

Consensusvergadering

5 november 2002

Juryrapport Volledige (lange) tekst

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, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, R. REGA, J.-Y. REGINSTER, H. SCHAUTTEET, 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 voor de Farmaceutische Verstrekkingen, dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

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

Consensusvergadering

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

Juryrapport Volledige (lange) tekst

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

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door het Centrum Huisartsgeneeskunde UIA), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be : "Zorgverleners – Geneesheren – Farmanet-gegevens - Consensusvergaderingen").

Samenstelling van de jury

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 Ceyskens
Caroline Defeyter

Vertegenwoordiger publiek

Ruth Beretta

Secretaris tijdens de juryvergaderingen

André De Swaef

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 dan ook 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 coronaire en cerebrovasculaire lijden.

Zij bestaan dus uit twee facetten, met name diepe veneuze trombose en longembolie, die nauw aan mekaar verbonden zijn. Immers, bij ongeveer 50% van de gevallen van diepe veneuze trombose zijn er ook longembolien, 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 (DVT) wordt weerhouden.

Voor het tot stand komen van deze consensustekst heeft de jury zich gebaseerd op een uitgebreid literatuuroverzicht, een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen en een democratisch debat.

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 volgende tekst is een weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury. Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie ¹).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het “Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen”. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep experts, en de jury.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 5 november 2002. Een synthesesetekst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgend rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de experts, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

2. Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies

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

- Niveau I: meerdere RCT's van voldoende kwaliteit of één meta-analyse van voldoende kwaliteit
- Niveau II: 1 RCT van voldoende kwaliteit
- Niveau III: 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. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de experts, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

Vraag 1

Welke zijn de risicofactoren van diepe veneuze trombose en van longembolie?

Vraag 2

Hoe stelt men de diagnose van diepe veneuze trombose?

Vraag 3

Hoe stelt men de diagnose van longembolie?

Vraag 4

Op welke wijze moet men de verschillende geneesmiddelen gebruiken om een maximaal effect met het minste risico te bekomen?

Vraag 5

Waaruit bestaat de behandeling van diepe veneuze trombose?

- Waaruit bestaat de aanvangsbehandeling?
- Wat is de optimale duur van de aanvangsbehandeling?
- Wanneer is ziekenhuisopname noodzakelijk?
- Welk geneesmiddel gebruikt men in het voorkomen van een recidief en hoelang?
- Hoe moet het post-flebitissyndroom worden voorkomen of behandeld?

Vraag 6

Waaruit bestaat de behandeling van longembolie?

- Waaruit bestaat de aanvangsbehandeling?
- Welke zijn de indicaties voor een trombolytische behandeling?
- Welk geneesmiddel gebruikt men in het voorkomen van een recidief en hoelang?

Vraag 7

Hoe moet oppervlakkige veneuze trombose worden behandeld?

Vraag 8

Welke zijn de risicogroepen die voor een preventieve behandeling in aanmerking komen?

Met welke geneesmiddelen of welke andere methoden?

Wanneer starten met de preventieve behandeling en hoelang?

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:

1. Diagnose van diepe veneuze trombose

De anamnese en het klinisch onderzoek hebben een te lage sensibiliteit en specificiteit voor de correcte diagnose van een diepe veneuze trombose. (niveau van bewijskracht III)
Een klinische scorelijst (zoals deze die voorgesteld wordt door Wells) levert een belangrijke bijdrage aan de diagnose.

Klinische Scorelijst van Wells voor diepe veneuze trombose^{1,2,3}

	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, <u>meten</u> 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*

