWH bij matig verhoogd risico

LMWH	producent eenheden	anti-Xa eenheden (1)
Nadroparine (Fraxiparine)	7500 IC E	2850
Enoxaparine (Clexane)	20 mg	2000
Dalteparine (Fragmin)	2500 E	2500
Tinzaparine (Innohep)	50 E/kg	3500

Profylactische doseringsschema's van LMWH bij hoog risico

LMWH	producent eenheden	anti-Xa eenheden (1)
Nadroparine (Fraxiparine)	150 IC E/kg(2)	4000
Enoxaparine (Clexane)	40 mg	4000
Dalteparine (Fragmin)	5000 E	5000
Tinzaparine (Innohep)	4500 E	4500

(1) Internationale anti-Xa eenheden (berekend voor lichaamsgewicht van 70 kg)

(2) 100 IC E/kg voor eerste 3 dagen

Aangaande de optimale duur van de preventieve behandeling is er geen éénduidigheid in de literatuur.

In de klinische praktijk komt het er dus op neer dat patiënten de profylaxe krijgen tot aan het ontslag uit het ziekenhuis.

Sommige suggereren dat een preventieve behandeling best ook thuis wordt verder gezet tot een totale behandelingsduur van 30 dagen.

In Europa heeft men de gewoonte de preventieve therapie te starten 12 uur voor de ingreep, terwijl in de Verenigde Staten dit pas post-operatief gebeurt (12 tot 48 uur erna). Er zijn geen aanwijsbare verschillen tussen beide startwijzen.

Bij sommige majeure orthopedische ingrepen (knie- en heupprothese) heeft fondaparinux, in vergelijking tot LMWH, een groter preventief effect op het ontstaan van een iconografisch aangetoonde diepe veneuze trombose. Er is wel geen verschil in voorkomen van longembolie en mortaliteit. De grotere doeltreffendheid van fondaparinux gaat wel gepaard met een verhoogde bloedingsneiging.

2) Medische aandoeningen

De literatuurgegevens beperken zich tot patiënten opgenomen wegens een verergering van het hartfalen en een acute respiratoire insufficiëntie.

In ieder geval dient de duur van de preventieve behandeling beperkt te zijn tot de duur van de acute fase van de medische aandoening. Immers alleen de acute opstoot lijkt gepaard te gaan met een tijdelijk verhoogd risico op DVT.

Er is ook een consensus dat de huidige gegevens aantonen dat er geen plaats is voor het gebruik van LMWH bij stabiele chronische patiënten, dus ook niet bij weinig mobiele of bedlegerige patiënten die thuis verzorgd worden. Bij deze groep patiënten zijn vooral niet-farmacologische maatregelen aangewezen.

3.5. Behandeling van een diepe veneuze trombose

Gelet op de mogelijkheid van longembolie, dient een behandeling snel opgestart te worden.

De farmacologische behandeling van een diepe veneuze trombose is een anticoagulatie therapie. Aangezien orale anticoagulantia pas werkzaam zijn na enkele dagen, dient deze periode overbrugd te worden met een snel werkende therapie. De keuze ligt hier tussen niet-gefractioneerde heparine (UFH) en laag moleculair gewicht heparines.

1) Aanvangsbehandeling

Heparine (UFH) 5000 IE in bolus IV	
Gevolgd door	of continu infuus van 18-20 IE/kg/h of 17 500 IE/12h SC

of

LMWH SC naargelang gewicht (1 of 2 maal daags)	
Enoxaparine (Clexane®)	1 mg (100 IE)/kg/12h 1.5 mg (150 IE)/kg/24 h
Dalteparine (Fragmin®)	100 IE/kg/12h 200 IE/kg/24h
Nadroparine (Fraxiparine®)	85 IE/kg/12h (0.1 cc/10kg/12h)
Nadroparine (Fraxodi®)	170 IE/kg/24h (0.1 cc/10kg/24h)
Tinzaparine (Innohep®)	175 IE/kg/24h

Bij een behandeling met UFH dient de dosis aangepast aan de APTT waarde. De streefwaarde is een APTT waarde die 1,5 tot 2 maal de normale waarde bedraagt. Bij het opstarten van de behandeling dient de APTT waarde om de 6 uur gecontroleerd te worden.

