

Richtlijn Antitrombotisch beleid

INITIATIEF

Nederlandse Internisten Vereniging

IN SAMENWERKING MET

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandse Orthopaedische Vereniging

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

Nederlandse Vereniging van Klinisch Chemici

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Nederlandse Vereniging voor Cardiologie

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Vereniging Artsen Laboratoriumdiagnostiek

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

RICHTLIJN ANTITROMBOTISCH BELEID

©2015

Nederlandse Internisten Vereniging

Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT

030 28 23 229

secr@niv.knmg.nl

www.internisten.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep.....	6
Hoofdstuk 1 Inleiding.....	7
Hoofdstuk 2 Verantwoording	10
Hoofdstuk 3 Preventie VTE	17
3.3.1 Tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen	17
3.1.1 Start tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen	18
3.1.2 Keuze en duur van tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen.....	21
3.2 Preventie bij trauma.....	59
3.3 Preventie bij electieve rugchirurgie	63
3.4 Tromboseprofylaxe bij arthroskopische ingrepen rondom het kniegewricht ...	67
3.5 Preventie bij gipsen en onderste extremiteit letsel	71
3.6 Hormonale anticonceptie en veneuze trombo-embolie.....	74
3.6.1 Risico op veneuze trombo-embolie bij pilgebruik in de algemene bevolking	74
3.6.2 Risico op veneuze tromboembolie bij pilgebruik door vrouwen met een verhoogd risico op VTE (trombofilie en/of positieve familieanamnese).....	78
3.6.3 Vrouwen met voorgeschiedenis met VTE.....	83
3.7 Hormonale suppletie therapie en veneuze tromboembolie.....	84
3.8 Veneuze tromboseprofylaxe bij niet-chirurgische patiënten	88
3.9 Preventie VTE bij chirurgische patiënten (inclusief gynaecologische chirurgie, exclusief orthopaedische chirurgie en neurochirurgie)	106
3.10 Tromboseprofylaxe bij patiënten met een acute beroerte (herseninfectie/hersenenbloeding).....	115
Hoofdstuk 4 Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) in de verloskunde	118
4.1 Veneuze trombo-embolie in de zwangerschap en postpartum periode	118
4.2 Vrouwen na een sectio caesarea.....	127
4.3 Keuze anticoagulantia tijdens zwangerschap.....	130
4.4 Wat is het beste beleid bij zwangere vrouwen die buiten de zwangerschap antistolling gebruiken?	133
4.5 Welke specifieke maatregelen zijn nodig bij de bevalling bij gebruik van anticoagulantia?	135
4.6 Welke anticoagulantia zijn geschikt voor vrouwen die borstvoeding geven?	137
4.7 Trombofilie en zwangerschapscomplicaties	139
4.8 Preventie veneuze trombo-embolie bij fertiliteitsbevorderende behandelingen (IVF)	142
Hoofdstuk 5 Preventie van trombose bij neonaten en kinderen tot 18 jaar	143
5.1 Neonaten met een centraal veneuze catheter	145
5.2 Kinderen > 1 maand met een centraal veneuze katheter.....	147
5.3 Specifieke risicogroepen.....	148
5.3.1 Kinderen met een centraal veneuze katheter en langdurige parenterale voeding (TPV).....	148
5.3.2 Kinderen met een maligniteit	150
5.3.3 Kinderen op de PICU	153
5.3.4 Kinderen na trauma	154

5.3.5	Kinderen met een nefrologische aandoening.....	155
5.3.6	Overige kinderen met een verhoogd risico op trombose	156
Bijlage 5.1	Stroomdiagram	159
Hoofdstuk 6	Therapie VTE	171
6.1	Initiële behandeling Venueze Trombo-Embolie (VTE)	171
Aanbevelingen	182
6.2	Trombolysen bij behandeling DVT been en arm	189
6.2.1	Katheter geleide trombolysen bij de behandeling DVT van het been.....	189
6.2.2	Trombolysen bij de behandeling DVT van de arm.....	195
6.3	Thuisbehandeling longembolie	208
6.4	Thuisbehandeling bij DVT	214
6.5	Continuëren antistolling.....	217
6.6	Behandeling oppervlakkige tromboflebitis (SVT).....	232
6.7	Behandeling diepe kuit(spier)venetrombose.....	244
6.8	Behandeling katheter gerelateerde trombose.....	247
6.9	Behandeling van bij toeval gevonden diepe venueze trombose of longembolie	249
Hoofdstuk 7	Kleppen en antistolling.....	254
7.1	Mechanische hartklepprothesen	254
7.2	Nieuwe orale antistollingsmiddelen en kunstkleppen	257
7.3	Biologische hartklepprothesen.....	258
7.3.1	Antistolling tijdens de eerste drie maanden na biologische mitralisklepimplantatie en mitralisklepconstructie	258
7.3.2	Antistolling de eerste drie maanden na biologische aortaklep implantatie	259
7.3.3	Lange termijn (vanaf drie maanden na implantatie bioprothese) antitrombotische behandeling bij biologische hartklepprothese	259
7.4	Antitrombotische therapie bij overige hartklepafwijkingen	260
7.4.1	Reumatisch mitraalklepstenose	260
7.4.2	Antitrombotisch beleid bij mitraalklep prolaps.....	261
7.4.3	Antitrombotisch beleid bij aortaklep- en boogafwijkingen.....	262
7.4.4	Antitrombotisch beleid bij endocarditis	263
7.4.5	Antitrombotisch beleid bij percutane aortaklepvervanging of percutane sluiting mitraalklep (mitraclip).....	264
7.4.6	Antistolling bij kunstkleppen tijdens de zwangerschap.....	265
Hoofdstuk 8	Perioperatief beleid	272
8.1	Perioperatief beleid bij patiënten die worden behandeld met vitamine K antagonisten	276
8.2	Perioperatief beleid bij patiënten die worden behandeld met DOACs	285
8.3	Perioperatief beleid bij patiënten die trombocytenaggregatieremmers gebruiken	292
8.3.1	Wel of niet stoppen?	293
8.3.2	Wanneer staken “dual antiplatelet therapy” (DAPT)?	294
8.3.3	Wanneer herstarten van trombocytenaggregatieremmers?	296
Hoofdstuk 9	Strategie in geval van bloeding of ingrepen	299
9.1	Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding/ingreep bij VKA	299
9.2	Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding/ingreep bij LMWH/ongefractioneerde heparine	309

9.3	Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding/ingreep bij DOACs	311
9.4	Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding bij trombocytenuitstroomremmers	314
9.5	Herstarten antistollingstherapie	318
	Hoofdstuk 10 Laboratoriumtesten bij antistollingsmiddelen	347
10.1	Metten effecten acenocoumarol en fenprocoumon	349
10.2	Metten effect van LMWH , pentasaccharide of heparinoïde	350
10.3	Metten van het effect van ongefractioneerde heparine	352
10.4	Metten fondaparinux	353
10.5	Metten effect bivalirudine	354
10.8	Metten effect rivaroxaban	360
10.9	Metten effect apixaban	363
10.10	Metten effect edoxaban	365
10.11	Metten effect COX-1-remmers (COX-1)	367
	Aanbeveling	368
10.12	Metten effect P2Y12-remmers (clopidogrel, prasugrel en ticagrelor)	369
	Bijlage 1 Tabel profylactische en therapeutische doseringen anticoagulantia	347
	Bijlage 2 Verslag invitational conference	372
	Bijlage 3 Afkortingen en begrippenlijst	376
	Bijlage 4 Belangenverklaringen	378
	Bijlage 5 Overzicht hoofdstukken CBO richtlijn	393

Samenstelling van de werkgroep

- prof. dr. M.V. Huisman, internist-vasculaire geneeskunde, LUMC (voorzitter), NIV
- dr. R. Bakx, kinderchirurg, Emma Kinderziekenhuis AMC & VU, NVK
- dr. M. Coppens, internist-vasculaire geneeskunde, AMC, NIV
- dr. E.J. van Dijk, neuroloog, Radboudumc, NVN
- dr. E.A. Dubois, cardioloog, Erasmus MC, NVVC
- dr. L. van Erven, cardioloog, LUMC, NVVC
- dr. H. Ettema, orthopedisch chirurg, Isala, NOV
- dr. R. A. Faaij, klinisch geriater, Diaconessenhuis, NVKG
- dr. J.P. Frölke, traumachirurg, Radboudumc, NVVH
- dr. ir. Y.M.C. Henskens, klinisch chemicus, MUMC, NVKC
- prof. dr. P.W. Kamphuisen, internist-vasculaire geneeskunde, UMCG, NIV
- prof. dr. F.W.G. Leebeek, internist-hematoloog, Erasmus MC, NIV
- dr. J.J.C.M. van de Leur, arts klinische chemie, Isala Klinieken, VAL
- dr. W. A. M. Lucassen, huisarts, NHG
- dr. M. Kruij, internist-hematoloog, Erasmus MC, NIV
- dr. K. Meijer, internist-hematoloog, UMCG, NIV
- prof. dr. S. Middeldorp, internist-vasculaire geneeskunde, AMC, NIV
- dr. C.H. van Ommen, kinderarts, Erasmus MC, NVK
- dr. M. van Pampus, gynaecoloog, OLVG, NVOG
- prof. dr. J.A. Reekers, interventie radioloog, AMC/UVA, NVvR
- dr. S. Renes, anesthesioloog, Radboudumc, NVA
- drs. R.J. Snijder, longarts, St. Antoniusziekenhuis, NVALT
- dr. A.K. Stroobants, klinisch chemicus, AMC/UVA, NVKC
- drs. M.C. Struijk-Mulder, orthopeed, tot 1 februari 2014, NOV
- dr. R. Vink, internist-intensivist, Tergooizekenhuis, NIV
- dr. A. Wiersema, vaatchirurg, Westfriesgasthuis, NVVH
- dr. E. Wildschut, kinderintensivist, Erasmus MC, NVK

Met ondersteuning van:

- Drs. E. E. Volmeijer, junior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Ir. T. A. van Barneveld, directeur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- dr. B.H. Stegeman, adviseur, Kennisinstituut van Medische Specialisten

Hoofdstuk 1 Inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Meer dan 1 miljoen mensen in Nederland gebruiken enige vorm van antistolling ter preventie en/of behandeling van een trombotische aandoening. Operaties en andere ingrepen bij deze patiënten komen veel voor. Vele specialismen zijn hierbij betrokken. Momenteel is er geen uniformiteit in het gevoerde beleid en daarmee sprake van aanzienlijke praktijkvariatie.

Omdat vrijwel elke klinische werkende arts te maken krijgt met antitrombotische therapie is het van verstrekkend belang dat er een richtlijn Antitrombotische beleid is. Een multidisciplinaire richtlijn is onontbeerlijk voor de patiënt die met deze therapie soms meer specialismen bezoekt. De laatste herziening van de richtlijn heeft in 2008 plaatsgevonden, deze was gebaseerd op de 7e editie van de Noord-Amerikaanse richtlijn 'Antithrombotic Therapy' van de American College of Chest Physicians (ACCP). Intussen zijn van deze ACCP richtlijn twee herzieningen (juni 2008 en februari 2012) verschenen.

Naast het herzien van de huidige richtlijn is gebleken dat bij interventieartsen (cardiologen, interventieradiologen, etc.) en snijdende specialisten behoefte is aan een duidelijke richtlijn 'perioperatief gebruik van antistollingsmedicatie'. Dit ontbreekt ten dele in de richtlijn uit 2008. Bij herziening van de richtlijn wordt daarom aandacht besteed aan het antistollingsbeleid rondom operaties en ingrepen. Dit sluit goed aan bij de landelijke standaard ketenzorg antistolling (LSKA) die op gezag van het Ministerie van VWS is gemaakt.

Een tweede aandachtspunt heeft betrekking op de belangrijke ontwikkeling betreffende de introductie van de directe orale antistollingsmiddelen (DOACs) in Nederland. Deze introductie heeft impact op de antistollingsbehandeling van grote groepen patiënten (onder andere patiënten met atriumfibrilleren, patiënten met acute veneuze tromboembolie en patiënten die grote orthopedische ingrepen ondergaan). Het is essentieel dat de praktische implicaties (onder andere veiligheidsaspecten); van de invoering van deze nieuwe middelen opgenomen zijn in de herziene richtlijn. Er wordt ook verwezen naar de richtlijn neuraxisblokkade en antistolling (NVA, 2014)

Aanvullend zijn een viertal knelpunten ter hand genomen: kindertrombose, preventie van veneuze tromboembolie, antistollingsbeleid rond hartkunstkleppen en laboratoriumtesten rond antistollingsbehandeling.

In deze richtlijn zijn de therapeutische ranges van de INR gelijkgesteld aan de ranges die in internationale richtlijnen (ACCP 2012, ACC 2014 en ESC 2014) worden gehanteerd. Voor de routine patiëntenzorg maar ook voor wetenschappelijk onderzoek is het van groot belang dat in Nederland hetzelfde beleid wordt gevoerd als in het buitenland. De therapeutische ranges van de INR zijn nu conform internationale richtlijnen voor de lage intensiteit 2,0 tot 3,0 en voor de hoge intensiteit 2,5 tot 3,5.

In de vorige CBO richtlijn 2008 werd naast de therapeutische ranges van de INR (2,5 tot 3,5 en 3,0 tot 4,0) ook een streefgebied aangegeven (2,0 tot 3,5 en 2,5 tot 4,0). Deze streefgebieden werden door de Federatie Nederlandse Trombosediensten (FNT)

ingevoerd om te vermijden dat de INR-waarde onder de therapeutische range zou komen te liggen. Zowel de therapeutische range als ook het gebruik van een streefgebied week daarmee af van internationale richtlijnen. Deze incongruentie is met de huidige richtlijn komen te vervallen.

Doel van de richtlijn

Het doel is de multidisciplinaire nationale richtlijn Antitrombotisch beleid te herzien, waarbij er een duidelijke invulling komt van de gesignaleerde klinische knelpunten. Als voorbeeld wordt de hiaat met betrekking tot het beleid van perioperatief gebruik van antistolling herzien en wordt aandacht gegeven aan de introductie van DOACs.

Afbakening van de richtlijn

Meer dan 1 miljoen mensen in Nederland gebruiken enige vorm van antistolling ter preventie en/of behandeling van een trombotische aandoening. Operatieve ingrepen komen bij deze patiëntengroep frequent voor. Daarnaast is er een grote groep patiënten die vanwege de aard van de ingreep, bijvoorbeeld grote orthopedische ingrepen, (enige tijd) antistolling moet gebruiken.

Met de huidige opzet is gekozen voor grondige revisie van de meest prangende klinische knelpunten. Deze punten zijn na discussie binnen de multidisciplinaire herzieningscommissie vastgesteld.

Andere onderdelen van de richtlijn uit 2008 worden wel in de nieuwe richtlijn benoemd maar zijn niet onderworpen aan revisie. Bij deze onderdelen wordt verwezen naar de meest recente – buitenlandse – richtlijnen zodat de Nederlandse arts de laatste informatie ter beschikking heeft.

De grootste groep patiënten gebruikt de bloedplaatjesremmer acetylsalicylzuur, soms in combinatie met andere bloedplaatjesremmers of antistolling. Naar schatting 400.000 patiënten gebruiken orale anticoagulantia die ingrijpen op de aanmaak van vitamine K afhankelijke stollingsfactoren, veelal acenocoumarol of fenprocoumon. De dosering van deze medicatie wordt door de Trombosediensten in Nederland gereguleerd aan de hand van de INR (International Normalized Ratio). Daarnaast zijn er de DOACs, waarvan een vaste dosering wordt genomen en waarvan het effect niet hoeft te worden gecontroleerd. Deze middelen worden voor de indicatie preventie trombose bij heup- en knie vervanging, preventie herseninfarct bij niet valvulair atriumfibrilleren en behandeling van diepe veneuze trombose en longembolie gezien als goede vervangers van de nu gangbare orale anticoagulantia die ingrijpen op de aanmaak van vitamine K afhankelijke stollingsfactoren.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor patiënten, trombosediensten, en alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met antitrombotische therapie.

Literatuur

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.

Werkgroep LSKA. Landelijke Standaard Keten zorg Antistolling voor de eerste- en tweedelijnszorg. 2014.

Werkgroep NOACs van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. 2012.

ESC Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), Konstantinides SV, Torbicki A, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J, 2014.

NVA. Richtlijn neuraxisblokkade en antistolling. 2014.

Hoofdstuk 2 Verantwoording

Geldigheid

Deze richtlijn is modulair herzien. Een aantal modules dienen binnen de tijdstermijn van 5 jaar herzien te worden. De NIV is daarom voornemens een deel van de werkgroep in stand te houden. Een nader uitgewerkt onderhoudsplan wordt tijdens de commentaarronde ter consultatie voorgelegd aan de NIV commissie richtlijnen en kwaliteitsmeting.

De NIV is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (www.kims.orde.nl) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2013 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met antitrombotisch beleid te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte van september 2013 tot december 2015 aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn aan het begin van het traject ingevuld en getekend, en besproken in de werkgroep en met de Nederlandse Internisten Vereniging.

Aan het einde van de ontwikkelfase zijn de belangenverklaringen herbevestigd of aangevuld en opnieuw besproken binnen de werkgroep. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (Kennisinstituut), een overzicht vindt u in de bijlage.

Er is besloten werkgroepleden met mogelijke belangenverstremgeling omtrent het onderwerp DOACs uit te sluiten voor besluitvorming aangaande de aanbevelingen in de richtlijn (modules 3.1 en 6.1). Hierbij werd mogelijke belangenverstremgeling conform de NIV leidraad interpretatie van de 'Code ter voorkoming van onwenselijke beïnvloeding door belangenverstremgeling' gedefinieerd als:

- adviseur/advisory board bij instantie/bedrijf in de afgelopen twee jaar;
- betrokkenheid bij onderzoek naar DOACs/fondaparinux de afgelopen twee jaar;
- persoonlijke financiering door instantie/bedrijf met belangen bij DOACs;
- financiering door een instantie/bedrijf met belangen bij DOACs via een stichting/ziekenhuis/universiteit waarbij het werkgroeplid deel is van de stuurgroep of invloed heeft (gehad) op het studie design.

In het geval van financiering door een instantie/bedrijf met belangen bij DOACs via een stichting van het ziekenhuis/universiteit waarbij het werkgroeplid geen deel uitmaakte van de stuurgroep of invloed had op het studie design (maar bijvoorbeeld wel patiënten voor dit onderzoek heeft geïnccludeerd) is beoordeeld dat de kans op oneigenlijke belangenverstremgeling dermate klein is dat uitsluiting van besluitvorming over DOACs niet gerechtvaardigd is. In de overzichtstabel is te zien welke werkgroepleden werden uitgesloten voor de besluitvorming.

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een search naar het patiëntenperspectief. Daarnaast zal bij de richtlijn een zogenaamde 'option grid' worden ontwikkeld (keuzehulp voor patiënten en zorgverleners samen) voor het onderwerp continueren antistolling.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten. De werkgroep heeft tevens interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken (zie indicatorenontwikkeling).

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'richtlijnen voor richtlijn' voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen (www.zorginstituutnederland.nl).

Doordat delen van de richtlijn niet herzien zijn, zijn door de evolutie van richtlijn ontwikkelmethodologie de gebruikte methodes verschillend voor verschillende delen.

De delen over diagnostiek bij diepe veneuze trombose, diagnostiek longembolie, aparte categorieën in kader van diagnostiek, arteriële preventie en bijzondere situaties veneuze preventie veneuze trombo-embolie uit de CBO richtlijn van 2008 zijn zo veel mogelijk in originele structuur en stijl behouden (hoewel er aan de structuur wijzigingen zijn gemaakt zodat deze teksten conform het richtlijndatabase format zijn). De additionele secties over medicamenteuze behandeling van veneuze trombo-embolie, niet-medicamenteuze behandeling van veneuze trombo-embolie, bijzondere situaties veneuze trombo-embolie en preventie veneuze trombo-embolie bevatten nieuwe literatuur en aanbevelingen die werden ontwikkeld volgens nieuwe methodologie. Dit heeft onvermijdelijk geleid tot inconsistenties in de stijl. Bijvoorbeeld is de GRADE methodologie gebruikt in de nieuwe teksten om de kwaliteit en sterkte van de bewijskracht en aanbevelingen te graderen in de nieuwe stukken, waar in de oude stukken gebruik is gemaakt van de oudere EBRO methodologie, of gradering van de oude ACCP richtlijn (2004) is overgenomen. Daarnaast wordt in de oude delen van de richtlijn asymptomatische DVT als uitkomstmaat gehanteerd, maar meer recentelijk wordt zowel nationaal als internationaal deze uitkomstmaat niet meer gebruikt. In de nieuwe delen worden daarom alleen de resultaten met betrekking tot symptomatische DVT gerapporteerd.

De beschrijving van de methodologie bij de verschillende teksten (tabblad achtergrond) bevatten een beschrijving van de details met betrekking tot de methodologie voor de betreffende module.

Het is van belang om te benadrukken dat hoewel de richtlijn methodologie is veranderd, ook de oudere aanbevelingen uit de CBO richtlijn 2008 onverminderd van kracht zijn.

Knelpuntenanalyse

De werkgroep beoordeelde de aanbevelingen uit de eerdere richtlijn (CBO, 2008) op noodzaak tot revisie. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door NIV, NVvH, NVN, NVvC, Nefarma, Achmea, KNMP, NHG, De Hart&Vaatgroep, VAL, FNT, NVKC tijdens de invitational conference. Een verslag hiervan kunt u vinden in de bijlagen bij deze richtlijn. Genodigde partijen op de invitational conference waren: ZN, NPCD, De Hart&Vaatgroep, CVZ, IGZ, VWS, Trombosedienst, Nefarma, NFU, STZ, NVZ, NHG, NGIR, NIV, NVVC, NVN, NVvH, NVA, NVALT, VAL, NVKC, NVKG, VAGZ, KNMP. Een lijst van de aanwezigen is opgenomen in het verslag. De werkgroep stelde vervolgens een lijst met knelpunten op en prioriteerde de knelpunten op basis van: (1) klinische relevantie, (2) de beschikbaarheid van (nieuwe) evidence van hoge kwaliteit, (3) en de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten. Hierbij zijn de volgende onderwerpen geprioriteerd:

- couperen van bloedingen / bij spoedingrepen;
- preventie VTE bij kinderen;
- het gebruik van antistolling bij kleppen;
- laboratoriumdiagnostiek;
- het onderbreken en overbruggen van antistolling;
- preventie VTE:
 - risicostatificatie bij chirurgische patiënten;
 - risicostatificatie bij niet-chirurgische patiënten;

- preventie VTE bij orthopedische patiënten;
- preventie VTE in de verloskunde en gynaecologie;
- keuze hormonale anticonceptie.
- therapie VTE:
 - behandeling CVC gerelateerde trombose;
 - behandeling kuitvene trombose;
 - thuisbehandeling DVT en longembolie;
 - trombolyse bij de behandeling van DVT;
 - continueren antistollingsbehandeling;
 - behandeling oppervlakkige tromboflebitis;
 - behandeling toevallig gevonden trombose;
 - DOACS bij de behandeling van VTE.

Een overzicht van de alle paragrafen uit de CBO richtlijn, inclusief vragen die geen prioriteit voor herziening kregen kunt u vinden in bijlage 5 bij deze richtlijn.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur conceptuitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als kritiek, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep voor de kritieke en belangrijke uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar systematische reviews [EMBASE, MEDLINE, Cochrane library]. Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroep leden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen schatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of bias tabellen.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidence tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden

beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.]

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>) (Schünemann H, 2013).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, matig, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van vertrouwen in de literatuurconclusie.