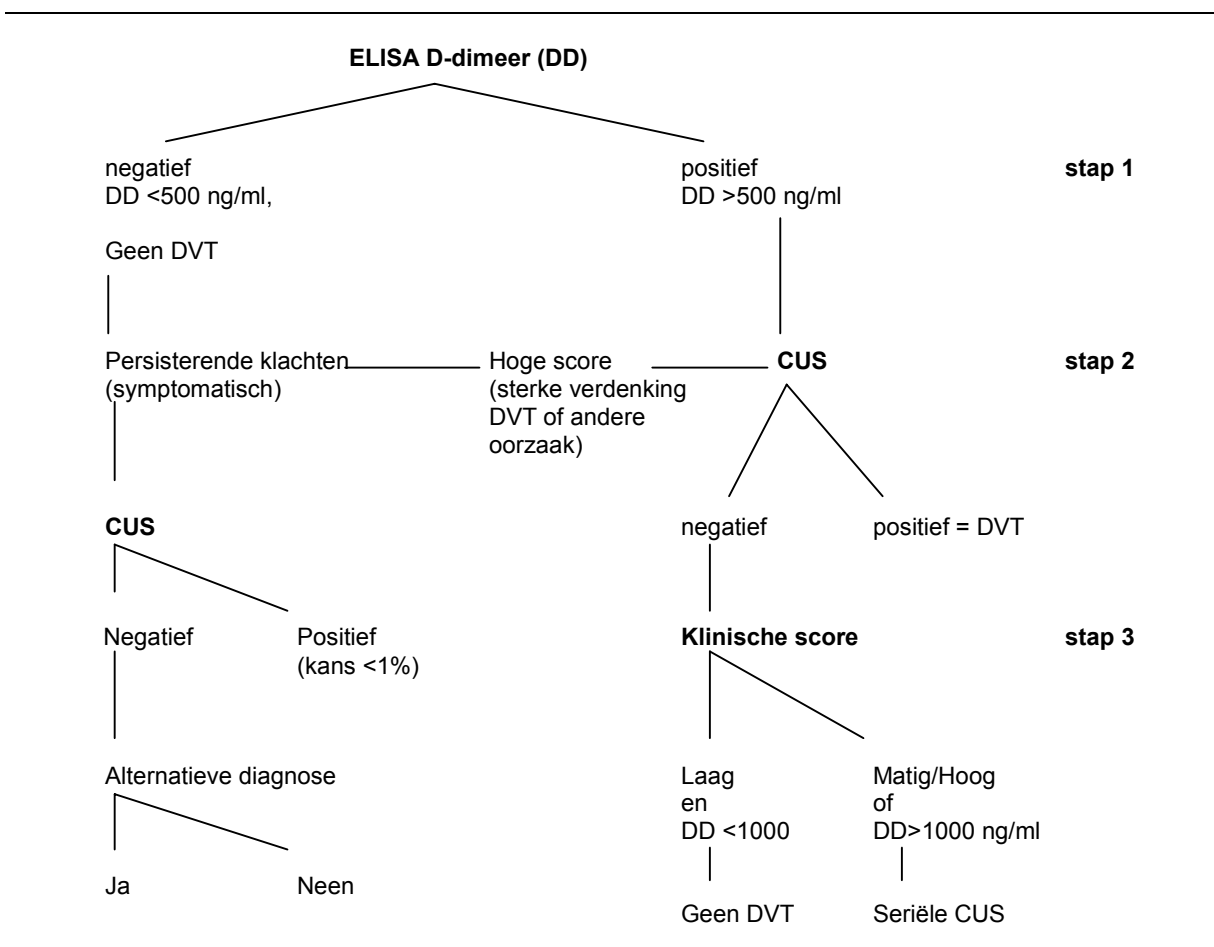
Voorafkans hoog = *klinische score ≥ 3*

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

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

Een kwalitatieve D-dimeer test (SimpliRed) is niet sensitief genoeg voor het uitsluiten van DVT. De snelle kwantitatieve turbidimetrische D-dimeertesten (Tinaquant, e.a.) kunnen alleen maar worden gebruikt in combinatie met een lage klinische score voor DVT. De snelle ELISA VIDAS D-dimeer toont een sensitiviteit van 98,6% tot 100% voor het uitsluiten van DVT, onafhankelijk van de klinische score. De snelle ELISA D-dimeer-test blijkt dan ook het meest kosten-effectief te zijn. (niveau van bewijskracht III)

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



Deze beslissingsboom maakt dus gebruik van de waarde van de D-dimeerwaarde en het resultaat van een CUS (compressie-ultrasonografie).

Een contrastvenografie is alleen aangewezen als de echografie niet conclusief is.