De LMWH hebben het voordeel dat er geen APTT doseringen nodig zijn, wat hun gebruiksvriendelijkheid dan ook verhoogt (en kostenbesparend is).

Er is een consensus dat een diepe veneuze trombose op zich geen ziekenhuisopname vereist. Een ambulante behandeling met LMWH is gemakkelijker dan met niet-gefractioneerde heparine.

Er is ook een consensus dat, voor wat de farmacologische behandeling van diepe veneuze trombose betreft, de voorkeur uitgaat naar LMWH.

2) Onderhoudsbehandeling

Als chronische behandeling is alleen een behandeling met orale anticoagulantia aangewezen.

In België zijn 3 moleculen beschikbaar: acenocoumarol (Sintrom®), fenprocoumon (Marcoumar®) en warfarine (Marevan®).

Aangezien de efficiëntie van de 3 moleculen gelijkaardig is, wordt de keuze van het product overgelaten aan de geneesheer, gebaseerd op zijn kennis en ervaring met de moleculen.

De orale anticoagulatie wordt opgestart tussen dag 1 en dag 5 na het starten van de heparinebehandeling. Een oplaaddosis heeft geen zin. Vanaf de 3de dag zijn er dagelijkse controles van de INR waarde (international normalized ratio). Een streefwaarde tussen 2 en 3 wordt beoogd.

De behandeling met heparine (niet-gefractioneerd of LMWH) mag gestopt worden indien de INR waarde op 2 opeenvolgende dagen binnen de therapeutische grenzen ligt.

Hoelang dient de onderhoudsbehandeling met orale anticoagulantia verder gezet te worden? Hierover bestaat er in de literatuur geen consensus.

Een voorstel is:

1ste episode + corrigeerbaar risico:	3-6 maanden
1ste episode + blijvend (of ongekend) risico	min 6 maanden
bij recidief, bij kanker, bij antitrombinedeficiëntie, bij aanwezigheid van antifosfolipiden antilichamen	> 1 jaar

Er is een consensus dat de onderhoudsbehandeling van een diepe veneuze trombose is gebaseerd op een behandeling met orale anticoagulantia. Een voortzetting van LMWH in de onderhoudsfase dient afgeraden te worden.

3.6. Behandeling van een oppervlakkige veneuze trombose

Een oppervlakkige veneuze trombose presenteert zich in 75% der gevallen ter hoogte van een variceus vat en meestal op het traject van de vena saphena.

In de meerderheid van de gevallen vermeldt de patiënt klachten van lokale warmte en pijn. Bij klinisch onderzoek kan men een nodulus of koord palperen, overeenkomend met het getromboseerde traject.

Omtrent de behandeling is er weinig "evidence based medicine".

In ieder geval bestaat er actueel absoluut geen indicatie voor een behandeling met niet-gefractioneerde heparine of een laagmoleculaire heparine bij patiënten met een oppervlakkige veneuze trombose.

De behandeling die wordt voorgesteld door experts is empirisch:

Niet-steroïde anti-inflammatoire farmaca gedurende 8-15 dagen Elastische steunkousen Mobilisatie
--

3.7. Behandeling van een longembolie

1) Aanvangsbehandeling

Ingeval van diagnose van longembolie dient de patiënt altijd in het ziekenhuis opgenomen te worden. De ernst van de longembolie is niet altijd precies in te schatten op basis van klinische gegevens alleen en het risico op overlijden is reëel.

De niet-farmacologische behandeling is niet-specifiek. De gegevens hier zijn identiek aan de gegevens die reeds geschreven zijn bij de behandeling van een diepe veneuze trombose.