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> - er is veel vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de conclusie worden toegevoegd.
Matig	<ul style="list-style-type: none"> - er is matig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de conclusie worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> - er is beperkt vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is waarschijnlijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de conclusie worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> - er is weinig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - de conclusie is zeer onzeker.

B) Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

De GRADE methodiek is door de Nederlandse werkgroep GRADE-NL (nog) niet vastgesteld voor dit type vraagstelling. De bewijskracht van de conclusie is bepaald volgens de EBRO-methode (Van Everdingen, 2004).

Belangrijkste verschillen tussen de GRADE- en ACCP-indeling

1. met de ACCP-indeling worden aanbevelingen gegradeerd, met de GRADE methodiek worden conclusies gegradeerd. In de ACCP-aanbevelingen wordt wel rekening gehouden met overige (meer subjectieve) overwegingen (bijwerkingen, kosten, gemak voor patiënt), maar dit is niet expliciet terug te vinden; dit komt terug in grootte van het effect (zie punt 2). In de GRADE methodiek worden de overige overwegingen (bijwerkingen, kosten, patiëntenperspectief, expert opinion) gewogen en transparant beschreven, deze overwegingen samen met de wetenschappelijke conclusies leiden tot de aanbevelingen;
2. in de ACCP-indeling wordt onderscheid gemaakt tussen een duidelijk klinisch effect (1) en een klein of onduidelijk effect (2), volgens de GRADE-methodiek wordt vooraf benoemde klinische relevantie meegewogen in de gradering van de conclusies.

Formuleren van de conclusies

Voor vragen over de waarde van diagnostische testen, over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs samengevat in één of meerdere conclusie(s), waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar één of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals criteria die van invloed zijn op de aanbeveling, de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. De richtlijn bevat geen organisatie van zorg hoofdstuk, omdat er over organisatie van zorg en samenwerking binnen de keten reeds documenten bestaan (bijvoorbeeld LSKA 2.0).

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de richtlijn werden er interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken (de indicatoren zijn te vinden in de aanverwante producten). Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (secretariaat@kennisinstituut.nl).

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader/vervolg onderzoek worden toegevoegd na de commentaarfase.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn wordt aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De commentaren worden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren wordt de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn wordt aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Hoofdstuk 3 Preventie VTE

Uitgangsvragen

- 3.1 Tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen
- 3.2 Wat is beste vorm van tromboseprofylaxe bij grote traumatologie (inclusief neurotrauma, 'spinal cord injury' en traumatische wervelkolom chirurgie)?
- 3.3 Wat is beste vorm van tromboseprofylaxe bij electieve rugchirurgie?
- 3.4 Wat is de beste vorm van tromboseprofylaxe bij een arthroscopische ingreep van de knie?
- 3.5 Wat is de beste vorm van tromboseprofylaxe bij een geïsoleerd letsel van de onderste extremiteit die een gipsimmobilisatie ondergaan?
- 3.6 Welke vorm van hormonale anticonceptie is het veiligst wat betreft het risico op veneuze trombo-embolie?
- 3.7 Hormonale suppletie therapie en veneuze tromboembolie
- 3.8 Wat is de optimale preventieve behandeling voor symptomatische veneuze trombo-embolie voor opgenomen patiënten met een acute medische (hierna te noemen niet-chirurgische) aandoening?
- 3.9 Wat is de optimale profylaxe voor symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE; voor chirurgische patiënten)?
- 3.10 Wanneer is tromboseprofylaxe geïndiceerd bij patiënten met een acute beroerte (herseninfarct / hersenbloeding) en welke profylaxe heeft de voorkeur?

Subvragen

- 3.1.1 Wat is het optimale tijdstip om tromboseprofylaxe te starten rondom grote orthopedische/ traumatologische ingrepen?
- 3.1.2 Wat is de optimale vorm en duur van tromboseprofylaxe na grote orthopedische/ traumatologische ingrepen?
- 3.6.1 Risico op veneuze trombo-embolie bij pilgebruik in de algemene bevolking
- 3.6.2 Risico op veneuze tromboembolie bij pilgebruik door vrouwen met een verhoogd risico op VTE (trombofilie en/of positieve familieanamnese)
- 3.6.3 Vrouwen met voorgeschiedenis met VTE

3.3.1 Tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen

Algemene inleiding

Totale heup arthroplastiek (THP) en totale knie arthroplastiek (TKP) behoren tot de meest succesvolle grote orthopedische operaties en worden in toenemende mate wereldwijd toegepast. Het risico op VTE na grote orthopedische operaties is het hoogst van alle chirurgische ingrepen. Het risico is het hoogst na THP en operatie voor heupfractuur (HF).

Naar analogie van de ACCP richtlijn (2012) wordt in deze richtlijn op symptomatische trombose gefocust. Het risico op symptomatische DVT na THP,TKP en heupfractuur zonder profylaxe wordt geschat op 1,8% en het risico op een symptomatische longembolie op 1% in de eerste 7 tot 14 dagen postoperatief (ACCP 2012). Het cumulatieve postoperatieve risico op VTE zonder profylaxe na 35 dagen is 4,3% (DVT 2,8%, longembolie 1,5%).

Er is een grote overlap in het bewijs voor de meest onderzochte grote orthopedische/traumatologische ingrepen (THP,TKP HF), derhalve is er grote overlap in de teksten voor de betreffende ingrepen in deze module. Deze adviezen kunnen mogelijk ook geëxtrapoleerd worden naar andere grote orthopedisch/traumatologische ingrepen waarover minder bewijs bestaat. Te denken valt aan distale femur fractuur/osteotomie en osteotomie/fractuur van de proximale tibia.

3.1.1 Start tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen

Inleiding

In Nederland wordt inmiddels de tromboseprofylaxe in de overgrote meerderheid van de ziekenhuizen postoperatief gestart, dit was niet altijd het geval, tien jaar geleden werd in Nederland vrijwel uitsluitend nog preoperatief gestart. Het bloedingsrisico is sterk verbonden met het tijdstip waarop de tromboseprofylaxe wordt geïnitieerd. Naar schatting 75% van het postoperatief bloedverlies vindt plaats gedurende de eerste 6 uur na de ingreep.

Zoeken en selecteren

Deze module is overgenomen uit de ACCP richtlijn (2012). Op basis van expert opinion en de bij de werkgroep bekende literatuur zijn de overwegingen aangepast.

Samenvatting literatuur (uit ACCP)

In een systematische review werd er geen statistisch significant verschil in DVT-incidentie gevonden (bij preoperatieve start: 19,2% en bij postoperatieve start 14,4%), noch in de incidentie van ernstige bloedingen (bij preoperatieve start: 1,4% en bij postoperatieve start 2,5%) bij pre-(>12 uur) en postoperatieve (12 tot 48 uur) start van LMWH. Wel werden meer ernstige bloedingen (5 tot 7%) gezien bij een perioperatieve start (twee uur preoperatief tot <=4 uur postoperatief) dan bij een pre- (>12 uur) of postoperatieve (12 tot 24uur) start (1 tot 3%) (Strebel, 2002).

Het is voor deze paragraaf van de ACCP richtlijn niet duidelijk of er systematisch naar literatuur gezocht is, en er is geen systematische beschrijving (of tabellen) van de literatuur beschikbaar. De conclusies voor deze module kunnen daardoor niet worden gegradeerd aan de hand van de GRADE systematiek.

Conclusies

	<p>Het is mogelijk dat preoperatief (>12uur) starten en postoperatief starten (12 tot 24 uur) van LMWH niet leiden tot een verschillend risico op DVT en ernstige bloedingen.</p> <p>Het is waarschijnlijk dat perioperatief (minder dan vier uur preoperatief of minder dan vier uur postoperatief) leidt tot hoger risico op het optreden van bloedingen dan postoperatief of preoperatief starten.</p> <p><i>Bronnen (Strebel, 2002)</i></p>
--	--

Overwegingen

De auteurs van de beschreven studie concluderen dat preoperatief starten niet effectiever is dan postoperatief starten en dat er wel een trend is te zien dat perioperatief starten wellicht iets effectiever is maar dat dit geheel teniet wordt gedaan door een sterk verhoogd bloedingsrisico. Deze aanbevelingen werden gedaan op basis van indirecte vergelijkingen van venografisch aangetoonde asymptomatische trombose. Het is onbekend of deze conclusies overeind blijven indien gekeken wordt naar een directe vergelijking op basis van symptomatische eindpunten. Een 12 tot 24 uur postoperatieve start komt overeen met in de meeste gevallen een eerste gift de ochtend na de operatie. In veel ziekenhuizen wordt traditioneel gekozen voor het geven van de profylaxe tussen grofweg 18.00 en 22.00. Indien het praktischer is om voor en dergelijke strategie te kiezen lijkt het in ieder geval wenselijk niet eerder dan zes uur na het einde van de operatie te starten met farmacologische profylaxe (NICE, 2010). Deze aanbeveling kan verschillen van wat de fabrikant in de geneesmiddelen tekst heeft geadviseerd.

Bovengenoemde conclusies betreffen profylaxe met een LMWH. Voor DOACs geldt dat ze universeel postoperatief gestart worden. In het algemeen geldt dat hoe korter gestart na het sluiten van de wond, hoe effectiever (minder VTE) maar minder veilig (meer bloedingen). Fondaparinux wordt doorgaans zes tot acht uur postoperatief gestart, in een studie werd er overigens geen verschil gevonden in effectiviteit alsmede bloedingsrisico indien fondaparinux zes tot acht uur postoperatief werd gestart of indien 12 tot 24 uur postoperatief gestart werd (Colwell, 2006). Dabigatran wordt één tot vier uur postoperatief gestart in een gereduceerde dosis, rivaroxaban zes tot tien uur postoperatief (indien er geen actief bloedverlies meer is) en apixaban 12 tot 24 uur postoperatief. Bij het gebruik van DOACs wordt geadviseerd om deze door de fabrikant opgestelde en/of in trials geëvalueerde richtlijnen te gebruiken.

Bij patiënten die preoperatief geïmmobiliseerd zijn en uitgesteld worden geopereerd (heupfractuur) is het te adviseren om preoperatief al te starten met tromboseprofylaxe, de laatste gift LMWH dient dan >12 uur preoperatief gegeven te worden.

Aanbeveling

Kies bij grote orthopedische ingrepen (THP,TKP, HF) en het gebruik van LMWH voor een postoperatieve start (tenminste zes uur na de ingreep).
--

Kies bij het gebruik van DOAC voor de in de geneesmiddelentekst geadviseerde termijn.

Geef patiënten die preoperatief geïmmobiliseerd zijn en uitgesteld worden geopereerd preoperatief tromboseprofylaxe (laatste gift LMWH>12 uur preoperatief)

Literatuur

Strebel N, Prins M, Agnelli G, et al. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med.* 2002;162(13):1451-1456.

Colwell CW Jr, Kwong LM, Turpie AG, et al. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Arthroplasty.* 2006;21(1):36-45.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). National Collaborating Centre for Acute and Chronic Conditions. Venous thromboembolism: reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. 2010.

3.1.2 Keuze en duur van tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen

Inleiding

Het risico op symptomatische VTE na grote orthopedische ingrepen wordt geschat op 2,8% na 14 dagen (ACCP, 2012). In de drie weken daarna treden zonder profylaxe nog in 1,5% van de patiënten een VTE op waarmee het cumulatieve risico na 35 dagen wordt geschat op 4,3% (ACCP, 2012). In de meeste ziekenhuizen in Nederland is het gebruikelijk om farmacologische tromboseprofylaxe te gebruiken na grote orthopedische/traumatologische ingrepen hierbij wordt het meest gekozen voor een LMWH maar fondaparinux en DOACs worden ook regelmatig voorgeschreven. Er wordt nauwelijks gebruik gemaakt van vitamine K antagonisten. In Nederland wordt doorgaans acenocoumarol gebruikt terwijl internationaal in trials doorgaans warfarine het gebruikte middel is.

Mechanische methoden worden in Nederland nauwelijks (IPC en voetspomp) of weinig (compressiekousen) toegepast voor de preventie van trombose na grote orthopedische/ingrepen en heupfractuur chirurgie. Deze methode heeft tot doel om de veneuze stasis in de benen te verminderen en daarmee het tromboserisico. Er zijn drie typen te onderscheiden: geïnduceerde compressiekousen, intermitterende pneumatische compressie en de veneuze voetspomp. Het evidente voordeel is dat deze modaliteiten geen verhoging van het perioperatieve bloedingsrisico geven; voor intermitterende pneumatische compressie (IPC, kuitpomp) en de veneuze voetspomp zijn de lage compliantie en de slechte toepasbaarheid na ontslag uit het ziekenhuis duidelijke nadelen. Het voorkomen van huidcomplicaties is een ander nadeel hoewel onduidelijk is hoe vaak dit voorkomt. In Nederland is het gebruikelijk om tromboseprofylaxe na grote orthopedische/traumatologische zoals THP, TKP en HF ingrepen te continueren voor een periode van vier tot zes weken.

Op dit moment zijn drie DOACs opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedingssysteem (GVS) voor de indicatie voorkoming van veneuze trombo-embolie na heup- of knie vervangende operaties: dabigatran (sinds 2008), rivaroxaban (sinds 2008) en apixaban (sinds 2011). Edoxaban is tijdens het schrijven van deze richtlijn nog niet op de Nederlandse markt voor deze indicatie, studies naar dit middel worden daarom niet toegevoegd aan de systematische literatuuranalyse. De DOACs zijn nieuw ten opzichte van de vorige CBO richtlijn. De plaats van DOACs als profylacticum na orthopedische ingrepen dient bepaald te worden ten opzichte van andere, gangbare farmacologische tromboseprofylaxe.

Daarnaast leeft bij orthopedisch chirurgen op dit moment de vraag of volstaan kan worden met het relatief goedkope middel acetylsalicylzuur als tromboseproylacticum na heup- of knieprotheses. Een uitgebreide analyse van literatuur is daarom gerechtvaardigd. Interessant is dat de ACCP in 2012, op basis van hetzelfde bewijs (PEP trial), nu acetylsalicylzuur wel aanbeveelt als monotherapie, terwijl dit in het verleden niet werd aanbevolen (acetylsalicylzuur is een doorgaans minder effectief profylacticum dan LMWH en leidt mogelijk niet tot minder bloedingen).

Zoeken en selecteren

Voor de verschillende vergelijkingen van middelen is een andere methodiek gebruikt:

- voor de evaluatie van LMWH's, fondaparinux, vitamine K antagonist en mechanische profylaxe is de literatuur deels overgenomen uit de ACCP richtlijn (2012). Op basis van expert opinion en de bij de werkgroep bekende literatuur zijn de overwegingen aangepast.
- daarnaast werd ervoor gekozen om een nieuwe evaluatie te doen DOACs en acetylsalicylzuur. Deze uitgangsvraag is uitgewerkt in twee deelvragen:
- hoe groot is het risico op symptomatische VTE (en hoe hoog is het risico op ernstige bloedingen) bij gebruik van DOACs ten opzichte van LMWH bij patiënten die een heup- of knie vervangende operatie of heupfractuur operatie ondergaan?
- hoe groot is het risico op symptomatische VTE (en hoe hoog is het risico op ernstige bloedingen) bij gebruik van acetylsalicylzuur ten opzichte van LMWH bij patiënten die een heup- of knie vervangende (operatie of heupfractuur operatie ondergaan?

De ACCP van 2012 is voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag als uitgangspunt genomen. Tevens is na de zoekdatum van de ACCP (november 2009) systematisch gezocht naar meer recente literatuur aan de hand van de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

- P: patiënten die een heup- of knie vervangende operatie (hip and knee arthroplasty) ondergaan + heupfractuur;
- I: DOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), acetylsalicylzuur;
- C: LMWH (of pentasacharide (fondaparinux));
- O: symptomatische VTE, asymptomatische VTE, ernstige bloedingen, niet ernstig klinisch relevante bloeding (operatieplaats), mortaliteit, reoperatie nodig wegens bloeding.

Relevante uitkomstmaten

De aanbevelingen zijn gebaseerd op voor de patiënt relevante uitkomstmaten fatale en symptomatische longembolie, symptomatische DVT, ernstige bloedingen en mortaliteit. De werkgroep achtte non-ernstige klinisch relevante bloedingen, bloedingen op de operatieplaats en heroperaties vanwege bloedingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

In de verschillende studies worden verschillende definities van deze uitkomstmaten gebruikt. De werkgroep hanteerde de volgende definities:

- ernstige bloedingen: fatale bloeding, bloeding in kritiek orgaan (onder andere retroperitoneaal, intracraniaal, intraoculair, intraspinaal), klinisch duidelijk (onder andere GI) bloeding geassocieerd met een daling van hemoglobine niveau van 2g/dl of waarvoor twee units bloed transfusie nodig is, en bloedingen waarvoor heroperatie nodig is;
- in de ACCP worden fatale bloedingen en bloedingen waarvoor heroperatie nodig is apart benoemd omdat deze uitkomstmaten het meest eenduidig zijn. Omdat patiënten die een operatie ondergaan bloed verliezen en chirurgen mogelijk een lage drempel hebben voor bloedtransfusie met autoloog bloed zijn een daling in hemoglobine en noodzaak voor bloedtransfusie moeilijk te interpreteren. Het effect van peroperatieve transfusies op de uitkomst ernstige bloedingen is niet bekend;

- ernstige bloedingen volgens de bovenstaande definitie lijken echter wel een klinische impact te hebben: een regressie analyse van ernstige bloedingen met meer dan 13.000 patiënten in fondaparinux trials liet een hazard ratio voor overlijden zien van bijna 7 (8,6% vs. 1,7%): een sterke relatie tussen bloeden en slechte uitkomst onafhankelijk van de medicatie die werd gebruikt. Het is onduidelijk of deze bevinding generaliseerbaar is naar andere interventies of populaties.

Ook in de ACCP wordt voor sommige studies het risico op symptomatische DVT (wanneer niet gerapporteerd) gebaseerd op het risico op asymptomatische DVT.

Zowel symptomatische VTE en bloedingen zijn belangrijke, ongewilde uitkomsten vanuit het perspectief van een patiënt. Er is weinig informatie beschikbaar over de mening van patiënten ten aanzien van de relatieve disutiliteit van deze twee uitkomsten. Dit is echter een belangrijke overweging, omdat veel van de methoden om postoperatieve VTE te voorkomen anticoagulantia gebruiken en deze allen het risico op bloedingen verhogen. Het is daarom zeer belangrijk om de relatieve balans tussen een episode VTE en een bloeding te wegen. Om dit te doen werd in de ACCP gebruik gemaakt van de beschikbare literatuur over een waarderings- oefening door artsen betrokken bij het opstellen van de richtlijn. Per saldo werd ingeschat dat de nadelige effecten van een ernstige postoperatieve bloeding ongeveer gelijk waren aan die van een symptomatische VTE. In het opstellen van de aanbevelingen worden deze twee uitkomsten daarom als gelijkwaardig gezien.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd onderzoek die acetylsalicylzuur of een DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) vergelijken met LMWH voor patiënten die een knie- of heup vervangende operatie of een heupfracturingreep ondergaan. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 438 treffers op.

DOACs vs. LMWH

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: voldoende data presentatie, systematische review of gerandomiseerde studie, directe vergelijking tussen DOAC en LMWH bij patiënten die knie- of heupvervangende operatie ondergaan, met als uitkomstmaat een van de door de werkgroep gedefinieerde uitkomstmaten. Opvallend was het grote aantal overlappende systematische reviews en meta-analyses (met dezelfde zoekdatum, onderzoeksvraag en in- en exclusiecriteria). Eerst werden alle geselecteerde reviews op fulltext beoordeeld op kwaliteit, relevantie en recentheid. Er werd een systematische review van systematische reviews gevonden (Adam, 2013), waarin verschillende systematische reviews met verschillende vergelijkingen (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban versus LMWH) worden samengevat. De reviews die in dit artikel worden geïncludeerd, includeren echter geen losse studies die niet reeds in de ACCP worden beschreven. In aanvulling op de ACCP werd één meer recente RCT gevonden die voldeed aan de inclusiecriteria (ref), 35 studies werden geëxcludeerd (zie exclusietabel).

De studies die zijn geïncorporeerd in de ACCP richtlijn en een additionele studie (ref) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De evidencetabellen en beoordeling van individuele studiekwaliteit zijn opgenomen onder het tabblad Onderbouwing.

In veel systematische reviews worden de resultaten van studies met verschillende orale factor Xa inhibitoren (rivaroxaban, apixaban en edoxaban) samen gepoold en beschreven. In de ACCP worden rivaroxaban en apixaban echter apart beschreven. Ook in deze richtlijn worden de middelen apart beschreven.

Acetylsalicylzuur vs. LMWH

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: voldoende data presentatie, systematische review of gerandomiseerde studie, directe vergelijking tussen acetylsalicylzuur en LMWH bij patiënten die knie- of heupvervangende operatie ondergaan, met als uitkomstmaat een van de door de werkgroep gedefinieerde uitkomstmaten. Op basis van titel en samenvatting werden in aanvulling op de ACCP werd drie meer recente reviews gevonden (waarvan de meest recente zocht tot juni 2013), en drie RCT's die voldeden aan de inclusiecriteria. Op basis van de volledige tekst werden twee reviews en twee RCT's geëxcludeerd (zie exclusietabel).

Twee studies (review en RCT) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in bijlage vinden.

Samenvatting literatuur

LMWH vs. geen profylaxe na heup of knie vervangende operatie of heupfractuur

LMWH (zes tot tien) dagen verlaagt de incidentie van symptomatische DVT (afgeleid van asymptomatische DVT) na heup- en kniearthroplastiek met ongeveer 50% (14 studies, 2,250 participanten, RR 0,50 95%-CI 0,43 tot 0,59) vergelijkbare reducties werden gevonden voor heupfracturen. Deze reductie wordt niet gevonden voor longembolie (11 studies, 2,025 participanten, RR 0,58, 95%-CI 0,22 tot 1,47). De ACCP verwacht dat het gebruik van LMWH voor een periode van tien tot 14 dagen 13 VTE per 1000 patiënten voorkomt bij een geschat risico van 1% voor longembolie en 1.8% voor symptomatische DVT. Er werd geen negatief effect op de incidentie van ernstige bloeding bij het gebruik van LMWH gezien (11 studies, 1,977 participanten, RR 0,81, 95%-CI 0,38 tot 1,71), hoewel er geen eenduidige rapportage van ernstige bloedingen was in diverse studies.

Verlengde profylaxe

Uit observationeel onderzoek wordt gesuggereerd dat het risico op VTE na grote orthopedische ingrepen na ongeveer drie maanden terugkeert op het preoperatieve niveau (Bjornara, 2006; White, 1998). In oudere studies was de duur van profylaxe doorgaans tien tot 14 dagen, dit komt overeen met de opnameduur destijds. Het is nu gebruikelijk om de duur te verlengen en in recente trials werd profylaxe met name na THP vaak gecontinueerd voor >30 dagen. Drie systematische reviews onderzochten het effect van verlengde profylaxe met LMWH vs. placebo. De gegevens waren afkomstig van zeven studies met >2600 patiënten. Het betrof meestal THP patiënten maar een studie includeerde ook TKP. Randomisatie vond doorgaans plaats bij ontslag (tien tot 14 dagen)

en vervolgens werd er gerandomiseerd tussen LMWH en placebo tot 27 tot 35 dagen postoperatief.

Er werd geen longembolie gevonden in de LMWH-groep versus 5 longembolie in 1104 patiënten in de placebogroep. Symptomatische DVT werd met ongeveer 50% verminderd (RR 0,46 95%-CI 0,26 tot 0,82) in de LMWH-groep. Er werd geen effect gevonden op de incidentie van ernstige bloedingen (RR 0,43 95%-BI 0,11 tot 1,65) en mortaliteit (RR 0,39 95%-CI 0,08 tot 1,98), twee doden ten gevolge van VTE werden gevonden in de placebogroep. De ACCP verwacht dat verlengde profylaxe tot 35 dagen postoperatief zal resulteren in 9 minder symptomatische VTE per 1000 patiënten ten opzichte van placebo zonder het risico op ernstige bloedingen te verhogen (tabel 5, ACCP).