Verder dient opgemerkt te worden dat een diepe veneuze trombose een pathologie is die een urgente aanpak vergt. Bij een bewezen DVT dient de behandeling zonder verwijl opgestart te worden gelet op het gevaar op longembolie. Daarna dienen steeds zo snel mogelijk de nodige onderzoeken uitgevoerd te worden. Een diagnostische beeldvorming binnen 24 u is zeker wenselijk (niveau van bewijskracht III).

Indien de diagnose van diepe veneuze trombose niet weerhouden wordt, dient de behandeling gestopt te worden.

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 dan ook gebaseerd op beeldvorming (echo- of flebografie) (niveau van bewijskracht III).

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 longembolie⁴

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 geobjectiverde 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 ≤ 2

Voorafkans matig = score 2 tot 6

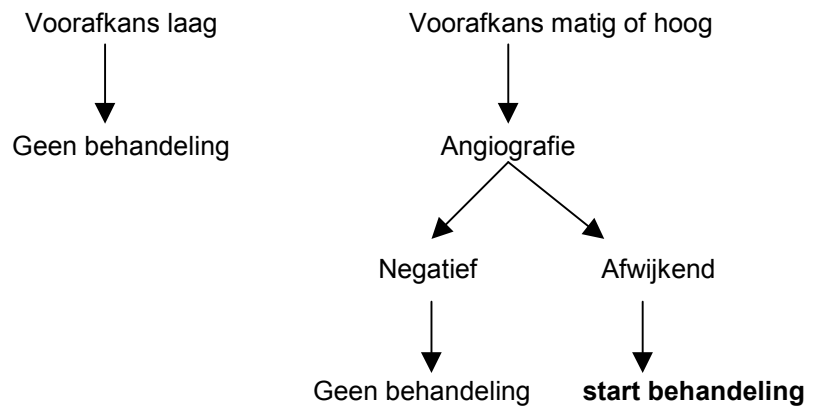
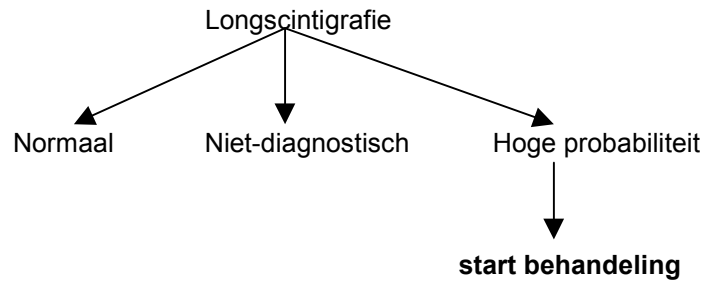
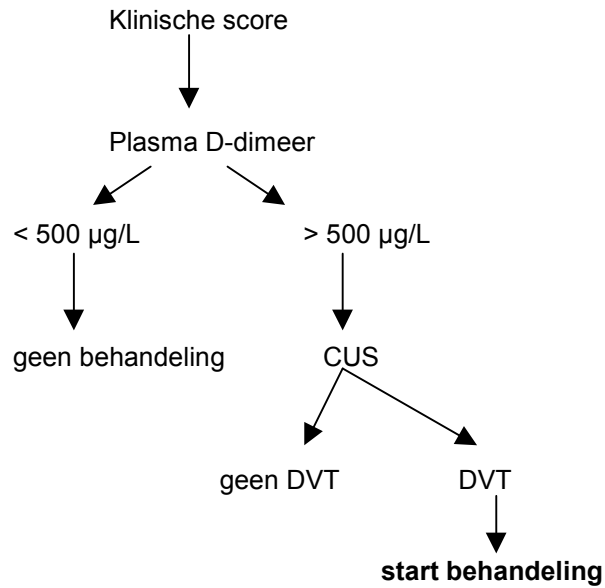
Voorafkans hoog = score > 6

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

Bij veneuze trombo-emboligene aandoeningen onderscheidt men twee vormen, met name een idiopatische 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 ⁵

Onder de patiëntgebonden risicofactoren onderscheidt men aangeboren en verworven risicofactoren. Sommige risicofactoren hebben een gemengde etiologie en van andere is de etiologie niet duidelijk. Al deze risicofactoren worden samengevat in de volgende tabel.