De optimale farmacologische behandeling is afhankelijk van de hemodynamische toestand van de patiënt. Er worden 3 groepen onderscheiden, met name: een niet-massale longembolie, een massale longembolie en een intermediaire groep.

Niet-massale longembolie

De meeste literatuurgegevens pleiten voor een behandeling met niet-gefractioneerde heparine intraveneus gevolgd door orale anticoagulatie. Deze behandeling geniet dan ook de voorkeur.

Schema heparine
Bolus IV 5000 IE, gevolgd door
of een continu infuus van heparine 18-20 IE/kg/uur
of SC injectie van 17 500 IE alle 12 uur
en dosisaanpassingen naargelang de APTT waarde (streefwaarde 1,5 – 2,5 x de normale waarde)

Enkele studies suggereren dat LMWH minstens even werkzaam zijn als de behandeling met niet-gefractioneerde heparine. Ook lijken de LMWH's onderling niet verschillend te zijn. Echter alleen de wetenschappelijke bijsluiters van Innohep® vermeldt op dit moment de indicatie longembolie.

Massale longembolie

Ingeval van een massale longembolie geniet een behandeling met trombolytica de voorkeur. Verschillende schema's zijn voorhanden. Er is geen bewijs van superioriteit van één schema boven een ander.

Intermediaire groep (patiënten met rechterkamerdysfunctie)

In deze groep kan een behandeling met trombolyse overwogen worden, alhoewel de voordelen ten opzichte van een behandeling met heparine IV klein zijn. In deze groep dienen zeker de (mogelijk belangrijke) nadelen van een behandeling met trombolytica afgewogen ten opzichte van de (vrij beperkte) voordelen.

Schema's van trombolyse ingeval van longembolie	
Streptokinase	250 000 IE over 30 min, gevolgd door een infuus met 100 000 IE per uur (gedurende 24-72 uur) of 1 500 000 IE over 2 uur
Urokinase	4 400 IE/kg over 20 min, gevolgd door een infuus met 4 400 IE/kg/uur (gedurende 24-72 uur)
rt-PA (Actilyse®)	100 mg over 2 uur of 10 mg bolus (10 min) gevolgd door 90 mg over 2 uur

De plaats van chirurgie en van het plaatsen van een vena cava-filter wordt in deze consensus niet behandeld.

2) Onderhoudsbehandeling

Als chronische behandeling is alleen een behandeling met orale anticoagulantia aangewezen. Zoals reeds vermeld bij de behandeling van de diepe veneuze trombose heeft men de keuze tussen 3 moleculen: warfarine (Marevan®), acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®).

De orale anticoagulatie wordt opgestart tussen dag 1 en dag 5 na het starten van de heparinebehandeling. Een oplaaddosis wordt niet meer aangeraden. Vanaf de 3de dag zijn er dagelijkse controles van de INR-waarde vereist. Een streefwaarde tussen 2 en 3 wordt beoogd.

De aanvangsbehandeling met heparine (UFH of LMWH) mag gestopt worden indien de INR-waarde op 2 opeenvolgende dagen binnen de therapeutische grenzen ligt.

Hoelang dient de behandeling met chronische anticoagulantia verder gezet te worden?
Hierover bestaat er in de literatuur geen consensus.
Een voorstel is:

1ste episode + corrigeerbaar risico:	3-6 maanden
1ste episode + blijvend (of ongekend) risico	min 6 maanden
bij recidief, bij kanker, bij antitrombine deficiëntie, bij aanwezigheid van antifosfolipiden antilichamen	> 1 jaar

Over de vraag wanneer een patiënt met longembolie(ën) kan gemobiliseerd worden, kan geen uitspraak worden gedaan. De literatuurgegevens hierover zijn quasi onbestaande. In de meeste studies omtrent mobilisatie, zijn alleen patiënten met diepe veneuze trombose ingesloten en werden de patiënten met longembolie systematisch uitgesloten.