De gradering van de conclusies is overgenomen uit de ACCP richtlijn.

Conclusies

Profylaxe tien tot 14 dagen

Matig GRADE	Het gebruik van LMWH voor tien tot 14 dagen verlaagt het risico op het optreden van VTE ten opzichte van placebo na grote orthopedische en traumatologische ingrepen. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------------	--

Matig GRADE	Het effect op ernstige bloedingen van tien tot 14 dagen LMWH in vergelijking met placebo voor patiënten na grote orthopedische en traumatologische ingrepen op het risico kon niet worden aangetoond noch uitgesloten. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------------	---

Verlengde profylaxe

Hoog GRADE	Verlengde profylaxe tot 35 dagen postoperatief met LMWH verlaagt de incidentie van VTE na grote orthopedische en traumatologische ingrepen ten opzichte van placebo. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-------------------	---

Hoog GRADE	Verlengde profylaxe tot 35 dagen postoperatief met LMWH verhoogt het risico op ernstige bloedingen na grote orthopedische en traumatologische ingrepen niet. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-------------------	---

Vitamine K antagonisten vs. geen profylaxe of LMWH na heup of knie vervangende operatie of heupfractuur

Vitamine K antagonisten vs. placebo

In acht RCT's (703 patiënten) werden vitamine K antagonisten vergeleken met placebo bij hoofdzakelijk heupfractuur patiënten. Het risico op longembolie werd gereduceerd met

bijna 80% (RR 0,21 95%-BI 0,08 tot 0,53) hoewel dit was gebaseerd op maar 32 events. Het risico op grotendeels symptomatische DVT (afgeleid van asymptomatische DVT) werd gereduceerd met meer dan 50% (RR 0,45 95%-BI 0,32 tot 0,62). Het gebruik van VKA was geassocieerd met een trend naar meer bloedingen (RR 1,50 95%-BI 0,92 tot 2,43), al was er aanzienlijke variabiliteit in definitie van bloedingen.

De ACCP verwacht dat het gebruik van VKA (tien tot 14 dagen) resulteert in 18 (95%-BI: van 12 minder tot 21 minder) minder VTE per 1000 patiënten en 7 (95%-BI: van 1 minder tot 12 meer) meer ernstige bloedingen.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat symptomatische DVT werd met een niveau verlaagd naar matig gezien indirectheid (afgeleid van asymptomatische DVT). De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloedingen werd met een niveau verlaagd gezien imprecisie (confidence interval bevat zowel een mogelijk positief als negatief effect).

LMWH vs. VKA

Verschillende RCT's hebben het gebruik van LMWH vergeleken met vitamine K antagonist als initiële profylaxe bij THP en TKP (maar niet HF). Het betrof >9.000 patiënten. Er werd geen statistisch significant effect gevonden op de incidentie van longembolie (RR 0,68 95%-BI 0,22 tot 2,1). Bij het gebruik van LMWH werd wel een reductie in symptomatische DVT (afgeleid van asymptomatische DVT) gevonden (RR, 0,68; 95% BI, 0,6 tot 0,78) ten koste van een toename in het aantal ernstige bloedingen (RR 1,56 95%-BI 1,23 tot 2,0). In deze trials werd LMWH doorgaans kort preoperatief gestart wat leidt tot een toename van het bloedingsrisico (zie ook module 'start tromboseproylaxe'). Wanneer deze trials werden geëxcludeerd was er alleen nog sprake van een trend richting meer bloedingen met LMWH (RR 1,36 95%-BI 0,95 tot 1,96). De ACCP verwacht bij het gebruik van een LMWH in de initiële profylaxe na een grote orthopedische ingreep drie minder VTE per 1000 patiënten dan bij VKA en vier meer ernstige bloedingen.

De gradering van de bewijskracht is overgenomen uit de ACCP richtlijn. De bewijskracht voor symptomatische DVT en ernstige bloedingen is met twee niveaus verlaagd gezien inconsistentie (I²=50%) en indirectheid (symptomatische DVT werd afgeleid van asymptomatische DVT, voor bloedingen werd in de studies enoxaparine kort na de ingreep (<12u) toegediend, dit wijkt af van de huidige praktijk).

Verlengde profylaxe

Er is een grote RCT (>1200 patiënten) die het gebruik van LMWH vergeleek met het gebruik van VKA (INR2 tot 3) na THP voor een duur van zes weken. Er werd geen longembolie gezien in de LMWH-groep vs. vier van 636 patiënten in de VKA-groep. Er werd geen voordeel gezien voor het gebruik van VKA ten opzichte van LMWH op het optreden van symptomatische DVT (RR 1,35 95%-BI 0,7 tot 2,6). Wel werden er vier keer meer ernstige niet fatale bloedingen gevonden bij het gebruik van VKA ten opzichte van LMWH (RR 3,9 95%-BI 1,9 tot 8,1) Er waren twee doden in de VKA-groep waarvan een door een gastro-intestinale bloeding.

De gradering van de conclusies is overgenomen uit de ACCP richtlijn. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatisch DVT is met een niveau verlaagd naar matig gezien imprecisie (betrouwbaarheidsinterval bevat zowel gunstig als ongunstig effect), de

bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bloedingen is met een niveau verlaagd (rapportage van bloedingen was waarschijnlijk niet geblindeerd).

Conclusies

VKA vs. placebo

Matig GRADE	Het gebruik van vitamine K antagonisten voor tien tot 14 dagen verlaagt het risico op het optreden van DVT ten opzichte van placebo. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------------	---

Matig GRADE	Het gebruik van vitamine K antagonisten voor tien tot 14 dagen verlaagt het risico op het optreden van longembolie ten opzichte van placebo. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------------	---

Laag GRADE	Het is mogelijk dat het gebruik van LMWH (tot 14 dagen) het risico op het optreden van DVT verlaagt ten opzichte van vitamine K antagonisten <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-------------------	---

Laag GRADE	Het is mogelijk dat het gebruik van LMWH (tot 14 dagen) het risico op het optreden van bloedingen verhoogt ten opzichte van VKA. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-------------------	---

Extended LMWH vs. VKA

Matig GRADE	Een voordeel van verlengde duur VKA ten opzichte van verlengde duur LMWH op symptomatische DVT kon worden aangetoond noch uitgesloten. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------------	---

Matig GRADE	VKA verhoogt het risico op ernstige bloedingen ten opzichte van LMWH in de verlengde profylaxe. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------------	--

Fondaparinux vs LMWH en placebo (verlengde profylaxe) na heup of knie vervangende operatie of heupfractuur

LMWH vs fondaparinux

Verschillende grote trials vergeleken fondaparinux (zes tot acht uur na sluiten van de wond) met LMWH (>12 uur voor of >12 uur na operatie) bij patiënten na een THP,TKP of HF. In de ACCP analyse werd ook een studie bij abdominale chirurgie geïncludeerd omdat de relatieve effecten vergelijkbaar waren. Op deze manier werden >1000 patiënten geïncludeerd.

De gepoolde resultaten lieten geen verschil zien in het optreden van symptomatische DVT (RR 1,31 (0,47 tot 3,7)) en longembolie (RR 1,32 (0,37 tot 4,74)) hoewel er een grote

reductie werd gevonden in het optreden van asymptomatische DVT bij het gebruik van fondaparinux. Er was een substantiële toename in het optreden van bloedingen bij het gebruik van fondaparinux (RR 1,85 95%-BI 1,1 tot 3,11). Al werd er geen verschil gevonden in het optreden van ernstige niet-fatale bloedingen (RR 1,35 95% BI 0,89 tot 2,05). Fatale VTE was zeldzaam in beide groepen (fondaparinux 5/5049 en LMWH 6/5046) net als fatale bloedingen (fondaparinux 2 en LMWH 3).

De ACCP verwacht dat het gebruik van fondaparinux niet meer VTE voorkomt dan LMWH terwijl er mogelijk 9 (95%-BI: van 2 minder tot 25 meer) meer ernstige bloedingen per 1000 patiënten optreden (tabel 16 ACCP).

Verlengde profylaxe fondaparinux vs. placebo

In een studie werden patiënten gerandomiseerd na een initiële periode van zes tot acht dagen fondaparinux. Het betrof 656 patiënten na een heupfractuur waarbij fondaparinux voor een additionele periode van 19 tot 23 dagen werd vergeleken met placebo. Er werd geen longembolie gezien in de fondaparinuxgroep vs 2 van 330 in de placebogroep. Er werd geen effect gevonden op de reductie in symptomatische DVT bij het gebruik van fondaparinux (RR 0,17 95%-BI 0,02 tot 1,39) alsmede op mortaliteit (RR 0,76 95%-BI 0,27 tot 2,16) . Er werden zes ernstige bloedingen gezien in de fondaparinuxgroep vs geen in de placebogroep (RR 13,12 95%-BI 0,74 tot 231). De ACCP verwacht 12 minder (95%-BI van 15 minder tot 20 meer) VTE per 1000 patiënten bij het gebruik van fondaparinux ten opzichte van geen verlengde profylaxe maar ook 12 meer (95%-BI: van 1 minder tot 17 meer) ernstige bloedingen.

De bewijskracht is overgenomen uit de ACCP richtlijn. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE en ernstige bloedingen werd met een niveau verlaagd naar matig, gezien imprecisie (de betrouwbaarheidsintervallen bevatten zowel een positief als negatief effect).

Conclusies

Fondaparinux vs. LMWH

Matig GRADE	Een verschil in het risico op VTE met fondaparinux in vergelijking met LMWH kon worden aangetoond noch uitgesloten. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------------	--

Matig GRADE	Het is mogelijk dat het risico op bloedingscomplicaties hoger is met fondaparinux in vergelijking met LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------------	--

Mechanische profylaxe na heup of knie vervangende operatie en heupfractuur

Gegradueerde compressie kousen (GCS) vs. geen profylaxe

Hoewel compressie kousen frequent gecombineerd worden met andere vormen van profylaxe zijn er weinig data betreffende het gebruik van gegradueerde compressie kousen (GCS) vs. geen profylaxe bij grote orthopedische chirurgie. In een systematische review (Hill, 2010) werden negen trials geïncludeerd bij een verscheidenheid aan ingrepen

(maar een trial met orthopedische patiënten). Er werd geen effect gevonden van GCS op het optreden van longembolie (RR 0,63 95%-BI 0,32 tot 1,125), hoewel er wel een effect werd gevonden van GCS op asymptomatische DVT ten opzichte van geen profylaxe (RR 0,51 95%-BI 0,36 tot 0,73) (Hill, 2010). In een studie van betere kwaliteit bij patiënten met een CVA werd er geen effect gevonden van GCP op symptomatische DVT (RR 0,92 95%-BI 0,77 tot 1,09) terwijl er vier keer meer huidcomplicaties werden gevonden (RR 4,02, 95%-BI 2,34 tot 6,91) tabel 10 ACCP (ACCP, 2012).

Intermitterende pneumatische compressie (kuitpomp, IPC) en voetspomp vs. geen profylaxe

In zeven RCT met >900 patiënten na arthroplastiek of HF werd mechanische profylaxe met een IPC (zes trials) of een voetspomp (één trial) vergeleken met geen profylaxe. De kwaliteit van de trials was laag en er waren aanwijzingen voor publicatie bias. Er werden verschillende apparaten gebruikt en compliantie werd zelden gerapporteerd. Er werd een risico reductie van >50% gevonden na TKP, THP, HF in longembolie (RR 0,4 95%-BI 0,17 tot 0,92) en DVT (RR 0,46 95%-BI 0,35 tot 0,61). De ACCP schat op basis van deze RR per 1000 patiënten 16 minder symptomatische VTE. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een effect op mortaliteit. (tabel 11 ACCP)

Intermitterende pneumatische compressie (IPC) vs. VKA

IPC werden vergeleken met VKA in >500 patiënten uit vier trials (THP, TKP) Er werden geen longembolie gevonden. Er was geen verschil in asymptomatische DVT voor IPC vs. VKA (RR 0,79 95%BI 0,5 tot 1,25) Alle bloedingen werden gerapporteerd in een studie waarbij VKA al één week preoperatief werd gestart. De ACCP schat dat er per 100 patiënten 19 meer bloedingen zullen zijn met VKA en twee minder DVT dan bij het gebruik van IPC.

Intermitterende pneumatische compressie /voetspomp vs. LMWH

Mechanische compressie werd vergeleken in vijf studies (twee IPC, drie voetspomp) met >100 patiënten na THP en TKP, soms in combinatie met gegradueerde compressie kousen. Er was een longembolie in de mechanische compressiegroep. Er was een trend naar meer asymptomatische DVT in de mechanische compressiegroep (RR 1,38 95%-BI 0,92 tot 2,06) en minder ernstige bloedingen (RR 0,32 95%-BI 0,12 tot 0,89) hoewel de observers niet waren geblindeerd bij de beoordelingen van de bloedingen. Er waren drie VTE gerelateerde doden in de mechanische compressiegroep en geen in de LMWH-groep.

De ACCP verwacht 10 meer (95%-BI van 4 minder tot 88 meer) VTE per 100 patiënten bij het gebruik van mechanische compressie vs. LMWH en 10 minder (95%-BI: van 2 minder tot 13 minder) ernstige bloedingen.

Draagbare Intermitterende pneumatische compressie in combinatie met acetylsalicylzuur vs. LMWH

In twee trials werden modernere draagbare IPC gecombineerd met acetylsalicylzuur (81 tot 100mg) vergeleken met LMWH bij THP en TKP bij >500 patiënten. Er werd geen effect gevonden van het gebruik van IPC op de incidentie van longembolie door het lage aantal longembolie maar werd een positief effect gevonden van IPC op asymptomatische DVT in een van de trials (gepoolde RR 0,47 95%-BI 0,24 tot 0,91)> Er werden minder ernstige bloedingen gezien bij het gebruik van IPC in een van de studies (RR 0,04 95%-BI 0 tot 0,7). Er was echter sprake van imprecisie door het lage aantal van 42 VTE en 11 bloedingen. Er

werd ook een andere definitie van bloedingen gebruikt dan in andere trials (tabel 24 ACCP).

IPC in combinatie met andere anticoagulantia

Een Cochrane systematische review beschreef de waarde van het toevoegen mechanische compressie aan farmacologische profylaxe in een overwegend orthopedische populatie. Er werden vier studies geïncludeerd en de ACCP voegde hier een aan toe. In >2400 patiënten werd meestal LMWH maar ook VKA en ongefractioneerde heparine vergeleken met een groep waarbij mechanische compressie aan farmacologische profylaxe werd toegevoegd. Hoewel de studies van zeer lage kwaliteit waren werd een reductie bereikt van >70% in de incidentie van asymptomatische DVT (RR 0,26 95%-BI 0,14 tot 0,48) Hoewel er niet over bloedingen werd gerapporteerd is het onwaarschijnlijk dat mechanische compressie geleid heeft tot meer bloedingen.

De gradering van de conclusies is overgenomen uit de ACCP richtlijn. De bewijskracht voor de uitkomstmaten VTE en huidcomplicaties voor de vergelijking GCS versus geen GCS is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien indirectheid (vooral data bij niet orthopedische patiënten) en imprecisie (betrouwbaarheidsintervallen bevatten zowel geen effect, mogelijk voordeel als mogelijke schade). De bewijskracht voor de uitkomstmaat VTE voor de vergelijking IPC en voetpomp versus geen profylaxe werd met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de studieopzet en imprecisie. De bewijskracht voor de uitkomstmaat VTE voor de vergelijking mechanische compressie versus LMWH is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien inconsistentie ($I^2=48\%$), indirectheid (gebaseerd op asymptomatische DVT) en imprecisie. De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bloedingen is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien het beperkingen in de studieopzet en imprecisie. De bewijskracht voor de uitkomstmaat VTE voor de vergelijking IPC in combinatie met andere anticoagulantia is met twee niveaus verlaagd naar laag, gezien beperkingen in de studieopzet, imprecisie (longembolie) en indirectheid (symptomatische DVT).

Conclusies

Gegradueerde compressie kousen versus geen gegradueerde compressie kousen

Laag GRADE	<p>Het is mogelijk dat gegradueerde compressie kousen het risico op VTE niet reduceren ten opzichte van geen profylaxe.</p> <p>Het is mogelijk dat gegradueerde compressie kousen het risico op huidcomplicaties verhogen ten opzichte van geen profylaxe.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012)</i></p>
-------------------	---

IPC en voetpomp vs. geen profylaxe

Laag GRADE	<p>Het is mogelijk dat mechanische compressie het risico op VTE vermindert ten opzichte van geen profylaxe.</p> <p>Er waren geen studies van voldoende kwaliteit die het risico op huidcomplicaties na mechanische compressie vergeleken ten opzichte van geen profylaxe.</p>
-------------------	---

	<i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--	-----------------------------

IPC/voetpomp vs. LMWH

Zeer laag GRADE	Het is mogelijk dat mechanische profylaxe en LMWH een vergelijkbare reductie geven van het risico op VTE. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
------------------------	--

Laag GRADE	Het is mogelijk dat mechanische profylaxe het risico op ernstige bloedingen verlaagt ten opzichte van LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-------------------	--

Laag GRADE	Er waren geen studies van voldoende kwaliteit die het risico op huidcomplicaties na mechanische compressie vergeleken ten opzichte van geen LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-------------------	--

IPC in combinatie met andere anticoagulantia

Laag GRADE	Het is mogelijk dat het toevoegen van mechanische compressie apparaten aan farmacologische profylaxe het risico op DVT verder reduceert. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-------------------	---

Rivaroxaban versus LMWH

In de ACCP worden zeven RCT's, met in totaal 10.000 patiënten na THA en TKA geïnccludeerd waarin de effectiviteit van rivaroxaban 10mg/dag (gestart zes tot acht uur postoperatief) wordt vergeleken met enoxaparine 40mg/dag. Er werd een additionele studie geïnccludeerd (Zou, 2014). Enoxaparine werd in de meeste studies gestart op de avond voor de ingreep en zes tot acht uur postoperatief voortgezet. Twee studies gebruikten 30mg tweemaal daags dosering in plaats van 40mg eenmaal daags, en begonnen 12 uur postoperatief. Voor patiënten die een TKA ondergingen werd rivaroxaban meestal gegeven voor tien tot 15 dagen, en eerdere trials in THA hadden gelijke behandelduur, maar latere trials behandelden patiënten voor 31 tot 39 dagen. Omdat de relatieve effecten van verlengde profylaxe vergelijkbaar waren met kortere behandeling in de studies, werden de resultaten van alle rivaroxaban studies gepoold om de precisie te verhogen, zo lang als rivaroxaban en de controle behandeling even lang werden gegeven. In de studie van Zou et al., werden patiënten na een unilaterale TKA geïnccludeerd, en gerandomiseerd voor rivaroxaban (n=102), acetylsalicylzuur 10mg (n=110) of LMWH (n=112). Patiënten werden tot 14 dagen postoperatief gevolgd. Alleen de resultaten uit de rivaroxaban en LMWH-groepen worden hier beschreven.

Symptomatische DVT

In de ACCP werd het aantal symptomatische DVT gerapporteerd in vier studies bij patiënten na THA (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008) en

drie studies bij patiënten na TKA (Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009) gepoold. In totaal hadden 15 van 5381 (0,27%) patiënten na rivaroxaban en 46 van 5488 (0,84%) na enoxaparine een symptomatische DVT. De gepoolde resultaten laten een significant lager risico op symptomatische DVT zien na rivaroxaban (RR [95%BI]: 0,41 [0,20, 0,83]; I²: 13%). In de studie van Zou die na publicatie van de ACCP verscheen had geen van de patiënten na rivaroxaban en twee patiënten na LMWH een symptomatische DVT (Zou, 2014).

Ernstige bloedingen

In de ACCP werd het aantal ernstige, niet fatale bloedingen gerapporteerd in vier studies bij patiënten na THA (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008) en drie studies bij patiënten na TKA (Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009) gepoold. In totaal hadden 29 van 5415 patiënten na rivaroxaban (0,53%) versus 19 van 5526 (0,34%) na enoxaparine een ernstige niet fatale bloeding. De gepoolde resultaten laten een trend zien met een verhoogd risico op bloedingen met rivaroxaban in vergelijking met enoxaparine (RR [95%BI]: 1,58 [0,84, 2,97]; I²: 5%). Dit verschil was echter niet statistisch significant. In de studie van Zou worden het aantal ernstige bloedingen niet gerapporteerd.

In de ACCP 2012 richtlijn zijn dose-finding studies opgenomen, waarin hogere (en lagere) dan de geregistreerde dosis orale Xa remmers zijn getest. Dit kan het risico op bloedingen bij rivaroxaban overschatten. Er werd inderdaad een interactie gevonden tussen dosis orale Xa remmers en ernstige bloedingen, waarbij bij lagere doses geen verhoogd risico (OR, 0.97 [CI, 0.70 to 1.34]), en bij intermediaire doses een niet-significant verhoogd risico werd gevonden (OR, 1.55 [CI, 0.84 to 2.85]); hoge doses verhoogden het risico op ernstige bloedingen sterk (OR, 2.50 [CI, 1.38 to 4.53] (Neumann 2012). Vergelijkbare trends werden gevonden voor bloedingen leidend tot heroperatie. Het is niet duidelijk welke doses door de auteurs tot laag, intermediair of hoog werden gerekend.

Mortaliteit

In de ACCP werd de mortaliteit gerapporteerd in vier studies bij patiënten na THA (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008) en drie studies bij patiënten na TKA (Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009) gepoold. In totaal overleden zeven van 5381 (0,14%) patiënten na rivaroxaban en negen van 5488 (0,16%) met enoxaparine. De gepoolde resultaten tonen geen significant verschillende kans op mortaliteit met rivaroxaban in vergelijking met enoxaparine (RR [95%BI]: 0,84 [0,31, 2,27]; I²: 13%).

Heroperatie nodig vanwege bloeding

In de ACCP werd het aantal bloedingen waarvoor heroperatie nodig was gerapporteerd in vier studies bij patiënten na THA (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008) en drie studies bij patiënten na TKA (Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009) gepoold. In totaal hadden 15 van 5415 patiënten na rivaroxaban (0,28%) versus zeven van 5526 (0,13%) na enoxaparine een heroperatie nodig. De gepoolde resultaten laten een trend zien met een verhoogd risico op heroperaties in verband met bloedingen met rivaroxaban in vergelijking met endoxaparine (RR [95%BI]: 2,03 [0,86, 4,63]; I²: 0%). Dit verschil was echter niet statistisch significant. In de studie van Zou worden het aantal heroperaties in verband met bloedingen niet gerapporteerd.

Verlengde profylaxe met rivaroxaban

De verlengde profylaxe met rivaroxaban werd onderzocht in een studie met >2400 patiënten na THP. De controlegroep kreeg 12 dagen LMWH gevolgd door placebo gedurende 22 dagen.

Rivaroxaban verlaagde het risico op symptomatische DVT (RR 0,18 95%-BI 0,04 tot 0,82) en longembolie (RR 0,25 95%-BI 0,02 tot 2,2). Er was maar één ernstige bloeding in beide groepen. De definitie van bloeding was echter significant anders in de studies naar rivaroxaban dan in andere studies.