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

2. Het operatieve risico ⁶

Schematisch kunnen we het trombo-emboligene risico bij een heelkundige ingreep onderverdelen in 3 niveau's:

	Distale DVT	proximale DVT	Fatale longembolie
Hoog risico ingreep	40 – 80 %	10 – 30 %	1 – 5 %
Matig risico ingreep	10 – 40 %	2 – 10 %	0,1 – 0,8 %
Laag risico ingreep	< 10 %	< 1 %	< 0,01 %

De onderstaande tabel schets het risico (zonder preventie) naargelang een medische problematiek of enkele types van chirurgie.

Deze in lichtgrijs zijn ingrepen met matig risico, deze in donkergrijs zijn ingrepen met 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 (bijvoorbeeld tot 30 dagen na de ingreep).

3) Globale risico

Bij het bepalen van het globale risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolische aandoening dient dan ook rekening gehouden met zowel het patiëntgebonden risico als het type ingreep. Zo zal een ingreep met een 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	Longembo ol symptomat.	Longemboool lethaal
Laag risico : mineure chirurgie, patiënt < 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. (niveau van bewijskracht III)

4. Preventieve behandeling van diepe veneuze trombose

1) Algemene, orthopedische en traumatologisch heekunde

De meest efficiënte en kosten-effectieve manier om peri-operatieve trombo-embolie te voorkomen, blijkt het toepassen van een veralgemeende profylaxe te zijn vanaf een zeker risico op trombo-embolie.

Voor de bepaling van het risico dient dus rekening gehouden 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 thromboplastinetijd (APTT)), wordt de voorkeur gegeven aan LMWH (niveau van bewijskracht II). De profylactische dosis verschilt wel naargelang de patiënt in een matige of verhoogde risicogroep valt.

Profylactische doseringsschema's van LMWH bij matig verhoogd risico ^{7,8}

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 ^{7,8}

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. Ook de experts kunnen geen duidelijk antwoord geven. De meeste studies gebruikten een preventieduur van 7 tot 10 dagen. In de klinische praktijk komt het er dus op neer dat patiënten de profylaxe krijgen tot aan het ontslag uit het ziekenhuis. Zoals reeds hoger vermeld, komen een aantal veneuze trombo-embolische aandoeningen voor na ontslag uit het ziekenhuis. Sommige suggereren dan ook dat een preventieve behandeling best ook thuis wordt verder gezet tot een totale behandelingsduur van 30 dagen (niveau van bewijskracht III).

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.

Peri-operatief starten van de behandeling (dus minder dan 12 uur voor of na de ingreep) heeft een gelijkaardige efficiëntie maar tegelijk een hoger bloedingsrisico⁹. Zeker bij loco-regionale anesthesie (spinaal, epiduraal) dient er een ruime tussentijd te zijn tussen toedienen van het LMWH en de lumbale punctie of verwijderen van de katheter¹⁰.

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 groter doeltreffendheid van fondaparinux gaat wel gepaard met een verhoogde bloedingsneiging.¹¹

2) Medische aandoeningen

Aangaande de preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met medische aandoeningen zijn er heel wat minder gevalideerde gegevens. De literatuur-gegevens beperken zich tot patiënten opgenomen wegens een verergering van 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^{12,13,14}.

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.

Welke preventieve maatregel de voorkeur geniet bij lange afstandvluchten is absoluut niet duidelijk. Niet-farmacologische maatregelen lijken vooreerst aangewezen (regelmatig rondstappen, elastische steunkousen). Enkel bij hoog risicopatiënten kan een behandeling met een LMWH overwogen worden (niveau van bewijskracht III).

5. Behandeling van een diepe veneuze trombose

De behandeling van een diepe veneuze trombose heeft tot doel:

- voorkomen dat de trombus zich uitbreidt
- vermijden van de morbiditeit verbonden aan het post-flebitissyndroom
- vermijden van de morbiditeit en mortaliteit verbonden aan een mogelijk longembolus
- vermijden van een recidief van een diepe veneuze trombose.