Het lijkt logisch dat een patiënt kan gemobiliseerd worden van zodra hij adequaat geanticoaguleerd is (dag 2).

3.8. Maximaal effect/minimaal risico van niet-gefractioneerde heparine, LMWH en orale anticoagulantia

1) Niet-gefractioneerde heparine en LMWH

Neveneffecten

- Bloedingsrisico
- Thrombocytopenie
- Hyperkaliëmie
- Huidnecrose
- Osteoporose
- Hypersensibiliteit
- Therapieresistentie

Patiëntengroepen met een verhoogd risico op bijwerkingen bij behandeling met heparine/LMWH

Het bloedingsrisico is hoger bij volgende types patiënten

- vrouwelijk geslacht
- zwangerschap en post-partum 6 weken
- cachectische patiënten
- morbiede obesitas (BMI > 35 kg/m²)
- oudere leeftijd
- niet gecorrigeerde hypertensie
- nierinsufficiëntie
- leverinsufficiëntie.
- constitutionele of verworven hemorragische dyscrasie
- patiënten die gelijktijdig orale anticoagulantia innemen of geneesmiddelen die de plaatjesfunctie beïnvloeden (oa acetylsalicylzuur, NSAIF, dextraan).

Obesitas/Cachexie

De anti-Xa activiteit en het daaraan verbonden bloedingsrisico zijn gecorreleerd met de BMI, en niet met het lichaamsgewicht. De dosis van de LMWH zou dan ook eerder aangepast dienen te worden aan de BMI dan wel aan het lichaamsgewicht.

Vooraf bij patiënten met een extreem laag (< 40 kg) of hoog lichaamsgewicht (> 150 kg) zijn dosisaanpassingen noodzakelijk. Best wordt de dosis aangepast aan de anti-Xa activiteit (bepaald 4 uur na injectie). Bij morbiede obesitas wordt een dosis van 12500 U anti-Xa/12 uur niet overschreden.

Zwangerschap

Als voorzorgsmaatregel en bij gebrek aan ervaring, wordt het gebruik van LMWH afgeraden gedurende het 1ste trimester van de zwangerschap. Tijdens het 2de en 3de trimester van de zwangerschap kunnen LMWH veilig worden toegediend.

Nierinsufficiëntie

Er zijn weinig gegevens over het gebruik van LMWH bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie dient de dosis aangepast, naargelang de controles van de anti-Xa activiteit.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt het gebruik van LMWH afgeraden.

Bij patiënten in hemodialyse kunnen LMWH wel gebruikt worden. Immers het halfleven van LMWH is bij hemodialyse patiënten gelijk aan deze bij patiënten met normale nierfunctie.

Aanbevelingen in de behandeling

Inschatten van de nierfunctie voor het aanvatten van de behandeling. Bij ernstige nierinsufficiëntie is een aanpassing van de dosis nodig.

De bloedplaatjes moeten steeds gecontroleerd worden op dag 1 en nadien minimum één keer per week en dit gedurende de gehele behandelingsduur, zowel bij gebruik van UFH als van LMWH. Een effect op de bloedplaatjes wordt gedefinieerd als een forse daling van de bloedplaatjes en niet als een daling van de plaatjes onder een bepaalde waarde.

Noodzaak om de kaliëmie op te volgen, vooral bij risicopatiënten (chronische nierinsufficiëntie, diabetes, gelijktijdige behandelingen die de kaliëmie kunnen verhogen).

Maatregelen bij overdosering:

Niet-gefractioneerde heparine

In geval van bloeding of verhoogd bloedingsrisico kan heparine geneutraliseerd worden door middel van een IV injectie van protamine, 1mg neutraliseert 100 IE heparine. Wegens bijwerkingen wordt protamine niet systematisch toegepast.