Overige uitkomstmaten

De uitkomstmaten niet ernstige klinisch relevante bloedingen, bloedingen van de operatiewond en wondlekkage werden in de ACCP en de studie van Zou niet gerapporteerd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische DVT en mortaliteit werd niet verlaagd. Hoewel er sprake is van een laag aantal events (<100), gaat het hier om een zeldzame uitkomst die in een grote groep patiënten (>2000) is onderzocht. Hier wordt afgeweken van de gradering in de ACCP richtlijn (daar wordt de bewijskracht met een niveau verlaagd gezien imprecisie: het betrouwbaarheidsinterval bevat de mogelijkheid dat er slechts een patiënt per 1.000 patiënten minder symptomatische DVT zal krijgen). De bewijskracht voor de uitkomstmaten ernstige bloedingen en heroperatie in verband met bloedingen zijn met een niveau verlaagd naar matig gezien het feit dat in het betrouwbaarheidsinterval zowel een mogelijk gunstig als ongunstig effect ligt (imprecisie), er is niet met twee niveaus verlaagd omdat de in de ACCP getoonde inschatting van de absolute getallen laat zien dat de betrouwbaarheidsinterval ligt tussen twee minder tot 30 meer bloedingen per 1.000 patiënten. Tevens rapporteren de auteurs van de ACCP dat de absolute ratio ernstige bloedingen laag is in de beide armen, en dat het voorkomen lager is dan men zou verwachten vanuit andere grote trials met vergelijkbare enoxaparine controlegroep.

Conclusies

Hoog GRADE	<p>Het risico op een <i>symptomatische</i> DVT na heup- of knieervangende operatie is lager na preventie met rivaroxaban dan met LMWH.</p> <p><i>Bronnen (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008; Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009; Zou, 2014)</i></p>
Matig GRADE	<p>Het is waarschijnlijk dat het risico op een ernstige (niet fatale) bloeding na heup- of knieervangende operatie hoger is na preventie met rivaroxaban (alle onderzochte doseringen) dan met LMWH.</p> <p>Het is mogelijk dat er bij lagere doseringen rivaroxaban geen verhoogd risico op ernstige bloedingen is.</p> <p><i>Bronnen (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008; Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009)</i></p>
Hoog GRADE	<p>Het risico op overlijden na heup- of knieervangende operatie is niet verschillend na preventie met rivaroxaban of LMWH.</p>

	<i>Bronnen (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008; Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009)</i>
--	---

Matig GRADE	Het is waarschijnlijk dat het risico op heroperatie in verband met bloeding na heup- of knie vervangende operatie hoger is na preventie met rivaroxaban (alle doseringen) dan met LMWH.
	Het is mogelijk dat bij lagere doseringen rivaroxaban dit verhoogde risico in vergelijking met LMWH niet aanwezig is.
	<i>Bronnen (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008; Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009)</i>

Dabigatran versus LMWH

In de ACCP worden vier RCT's geïncludeerd waarin het gebruik van dabigatran na THA en TKA in doses van 220 en 150mg oraal eenmaal daags (meestal gestart binnen vier uur na operatie met halve dosering) werd vergeleken met enoxaparine (meestal doses van 40mg per dag, gestart de avond voor de ingreep). In een studie werd een dosis van 30mg 2dd die 12 uur na de ingreep gestart werd onderzocht. Duur van de behandeling varieerde van 10 tot 15 dagen (TKA) tot 28 tot 35 dagen voor THA. Er waren twee studies naar dabigatran bij THA (RE-NOVATE, 2007, RE-NOVATE-II, 2011), en twee studies bij TKA (RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007). De resultaten van de studies die 220mg of 150mg onderzochten worden hier apart beschreven. In totaal werden in deze studies ongeveer 10.000 patiënten geïncludeerd. Er werden geen aanvullende studies die aan de inclusiecriteria voldeden gevonden die na de ACCP werden gepubliceerd.

Dabigatran 220mg vs. LMWH

Symptomatische VTE

In totaal hadden 12 van 3679 patiënten (0,33%) na dabigatran en 10 van 3698 patiënten (0,27%) na enoxaparine een niet fatale longembolie. De gepoolde resultaten laten geen verhoogde of verlaagde kans op longembolie zien (RR 1,22 (95% BI 0,52 tot 2,85)). Ook het aantal symptomatische DVT was niet significant verschillend na dabigatran (14 van 3679 (0,38%)) of enoxaparine (18 van 3698 (0,49%)) (RR 0,7; 95% BI, 0,12 tot 3,91)).

Ernstige bloedingen

Vier studies met 7.411 patiënten onderzochten de uitkomstmaat ernstige bloedingen. Na dabigatran hadden 46 van 3.692 (1,2%) patiënten een ernstige bloeding, in vergelijking met 43 van 3.719 (1,2%) na LMWH. De gepoolde resultaten laten geen significante verschillen zien in het aantal ernstige bloedingen (RR, 1,06; 95% BI, 0,66 tot 1,72) na 220 mg dabigatran in vergelijking met LMWH.

Mortaliteit

De mortaliteit werd gerapporteerd in vier studies. Na 220 mg dabigatran overleden vijf van 3679 (0,14%) patiënten, in vergelijking met twee van 3698 (0,05%) patiënten na LMWH. De gepoolde resultaten lieten geen significante verschillen in totale mortaliteit zien (RR 1,67 (0,37 tot 7,53)) na 220mg dabigatran in vergelijking met LMWH.

Heroperatie nodig vanwege bloeding

Het aantal bloedingen waarvoor heroperatie nodig was werd gerapporteerd in vier studies. Na dabigatran hadden vijf van de 3.692 (0,14%) patiënten last van een bloeding waar heroperatie voor nodig was, in vergelijking met vijf van de 3.719 (0,13%) patiënten na LMWH. De gepoolde resultaten lieten geen significant verschillen zien (RR 0,98 (0,27 tot 3,54)) na dabigatran in vergelijking met LMWH.

De graderingen zijn overgenomen uit de ACCP richtlijn. De uitkomstmaten niet ernstige klinisch relevante bloedingen, wondlekkage en bloedingen operatie plek werden in de ACCP niet gerapporteerd. De bewijskracht voor de gerapporteerd uitkomstmaten was hoog. Er was sprake van enige inconsistentie (I²>50%), echter dit werd vrijwel geheel veroorzaakt door een studie de enoxaparine 30mg 2dd in plaats van 40mg/dag in de controlegroep gebruikte. Er werd daarom niet gedowngrade.

Dabigatran 150 mg vs. LMWH

DVT

In drie RCTs met in totaal 5.418 patiënten werd de uitkomstmaat niet-fatale longembolie onderzocht. Na 150 mg dabigatran had één van 2.723 (0,04%) een niet fatale longembolie, in vergelijking met acht van 2.695 patiënten (0,3%) na LMWH. De gepoolde resultaten laten geen significant verschil zien in het risico op niet fatale longembolie (RR 0,31 (0,04 tot 2,48)). Symptomatische DVT kwam na dabigatran voor bij 21 van 2.753 (0,77%) en na LMWH bij 14 van 2.695 (0,52%) patiënten. De gepoolde resultaten laten geen significant verschil zien in het risico op symptomatische DVT (RR 1,52 (0,45 tot 5,05)).

Ernstige bloedingen

In drie RCT's met in totaal 5.418 patiënten werden ernstige bloedingen onderzocht. Na Dabigatran 150 mg hadden 24 van 2.737 (0,88%) patiënten een ernstige bloeding, in vergelijking met 34 van 2.716 (1,3%) na LMWH. De gepoolde resultaten laten geen significant verschil zien (RR 0,71 (0,42 tot 1,19)).

Mortaliteit

De mortaliteit werd onderzocht in drie RCTs met in totaal 5.425 patiënten. Na dabigatran overleden vijf van 2.730 (0,18%) patiënten, in vergelijking met één van 2.685 (0,04%) na LMWH. De gepoolde resultaten laten geen significant verschil zien (RR 2,58 (0,47 tot 15)).

Heroperatie nodig vanwege bloeding

Het aantal bloedingen waarvoor heroperatie nodig was werd onderzocht in drie RCT's met in totaal 5.453 patiënten. Na dabigatran ondergingen vier van 2.737 (0,15%) patiënten een heroperatie, in vergelijking met vijf van 2.716 (0,18%) na LMWH. De gepoolde resultaten laten geen significant verschil zien (RR 0,83 (0,23 tot 2,97)).

De uitkomstmaten niet ernstige klinisch relevante bloedingen, asymptomatische DVT, bloedingen operatie plek en wondlekkage worden in de ACCP niet gerapporteerd.

De graderingen zijn overgenomen uit de ACCP richtlijn. De bewijskracht voor de uitkomstmaten longembolie, mortaliteit en bloedingen waarvoor heroperatie nodig was zijn hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische DVT en ernstige bloedingen is met een niveau verlaagd naar matig, gezien imprecisie (het betrouwbaarheidsinterval bevat zowel een gunstig als ongunstig klinisch relevant effect).

Conclusies

Dabigatran 220 mg vs. LMWH

Hoog GRADE	Er werd geen verschil in het risico op longembolie na heup- of knieervangende operatie gevonden met 220mg dabigatran versus LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-NOVATE-II; 2011, RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i>
-------------------	--

Hoog GRADE	Er werd geen verschil in het risico op symptomatische DVT na heup- of knieervangende operatie met 220mg dabigatran versus LMWH gevonden. <i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-NOVATE-II; 2011, RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i>
-------------------	---

Hoog GRADE	Er werd geen verschil in het risico op ernstige bloedingen na heup- of knieervangende operatie gevonden met 220mg dabigatran versus LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-NOVATE-II; 2011, RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i>
-------------------	--

Hoog GRADE	Er werd geen verschil in het risico op overlijden na heup- of knieervangende operatie gevonden met 220mg dabigatran versus LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-NOVATE-II; 2011, RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i>
-------------------	---

Hoog GRADE	Er werd geen verschil in het risico op bloedingen die een heroperatie vereisen gevonden na heup- of knieervangende operatie met 220mg dabigatran versus LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-NOVATE-II; 2011, RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i>
-------------------	--

	De uitkomstmaten niet ernstige klinisch relevante bloedingen, asymptomatische DVT, bloedingen operatie plek en wondlekkage werden niet gerapporteerd.
--	---

Dabigatran 150 mg vs. LMWH

Hoog GRADE	Er werd geen verschil in het risico op longembolie na heup- of knieervangende operatie gevonden met 150mg dabigatran versus LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i>
-------------------	--

Matig GRADE	Er werd geen verschil in het risico op symptomatische DVT na heup- of knieervangende operatie gevonden met 150mg dabigatran versus LMWH.
--------------------	--

	<i>Bronnen (ACCP,2012; RE-NOVATE, 2007; RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i>
Matig GRADE	Er werd geen verschil in het risico op ernstige bloedingen na heup- of knieervangende operatie gevonden met 150mg dabigatran versus LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i>
Hoog GRADE	Er werd geen verschil in het risico op overlijden na heup- of knieervangende operatie gevonden met 150mg dabigatran versus LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i>
Hoog GRADE	Er werd geen verschil in het risico op bloedingen die een heroperatie vereisen na heup- of knieervangende operatie gevonden met 150mg dabigatran versus LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i>
	De uitkomstmaten niet ernstige klinisch relevant bloedingen, bloedingen operatie plek en wondlekkage werden in de ACCP niet gerapporteerd.

Apixaban versus LMWH

Apixaban is in Nederland op de markt voor VTE preventie na THA en TKA. Het is onbekend in hoeveel ziekenhuizen het momenteel wordt toegepast. In de ACCP richtlijn worden vier RCT's beschreven, die voor ongeveer 12.000 patiënten na THA en TKA die de effectiviteit van apixaban 2,5mg 2dd oraal (gestart 12 tot 24 uur postoperatief) vergelijken met enoxaparine. Na de ACCP werden geen nieuwe studies gepubliceerd die aan de inclusiecriteria voor deze richtlijn voldeden.

Enoxaparine in 1dd 40mg doseringsschema werd in de meeste studies de avond voor operatie gestart en gecontinueerd na de ingreep volgens standaard procedure van de onderzoekers (meestal 12 uur postoperatief). In twee studies werd 30mg 2dd dosering (in plaats van 40mg) per dag gegeven en gestart 12 uur postoperatief. Voor TKA patiënten werd apixaban in de meeste gevallen voor 10 tot 14 dagen gegeven. De enige studie in THA gebruikte een verlengd protocol van 28 tot 32 dagen. De studie van Lassen (2007) was een fase 2 studie, waarin drie doseringen apixaban werden gegeven (5, 10 of 20mg 1dd of 2,5, 5 of 10 mg 2dd.). Deze studie werd in de analyse van de ACCP richtlijn meegenomen in de meta-analyse.

Longembolie

Het aantal niet fatale longembolieën werd gerapporteerd in vier studies. Na apixaban hadden 19 van 5.988 (0,32%) patiënten een niet fatale longembolie, in vergelijking met 14 van 5.976 (0,23%) met LMWH. De gepoolde resultaten lieten geen significante verschillen in het risico op longembolie zien (RR 1,09 (95%-BI 0,31 tot 3,88)).

DVT

Het aantal niet symptomatische DVT werd gerapporteerd in vier studies. Na apixaban hadden acht van 5.988 (0,13%) patiënten een DVT, in vergelijking met 20 van 5.976 (0,33%) na LMWH. De gepoolde resultaten lieten een significant lager risico op symptomatische DVT zien met apixaban in vergelijking met LMWH (RR 0,41 (0,18 tot 0,95)).

Ernstige bloedingen

Het aantal ernstige bloedingen werd gerapporteerd in vier studies. Na apixaban hadden 40 van 5.988 (0,67%) patiënten een ernstige bloeding, in vergelijking met 51 van 5.976 (0,85%) na LMWH. De gepoolde resultaten lieten geen significante verschillen zien (RR 0,76 (0,44 tot 1,32)).

Mortaliteit

De mortaliteit werd gerapporteerd in vier studies. Na apixaban overleden vijf van 5.988 patiënten aan VTE, in vergelijking met nul van 5.976 na LMWH. In beide groepen overleden vier patiënten aan niet VTE of bloeding gerelateerde oorzaken. De gepoolde resultaten lieten geen significante verschillen zien (RR 1,87 (0,61 tot 5,74)).

Heroperatie nodig vanwege bloeding

Het aantal bloedingen waarvoor een heroperatie nodig was werd gerapporteerd in vier studies. Na apixaban had twee van 5.988 (0,03%) van de patiënten een heroperatie nodig in verband met een bloeding, in vergelijking met drie van 5.976 (0,05%) na LMWH. De gepoolde resultaten lieten geen significante verschillen zien (RR 0,82 (0,15 tot 4,58)).

De uitkomstmaten wondlekkage, niet ernstige klinisch relevante bloedingen en bloedingen ter plaatse van de operatie plek werden in de ACCP niet gerapporteerd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten bloedingen met heroperatie, ernstige bloedingen en mortaliteit longembolie en symptomatische DVT is met een niveau verlaagd naar matig gezien imprecisie (het betrouwbaarheidsinterval bevat na omrekening in absolute getallen nul tot een minder symptomatische DVT per 1.000 patiënten en overschrijdt daarmee de grens voor klinische relevantie in de ACCP richtlijn; voor longembolie bevat het betrouwbaarheidsinterval zowel een gunstig als ongunstig effect).

Conclusies

Matig GRADE	Er werd geen verschil in het risico op longembolie na heup- of knieervangende operatie gevonden met apixaban versus LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012; ADVANCE3, 2010; Lassen, 2007; ADVANCE, 2009; ADVANCE, 2010).</i>
------------------------	---

Matig GRADE	Het is waarschijnlijk dat het risico op symptomatische DVT lager is na apixaban dan na LMWH (RR 0,41, 95%-BI: [0,18 tot 0,95]). <i>Bronnen (ACCP, 2012; ADVANCE3, 2010; Lassen, 2007; ADVANCE, 2009; ADVANCE, 2010)</i>
Hoog GRADE	Het risico op ernstige bloedingen na heup- of knieervangende operatie is niet klinisch relevant verschillend met apixaban versus LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012; ADVANCE3, 2010; Lassen, 2007; ADVANCE, 2009; ADVANCE, 2010)</i>
Hoog GRADE	Er werd geen verschil in het risico op overlijden na heup- of knieervangende operatie gevonden met apixaban versus LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012; ADVANCE3, 2010; Lassen, 2007; ADVANCE, 2009; ADVANCE, 2010)</i>
Hoog GRADE	Er werd geen verschil in het risico op ernstige bloedingen na heup- of knieervangende operatie gevonden met apixaban versus LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012; ADVANCE3, 2010; Lassen, 2007; ADVANCE, 2009; ADVANCE, 2010)</i>
	De uitkomstmaten niet ernstige klinisch relevant bloedingen, bloedingen operatie plek en wondlekkage werden in de ACCP niet gerapporteerd.

Acetylsalicylzuur vs. LMWH

Er werd een review geïnccludeerd die tot juni 2013 zocht naar RCT's waarin acetylsalicylzuur werd vergeleken met anticoagulantia (verschillende middelen) voor patiënten die een heupreparatie na heupfractuur ondergingen, en patiënten die een THA of TKA ondergingen. Ten opzichte van de ACCP richtlijn werden er geen nieuwe studies geïnccludeerd, wel worden er meer studies geïnccludeerd (omdat ook andere anticoagulantia worden onderzocht). Verder werd in de ACCP richtlijn een studie (Graor, 1992) geïnccludeerd waar geen volledig artikel van is. In de ACCP wordt verwezen naar een abstract (op basis van een poster presentatie), in deze abstract is de data presentatie echter dusdanig beperkt dat deze studie in de review voor deze richtlijn niet geïnccludeerd is. In de review van Drescher (2014) worden acht studies geïnccludeerd (twee heupfractuur, zes THA/TKA). Alleen studies met een follow-up van ten minste zeven dagen werden geïnccludeerd. Studies waarin PC was toegepast werden alleen geïnccludeerd als dit in beide armen van de studie was gedaan. Er werd een studie gevonden die aan de inclusiecriteria voldeed en die na de zoekdatum van deze review werden gepubliceerd (Zou, 2014).

DVT

In de review van Drescher worden zeven studies geïncludeerd waarin het voorkomen van DVT wordt gerapporteerd. De DVT moest zijn gediagnosticeerd middels venografie, CT, pulmonaire angiografie, echografische doppler of ventilatie/perfusie scan. Het is echter onduidelijk of het over symptomatische DVT gaat. In de meta-analyse worden subgroepanalyses gedaan, waarin de resultaten voor heupfracturen en heup en knie vervangende operatie apart gerapporteerd worden.

Na heupfractuur hadden 19 van 150 patiënten (12,7%) na acetylsalicylzuur in vergelijking met 12 van 153 (7,8%) een DVT. De gepoolde resultaten van deze twee studies tonen geen significante verschillen tussen de beide groepen (RR 1,60 [0,80, 3,20]).

Na heup of knieervangende operatie hadden in totaal 37 van 480 patiënten met acetylsalicylzuur, en 46 van 579 patiënten met anticoagulantia een DVT. De gepoolde resultaten van deze vijf studies laten ook geen significante verschillen zien (RR 1,00 [0,49, 2,05]). In de studie van Zou (2014) werd met acetylsalicylzuur bij een patiënt een symptomatische DVT gerapporteerd, in vergelijking met twee patiënten met LMWH. Bij 18 (16,4%) patiënten met acetylsalicylzuur en 14 (12,5%) patiënten met LMWH werd een asymptomatische DTV gerapporteerd ($p=0,831$). De resultaten van deze studie werden niet gepoold.

Longembolie

Longembolie na heupfractuur werd in twee studies gerapporteerd. Met acetylsalicylzuur hadden twee van 192 (1,04%) patiënten versus geen van 190 patiënten met anticoagulantia een longembolie (RR 2,97 [0,31, 28,23]).

Longembolie na THA of TKA werd in vier studies gerapporteerd. In totaal hadden negen van 415 (2,2%) patiënten met acetylsalicylzuur en vier van 406 (1%) patiënten met anticoagulantia een longembolie (RR 1,47 [0,40, 5,42]) (Drescher, 2014). In de studie van Zou werden geen longembolieën gerapporteerd (Zou, 2014).

Bloedingen

In de review van Drescher werden bloedingen gedefinieerd als bloedingen waarvoor postoperatief en bloed transfusie nodig was, of klinisch relevante bloedingen. Bloedingen na heupfractuur werden in twee studies gerapporteerd. Met acetylsalicylzuur hadden zes van 192 (3,1%) patiënten in een bloeding, in vergelijking met 19 van 190 (10%) patiënten in de anticoagulantia groep. De gepoolde resultaten laten een significant lager risico op bloedingen zien met acetylsalicylzuur (RR 0,32 [0,13, 0,77]). In de studie van Zou werden klinisch relevante bloedingen niet gerapporteerd.

Bloedingen na THA/TKA werden in vijf studies gerapporteerd. Met acetylsalicylzuur hadden 18 van 465 patiënten (3,9%) een bloeding in vergelijking met 36 van 471 (7,6%) patiënten met anticoagulantia (RR 0,63 [0,33, 1,21]).

Mortaliteit

De mortaliteit werd alleen gerapporteerd in de twee studies na heupfracturen. De reden van overlijden werd niet vermeld. In de acetylsalicylzuurgroep overleden 7,3% van de patiënten in vergelijking met 6,8% met anticoagulantia (absolute getallen worden niet gerapporteerd, maar op basis van geïncludeerde patiënten in deze twee studies zijn dit

14 van 192 patiënten in de acetylsalicylzuurgroep versus 13 van 190 patiënten in de anticoagulantiegroep). De gepoolde resultaten laten geen significante verschillen zien (RR 1,07 [0,51, 2,21]).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten DVT, bloedingen, longembolie en mortaliteit zijn met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de studieopzet van de verschillende studies, indirectheid (slechts een studie kijkt naar LMWH, de andere studies hebben ook andere anticoagulantia geïncludeerd) en imprecisie (laag aantal patiënten en events).

Conclusies

Zeer laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om na heupfractuur of heup- of knie vervangende operatie een conclusie te trekken over het risico op <i>symptomatische</i> DVT met acetylsalicylzuur versus LMWH.
Zeer laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om na heupfractuur of heup- of knie vervangende operatie een conclusie te trekken over het risico op <i>longembolie</i> met acetylsalicylzuur versus LMWH. <i>Bronnen (Drescher, 2014)</i>
Zeer laag GRADE	Het is mogelijk dat bij heupfractuur het risico op een klinisch relevante bloeding lager is met acetylsalicylzuur dan met LMWH. <i>Bronnen (Drescher, 2014)</i>
Zeer Laag GRADE	Een verschil in het risico op klinisch relevante bloedingen bij een heup- of knie vervangende operatie met acetylsalicylzuur in vergelijking met LMWH kon worden aangetoond noch uitgesloten. <i>Bronnen (Drescher, 2014)</i>
Zeer laag GRADE	Een verschil in het risico op overlijden bij een heupfractuur operatie met acetylsalicylzuur in vergelijking met LMWH kon worden aangetoond noch uitgesloten. <i>Bronnen (Drescher, 2014)</i>
-	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op overlijden na een knie- of heup vervangende operatie met acetylsalicylzuur versus LMWH.

Overwegingen

Hoewel het meeste bewijs voor het gebruik van LMWH vs. geen profylaxe stamt uit de jaren 80 en 90 van de vorige eeuw werden er studies gevonden tot 2008. Initiële profylaxe wordt doorgaans gedefinieerd als profylaxe gedurende tien tot 14 dagen wat overeen komt met de opname duur in de eerste studies naar LMWH. Hoewel tien tot 14 profylaxe

dus volgens huidige praktijk overeen komt met profylaxe deels buiten het ziekenhuis wordt onder verlengde profylaxe doorgaans een duur van vier tot vijf weken beschouwd. Hoewel de meeste data afkomstig zijn uit studies betreffende THP patiënten werden er ook patiënten met een TKP geïnccludeerd. Gezien de grote mate van overlap in het risico van patiënten met een THP, TKP en HF en gezien de vergelijkbare resultaten op de reductie in VTE en het voorkomen van ernstige bloedingen in trials met andere vormen van profylaxe lijkt het te rechtvaardigen deze resultaten te extrapoleren naar alle patiënten na een THP, TKP of HF. In de studies werden verschillende middelen in verschillende doseringen gebruikt geïnitieerd op verschillende tijdstippen ten opzichte van de operatie.