Deze objectieven dienen bereikt met een behandeling die op zich zo weinig mogelijk neveneffecten heeft.

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 laagmoleculaire heparines.^{15,16,17}

1) Aanvangsbehandeling¹⁸

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 dus 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).

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

Er zijn geen gegevens die aantonen dat er op klinisch vlak verschillen zijn tussen de LMWH's onderling. Er is ook geen verschil in werkzaamheid tussen een één of twee maal daagse toediening.

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®).

Warfarine (halfleven van 40 uur) is het meest gebruikte in de literatuur (vnl studies uit de VS). Anderzijds heeft het een halfleven dat intermediair is tussen dat van fenprocoumon (140 uur) en dat van acenocoumarol (11 uur). Het toedienen van dit laatste molecuule vereist dus een meer nauwkeurige follow-up (ie. APTT controle), maar maakt wel dat neveneffecten (in casu bloedingen) gemakkelijker te controleren zijn.

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

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 normalised 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 (2 en 3) ligt.

Hoelang dient de onderhoudsbehandeling met orale anticoagulantia verder gezet te worden? Hierover bestaat er in de literatuur geen consensus.¹⁹

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

Evenwel, in sommige gevallen is een kortere behandelingsduur mogelijk (van 6 tot 12 weken), bijvoorbeeld bij een geïsoleerde distale DVT na chirurgie.

Na de voorziene behandelingsduur (3 maanden, 6 maanden, 1 jaar) kan de behandeling met orale anticoagulantia gestopt worden, zonder voorafgaande afbouwperiode. Er zijn inderdaad onvoldoende argumenten om een geleidelijk afbouwen van de behandeling met orale anticoagulantia aan te bevelen.

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

De nadelen van het langdurig gebruik van LMWH in de onderhoudsfase van de behandeling van DVT zijn:

- accumulatie-risico met groter risico op bloedingen
- minder patiëntcomfort (dagelijkse injectie)
- hogere kost
- noodzaak controle trombocytenaantal (in de eerste vier weken).

3) Post-Flebitis syndroom

Er is alleen voldoende evidentie dat het dragen van elastische steunkousen van bij het begin van de diepe veneuze trombose en dit gedurende een periode van 2 jaar het post-flebitis syndroom kan voorkomen.

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 ²⁰:

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

Er bestaat een karikuraal geval waarbij chirurgie de voorkeur geniet: in geval van een uitgebreide oppervlakkige veneuze trombose van de vena saphena die reikt tot aan de crossa. In dit geval is een uitbreiding van de trombose mogelijk naar het dieper gelegen veneuze vaatbed, met dientengevolge risico op longembolie. In dit specifieke geval is een ligatuur van de crossa van de vena saphena aangewezen.

7. Behandeling van een longembolie

1) Aanvangsbehandeling

Ingeval van diagnose van longembolie wordt de patiënt altijd in het ziekenhuis opgenomen. 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 voorkeur¹⁸.

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^{21,22}. Echter alleen de wetenschappelijke besluter van Innohep® vermeldt op dit moment de indicatie longembolie.

Massale longembolie²³

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)¹⁸

In deze groep kan een behandeling met trombolytica 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 trombolysen 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

De onderhoudsbehandeling is aangewezen ter preventie van nieuwe veneuze trombo-emboliën. De onderhoudsbehandeling heeft geen effect op de mortaliteit.

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 verschillen tussen de 3 moleculen werden reeds aangehaald in de behandeling van diepe veneuze trombose.

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 (2 en 3) ligt.

Hoelang dient de behandeling met chronische anticoagulantia verder gezet te worden? Hierover bestaat er in de literatuur zeker 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 longembolen 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).^{24,25,26}

8. Maximaal effect/minimaal risico van niet-gefractioneerde heparine, LMWH en orale anticoagulantia²⁷

1) Niet-gefractioneerde heparine en LMWH

Neveneffecten

Bloedingsrisico

De meest voorkomende factoren die het bloedingsrisico verhogen zijn co-morbiditeit (bijvoorbeeld maagulcus, nierinsufficiëntie), chirurgische interventie, recent trauma, combinatietherapie met acetylsalicylzuur en NSAID, leeftijd,...