LMWH

Het anticoagulerend effect kan geïnhibeerd worden door protamine. De geïnduceerde verlenging van de stollingstijd wordt volledig geneutraliseerd, maar de anti-Xa activiteit wordt slechts deels geneutraliseerd. 1mg protamine inhibeert het effect van 100 anti-Xa IE dalteparine, van 100 anti-Xa IE enoxaparine, van 160 anti-Xa nadroparine, en van 100 anti-Xa IE tinzaparine. Aangezien de totale anti-Xa activiteit niet is geneutraliseerd, zal er altijd een zekere antitrombotische werking blijven bestaan.

2) Orale anticoagulantia

Neveneffecten

- Bloedingsrisico
- Huidnecrose
- Interacties

Patiëntengroepen die een risico vormen bij behandeling met orale anticoagulantia

Zwangerschap

Daar coumarinederivaten congenitale misvormingen van het embryo kunnen veroorzaken, mogen deze geneesmiddelen niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Tijdens hun vruchtbare jaren dienen vrouwen gedurende een behandeling met coumarines contraceptieve maatregelen te treffen.

De werkzame bestanddelen van de coumarines gaan over in de moedermelk, doch in zo geringe hoeveelheden dat ongewenste effecten op de zuigeling niet te vrezen vallen. Als voorzorgsmaatregel wordt nochtans aangeraden, profylactisch aan de zuigeling 1mg vitamine K per week toe te dienen.

Maatregelen bij overdosering

Bij bloeding zijn, afhankelijk van de ernst, volgende maatregelen vereist:

- dosis verminderen of de toediening onderbreken
- interacties met voeding en/of medicatie nagaan
- vitamine K toedienen (afhankelijk van de ernst van de bloeding: vitamine K per os (2-5mg) of vitamine K intraveneus (1-10 mg; niet meer dan 1 mg per minuut). Een maximale dagdosis van 40 mg mag niet overschreden worden. Vitamine K mag niet intramusculair worden toegediend.
- diepgekoelde plasmaconcentraten of vers totaal bloed kunnen gebruikt worden bij levensbedreigende bloedingen (ter vervanging van de ontbrekende stollingsfactoren II, VII, IX en X).

ALGEMENE CONCLUSIES

Op basis van anamnese en kliniek kan men risicogroepen voor het ontstaan van een trombo-embolische aandoening onderscheiden. Zeker bij patiënten met een matig verhoogd en een hoog risico, is een preventieve strategie aangewezen.

Als preventieve maatregel is een behandeling met heparines superieur. Gelet op hun gebruiksvriendelijkheid worden de heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH) gekozen als beste therapie.

In de behandeling van diepe veneuze trombose en longembolie onderscheiden we een aanvangsbehandeling en een onderhoudsbehandeling.

Als aanvangsbehandeling wordt bij diepe veneuze trombose de voorkeur gegeven aan LMWH gelet op hun gebruiksvriendelijkheid en gelet op de mogelijkheid van thuisbehandeling.

De onderhoudsbehandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen berust op orale anticoagulatie. Het correct behandelen van patiënten met orale antistollingsmiddelen kan moeilijk zijn. Het therapeutisch resultaat wordt door vele variabelen beïnvloed, zodat het bereiken van de optimale verhouding tussen doeltreffendheid en veiligheid niet altijd evident is.

Dat delicate evenwicht tussen enerzijds een minimaal risico op een trombo-embolisch proces en anderzijds een minimaal risico op bloeding kan slechts bekomen worden door een optimale follow-up van de individuele patiënt. Verschillende 'betrokken partijen' spelen hier een cruciale rol: patiënt, verpleegkundige, huisarts, arts-specialist, klinisch laboratorium, apotheker, ziekenhuis,

LMWH hebben geen plaats in de onderhoudsbehandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen, noch in de profylaxe van trombo-embolische processen bij chronische medische aandoeningen (zoals bedlegerigheid,...).