Bij het gebruik van LMWH wordt geadviseerd de door de fabrikant geadviseerde en/ of in trials geëvalueerde dosering te gebruiken (zie ook tabel op pagina 352).

VKA vs. LMWH

Hoewel er meer bloedingen werden gevonden bij het gebruik van LMWH vs. VKA in de initiële profylaxe waren er wel twee fatale bloedingen in de trials bij het gebruik van VKA. Zorgen over de veiligheid van VKA in de initiële profylaxe blijven derhalve bestaan. Gezien de grotere effectiviteit in de initiële profylaxe en het (vier keer) grotere risico op bloedingen in de RCT met VKA in de verlengde profylaxe heeft LMWH de voorkeur boven VKA.

Fondaparinux vs. LMWH

Bloedingscomplicaties lijken vooral een risico te vormen bij het gebruik van fondaparinux in patiënten die minder dan 50 kg wegen en oude en kwetsbare patiënten. Hoewel er aldus de ACCP mogelijk een reductie valt te verwachten in het optreden van VTE bij het gebruik van fondaparinux in de verlengde profylaxe gaat dit ten koste van een verwachte toename in bloedingscomplicaties. Dit maakt het gebruik van fondaparinux minder aantrekkelijk vooral gezien het aantrekkelijke risico/effect profiel van LMWH in de verlengde profylaxe (zie module LMWH vs. geen profylaxe).

In een studie werd fondaparinux zes tot acht uur postoperatief vergeleken met 12 tot 24 uur postoperatief (Colwell, 2006) (zie ook module start tromboseprofylaxe). Hoewel er geen verschil gevonden in effectiviteit evenals bloedingsrisico is het gezien de bloedingsrisico's en gezien de ervaringen met LMWH kort voor of na operatie te overwegen om bij het gebruik van fondaparinux in analogie van LMWH te kiezen voor een latere start.

Mechanische profylaxe

De kwaliteit van de trials met oude zowel als nieuwere typen IPC is laag. Dit maakt het moeilijker om IPC te adviseren zelfs als er een positief effect ten opzichte van andere vormen van profylaxe wordt gevonden (IPC + acetylsalicylzuur vs. LMWH). Het bloedingsrisico in de trials is relatief hoog vergeleken met recente studies waarbij meer moderne chirurgische technieken werden gebruikt, derhalve kan op basis van de gepresenteerde data de reductie in bloedingen met mechanische compressie apparaten worden overschat. Compliantie blijft echter het grootste probleem bij IPC. De meeste apparaten zijn onvoldoende mobiel en werken dan ook niet wanneer patiënten mobiliseren of op transport gaan. In een studie (Comerota, 1992) werden er minder dan 50% werkende apparaten aangetroffen en zelfs maar 19% werkende apparaten in een

anders studie (Cornwell, 2002). In deze studies was dit zelfs niet te verbeteren na systematische training van verplegend en overig personeel. De compliantie lijkt toe te nemen bij het gebruik van moderne mobiel apparaten met een accu (77% vs. 59%). Verder zijn er logistieke problemen zoals het operationeel houden van een groot aantal apparaten en de vergelijkbaarheid van verschillende varianten op de markt. Het gebruik van IPC is aantrekkelijk door de mogelijke effectiviteit zonder het risico op toename van bloedingscomplicaties. De matige compliantie en de onmogelijkheid de therapie in de thuissituatie te continueren zijn duidelijke nadelen. Nieuwere mobielere varianten kunnen mogelijk deze nadelen deels wegnemen en het doel van tenminste 18 uur per dag gebruik te bereiken. IPC lijkt daarmee vooral een toegevoegde waarde te hebben als additief bij farmacologische profylaxe en bij patiënten met een zeer hoog risico op bloedingen.

Rivaroxaban vs. LMWH

De definitie van bloedingen in de trials met rivaroxaban was significant anders dan in vergelijkbare studies. Operatiewond bloedingen, anders dan bloedingen die een heroperatie vereisten, werden niet gerapporteerd in drie van de studies en de Hb daling werd vergeleken met de postoperatieve waarde. Het resultaat was een onverwacht lage incidentie in het aantal bloedingen in de LMWH arm ten opzichte van van vergelijkbare studies. Verder werd in een deel van de studies in de LMWH arm gekozen voor een preoperatieve start gevolgd door een tweede dosis relatief kort (zes tot acht uur) na de operatie.

Resultaten uit klinische trials zijn doorgaans gebaseerd op sterk geselecteerde populaties patiënten met een relatief laag bloedingsrisico. In een in de ACCP niet meegenomen multicenter observationele studie in >17000 patiënten werd rivaroxaban vergeleken met de lokale standaard behandeling. De standaard behandeling kon bestaan uit onder andere LMWH, VKA, acetylsalicylzuur, fondaparinux en andere DOAC. De enige exclusie criteria waren contra-indicaties beschreven in de lokale product informatie. Er werd een reductie in het aantal symptomatische VTE gevonden bij het gebruik rivaroxaban ten opzichte van ander middelen (OR 0,65; 95%- 0,49 tot 0,8) en het effect op ernstige bloedingen was niet statistisch significant verschillend (OR 1,19; 95%-BI 0,73 tot 1,95). In de rivaroxabangroep werd een toename in het aantal niet ernstige bloedingen (OR 1,52 95%-BI 1,29 tot 1,79) en in de frequentie van wondlekkage (OR 3,65 95%-BI 1,78 tot 8,24) gevonden (Turpie, 2014).

De ACCP verwacht op basis van de gepoolde analyse vijf minder symptomatische DVT per 1000 patiënten bij het gebruik van rivaroxaban vs. LMWH en negen meer ernstige bloedingen. In de ACCP zijn dose-finding studies opgenomen, waarin hogere (en lagere) dan de geregistreerde dosis orale Xa remmers zijn getest. Dit kan het risico op bloedingen bij rivaroxaban overschatten. Er werd inderdaad een interactie gevonden tussen dosis orale Xa remmers en ernstige bloedingen, waarbij lagere doses geen (OR, 0.97 [CI, 0.70 to 1.34]), en bij intermediaire doses geen significant verhoogd risico werd gevonden (OR, 1.55 [CI, 0.84 to 2.85]); hoge doses verhoogden het risico op ernstige bloedingen sterk (OR, 2.50 [CI, 1.38 to 4.53]). (Neumann 2012) Vergelijkbare trends werden gevonden voor bloedingen leidend tot heroperatie. Het is niet duidelijk welke doses door de auteurs tot laag, intermediair of hoog werden gerekend. Gezien de relatieve onzekerheid omtrent het risico op/de incidentie van bloedingen bij het gebruik van rivaroxaban en gezien de lange termijn ervaring bij een brede patiëntengroep met LMWH alsmede het aantrekkelijke effect/veiligheid profiel van LMWH indien gestart wordt 12 tot 24 uur na de operatie lijkt LMWH vooralsnog een aantrekkelijker keuze dan rivaroxaban bij patiënten die een THP of TKP ondergaan.

Dabigatran vs. LMWH

Hoewel dabigatran 150mg resulteerde in meer asymptomatische DVT dan LMWH werd het in een van de studies vergeleken met enoxaparine in de relatief hoge dosering van 2dd 30mmg (ACCP, 2012). De meeste extra VTE waren afkomstig uit deze trial. De door de ACCP geschatte twee extra symptomatische DVT per 1000 patiënten bij de lagere dosering dabigatran worden gecompenseerd door vier extra bloedingen in de LMWH-groep al kwamen die ook meer voor bij de hogere dosering LMWH. Omdat er geen verschil werd gevonden in symptomatische DVT en er een vergelijkbaar risico op bloedingen werd gevonden met beide doseringen dabigatran, kunnen dabigatran en LMWH als gelijkwaardig worden beschouwd. Gezien het nog ontbreken van lange termijn veiligheid gegevens met dabigatran en de uitgebreide ervaring met LMWH is er vooralsnog een voorkeur voor het gebruik van LMWH.

Apixaban vs. LMWH

De ACCP schat dat met apixaban 7/1.000 minder symptomatische DVT voorkomen dan met LMWH zonder een noemenswaardige stijging in het aantal bloedingen (van acht minder tot vijf meer per 1.000), hoewel er geen reductie werd gezien indien alle symptomatische longembolie en DVT werden gepoold. De bloedingscomplicaties werden mogelijk ook iets onderschat doordat in twee van de drie studies de Hb daling (vergelijkbaar met studies naar rivaroxaban) werd vergeleken met de direct postoperatieve waarde. Een vergelijkbaar resultaat in het reduceren van alle symptomatische DVT (DVT, niet fatale en fatale longembolie) mag derhalve verwacht worden van apixaban en LMWH en een vergelijkbaar lage incidentie van ernstige bloedingen. Exclusie van de resultaten van de studie van Lassen (2007), omdat er in deze studie hogere doseringen werden gebruikt, heeft geen significant effect op de resultaten van de meta-analyse, en wijzigen deze conclusies niet. Gezien het nog ontbreken van lange termijn veiligheid gegevens met apixaban en de uitgebreide ervaring met LMWH is er vooralsnog een voorkeur voor het gebruik van LMWH.

DOACs versus LMWH

Naast de hierboven beschreven overwegingen voor de specifieke DOACs acht de werkgroep het van belang toe te lichten welke procedure is gevolgd bij het tot stand komen van de aanbevelingen omtrent de DOACs. In de werkgroep zijn de conclusies uit de literatuur, beperkingen van de beschikbare studies (onder andere selectie van patiënten voor de studies, verschillen tussen de Amerikaanse setting en de Nederlandse setting met de trombosedienst), het ontbreken van een antidotum, therapietrouw, mogelijke voordelen voor de patiënt (minder bezoek trombosedienst) uitgebreid besproken. Uit deze discussie kwamen twee mogelijke aanbevelingen: 1. de aanbeveling dat LMWH de voorkeur heeft, en de DOACs als alternatief kunnen worden voorgeschreven en 2. de aanbeveling dat gekozen kan worden voor een LMWH of DOAC. Een kleine meerderheid (54%) van de werkgroepleden heeft de voorkeur gegeven aan de eerste aanbeveling waarbij LMWH de voorkeur heeft boven DOAC. Van belang is te vermelden dat voor de keuze van de beide opties ruimte blijft. Er zal voor deze keuze een option grid worden ontwikkeld (keuzehulp voor patiënten) om patiënten en zorgverleners te ondersteunen in deze keuze.

Acetylsalicylzuur vs. LMWH en geen profylaxe

In de review van Drescher worden er subgroep analyses gedaan voor de verschillende anticoagulantia (data niet volledig beschreven in studie). Er wordt vermeld dat het voorkomen van DVT niet verschilde tussen acetylsalicylzuur en anticoagulantia wanneer de verschillende middelen los werden vergeleken (acetylsalicylzuur vs. Warfarine: 9,7% vs. 10,7% RR 0,95 [0,56, 1,45]; acetylsalicylzuur vs. Heparine: 10,5% vs. 7,9% RR 1,37 [0,47, 3,96]).

In de ACCP zijn ook studies waarin acetylsalicylzuur wordt vergeleken met geen profylaxe (placebo) beschreven. De PEP trial (2000), waarin de effecten van 160mg acetylsalicylzuur voor 35 dagen wordt vergeleken met placebo, in een routine praktijk waar additionele antitrombotische interventie kon worden toegepast indien nodig. Deze multicentrum trial includeerde 17.444 patiënten (voornamelijk na heupfractuur). Er is op deze studie echter veel kritiek geweest in verband met verandering in de primaire uitkomstmaten en aanpassingen van de sample size. Er waren tevens problemen met de presentatie van de resultaten waardoor de evaluatie van de bloedingen lastig was. De PEP studie had echter ook sterke punten (concealment of allocation, blinding, objectieve uitkomstmaten, bijna volledige follow-up (99,6%)). De resultaten konden echter een voordelig effect van acetylsalicylzuur op niet fatale longembolie aantonen noch uitsluiten (RR 0,72. 95%-IC: 0,53 tot 0,96). De bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval raakt aan de grens van 10%, die door clinici als klinisch relevant wordt beschouwd. De resultaten zijn daardoor imprecies, ondanks het grote aantal geïnccludeerde patiënten. Hoewel er 19 VTE geassocieerde doden in de acetylsalicylzuurgroep en 45 in de placebogroep waren, was dit verschil niet klinisch relevant (RR 1,12. 95% BI: 0,94 tot 1,34). Ook werden geen verschillen in bloedingen waarvoor heroperatie nodig was, of overlijden door bloedingen gevonden. Voor patiënten die geen additionele heparine ontvingen waren er geen verschillen in het aantal ernstige bloedingen (acetylsalicylzuur: 95 van 3.711 versus placebo 94 van 3.789). De ACCP concludeert dat op basis van matige kwaliteit bewijs, een lage dosis acetylsalicylzuur voor grote orthopedische ingrepen en gecontinueerd voor 35 dagen resulteert in zeven minder VTE's per 1000 patiënten, maar ten koste gaat van drie mogelijke grote bloedingen, en daarmee de voordelige en nadelige effecten in balans zijn.

De studie van Anderson kregen patiënten op de morgen na THA 5000u of LMHW dalteparine per dag (subcutane injectie) voor tien dagen. Op de achtste tot tiende dag postoperatief werden patiënten gerandomiseerd voor LMWH 5000u (met placebo tabletten) of 81mg acetylsalicylzuur (met placebo injecties). Tijdens deze studie werd rivaroxaban op de markt gebracht, wat een dusdanige invloed had op het rekruteren van deelnemers voor de studie dat de studie afgebroken moest worden. Hierdoor kon de data wel gebruikt worden voor een non-inferiority analyse, maar was de power onvoldoende om superioriteit van een van beide middelen aan te tonen. In de studie wordt geconcludeerd dat verlengde profylaxe voor 28 dagen met acetylsalicylzuur niet inferieur was aan dalteparine voor de preventie van VTE na THA in patiënten die de eerste tien dagen postoperatief dalteparine kregen.

Aanbeveling

Gebruik tromboseprofylaxe (farmacologisch danwel mechanisch) bij patiënten na een totale heup arthroplastiek, totale knie arthroplastiek of na heupfractuur chirurgie.

Gebruik bij **patiënten die een totale heupprothese of totale knieprothese operatie** ondergaan bij voorkeur een LMWH. Als alternatief kunnen evenwaardig apixaban, dabigatran, fondaparinux of rivaroxaban, worden gebruikt.
Overweeg mechanische profylaxe toe te voegen aan farmacologische tromboseprofylaxe.

Gebruik bij **patiënten die een operatie voor heupfractuur** ondergaan bij voorkeur een LMWH. Als alternatief kan fondaparinux worden gebruikt.
Overweeg mechanische profylaxe toe te voegen aan farmacologische.

Overweeg bij patiënten met een hoog risico op bloedingscomplicaties mechanische profylaxe (bij voorkeur een mobiel intermitterende pneumatische compressie apparaat).

Continueer farmacologische tromboseprofylaxe na grote orthopedische en traumatologische ingrepen voor een duur van tot 28-35 dagen na de operatie.

Voor situaties waarin de patiënt preoperatief reeds voor een andere indicatie een VKA of een DOAC gebruikt, wordt verwezen naar module 8.1 “perioperatief beleid bij patiënten die een VKA gebruiken” of 8.2 “perioperatief beleid bij patiënten die een DOAC gebruiken”.

Acetylsalicylzuur, vitamine K antagonisten, geïmmobiliserende compressiekousen en voetpompjes worden niet aanbevolen als monotherapie in de tromboseprofylaxe bij grote orthopedische ingrepen.

Literatuur

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- ACCP: Falck-Ytter Y, Francis CW, et al. Prevention of VTE in orthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, et al. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. [Review]. Ann Intern Med 2013;159(4):275-84.
- Bjørnarå BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. J Bone Joint Surg Br. 2006;88(3):386-391.
- Colwell CW, Kwong LM, Davidson BL. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic patients. J Arthroplasty 2006;21: 36-45.
- Comerota AJ, Katz ML, White JV. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? Am J Surg. 1992;164(3):265-268.
- Cornwell EE III, Chang D, Velmahos G, et al. Compliance with sequential compression device prophylaxis in at-risk trauma patients: a prospective analysis. Am Surg. 2002;68(5):470-473.
- Drescher FS, Sirovich BE, Lee A, et al. Aspirin versus anticoagulation for prevention of venous thromboembolism major lower extremity orthopedic surgery: A systematic review and meta-analysis. Journal of Hospital Medicine (Online) 2014;9(9):579-85.
- Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. Thrombosis & Haemostasis 2011 Apr;105(4):721-9.
- Hill J, Treasure T; National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. BMJ. 2010;340:c95.
- PEP trial collaborative group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet 2000;335: 1295-1302.

- Turpie AG, Haas S, Kreutz R, et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. *Thrombosis & Haemostasis* 2014;111(1):94-102.
- Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thrombosis & Haemostasis* 2011 Mar;105(3):444-53.
- White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998;158:1525-31.
- Zou Y, Tian S, Wang Y, et al. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2014;25(7):660-4.

Zoekstrategie

Uitgangsvraag: Tromboprofylaxe bij knie- en heupvervangning en bij heupfracturen	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 17-10-2014
Periode: 2009-heden	Talen: E N

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2009-heden Engels, Nederlands	1 hip prosthesis/ or knee prosthesis/ (26771) 2 Arthroplasty, Replacement/ (4523) 3 arthroplasty, replacement/ or arthroplasty, replacement, hip/ or arthroplasty, replacement, knee/ (32815) 4 (((Knee* or hip) adj3 (arthroplas* or replace* or prosthes*)) or ("total knee" or "total hip" or TKA or THA)).ti,ab. (49018) 5 1 or 2 or 3 or 4 (63941) 6 hip/ or knee/ (20760) 7 hip joint/ or exp knee joint/ (63208) 8 (knee* or hip).ti. or (((Osteoarthri* or Arthrosis or Arthrit*) adj3 (knee* or hip)) or (coxarthrosis or gonarthrosis)).ti,ab. (97401) 9 6 or 7 or 8 (135618) 10 "prostheses and implants"/ or joint prosthesis/ or prosthes*.ti,ab. or implant*.ti,ab. or endoprothes*.ti,ab. (351742) 11 9 and 10 (21019) 12 exp Femoral Fractures/ (30611) 13 ((hip* or femur* or femoral* or trochant* or pertrochant* or intertrochant* or subtrochant* or intracapsular* or extracapsular*) adj4 fracture*).ti,ab. (29277) 14 12 or 13 (39484) 15 5 or 11 or 14 (101109) 16 limit 15 to ((dutch or english) and yr="2009 -Current") (29320) 23 "Anticoagulants"/ (55926) 24 exp heparin, low-molecular-weight/ or dalteparin/ or enoxaparin/ or nadroparin/ (10191) 25 "Venous Thromboembolism"/pc [Prevention & Control] (2349) 26 ("low-molecular-weight heparin*" or LMWH* or dalteparin* or enoxaparin* or nadroparin* or tinzaparin* or pentasaccharide*).ti,ab. (12132) 27 Aspirin/ (39371) 28 (aspirin* or "ACETYLSALICYLIC ACID").ti,ab. (45242) 29 "Factor Xa"/ai [Antagonists & Inhibitors] (2336) 30 Rivaroxaban*.ti,ab. (1367) 31 Dabigatran*.ti,ab. (1782) 32 Apixaban*.ti,ab. (829) 33 Edoxaban*.ti,ab. (231) 34 ("New Oral Anticoagulant*" or "Novel Oral Anticoagulant*" or NOAC*).ti,ab. (1359) 35 or/23-34 (119165) 36 22 and 35 (4) 37 16 and 35 (755) 38 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (227459) 39 37 and 38 (79) – 71 uniek 40 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj	438

	(blind\$3 or mask\$3).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1449380) 41 37 and 40 (291) 42 39 or 41 (320)	
Embase (Elsevier)	<p>('total hip prosthesis'/exp/mj OR 'hip arthroplasty'/exp/mj OR 'hip replacement':ab,ti OR 'knee prosthesis'/exp/mj OR 'knee endoprosthesis'/exp/mj OR 'knee arthroplasty'/exp/mj OR ((knee* OR hip*) NEAR/3 (arthroplas* OR replace* OR prosthes*)):ab,ti OR 'total knee':ab,ti OR 'total hip':ab,ti OR ((osteoarthri* OR arthrosis OR arthrit*) NEAR/3 (knee* OR hip*)):ab,ti OR (gonarthros*:ab,ti OR coxarthros*:ab,ti OR 'knee'/exp/mj OR 'hip'/exp/mj AND ('joint prosthesis'/exp/mj OR prosthes*:ti OR implant*:ti OR endoprosthesis*:ti)) OR 'femur fracture'/exp/mj OR ((hip* OR femur* OR femoral* OR trochant* OR pertrochant* OR intertrochant* OR subtrochant* OR intracapsular* OR extracapsular*) NEAR/4 fracture*):ab,ti)</p> <p>AND ('anticoagulant agent'/mj OR 'blood clotting inhibitor'/mj OR 'low molecular weight heparin'/exp/mj OR 'venous thromboembolism'/exp/mj/dm_pc OR 'low-molecular-weight heparin':ab,ti OR lmwh*:ab,ti OR dalteparin*:ab,ti OR enoxaparin*:ab,ti OR nadroparin*:ab,ti OR tinzaparin*:ab,ti OR pentasaccharide*:ab,ti OR 'acetylsalicylic acid'/mj OR aspirin*:ab,ti OR 'acetylsalicylic acid':ab,ti OR rivaroxaban*:ab,ti OR dabigatran*:ab,ti OR apixaban*:ab,ti OR edoxaban*:ab,ti OR 'new oral anticoagulant':ab,ti OR 'new oral anticoagulants':ab,ti OR noac*:ab,ti OR 'novel oral anticoagulant':ab,ti OR 'novel oral anticoagulants':ab,ti OR 'blood clotting factor 10a inhibitor'/exp/mj)</p> <p>AND [embase]/lim AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2009-2014]/py</p> <p>AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) (95) – 41 uniek</p> <p>AND clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it (214)</p>	

Evidence tabellen

Research question: DOACs vs. LMWH

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Zou, 2014	Type of study: RCT Setting: Hospital Country: China Source of funding: none	<u>Inclusion criteria:</u> Knee osteoarthritis, who initially underwent unilateral TKA, DVT-negative (according to preoperative color Doppler ultrasonography on deeper veins) <u>Exclusion criteria:</u> history of hemorrhagic disease or bleeding tendency during preoperative coagulation test, medical history of VTE, infused with >2000ml of fluids after surgery, underwent knee arthroplasty or used combination of drugs that might impact the findings. <u>N total at baseline:</u> 324 I1: rivaroxoban (n=102) I2: aspirin (n=110) Control: LMWH sodium (n=112) <u>Important prognostic factors²:</u> Mean age (range) I1: 63.5 (50-85) I2: 62.7 (47-79) C: 65.7 (54-80) Groups comparable at baseline? yes	I1: oral rivaroxoban 10mg/day, starting 12h after operation, for 14 days. I2: oral aspirin 100mg/day, starting 12h after operation, for 14 days The shed blood in the autologous blood transfusion device was re-transfused through the veins within 6h and was discarded after measurement. Drainage tubes were removed from all patients 24h after surgery. Patients who showed clinical manifestation of hypovolemia and tachycardia were given a blood transfusion. Patients were given antibiotics IV drip for 3 days, and oral celecoxib. Ankle pump exercises began 6h after surgery. Patients left beds starting 1 day after surgery.	C: subcutaneous LMWH 4000AxalU (0.4ml)/day, starting 12h after operation, for 14 days	<u>Length of follow-up:</u> 14 days <u>Loss-to-follow-up:</u> Not stated <u>Incomplete outcome data:</u> Not stated	Symptomatic DVT I1: 0 I2: 1 C: 2 Asymptomatic DVT I1: 3 (2.94%), p=0.029* I2: 18 (16.4%), p=0.831* C: 14 (12.5%) *vs. C Hidden blood loss (l) based on the gross equation: I1: 1.71 (1.19-2.97) I2: 1.30 (0.61-2.43) C: 1.18 (0.77-2.31) Pulmonary embolism, cardiocerebrovascular complications: none Wound complications, n (%) I1: 5 (4.9%), p=0.027* I2: 2 (1.82%), p=0.209* C: 3 (2.67) *vs. C	