Thrombocytopenie

Thrombocytopenie komt voor in ongeveer 5% van de gevallen

Metabole effecten

Hyperkaliëmie is meestal van tijdelijke aard en reversibel bij het stopzetten van de therapie.

Huidnecrose

Deze treedt meestal op ter hoogte van de subcutane injectieplaats van heparine of LMWH, maar kan ook op een andere plaats optreden of na intraveneuze toediening. Andere cutane reacties ter hoogte van de injectieplaats (erythemateuze nodulen, eczematiforme plaques), alsook urticaria werden gerapporteerd.

Osteoporose

De exacte incidentie van osteoporose, geïnduceerd door heparine en LMWH, is niet goed gekend, maar is ongetwijfeld minder dan 5% en treedt in principe slechts op na gebruik gedurende meerdere maanden.

Hypersensibiliteit

Overgevoeligheidsreacties kunnen zich op verschillende manieren manifesteren: conjunctivitis, rhinitis, asthma, cyanose, dyspnoe, koorts, rillingen, Quincke-oedeem en anafylactische shock.

Therapieresistentie

Een resistentie aan heparine komt vaak voor in het begin van de behandeling.

Deze resistentie verdwijnt echter zodra de bindingsplaatsen en de heparine-neutralisatie verzadigd zijn. Opvolging van bij de start is een noodzaak.

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

Het bloedingsrisico is hoger bij volgende types patiënten

- vrouwelijk geslacht
- zwangerschap en postpartum 6 weken
- cachectische patiënten
- morbide 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, NSAID, dextraan).

Obesitas/Cachexie

De anti-Xa activiteit en het daaraan verbonden bleedingsrisico 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 morbide obesitas wordt een dosis van 12 500 U anti-Xa/12 uur niet overschreden.

Zwangerschap

Ondanks het feit dat de bleedingsneiging groter is bij zwangere patiënten, is een behandeling met UFH toch de referentiebehandeling, zowel in acute als chronische fase. UFH gaat niet transplacentair en zou geen teratogeen of hemorragisch risico voor de neonaat betekenen. Een hemorragisch risico op niveau van de interface utero-placentair werd wel gerapporteerd.

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 een matig nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60ml/min, volgens de formule Cockcroft) dient de dosis aangepast, naargelang de controles van de anti-Xa activiteit.

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) wordt het gebruik van LMWH afgeraden. UFH geniet hier de voorkeur.

Bij patiënten in hemodialyse kunnen LMWH wel gebruikt worden. Immers het halfleven van LMWH is bij hemodialysepatiënten 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 dus een dosisaanpassing 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 het 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 bleedingsrisico, kan de heparine geneutraliseerd worden door middel van een IV-injectie met 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

Er is een duidelijke correlatie tussen de intensiteit van de behandeling en het risico op bloedingen.

Huidnecrose

Huidnecrose is een zeldzame maar ernstige nevenwerking en treedt meestal op na 3 à 5 dagen behandeling.

Interacties

Gelet op de belangrijke eiwitbinding zijn interacties met andere farmaca zeer frequent. Ook thyrotoxicose, nieraandoeningen en infecties kunnen de eiwitbinding beïnvloeden en ook de werkzaamheid van orale anticoagulantia.

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 (2-5 mg) 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 laagmoleculaire heparines (LMWH) gekozen als de 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 de mogelijkheid van thuisbehandeling.

De onderhoudsbehandeling van veneuze trombo-embolische aandoening berust op orale anticoagulantie. 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 wel geen plaats in de onderhoudsbehandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen, noch in de profylaxe van trombo-embolische processen bij chronische medische aandoeningen (zoals bedlegerigheid,...).

AANBEVELINGEN VOOR DE FARMACEUTISCHE BEDRIJVEN

Eenvormigheid van de wetenschappelijke bijsluiter.

Eenvormigheid in de doseringsschema's (mg/kg, I.U./kg, I.E./kg, I.E. anti-Xa Ph.Eur, I.E. anti-Xa IC,...)

TEKORTKOMINGEN

Diepe veneuze trombose bij kinderen.
Aangepaste dosissen?