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Zou, 2014	random number table generated by a computer (Microsoft Office Excel 2010; Microsoft Corp, Redmond, Washington, USA).	unclear	Unclear	unclear	Unclear	unlikely	Unlikely	Unlikely

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..
3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear

6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Research question: Aspirin vs. LMWH

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Drescher, 2014 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to june 2013</i> <i>Databases searched:</i> Cochrane Library, CINAHL A: Powers, 1989 B: Gent, 1996 C: Harris, 1982 D: Alfaro, 1986 E: Josefsson, 1987 F: Woolson, 1991 G: Lotke, 1996 H: Westrich, 2006 <u>Study design:</u> RCT A: Hip Fracture B: Hip fracture C: THA D: THA E: THA F: THA G: THA or TKA H: TKA	Inclusion criteria SR: RCT, major orthopaedic surgery (hip fracture, TKA, THA), aspirin vs. anticoagulants, follow up >7days, outcome of interest was reported, PCD only if in both arms of study. Exclusion criteria SR: <i>8 studies included</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u> <i>Number of patients; characteristics important to the research question and/or for statistical adjustment (confounding in</i>	intervention: A: 1.300mg aspirin B: 200mg aspirin C: 1.200mg aspirin D: 250mg/1.000mg aspirin E: 3.000mg aspirin F: 1.300mg aspirin G: 650mg aspirin H: 650mg aspirin	control: A: warfarin B: Danaparoid C: Heparin or warfarin D: Heparin E: Heparin F: Warfarin + PC G: Warfarin H: LMWH + PC	<u>End-point of follow-up:</u> A: 21 days B: 11 days C: 21 days D: 7 days E: 9 days F: 7 days G: 9 days H: 21 days <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> not stated	<u>DVT</u> Diagnosed by venography, CT, pulmonary angiography, ultrasound doppler pf legs or ventilation/perfusion scan <i>Hip fracture:</i> A: 1.15 [0.41, 3.24] B: 2.10 [0.82, 5.33] Pooled: 1.60 [0.80, 3.20] <i>THA/TKH</i> C: - D: 0.20 [0.04, 0.97] E: 2.45 [0.68, 8.82] F: 1.12 [0.40, 3.16] G: 2.56 [0.50, 12.95] H: 0.75 [0.40, 1.43] Pooled: 1.00 [0.49,Pooled effect (random effects model): 1.15 [95% CI 0.68 to 1.96] favoring control Heterogeneity (I ²): 41% <u>PE</u> <i>Hip fracture:</i> A: 2.96 [0.12, 71.24] B: 2.98 [0.12, 72.37] Pooled: 2.97 [0.31, 28.83] <i>THA/TKH</i> C: 0.49 [0.02, 11.73] D: 0.17 [0.01, 4.04] E: 3.15 [0.67, 14.70] F: 2.88 [0.12, 69.44] Pooled: 1.47 [0.40, 5.42]	<u>Facultative:</u>

	<p><u>Setting and Country:</u> A: US B: Canada C: US D: Spain E: Sweden F: US G: US H: US</p> <p><u>Source of funding:</u> not stated</p>	<p><i>cohort studies; for example, age, sex, bmi, ...</i></p> <p><u>N, mean age I/C</u> A: 66, 73 / 65, 75 B: 126, 77/ 125, 77 C: 51, 58/ 75, 60 D: 60, 64/ 30, 58 E: 40, N/a/ 42/ - F: 72, 62 /69, 68 G: 166, 66/ 146, 67 H: 136, 69 / 139, 69</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				<p>Pooled effect (random effects model): 1.83 [95% CI 0.64 to 5.21 favoring control Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><u>Mortality</u> <i>Hip fracture</i> 7.3% vs. 6.8% RR: 1.07 [0.51-2.21] I2=0%</p> <p><i>THA/TKH</i> C: - D: - E: - F: - G: - H: -</p> <p><u>Bleeding event</u> Need for postoperative blood tranfusion/clinically relevant bleeding. <i>Hip fracture:</i> A: 0.36 [0.12, 1.07] B: 0.25 [0.05, 1.14] Pooled: 0.32 [0.13, 0.77]</p> <p><i>THA/TKH</i> C: 0.11 [0.01, 0.77] D: - E: 0.73 [0.35, 1.51] F: 0.96 [0.06, 15.02] G: 0.66 [0.23, 1.86] H: 3.07 [0.13, 74.60] Pooled: 0.63 [0.33, 1.21]</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.52 [95% CI 0.31 to 0.86 favoring aspirin Heterogeneity (I²): 8%</p>	
--	--	---	--	--	--	--	--

Quality Assessment reviews, Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)									
Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Drescher, 2014	Yes	Yes	No (not excluded studies)	Yes	Not applicable	Yes	Yes	No	No (not individual studies)

Exclusietabel

Exclusietabel DOAC vs. LMWH	
Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Ortel TL, Williams JW, Jr. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. [Review]. <i>Ann Intern Med</i> 2013 Aug 20;159(4):275-84.	Exclusie: geen nieuwere studies geïnccludeerd dan reeds in de ACCP zijn opgenomen.
Patel N, Golwala H, Opina A, Tafur A. Bleeding likelihood of apixaban in primary VTE prophylaxis: A meta-analysis. <i>Circulation</i> 2013;128(22).	Exclusie: geen nieuwere studies, en alleen subgroep van de studies (1 studie medical patients)
Tahir F, Riaz H, Riaz T, Badshah MB, Riaz IB, Hamza A, et al. The new oral anti-coagulants and the phase 3 clinical trials - a systematic review of the literature. <i>Thrombosis Journal [Electronic Resource]</i> 2013;11(1):18.	Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP.
Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. Apixaban and rivaroxaban safety after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology & Therapeutics</i> 2012 Sep;17(3):266-76.	Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP, en deze review zit in de review van reviews van Adams.
Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. [Review]. <i>BMJ</i> 2012;344:e3675.	Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP, en deze review zit in de review van reviews van Adams.
Neumann I, Rada G, Claro JC, Carrasco-Labra A, Thorlund K, Akl EA, et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. [Review]. <i>Ann Intern Med</i> 2012 May 15;156(10):710-9.	Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP, en deze review zit in de review van reviews van Adams.
Laporte S, Chapelle C, Bertoletti L, Lega JC, Cucherat M, Zufferey PJ, et al. Indirect comparison meta-analysis of two enoxaparin regimens in patients undergoing major orthopaedic surgery. Impact on the interpretation of thromboprophylactic effects of new anticoagulant drugs. <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 2014 Sep 2;112(3):503-10.	Exclusie: vergelijking van twee enoxaparine regimens, niet DOAC vs. LMWH.
As-Sultany M, Pagkalos J, Yeganeh S, Craigs CL, Korres N, West RM, et al. Use of oral direct factor Xa inhibiting anticoagulants in elective hip and knee arthroplasty: a meta-analysis of efficacy and safety profiles compared with those of low-molecular-weight heparins. [Review]. <i>Curr Vasc Pharmacol</i> 2013 May;11(3):366-75.	Exclusie: search tot september 2011, overlap meer recente reviews.
Chen X-Q, Jia J. Direct factor Xa inhibitors prevent deep venous thromboembolism after total knee arthroplasty: A Meta-analysis. <i>Chin J Tissue Eng Res</i> 2013;17(17):3140-7.	Exclusie: overlap meer recente reviews van betere kwaliteit.
Hamidi V, Ringerike T, Hagen G, Reikvam A, Klemp M. New anticoagulants as thromboprophylaxis after total hip or knee replacement. [Review]. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> 2013 Jul;29(3):234-43.	Exclusie: Overlap meer recente (qua zoekdatum) reviews, geen meerwaarde
Henao NA, Lopera JPM, Gomez JHD. Rivaroxaban versus low weight heparins for venous thromboembolism prophylaxis after major hip and knee arthroplasty: Systematic review and metaanalysis. <i>Iatreia</i> 2013;26(2):136-52.	Exclusie: Neumann is meer recent en van betere kwaliteit
Kwok CS, Pradhan S, Yeong JK, Loke YK. Relative effects of two different enoxaparin regimens as comparators against newer oral anticoagulants: meta-analysis and adjusted indirect comparison. <i>Chest</i> 2013 Aug;144(2):593-600. Ref ID: 14	Exclusie, gaat over 2 dosing regimens (wel interessant overwegingen)
Russell RD, Huo MH. Apixaban and rivaroxaban decrease deep venous thrombosis but not other complications after total hip and total knee arthroplasty. <i>J Arthroplasty</i> 2013 Oct;28(9):1477-81.	Exclusie, onvoldoende kwaliteit review (geen systematische review)
Opina A, Golwala H, AbuFadel M, Tafur A. Rivaroxaban is Associated with Higher Incidence of Major Bleeding Compared to Low Molecular Weight Heparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis- A Meta-analysis. <i>Circulation</i> 2012;126(21).	Exclusie: overlap meer recente reviews
Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, Chen D, Ramirez LM, Wright RT, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. <i>Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume</i> 2012 Feb;94(2):257-64.	Exclusie: geen systematische review

Cohen A, Pieter D, Marchant N, Mitchell S, Orme M, Simon T, et al. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of VTE following elective knee or hip replacement: Systematic review and network meta-analysis. <i>Blood</i> 2011;118(21).	Exclusie: Slechte kwaliteit
Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez A, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. New oral anticoagulants for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: A meta-analysis and indirect treatment comparisons. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2011;109:34.	Exclusie: geen systematische review
Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomised trials. <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 2011 Feb;105(2):245-53.	Exclusie: overlap meer recente reviews.
Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. <i>Thromb Res</i> 2010 Sep;126(3):175-82.	Overlap meer recente meta-analyses
Venker B, Ruparella B, Lee ED, Nunley R, Gage BF. Safety and efficacy of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. <i>Pharmacotherapy</i> 2012;32(10):e290. Ref ID: 357	Exclusie: overlap meer recente reviews.
Mantha S. Oral factor Xa inhibitors vs. enoxaparin for thromboprophylaxis after joint replacement surgery: A meta-analysis. <i>J Thromb Haemost</i> 2011;9:189.	Exclusie: overlap meer recente reviews.
Salazar CA, Malaga G, Malasquez G. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists or low molecular weight heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement. [Review] [89 refs]. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2010;(4):CD005981.	Exclusie: overlap meer recente reviews.
Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 2009	Exclusie: geen systematische review
Turpie AG, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, Pattanayak CW, Holberg G, et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 2014 Jan;111(1):94-102.	Exclusie: geen RCT.
Verhamme P, Gunn S, Sonesson E, Peerlinck K, Vanassche T, Vandenbriele C, et al. Single-dose TB-402 or rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. A randomised, controlled trial. <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 2013 Jun;109(6):1091-8.	Exclusie: geen vergelijking DOAC vs. LMWH
Bramlage P, Michaelis H-C, Melzer N. Comparison of 3,000 and 5,000 IU aXa/day certoparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. <i>Thromb J</i> 2012;10.	Exclusie: gaat over doseringen cetroparin
Lassen MR, Fisher W, Mouret P, Agnelli G, George D, Kakkar A, et al. Semuloparin for prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery: results from three randomized clinical trials, SAVE-HIP1, SAVE-HIP2 and SAVE-KNEE. <i>Journal of Thrombosis & Haemostasis</i> 2012 May;10(5):822-32.	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag
Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 2011 Apr;105(4):721-9.	Zit al in ACCP
Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 2011 Mar;105(3):444-53.	Exclusie: gepoolde resultaten van de record studies, maar die zitten los al in accp
Exclusietabel acetylsalicylzuur vs. LMWH	
Stewart DW, Freshour JE. Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in orthopedic surgery patients: a comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence. [Review]. <i>Ann Pharmacother</i> 2013 Jan;47(1):63-74.	Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP.
Lee A, Larson R, Morrison D, Chiang W, Drescher F. Aspirin versus anticoagulation for the prevention of venous thromboembolism in orthopedic patients after lower extremity reconstructive surgery - A systematic review. <i>Chest</i> 2012;142(4).	Exclusie: Ouder dan andere review, en is geen volledig artikel (meeting abstract)
Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> 2013 Jun 4;158(11):800-6.	Exclusie: extended profylaxe acetylsalicylzuur (na eerst 10 dagen LMWH),

	dus valt buiten de uitgangsvraag.
Fisher WD, Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Lassen MR, Mismetti P, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing hip fracture surgery - the SAVE-HIP3 study. <i>Bone & Joint Journal</i> 2013 Apr;95-B(4):459-66.	Exclusie. Is extended, niet vergelijking van 2 middelen.
Colwell CW, Jr., Froimson MI, Mont MA, Ritter MA, Trousdale RT, Buehler KC, et al. Thrombosis prevention after total hip arthroplasty: a prospective, randomized trial comparing a mobile compression device with low-molecular-weight heparin. <i>Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume</i> 2010 Mar;92(3):527-35.	Exclusie: gaat over mechanische profylaxe
Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. <i>New Engl J Med</i> 2010 Dec 23;363(26):2487-98.	=ADVANCE3, zit ook in ACCP
Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. <i>Lancet</i> 2010 Mar 6;375(9717):807-15.	= ADVANCE 2, zit ook in ACCP
Raskob G, Cohen AT, Eriksson BI, Puskas D, Shi M, Bocanegra T, et al. Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement. A randomised double-blind dose-response study. <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 2010 Sep;104(3):642-9.	Exclusive: zit al in ACCP richtlijn.
Froimson MI, Murray TG, Fazekas AF. Venous thromboembolic disease reduction with a portable pneumatic compression device. <i>J Arthroplasty</i> 2009 Feb;24(2):310-6.	Exclusie, is mechanische profylaxe dus valt buiten UV
Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, Fisher WD, Gent M, Huo MH, et al. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 2009 Jan;101(1):68-76.	Exclusie: Betrixaban, valt buiten de uitgangsvraag.

3.2 Preventie bij trauma

Voor heupfractuur en onderste extremiteit letsels is een aparte module beschikbaar.

5 Inleiding

Besluitvorming over tromboseprofylaxe bij polytrauma patiënten (Injury Severity Score (ISS) >15) is complex (Baker, 1974). Hoewel het trauma, de immobilisatie en de gerelateerde ingrepen alle bijdragen aan een hoog risico op VTE wegen ook de ernstige consequenties gerelateerd aan bloedingscomplicaties zwaar (met name abdominale, spinale en cerebrale letsels).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte symptomatische DVT een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en ernstige bloeding een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren

Er werd voor deze module gebruik gemaakt van de ACCP richtlijn van 2012 (ACCP, 2012). Er werd geen aanvullende systematische search gedaan.

Samenvatting literatuur

In de ACCP wordt beschreven dat er 19 trials naar diverse groepen gemiddeld tot ernstig gewonde patiënten (acht studies naar spinal cord injury, vier studies orthopedische letsels) werden gevonden. In deze studies worden zowel mechanische (onder andere IPC, myostimulatie, continuous passive motion) als farmacologische (LDUH, LMWH) interventies beschreven. Er werden geen studies gevonden die IVC (inferior vena cava) filter onderzochten. Beperkingen van deze studies waren kleine studie populaties, incomplete of niet-blinderen, onduidelijke randomisatieprocedure, gebruik van surrogaat uitkomsten, exclusie grote aantallen gerandomiseerde patiënten en imprecieze resultaten. Hierdoor zijn er op basis van deze studies geen conclusies van matige of hoge bewijskracht te trekken. Daarom heeft de ACCP zich gebaseerd op resultaten van studies (met hogere bewijskracht) binnen andere studie populaties.

Baseline risico, risico factoren, risico stratificatie voor VTE

Het risico op symptomatische trombose bij polytrauma patiënten ligt tussen >1% tot 7,6%. Het risico is het hoogste bij wervelkolom trauma (2,2% ondanks profylaxe), acute spinal cord injury (5 tot 6%) en hersenletsel (3 tot 5% bij patiënten die farmacologische profylaxe kregen binnen 24 tot 48 uur; tot 15% indien farmacologische profylaxe werd uitgesteld tot na 48 uur). In een systematische review hadden patiënten met wervelfracturen een hogere kans op VTE dan ander trauma patiënten (OR 2,3 95%BI 1,4 tot 3,6). Hoge leeftijd wordt in verschillende studies als risicofactor aangewezen (ACCP, 2012). Andere mogelijke risico factoren (inconsequent aanwezig in verschillende studies) zijn: bloedtransfusie, chirurgie, femur- en tibia fracturen, spinal cord injury, hersenletsel, grote operaties, onderste extremiteit fracturen, veneuze letsels, >3 dagen beademing, man, negroïde, paraplegie, multiple comorbiditeit.

De ACCP schat het risico op VTE bij ernstig trauma op 3 tot 5%, oplopend naar 8 tot 10% bij patiënten met traumatisch hersenletsel, spinal cord injury en patiënten die spinale chirurgie moeten ondergaan.

- 5 *Baseline risico, risico factoren en risicostratificatie voor ernstige bloedingscomplicaties*
Het risico op ernstige bloedingen bij trauma patiënten die geen tromboseprofylaxe kregen is 0,7% (95% BI 0,2 tot 1,7%). Dit is waarschijnlijk een ondergrens van het basis risico, omdat patiënten met een hoog bloedingsrisico vaak worden geëxcludeerd voor tromboseprofylaxe onderzoeken. Hoewel er weinig data beschikbaar zijn over
10 bloedingscomplicaties geassocieerd met tromboseprofylaxe bij trauma patiënten wordt er terughoudendheid geadviseerd voor farmacologische profylaxe bij patiënten een hoog risico op bloedingen; Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Trauma patiënten met een hoog risico op bloedingen

Ernstig hersenletsel
Conservatief behandeld lever- of miltletsel
Nierfalen (<30)
Wervelfractuur met epiduraal hematoom
Ernstige trombocytopenie (<50X10l)
Stollingsstoornissen

- 15 *Profylaxe voor patiënten met een matig risico op VTE en matig risico voor ernstige bloedingen*
Bij patiënten met een gemiddeld risico op VTE en een gemiddeld risico op ernstige bloeding voorkomt een LMWH vier keer zoveel niet-fatale VTE's als het niet niet-fatale
20 bloedingen veroorzaakt. De reductie van het VTE risico geldt ook voor elastische kousen of IPC ten koste van een onbekend aantal huidcomplicaties.

- Profylaxe voor patiënten met een hoog risico op VTE en gemiddeld risico voor ernstige bloedingen*
25 Voor patiënten met een hoog risico op VTE en een gemiddeld risico op ernstige bloeding (wervelkolom letsels) ligt het aantal voorkomen VTE's door het gebruik van LMWH zelfs op tien keer zoveel als het aantal ernstige bloedingen dat door LMWH wordt veroorzaakt. Per 1000 patiënten kan ook een reductie in van vier fatale VTE verwacht worden. Het
30 toevoegen mechanische profylaxe levert een extra reductie van 15 niet fatale VTE op, ten koste van een onbekend aantal huidcomplicaties.

- Profylaxe voor patiënten met een hoog risico op VTE en hoog risico voor ernstige bloedingen*
35 Bij patiënten die zowel een hoog risico op VTE als een hoog risico op ernstige bloedingen hebben (neurotrauma), is het aantal VTE's dat voorkomen wordt door farmacologische profylaxe net iets hoger dan het aantal bloedingen dat het veroorzaakt. In deze patiënten voorkomt mechanische profylaxe een aanzienlijk aantal niet fatale VTE, waarbij het
40 huidcomplicaties veroorzaakt maar zonder het risico op bloedingen te verhogen.

Conclusies

Laag GRADE	Het is mogelijk dat LMWH en IPC het risico op VTE meer reduceren dan dat er bloedingen (LMWH) of huidcomplicaties (IPC) worden veroorzaakt in patiënten met zowel een matig risico op VTE en bloedingen. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
Laag GRADE	Het is mogelijk dat bij patiënten met een hoog risico op VTE en een matig risico op ernstige bloedingen het toevoegen van mechanische profylaxe aan farmacologische profylaxe het risico op VTE verder reduceert. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
Matig GRADE	Het is mogelijk dat bij patiënten met een hoog risico op VTE en een hoog risico op bloedingen LWMH een vergelijkbaar aantal VTE voorkomt als het bloedingen veroorzaakt. Mechanische profylaxe reduceert hier het aantal VTE ten koste van huidcomplicaties maar zonder het risico op bloedingen te verhogen. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>

5

Overwegingen

De kwaliteit van de bewijsvoering is laag. LMWH lijkt aangewezen in patiënten met een matig risico op bloedingen. Mechanische profylaxe is een goed alternatief bij patiënten met zowel een matig risico op bloedingen en VTE. Mechanische profylaxe toegevoegd aan farmacologische profylaxe lijkt het risico op trombose verder te reduceren in patiënten met een zeer hoog risico op VTE (zoals bij patiënten met wervelkolom letsels met of zonder spinal cord injury). Bij patiënten met een zeer hoog risico op ernstige bloedingen lijkt mechanische profylaxe het meest aangewezen. Indien voor mechanische profylaxe wordt gekozen wordt bij voorkeur een IPC boven het gebruik van een voetpomp of compressie kousen geadviseerd. Bij de keuze voor IPC dient ook de vaak lage therapie trouw in acht te worden genomen. Actieve monitoring wordt geadviseerd, draagbare apparaten met batterij voeding helpen bij het doel van tenminste 18 uur per dag gebruik. Mechanische profylaxe is daarbij vaak niet mogelijk bij onderste extremitetsletsels, huidproblemen, perifeer vaatlijden en gipsimmobilisatie. Mechanische profylaxe aan de contralaterale extremiteit wordt afgeraden als enige vorm van profylaxe.

In de meeste trials werd twee uur preoperatief gestart met LMWH, het risico profiel is zeer waarschijnlijk beter indien er meer dan 12 uur voor of 12 tot 24 uur na de operatie gestart wordt met tromboseprofylaxe (zie ook module 3.1.1).

De optimale duur van tromboseprofylaxe bij spinal cord injury is niet goed onderzocht. Een retrospectieve studie met >16.000 patiënten toonde dat meer dan 90% van de VTE's die binnen een jaar na het trauma ontstonden zich voordeden in de eerste 91 dagen. Een profylaxeduur van drie maanden lijkt daarom gerechtvaardigd bij spinal cord injury.

30

Er werden geen studies gevonden die IVC filter onderzochten bij deze patiënten categorie, derhalve kan het gebruik van een IVC niet worden aanbevolen.

- 5 Geadviseerd wordt om de door de fabrikant geadviseerde en/of in trials geëvalueerde dosering te gebruiken bij het voorschrijven van farmacologische profylaxe.

Aanbeveling

Geef ernstige trauma patiënten routinematig LMWH of (indien mogelijk) als alternatief mechanische profylaxe (bij voorkeur een Intermitterende pneumatische compressie (IPC)).

10 Geef traumapatiënten met een verhoogd risico op VTE (bijvoorbeeld acute spinal cord injury, hersenletsel, spinale chirurgie voor trauma) farmacologische profylaxe met een LMWH en indien mogelijk daarnaast mechanische profylaxe (bij voorkeur IPC).

10 Start in het geval van een contra-indicatie voor LMWH (indien mogelijk) mechanische profylaxe. Geef LMWH zodra het bloedingsrisico is afgenomen of een andere contra-indicatie is verdwenen.

Het plaatsen van een vena cava filter wordt niet geadviseerd als primaire profylaxe bij traumapatiënten.

Evidence tabellen

- 15 Er zijn geen evidence tabellen gemaakt. Er wordt verwezen naar tabellen S23 tot S27 bij de ACCP richtlijn.

Literatuur

- 20 ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- 25 Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, et al. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma 1974;14:187-196.

3.3 Preventie bij electieve rugchirurgie

Inleiding

Rugchirurgie wordt gekenmerkt door een laag risico op symptomatische trombo-embolie (0,5%) bij patiënten zonder additionele risicofactoren (maligniteit) (ACCP, 2012). Bij electieve spinale chirurgie is er ook een laag risico op spinale bloedingen (<0,5%), deze bloedingen kunnen echter zeer ernstige consequenties hebben (Gould, 2012).

Zoeken en selecteren

Voor deze module is gebruik gemaakt van de ACCP richtlijn van 2012 (Gould, 2012). Er is geen aanvullende systematische literatuursearch verricht.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte symptomatische DVT en majeure bloedingen voor de besluitvorming relevante uitkomstmaten.

Samenvatting literatuur (uit ACCP)

In de ACCP worden zes gerandomiseerde studies beschreven. Het bewijs is steeds van lage kwaliteit: het gaat om kleine aantallen, onduidelijke randomisatie, incomplete blinding en asymptomatische trombose als uitkomstmaat. Het betreft een zeer heterogene populatie met ingrepen variërend van HNP chirurgie tot wervelkolom fusies. In de studies worden verschillende vergelijkingen gemaakt (farmacologische profylaxe vs. Placebo, ongefractioneerde heparine met LMWH). Drie studies vergeleken verschillende vormen van mechanische profylaxe met of zonder farmacologische profylaxe. Tevens werd een meta-analyse beschreven waarin de resultaten van deze en een aantal andere studies (die tevens neurochirurgische patiënten includeren) (Collen, 2008). Omdat de studies met verschillende chirurgische patiënten een hogere kwaliteit hadden en een meer nauwkeurige inschatting van het relatief risico mogelijk maakten is er voor gekozen deze studies als indirect bewijs te gebruiken.

IPC versus geen profylaxe

De auteurs vonden op basis van twee studies een risicoreductie voor VTE (gebaseerd op alle gerapporteerde gevallen van (a)symptomatische DVT) van 59% (RR 0,41; 95%-BI 0,21 tot 0,78) van IPC ten opzichte van placebo. Over het aantal (huid)complicaties was geen data beschikbaar.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat symptomatische VTE is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de studies (niet blind, in- en exclusiecriteria niet duidelijk beschreven), indirectheid (surrogaat uitkomst: asymptomatische DVT, ook niet rug chirurgie patiënten zijn geïncludeerd).

LMWH versus geen profylaxe

De gepoolde resultaten van drie studies tonen een verlaagde kans op symptomatische VTE na LMWH in vergelijking met geen profylaxe (OR 0,31 95%-BI 0,12 tot 0,81). Het risico op bloedingen werd gerapporteerd in zeven studies, waarbij een verhoogd risico op majeure bloedingen na LMWH in vergelijking met geen profylaxe werd gezien (OR 2,03, 95%-BI: 1,37 tot 3,01).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE en majeure bloedingen is met een niveau verlaagd naar matig gezien indirectheid (geen van de studies beschreven spinale chirurgie, en slechts in twee studies die neurochirurgie onderzochten werden 1% tot 15% spinale chirurgie patiënten geïncludeerd).

5

Compressie kousen versus geen profylaxe

De gepoolde resultaten van acht studies tonen een verlaagde kans op symptomatische VTE na Compressie kousen in vergelijking met geen profylaxe (RR 0,35 95%-BI 0,26 tot 0,47). Het optreden van huidcomplicaties (gebarsten huid, ulcera, blaren, necrose) werd gerapporteerd in één studie, waarbij een verhoogd risico op huidcomplicaties na compressie kousen (64 van 1262 patiënten (5,1%)) in vergelijking met geen profylaxe (16 van 1262 (1,3%)) werd gezien (RR 4,18, 95%-BI: 2,4 tot 7,27).

10

De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE en majeure bloedingen is met een niveau verlaagd naar matig gezien indirectheid (geen van de studies beschreven spinale chirurgie, en slechts in twee studies die neurochirurgie onderzochten werden 1% tot 15% spinale chirurgie patiënten geïncludeerd).

15

IPC versus andere profylaxe

Voor het risico op DVT in vergelijkingen van IPC met LWMH (RR, 0,79; 95% BI, 0,30 tot 2,12) of IPC met compressiekousen (RR, 0,81; 95% CI, 0,32 tot 1,78) kon een verschil niet worden aangetoond of uitgesloten. Het risico op huidcomplicaties na IPC was lager dan na compressie kousen (1,3% versus 5,1%; RR 0,25 (0,14 tot 0,43). Het risico op majeure bloedingen was hoger na LWMH dan na IPC (RR 2,03, 95%-BI: 1,37 tot 3,01).

25

De bewijskracht voor de uitkomstmaten DVT en huidcomplicaties en bloedingen werd met drie niveaus verlaagd naar 'zeer laag', gezien beperkingen in de studieopzet, indirectheid en imprecisie (betrouwbaarheidsinterval omvat zowel een positief als negatief effect).

30

Conclusies

Ze er laag GRADE	<p>IPC versus geen profylaxe</p> <p>Het risico op VTE voor patiënten die rug chirurgie ondergaan is mogelijk lager na IPC dan na placebo.</p> <p>Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over het optreden van (huid)complicaties na IPC in vergelijking met placebo.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012)</i></p>
-------------------------------------	--

Matig GRADE	<p>LMWH versus geen profylaxe</p> <p>Het risico op VTE voor patiënten die rug chirurgie ondergaan is waarschijnlijk lager na LMWH dan na geen profylaxe.</p> <p>Het risico op bloedingen voor patiënten die rug chirurgie ondergaan is waarschijnlijk hoger na LWMH dan na geen profylaxe.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012)</i></p>
------------------------	--

Matig GRADE	<p>Elastische kousen versus geen profylaxe</p> <p>Het risico op VTE voor patiënten die rug chirurgie ondergaan is waarschijnlijk lager na elastische kousen dan na geen profylaxe.</p> <p>Het risico op huidcomplicaties voor patiënten die rug chirurgie ondergaan is waarschijnlijk hoger na elastische kousen dan na geen profylaxe.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012)</i></p>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>IPC versus andere profylaxe</p> <p>Voor het risico op DVT in vergelijkingen van IPC met LMWH of IPC met compressiekousen kan een verschil niet worden aangetoond of uitgesloten.</p> <p>Het risico op huidcomplicaties na IPC is mogelijk lager dan na elastische kousen.</p> <p>Het risico op majeure bloedingen is mogelijk hoger na LWMH dan na IPC.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012)</i></p>
----------------------------	--

5 Overwegingen

Het basisrisico op het krijgen van een symptomatische VTE binnen 91 dagen na spinale chirurgie was laag: 0,5% (95% BI 0,4 tot 0,5%) bij patiënten zonder maligniteit en matig: 2,0% (95% BI 1,4 tot 2,6%) bij patiënten die aan een spinale maligniteit werden geopereerd (White, 2003).

10

Het basisrisico op ernstige bloedingen (epiduraal hematoom) is waarschijnlijk <0,5%, maar de consequenties hiervan zijn potentieel zeer ernstig. Risicofactoren voor VTE bij patiënten die spinale chirurgie ondergaan zijn: een gecombineerde anterieure en posterieure benadering, multiple operatie-niveaus en patiënt-gerelateerde factoren, zoals oudere leeftijd, VTE in de voorgeschiedenis en maligniteit (Oda, 2000; Epstein, 2005)

15

Bij patiënten met een laag risico op VTE wordt naar schatting evenveel reductie wat betreft het aantal VTE's bereikt ten opzicht van placebo met IPC, LMWH en compressiekousen. Deze kleine reductie met LMWH staat tegenover eenzelfde kleine verhoging van de kans op majeure bloedingen en de kans op huidcomplicaties bij IPC en compressie kousen. Bij patiënten met een matige kans op VTE worden grotere reducties

20

verwacht wat betreft de kans op VTE. Hoewel de balans tussen voor- en nadelen van farmacologische en mechanische profylaxe ten opzichte van geen profylaxe duidelijk in het voordeel uitvalt van wel profylaxe, is deze afweging veel minder duidelijk bij het vergelijk tussen farmacologische en mechanische profylaxe. Aldus de ACCP 2012 is IPC te prefereren over LMWH indien de consequenties van niet fatale ernstige bloedingen tenminste twee keer ernstiger worden beschouwd als de consequenties van niet fatale longembolie. Bij de keuze voor IPC dient ook de vaak lage therapie trouw in acht te worden genomen. Actieve monitoring wordt geadviseerd en draagbare apparaten met batterij voeding helpen bij het doel van tenminste 18 uur per dag gebruik. Geadviseerd wordt om de door de fabrikant geadviseerde en in trials geëvalueerde dosering te gebruiken bij het voorschrijven van farmacologische profylaxe (zie ook tabel "Tabel profylactische en therapeutische doseringen anticoagulantia" in de aanverwante producten bij deze richtlijn). Ondanks het ontbreken van voldoende gegevens omtrent de optimale start van tromboseprofylaxe bij rug chirurgie is het waarschijnlijk dat de richtlijnen uit module 3.1 ook bij deze patiënten categorie zullen leiden tot het meest gunstige risicoprofiel.

Aanbeveling

Overweeg mechanische profylaxe met IPC of een LMWH voor patiënten die rugchirurgie ondergaan.
Geef bij additionele risicofactoren (zie tabel 3.8 uit module chirurgische patiënten) of de aanwezigheid van een spinale maligniteit mechanische profylaxe met een IPC of LMWH.

Overweeg om aan patiënten met risicofactoren voor VTE (zie overwegingen) voor wie initieel is gekozen voor IPC, tromboseprofylaxe met een LMWH te geven zodra adequate hemostase is bereikt en het bloedingsrisico is verminderd.

Evidence tabellen

Er zijn voor deze module geen evidence tabellen gemaakt. Er wordt verwezen naar tabellen S16 tot S23 bij de ACCP richtlijn (ACCP, 2012).

Literatuur

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Chest. 2012;141(2_suppl):e227S-e277S. doi:10.1378/chest.11-2297.
- Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, et al. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. Chest. 2008;134(2):237-249.
- Epstein NE. Intermittent pneumatic compression stocking prophylaxis against deep venous thrombosis in anterior cervical spinal surgery: a prospective efficacy study in 200 patients and literature review. Spine (Phila Pa 1976). 2005;30(22):2538-2543.
- Oda T, Fuji T, Kato Y, et al. Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery. Spine (Phila Pa 1976). 2000;25(22):2962-2967.
- White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost. 2003;90(3):446 - 455.

3.4 Tromboseprofylaxe bij arthroscopische ingrepen rondom het kniegewricht

Inleiding

5 Arthroscopie van de knie is de meest uitgevoerde operatie in de orthopedische chirurgie met wereldwijd meer dan 3 miljoen ingrepen per jaar. De operatie wordt doorgaans uitgevoerd in een poliklinische setting en doorgaans bij relatief jonge patiënten. Meest uitgevoerde procedures zijn een meniscectomie, kraakbeen behandeling en voorste kruisband reconstructie. In Nederland wordt momenteel doorgaans geen profylaxe
10 gegeven of een korte periode LMWH (meest alleen gedurende opname).

Zoeken en selecteren

Voor deze module is gebruik gemaakt van de ACCP richtlijn van 2012 (Falck-Ytter, 2012).
15 Er is geen aanvullende systematische search gedaan.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte symptomatische DVT en majeure bloedingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.
20

Samenvatting literatuur

Een Cochrane systematische review beschreef de resultaten van vier RCT's bij 527 patiënten die een arthroscopie van de knie ondergingen, voor een voorste kruisbandreconstructie, meniscectomieën of andere interventie (Ramos, 2008). LMWH werd (ongeblindeerd) vergeleken met geen profylaxe.
25

Er werd een symptomatische longembolie gerapporteerd (in de LMWH-groep). Er traden geen ernstige bloedingen op, en er werd in geen van de studies een heroperatie in verband met bloedingen gerapporteerd.
30

Een andere recentere studie vergeleek 14 dagen LMWH met GCS (Camporese, 2008). Hoewel er minder symptomatische DVT werden gevonden in de LMWH-groep (RR 0,2, 95%-BI 0,07 tot 0,62) werd deze studie voortijdig gestaakt, wegens meer bloedingen in de LMWH-groep (hoewel dit effect statistisch niet kon worden aangetoond door het relatief kleine aantal events).
35

De bewijskracht voor de uitkomstmaten asymptomatische DVT, niet-fatale bloeding en ernstige bloedingen werd met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien het geringe aantal patiënten en events (imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (niet geblindeerd, onduidelijke randomisatieprocedure, vroegtijdig afbreken van studie).
40

Conclusies

	Er zijn te weinig gegevens van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het optreden van symptomatische VTE bij het gebruik van LMWH in vergelijking met geen profylaxe bij een routinematige arthroscopie bij patiënten zonder extra risicofactoren. <i>Bronnen (Ramos, 2008)</i>
--	---

	Er zijn te weinig gegevens van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het optreden van ernstige bloedingen na LMWH in vergelijking met geen profylaxe bij een routinematige arthroscopie bij patiënten zonder extra risicofactoren.
--	---

5 Overwegingen

Gelet op de hoge frequentie van artroscopie wereldwijd, is het geringe aantal patiënten in gerandomiseerd onderzoek naar tromboseproylaxe opvallend. Omdat het risico op symptomatische VTE laag lijkt (1,5 tot 2%), waarbij er volgens de ACCP naar schatting 9 tot 15 minder symptomatische VTE's per 1000 patiënten te verwachten zijn met LMWH, en er een potentieel risico is op meer ernstige bloedingen met LMWH (drie meer per 1000 patiënten), lijkt routinematige tromboseproylaxe met LMWH niet aangewezen. Echter, bewijs van een voordelig effect bij hoog-risicopopulaties kan waarschijnlijk worden geëxtrapoleerd naar patiënten met een hoger DVT risico, met name patiënten met extra risicofactoren zoals gedefinieerd in "Tabel 3.8 (module chirurgische patiënten). Adequate literatuur (RCTs en systematische reviews) over uitgebreidere reconstructieve (bijvoorbeeld kruisbandchirurgie) of gecompliceerde en/of langdurige kniearthroscopieën is niet voorhanden; dit geldt zowel voor de aard van profylaxe als de duur ervan. Voor artroscopieën van de enkel en andere gewrichten geldt hetzelfde. De meningen over het beleid bij patiënten met een verhoogd risico op VTE lopen uiteen.

Geadviseerd wordt om de door de fabrikant geadviseerde en/of in trials geëvalueerde dosering te gebruiken bij het voorschrijven van farmacologische profylaxe (zie ook tabel op p352). Ondanks het ontbreken van voldoende gegevens omtrent de optimale start van tromboseproylaxe bij arthroscopie is het waarschijnlijk dat de richtlijnen uit module 3.1 ook bij deze patiënten categorie zullen leiden tot het meest gunstige risicoprofiel. De duur van tromboseproylaxe in de verschillende trials varieerde van vier tot 30 dagen waarbij een duur van zeven tot 14 dagen het meeste voorkwam. Op basis van een studie lijkt een duur van zeven dagen de voorkeur te hebben hoewel de bewijskracht ook hiervoor laag is (Camporese, 2008).

30 Aanbeveling

Geef geen tromboseproylaxe (anders dan vroege mobilisatie) bij patiënten die een artroscopie van de knie ondergaan.

Overweeg tromboseproylaxe met LMWH (zeven dagen) bij patiënten met een voorgeschiedenis van VTE.

Overweeg tromboseprofylaxe met LMWH (zeven dagen) bij een verlengde (reconstructieve) ingreep of een gecompliceerde ingreep bij patiënten met risicofactoren voor VTE (zie Tabel 3.8).

Literatuur

- 5 ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2012;141(2_suppl):e227S-e277S. doi:10.1378/chest.11-2297.
- 10 Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, et al. KANT (Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprophylaxis) Study Group. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial . *Ann Intern Med*. 2008;149(2):73-82.
- 10 Ramos J, Perrotta C, Badarotti G, et al. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy . *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD005259 .
- 15 Falck-Ytter Y1, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-325S.

Evidence tabellen

- 20 Voor de evidence tabellen wordt verwezen naar tabel 30 en tabel S27 in de ACCP richtlijn (ACCP, 2012).

3.5 Preventie bij gipsen en onderste extremiteit letsel

Inleiding

Onderste extremiteit letsels zijn een heterogene mix van fracturen rond knie niveau, peesletsels en kraakbeenletsels van knie en enkel. Er is substantieel minder bewijs over de tromboseprofylaxe bij deze letsels ten opzichte van grote orthopedische chirurgie. Het risico op DVT neemt echter toe naar mate het letsel zich dichterbij de knie bevindt (ACCP, 2012). Het exacte risico varieert in studies afhankelijk van de studie populatie en de screening methode voor trombose die werd gekozen.

5

10 Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht. De literatuur is overgenomen uit de ACCP richtlijn van 2012.

15

Samenvatting literatuur

Een Cochrane (Testroote, 2008) analyseert zes studies met meer dan 1500 patiënten met geïsoleerd letsel van de onderste extremiteit waarin tromboprofylaxe van eenmaal daags LMWH werd vergeleken met geen tromboprofylaxe. Patiënten kregen minimaal een week profylaxe, maar meestal totdat het gips werd verwijderd. De ACCP 2012 (paragraaf 3.0) verrichtte een meta-analyse waarvoor gecombineerde data van de Cochrane (Testroote, 2008) systematische review, en een additionele multicenter studie in abstract vorm beschikbaar waren (Selby, 2007).

25

Symptomatische DVT

Er werd geen positief effect van het LMWH gebruik gezien op symptomatische DVT (RR 0,34; 95% BI 0,09 tot 1,28).

Longembolie

30 Er was een longembolie in de LMWH-groep (576 patiënten) en twee longembolieën in de placebogroep (585 patiënten) (RR 0,34 [95% BI, 0,09 tot 1,28]).

Majeure bloedingen

35 Er werden twee ernstige bloedingen gezien in de LMWH-groep (576 patiënten), versus geen in de placebogroep (585 patiënten (RR 5,14 (0,25 tot 106))).

De patiënt populatie was heterogeen en patiënten met een hoog risico op VTE werden geëxcludeerd. Het niveau van de bewijskracht voor de uitkomstmaat 'niet fatale longembolie' werd in de ACCP richtlijn naar beneden bijgesteld in verband met gebrek aan precisie (weinig events, in de betrouwbaarheidsinterval ligt zowel een positief als negatief effect). De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'symptomatische DVT' werd met twee niveaus verlaagd naar 'laag' in verband met inconsistentie (klinische heterogeniteit patiëntpopulatie en heterogeniteit in het absolute risico). De bewijskracht voor 'majeure bloedingen' werd met één niveau verlaagd naar 'matig' in verband imprecisie.

45

Conclusies

Laag GRADE	Het is onduidelijk of het gebruik van LMWH het risico op symptomatische DVT reduceert bij patiënten met een geïsoleerd letsel van de onderste extremiteit die een gipsimmobilisatie moeten ondergaan ten opzichte van placebo. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	Het is onduidelijk of het gebruik van LMWH het risico op niet-fatale longembolie reduceert bij patiënten met een geïsoleerd letsel van de onderste extremiteit die een gipsimmobilisatie moeten ondergaan ten opzichte van placebo. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-----------------------	--

Matig GRADE	Het is onduidelijk of het gebruik van LMWH het risico op majeure bloedingen verhoogt bij patiënten met een geïsoleerd letsel van de onderste extremiteit die een gipsimmobilisatie moeten ondergaan ten opzichte van placebo. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
------------------------	--

5

Overwegingen

- Van de Cochrane review die hierboven is beschreven is een nieuwe versie verschenen met search tot juni 2013 (Testroote, 2014). Er werden echter geen nieuwe studies geïncludeerd. Hoewel in de Cochrane review (2014) wel een positief effect werd gevonden van het gebruik van LMWH op de reductie van symptomatische VTE, werd gebruik gemaakt van andere gegevens dan in de ACCP. Verder werden in de Cochrane review de ontbrekende gegevens over symptomatische VTE uit een van de studies aangevuld met die uit een eerdere publicatie van dezelfde auteur. Voor deze richtlijn is er gekozen om de analyse van de ACCP gebaseerd op de Cochrane van 2008 aangevuld met een vooralsnog alleen in abstract beschikbare studie (Selby, 2007) studie het zwaarst te laten wegen. De resultaten van de studies hebben derhalve vooralsnog geen voordelen aangetoond van tromboprofylaxe voor patiënten met een geïsoleerd letsel van de onderste extremiteit die een gipsimmobilisatie moeten ondergaan. Omdat patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van DVT steeds werden geëxcludeerd in trials, zou het wel kunnen zijn dat patiënten met een hoog risico op VTE (zie ook tabel 3.8 module chirurgische patiënten) wel baat hebben bij farmacologische tromboseprofylaxe. Hetzelfde zou kunnen gelden voor patiënten met een uitgebreid trauma of uitgebreide chirurgie aan de onderste extremiteit die een gipsimmobilisatie dienen te ondergaan hoewel het bewijs hiervoor laag is.
- 25 In diverse ziekenhuisrichtlijnen wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten van wie de knie óf enkel geïmmobiliseerd wordt en patiënten bij wie de knie én enkel geïmmobiliseerd worden (één versus twee 'grotere' gewrichten). Bij patiënten bij wie slechts knie symptomatische óf enkel geïmmobiliseerd is zou er geen indicatie zijn voor actieve profylaxe, terwijl dat bij patiënten bij wie beide gewrichten zijn geïmmobiliseerd

wel het geval zou zijn. Hoewel het risico op VTE toeneemt met meer proximaal gelokaliseerde fracturen van het onderbeen is dit onderscheid niet terug te vinden in deze literatuur.

- 5 Geadviseerd wordt om de door de fabrikant geadviseerde en/of in trials geëvalueerde dosering te gebruiken bij het voorschrijven van farmacologische profylaxe (zie ook tabel op p352). Ondanks het ontbreken van voldoende gegevens omtrent de optimale start van tromboseprofylaxe bij gipsimmobilisatie is het waarschijnlijk dat de richtlijnen uit module 3.1 ook bij deze patienten categorie zullen leiden tot het meest gunstige risicoprofiel.

10

Aanbeveling

Geef geen farmacologische tromboseprofylaxe aan patiënten die een gipsimmobilisatie ondergaan.

Overweeg patiënten met een of meerdere risicofactoren voor VTE (zie tabel 3.8 module chirurgische patienten), en een uitgebreid trauma en/of chirurgie aan de onderste extremiteit, farmacologische tromboseprofylaxe te geven met een LMWH gedurende de gipsimmobilisatie.

15

Evidence tabellen

Er zijn voor deze module geen evidence tabellen gemaakt, maar er wordt verwezen naar tabel 29 in de ACCP richtlijn, en additionele tabellen S85-S87.