Diepe veneuze trombose van de bovenste ledematen.

Heelkundige behandeling van DVT / acute longembolie.

Plaats van een vena cava-filter.

Post-flebitissyndroom.

Niet-farmacologische preventie van trombo-embolische aandoeningen.

Referenties

1. Michiels JJ, Freyburger G., van der Graaf F., Janssen MCH, Oortwijn W., van BeekEJR
Strategies for the safe and effective exclusion and diagnosis of deep vein thrombosis by the sequential use of clinical score, D-dimer testing and compression ultrasonography.
Sem Thromb Hemostas 2000;26:657-667
2. Wells P. , Hirsh J., Anderson DR., et al. Accuracy of clinical assessment of diep vein thrombosis.
Lancet 1995;345: 1326-1330
3. Wells P. , Anderson DR., Bormanis J. et al. Value of assessment of pre-test probability of deep vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997; 350: 1795-1798
4. Wells P. , Anderson DR., Rodger M., Stiell I., Dreyer JF., Barnes D., Forgie M., Kovacs G., Ward J., Kovacs M. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: managemant of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency deparment by using a simple clinical model and a D-Dimer. Ann Intern Med 2001; 135:98-107
5. "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" consensusconferentie
Verhaeghe R." Preventiestudies, beoordelingscriteria en resultatenalgemene, orthopedische en traumatologische heekunde, 5 november 2001 , RIZIV
6. 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" consensusconferentie
Ph. Hainaut, " Epidemiologie et pathogenie de la maladie thromboembolique veineuse, 5 november 2001 , RIZIV
7. Nicolaïdes AN, Breddin HK, Fareed J et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement: guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. Int Angiol 2001; 20: 1-37
8. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001; 199:132S-175S
9. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Buller HR. Preoperative of postoperative start of phrophylaxis with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? Arch Intern Med 2002; 162:1451-1456
10. Anonymous. Belgian guidelines concerning drug induced alterations of coagulation and central neuraxial anaesthesia. Acta Anaest Belg 2000; 51:101-10
11. Bounameaux H, Perneger T. Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention. Lancet 2002;359: 1710-1711.
12. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxiparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Eng J Med 1999;341:793-800
13. Bergmann JF, Caulin C. Heparin prophylaxis in bedridden patients. Lancet 1996; 348: 205-206
14. Gardlund B. Randomised controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. Lancet 1996;347:1357-1361
15. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism, a controlled trial. Lancet 1960;i:1309-1312

16. Levine M, Gent M, Hirsh J; et al. A comparison of low-molecular-weight heparine administered primery at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-681
17. Koopman MMW, Pradoni P, Piovella F et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin adminstered in the hospital as compared with subcutaneous low-moleculair-weight heparin adminstered at home. *N Engl J Med* 1996; 334: 682-687
18. 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” consensusconferentie
Wautrecht JC “ Comment traite-t-on la thrombose veineuse profonde des memebres inférieurs et l’embolie pulmonaire”, consensusconferentie, 5 november 2001 , RIZIV
19. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-907
20. Stenox group. *Thromb Haemost*2001; (suppl) abstract OC 972
21. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism
22. Hull Rd, Raskob GE, Brant RF et al. American Canadian thrombosis study group. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:229-236
23. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Arriaga-Nava R et al. High dose and short-term streptokinase infusion in patients with pulmonary embolism: prospective with seven-year follow-up trial. *J Thromb Thrombolysis* 2001:237-247
24. Crowther M, Ginsberg J, Hirsh J. Practical aspects of anticoagulant therapy .
In: *Hemostasis and Thrombosis-Basic principles and Clinical practice*, 2001: 1497-1516
25. Ansell J, Hirsch J, Dalen J et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119: 22S-38S
26. Haemostasis and thrombosis risk, task force of the British society of haematology-Guidelines on oral anticoagulation; third edition; *Br J Haemotol* 1998;101:374-387
27. 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” consensusconferentie
JL David, “ Pharmacologie des produits: comment obtenir un rapport optimal entre l’efficacité et la sécurité”, 5 november 2001 , RIZIV