20

Literatuur

ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Chest. 2012;141(2_suppl):e227S-e277S. doi:10.1378/chest.11-2297.

25

Falck-Ytter Y, Francis CW, et al. Prevention of VTE in orthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.

30

Selby R, Geerts WH, Kreder HJ, et al. Clinically-Important Venous ThromboEmbolism (CIVTE) following isolated leg fractures distal to the knee: epidemiology and preventions: the D-KAF (Dalteparin in Knee to Ankle Fracture) trial [abstract]. J Thromb Haemost. 2007;5(suppl 2):O-T-051.

Testroote M, Stigter W, de Visser DC, et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD006681.

35

Testroote M, Stigter WA, Janssen L, et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-legimmobilization. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD006681.

3.6 Hormonale anticonceptie en veneuze trombo-embolie

3.6.1 Risico op veneuze trombo-embolie bij pilgebruik in de algemene bevolking

Inleiding

5 In deze module wordt het risico op veneuze trombo-embolie bij gebruik van hormonale anticonceptie in de algemene bevolking beschreven, omdat door middel van verstandig voorschrijven het aantal veneuze trombo-embolieën kan worden verlaagd. Voor overige overwegingen met betrekking tot de keuze van anticonceptiemethode, waarbij niet-hormonale opties zoals een koperhoudend spiraal of sterilisatie voor sommige vrouwen een uitstekend alternatief kunnen zijn, wordt verwezen naar de NHG standaard uit 2011.

10

De meeste hormonale anticonceptiva bevatten een combinatie van oestrogenen en progestagenen. De anticonceptieve werking wordt overwegend bepaald door de progestagene component; de oestrogenen dienen voornamelijk voor cycluscontrole door vermindering van tussentijdse bloedingen. De hoeveelheid oestrogeen varieert van 20 tot 15 50 microgram ethinylestradiol. Progestagenen kunnen worden ingedeeld in verschillende generaties aan de hand van het tijdstip van ontwikkeling en beschikbaarheid op de markt. Combinatiepillen van de 'eerste generatie' (met onder andere Norethisteron en Lynestrenol) worden nauwelijks meer gebruikt. De pillen van de 'tweede generatie' (met Levonorgestrel) worden nog steeds het meest gebruikt. Pillen van de 'derde generatie' 20 bevatten Desogestrel of Gestodeen. De combinatiepillen die Cyproteronacetaat of Drospirenon worden niet onder de derde generatie geschaard. Naast de pil zijn ook een vaginale ring en een pleister als combinatiepreparaat beschikbaar. Behalve de combinatiepreparaten zijn ook methoden beschikbaar met alleen progestageen: een prikpil (intramusculair of subcutaan, medroxyprogesteron), een implantatiestaafje 25 (etonogestrel), een spiraal (levonorgestrel) of een pil (desogestrel) (NHG, 2011).

Zoeken en selecteren

30 Dit hoofdstuk is gebaseerd op de eerdere CBO richtlijn aangevuld met de update van de NHG standaard anticonceptie (NHG, 2011). De literatuur die het risico op veneuze trombo-embolie bij pilgebruik in de algemene bevolking beschrijven uit de NHG standaard is hier overgenomen. Voor de non-orale hormonale anticonceptie werd gebruik gemaakt van een groot Deense cohort studie gepubliceerd in 2011 (Lidegaard, 2011) en in 2012 35 (Lidegaard, 2012). Er is geen aanvullende systematische search gedaan.

Samenvatting literatuur

Risico op veneuze trombo-embolie bij pilgebruik in de algemene bevolking

40 Combinatiepillen

Een Deens observationeel onderzoek laat een risico op trombose zien van 3,7 per 10.000 vrouwjaren bij vrouwen van 15 tot 49 jaar die geen hormonale anticonceptie gebruikten. Bij huidige pilgebruiksters (alle soorten) bedraagt dit risico 8,2 per 10.000 vrouwjaren. Het risico op trombose bij pilgebruik is sterk afhankelijk van leeftijd. Bij jonge vrouwen van 15 45 tot 19 jaar bedraagt dit 4,2 en dit loopt geleidelijk op tot 20,8 per 10.000 vrouwjaren bij vrouwen van 45 tot 49 jaar (Lidegaard, 2011).

Een patiënt controleonderzoek uitgevoerd in Nederland laat vergelijkbare resultaten zien. Gebruik van orale anticonceptie geeft een verhoogd risico op veneuze trombose ook na

correctie voor roken en BMI (OR 5,4: 95% BI 4,5 tot 6,4) (Van Hylckama Vlieg, 2009). Progestagenen beïnvloeden in wisselende mate het trombogeen effect van oestrogenen. De combinatiepil met levonorgestrel geeft het laagste risico (relatief risico ten opzichte van geen gebruik 2,2). Andere progestagenen geven hogere risico's: gestodeen (RR 4,2),
5 desogestrel (4,2), cyproteronacetaat (4,1) en drospirenon (4,5). Het relatieve risico op VTE is het grootst in de eerste drie maanden van gebruik maar blijft ook tijdens langdurig gebruik klinisch relevant en statistisch significant twee- tot vijfvoudig verhoogd (Van Hylckama Vlieg, 2009; Lidegaard, 2011). Het relatieve risico op VTE neemt iets af met
10 afnemende dosis ethinylestradiol (van 30 naar 20 µg) bij pillen met desogestrel en gestodeen (Stegeman, 2013).

Progestageenpillen

Het gebruik van een pil met alleen desogestrel lijkt geen verhoogd risico op een veneuze trombose te geven (desogestrel 75 µg: 0,6, 95% BI 0,3 tot 1,4 (Lidegaard, 2011)). Dit geldt
15 met grote waarschijnlijkheid eveneens voor het gebruik van een pil met alleen norethisteron, maar deze is in Nederland niet op de markt (norethisteron350 µg: 0,6, BI: 0,3 tot 1,1 (Lidegaard, 2011)).

Risico op veneuze trombo-embolie bij niet-orale hormonale anticonceptie in de algemene bevolking

Over het risico op VTE bij gebruik van niet-orale hormonale anticonceptie, zoals het hormoonspiraaltje (levonorgestrel spiraal, Mirena), de prikpil, de pleister, de vaginale ring en het implantatiestaafje zijn sinds publicatie van de NHG standaard in het eerder
20 genoemde Deense observationele onderzoek gegevens verkregen (Lidegaard, 2012). Eveneens zijn gegevens beschikbaar uit een Nederlands patiënt-controle onderzoek (van Hylckama Vlieg, 2010). In niet-gebruikers van hormonale anticonceptiva bedroeg de
25 incidentie van objectief vastgestelde VTE 2,1 per 10.000 vrouwjaren.

Het risico op veneuze trombo-embolie is niet verhoogd in gebruikers van een
30 levonorgestrel spiraaltje ten opzichte van niet-gebruikers waarbij het relatieve risico 0,57 (BI: 0,41 tot 0,81) en 0,83; 95% BI 0,63 tot 1,08 bedroeg (Lidegaard, 2011; van Hylckama Vlieg, 2009). In een patiënt controleonderzoek was het gebruik van de prikpil (Depot-medoxyprogesteronacetaat) daarentegen wel geassocieerd met een verhoogd risico op
35 veneuze trombose (OR 3,6; 95% BI 1,8 tot 7,1) (Van Hylckama Vlieg, 2010). Gebruik van de pleister (RR 7,9, 95% BI 3,5 tot 17,7) en van de vaginale ring (RR 6,5, 95% BI 4,7 tot 8,9) verhoogden het risico op VTE vergeleken met niet-gebruikers aanzienlijk. De absolute risico's per 10.000 vrouwjaren bedroegen 9,7 voor de pleister en 7,8 episodes voor de
40 vaginale ring. Gebruik van het implantatiestaafje ging niet gepaard met een significante risicostijging op VTE (RR 1,4, 95% BI 0,6 tot 3,4), maar sluit een verhoogd risico niet uit.

Conclusies

- het levonorgestrel-hormoonspiraal geeft geen verhoogd risico op VTE;
- de pil met alleen desogestrel 75 microgram lijkt geen belangrijk verhoogd risico op VTE te geven;
- de gecombineerde anticonceptiepil verhoogt het risico op VTE, waarbij pillen met levonorgestrel relatief het veiligst zijn. Pillen met andere progestagenen, te weten gestodeen, desogestrel, cyproteronacetaat en drospirenon, verhogen het risico aanmerkelijk sterker;
- gebruik van het implantatiestaafje lijkt het risico niet te verhogen, maar er zijn onvoldoende gegevens bekend om een relevante risicostijging uit te sluiten;
- zowel de prikpil, de pleister als vaginale ring leiden tot een verhoogd risico op VTE.

Overwegingen

- 5 De werkgroep concludeert dat het risico op VTE bij gebruik van hormonale anticonceptiemethoden wisselt tussen verschillende samenstellingen en toedieningsvormen van de beschikbare preparaten. Door bij het voorschrijven rekening te houden met de verschillen tussen de hormonale preparaten kan een aanzienlijk aantal gevallen van VTE bij vrouwen die hormonale anticonceptiva voorkomen worden.
- 10 De aanbevelingen in deze richtlijn wijken in essentie niet af van de NHG richtlijn, maar worden in een andere volgorde geplaatst omdat hier alleen het risico op VTE wordt betrokken bij de overwegingen, en het patiënten perspectief buiten beschouwing wordt gelaten. Hiervoor verwijzen we nadrukkelijk naar de NHG richtlijn.

15 Aanbevelingen

Schrijf het levonorgestrel spiraal (Mirena) voor indien hormonale anticonceptie wordt gewenst die het risico op VTE met zekerheid niet verhoogt.

Overweeg de pil met alleen desogestrel als alternatief voor het levonorgestrel spiraal indien orale hormonale anticonceptie wordt gewenst die het risico op VTE niet belangrijk verhoogt.

Schrijf een tweedegeneratie (levonorgestrel) -pil met maximaal 30 mcg ethinylestradiol voor indien, ondanks het verhoogde risico op VTE, de arts en de gebruikster de voorkeur geven aan een combinatiepil.

Schrijf uitsluitend bij hoge uitzondering en met voorlichting over het sterker verhoogde VTE-risico een pil voor met andere progestagenen, te weten gestodeen, desogestrel, cyproteronacetaat en drospirenon.

Schrijf uitsluitend bij hoge uitzondering en met voorlichting over het verhoogde VTE-risico de hormoonpleister, vaginale ring, of prikpil voor.

20

Literatuur

- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
- 5 Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
- Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- 10 NHG, Anke Brand, Anita Bruinsma, et al. NHG-Standaard Anticonceptie. 2011.
- Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5298.
- Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2297-300.
- 15 Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.

3.6.2 Risico op veneuze tromboembolie bij pilgebruik door vrouwen met een verhoogd risico op VTE (trombofilie en/of positieve familieanamnese)

Inleiding

5 Bij de overweging om hormonale anticonceptie te gebruiken worden risicofactoren voor VTE in de anamnese uitgevraagd, zoals aanwezigheid van trombofilie, een positieve familiegeschiedenis voor VTE, of andere risicofactoren. In deze module wordt het risico op VTE bij gebruik van hormonale anticonceptie bij vrouwen met trombofilie of een belaste familiegeschiedenis voor VTE beschreven, omdat door middel van verstandig voorschrijven het aantal veneuze trombo-embolieën kan worden verlaagd. Ook wordt het eventuele nut van trombofilie onderzoek om de keuze voor anticonceptie te beïnvloeden, en de impact van andere risicofactoren in combinatie met hormonale anticonceptie besproken.

15 Zoeken en selecteren

Dit hoofdstuk is gebaseerd op de eerdere CBO richtlijn aangevuld met peer-reviewed expert review (Bleker, 2014). Er is geen aanvullende systematische search gedaan.

20 Samenvatting literatuur

Trombofilie en het VTE risico door hormonale anticonceptie.

Trombofilie verhoogt het risico op veneuze trombose en longembolie, en het gebruik van de pil versterkt dit effect duidelijk. Bij dragers van de factor V Leiden mutatie uit de algemene bevolking is de incidentie voor veneuze trombo-embolie 4,7 per 10.000 vrouwen per jaar. In combinatie met de anticonceptiepil stijgt het risico tot 28,5 per 10.000 vrouwen per jaar (Vandenbroucke, 1994).

De meest voorkomende klinische situatie is een vrouw uit een familie met veneuze trombose, al dan niet met een aangetoonde trombofilie. In tabel 3.2 worden de absolute risico's getoond bij gebruik van de pil door asymptomatische vrouwen met en zonder een familiair trombofiliedefect (Bleker, 2014). Deze tabel is opgesteld op basis van geschatte risico's in trombofilie families zoals ook beschreven in de eerdere CBO richtlijn. De getallen voor de algemene bevolking zijn gebaseerd op een basisrisico van VTE in jonge vrouwen van 0,01% per jaar (Naess, 2007), een relatief risico op VTE door gebruik van de combinatiepil van vier (Van Hylckama Vlieg, 2009) en een relatief risico van twee door het hebben van een belaste familiegeschiedenis met VTE (Bezemer, 2008). De getallen in de tabel betreffen nadrukkelijk vrouwen met ten minste één eerstegraadsfamilielid met VTE; de risico's liggen lager bij vrouwen met een negatieve familiegeschiedenis, bij wie om andere redenen trombofilie onderzoek is gedaan. De tabel laat zien dat voor asymptomatische vrouwen met antitrombine-, proteïne C- of proteïne S deficiëntie en ten minste één (eerste graads) familielid met VTE, het risico op een eerste VTE tijdens pilgebruik 4,3% (95% BI 1,4 tot 9,7) per gebruiksjaar bedraagt. Het risico op VTE tijdens pilgebruik bij vrouwelijke familieleden zonder deficiëntie is eveneens hoger dan in de algemene bevolking, waarschijnlijk door co-segregatie van nog onbekende VTE bevorderende genen. Om één VTE per jaar te voorkómen door pilgebruik, moeten 28 (95% BI 10 to 66) vrouwen met deze vorm van trombofilie een jaar lang geen pil gebruiken, en moeten er dus 56 (95% BI 20 tot 132) vrouwen worden getest. Voor factor V Leiden mutatie en protrombine 20210A mutatie liggen deze getallen veel hoger (tabel 3.2).

De tabel vermeldt ook het absolute VTE risico bij vrouwen met een positieve familieanamnese, maar zonder bekend of aangetoond trombofiliedefect in de familie. Een positieve familieanamnese in een eerstegraads familielid geeft een circa tweevoudig verhoogd risico op VTE, en loopt op tot 3,9 indien meer familieleden zijn aangedaan (Bezemer, 2008).

Tabel 3.2 Risico op VTE bij pilgebruik in families met VTE, afhankelijk van aan- of afwezigheid van een trombofiliedefect, en geschat aantal asymptomatische vrouwen met erfelijke trombofilie of een positieve familieanamnese (in de eerstegraad) voor VTE die geen pil zouden moeten gebruiken, en het aantal vrouwen dat getest moet worden, om 1 VTE te voorkomen

Trombofilie defect	Risico op VTE per jaar pilgebruik, %	Risicoverschil per 100 vrouwen	NNP (Number Needed not taking OC to Prevent 1 VT)	NNS (Number of female relatives Needed to be Screened)
Antithrombin, protein C, or protein S deficiency				
Vrouwelijke familieleden met deficiëntie	4,3*	3,6	28	56
Vrouwelijke familieleden zonder deficiëntie	0,7*			
Factor V Leiden or prothrombin 20210A mutation				
Vrouwelijke familieleden met de mutatie	0,5*	0,3	333	666
Vrouwelijke familieleden zonder de mutatie	0,2*			
Familieanamnese (eerste graad) positief voor VTE				
Algemene bevolking, familieanamnese (eerste graads) positief voor VTE	0,08#	0,06	1667	none
Algemene bevolking, geen belaste familieanamnese	0,04#	0,03	3333	none
* gebaseerd op review (Bleker, 2014) # based on a population baseline risk of VTE in young women of 0,01% per year, {Naess, 2007} a relative risk of VTE by use oral contraceptives of 4, {Van Hylckama Vlieg, 2009} and a relative risk of 2 of VTE by having a positive family history. {Bezemer, 2008}				

Risico op veneuze tromboembolie bij pilgebruik in combinatie met andere risicofactoren

De belangrijkste additionele risicofactor naast pilgebruik is leeftijd. Daarnaast is BMI een risicofactor voor VTE. Overgewicht (BMI 25 tot 30) en obesitas (BMI 30 of hoger) verhogen het risico respectievelijk 1,7 en 2,4-voudig (OR 1,7, 95% BI 1,6 tot 1,9 en 2,4, 95% BI 2,2 tot 2,8) (Pomp, 2007). Er is een multiplicatief verhoogd risico voor obese vrouwen die ook de pil gebruiken: het risico is ongeveer 24 keer verhoogd ten opzichte van vrouwen met een normaal lichaamsgewicht die geen pil gebruiken (OR 23,8, 95% BI 13,4 tot 32,3) (Pomp, 2007). Roken is een zwakke risicofactor voor VTE, met een ongeveer 1,4-voudige stijging ten opzichte van niet-rokers (Pomp, 2008). Er is een synergistisch risicostijgend effect bij rokende pilgebruikers, met een relatief risico van 8,8 (95% BI 5,7 tot 13,5) (Pomp,

2008). Hoewel data over een effect van pilgebruik in de kraamperiode ontbreken, is het belangrijk te vermelden dat het risico op VTE in de eerste zes weken postpartum sterk (circa 12-voudig) verhoogd is en nog 2-voudig verhoogd blijft tot 12 tot 18 weken postpartum (Kamel, 2014). In dit Amerikaanse onderzoek werd op basis van verzekeringsgegevens van 1.687.930 vrouwen met een bevalling het risico op een veneuze of arteriële trombotische episode in de periode na bevalling vergeleken met gegevens van diezelfde periode een jaar later. Het risico op veneuze trombo-embolie was hoger in de eerste 6 weken na de geboorte dan dezelfde periode 1 jaar later (279 gevallen versus 23 gevallen, OR 12.1 (95% BI 7.9-18.6)). Er was ook een milde maar significante verhoging van het risico in de periode van 7 tot 12 weken na de bevalling (72 versus 33 gevallen, OR 2.2 (95% BI 1.4-3.3)). Ofschoon na 12 weken het risico op totale (veneuze of arteriële) trombotische niet meer verhoogd was, was tussen 12 en 18 weken na de bevalling het risico op veneuze trombo-embolie nog licht verhoogd (44 versus 28 gevallen, OR 1.6 (95% BI 1.0-2.5)). Het risico op trombotische episodes was niet meer verhoogd na de periode van de eerste 18 weken na de bevalling.

Conclusies

- het risico op VTE bij gebruik van hormonale anticonceptie is verhoogd bij vrouwen met trombofilie, en hangt af van het trombofiliedefect en familieanamnese voor VTE;
- het risico op VTE bij gebruik van hormonale anticonceptie is verhoogd bij vrouwen met een positieve familieanamnese voor VTE, en hangt af van het aantal familieleden met VTE in de eerstegraad, en de aanwezigheid van trombofilie;
- overige risicofactoren voor VTE bij gebruik van hormonale anticonceptie zijn leeftijd, overgewicht en obesitas, roken, en de kraamperiode.

Overwegingen

Het WMO-MEC-advies (World health Organization, 2010) luidt als volgt: bij een bekende trombofilie geen combinatiepil gebruiken, wel een methode met alleen progestageen, zoals levonorgestrel-spiraal of orale progestageen-alleen pil (geen prikpil). Van dit algemene en voor het individu vérstrekkende advies kan volgens de auteurs van deze Nederlandse richtlijn afgeweken worden, op basis van individuele afwegingen met betrekking tot het absolute risico (beschrijving van de literatuur en tabel 3.2) en de alternatieve mogelijkheden voor adequate anticonceptie, waarbij de vrouw een geïnformeerde keuze kan maken.

De absolute risico's op VTE bij pilgebruik rechtvaardigen routinematig testen op trombofilie niet. Op grond van de risico's kan worden betoogd dat voor families met antitrombine, proteïne C en proteïne S het risico tijdens pilgebruik ook bij niet-deficiënte vrouwen dermate hoog is dat beter voor een vorm van anticonceptie gekozen kan worden dat het risico op VTE niet verhoogd. Het testen op trombofilie heeft derhalve voor de keuze voor een optimale anticonceptie methode weinig nut.

Vanwege het verhoogde risico op VTE in de kraamperiode, is het verstandig bij vrouwen met een verhoogd basisrisico op VTE (trombofilie en/of belaste familieanamnese) de pil niet in de eerste 12 weken postpartum te starten.

Aanbevelingen

Prefereer anticonceptiemethoden die het risico op VTE niet verhogen boven de combinatiepil bij vrouwen die een positieve familie anamnese in de eerste graad -al dan niet met trombofilie- voor VTE hebben.

Indien de combinatiepil de voorkeur van de vrouw heeft, maak een individuele afweging op basis van familieanamnese en al dan niet bekend zijn van trombofiliedefect en leeftijd met bijbehorend VTE risico.

Voer géén trombofilietesten uit om de afweging wel of geen combinatiepil te gebruiken te maken, tenzij hierover van tevoren een individuele afweging is gemaakt op basis van VTE risico met en zonder de combinatiepil.

Start bij vrouwen met een verhoogd basisrisico (trombofilie en/of belaste familieanamnese) op VTE de pil niet in de eerste 12 weken postpartum.

Literatuur

- 5 Pomp ER, Le Cessie S, Rosendaal FR, et al. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007;139:289-96.
- Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 2008;83(2):97-102.
- 10 Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Seks, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Rev* 2014;28(3):123-133.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. *J Thromb Haemost* 2007;5(4):692-699.
- Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
- 15 Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJ, et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis. *JAMA* 2008;299(11):1306-1314.
- Kamel H, Navi BB, Sriram N, et al. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014;370(14):1307-1315.

3.6.3 Vrouwen met voorgeschiedenis met VTE

Inleiding

De combinatiepil wordt afgeraden bij vrouwen met een doorgemaakte VTE (NHG, 2011). In deze module wordt besproken welke individuele factoren in ogenschouw genomen dienen te worden om een goed advies over anticonceptie te kunnen geven aan vrouwen met een doorgemaakte VTE.

Zoeken en selecteren

10 Dit hoofdstuk is gebaseerd op de eerdere CBO richtlijn aangevuld met een expert review (Van Hylckama Vlieg, 2011). Er is geen aanvullende systematische search gedaan.

Samenvatting literatuur

15 In een prospectief onderzoek onder 272 vrouwen na een eerste episode van VTE, bedroeg het risico op recidief VTE 1,3% per persoonsjaar in vrouwen die geen anticonceptiepil gebruikten, vergeleken met ongeveer 3% per jaar bij pil gebruikende vrouwen (Christiansen, 2005). Er was geen duidelijk verschil in het risico op een recidief tussen vrouwen die de pil gebruikten ten tijde van de eerste VTE ten opzichte van vrouwen die dat niet deden.

Conclusies

25 Het relatieve risico op VTE door gebruik van de combinatiepil is voor een recidief VTE net zo hoog als voor een eerste VTE, maar het absolute risico is veel hoger.

Overwegingen

30 Door hogere zwangerschapscijfers met het bijkomende hogere risico op VTE zou het adviseren van onveiligere anticonceptiemethodes als condoom uiteindelijk meer gevallen van trombose tot gevolg kunnen hebben. Het overwegen van en bespreken van anticonceptie met een vrouw met VTE in de vruchtbare leeftijd is derhalve noodzakelijk. Dit is met name van belang voor het moment dat antistolling na een VTE gestaakt zal gaan worden. In overweging dient te worden genomen dat het gebruik van antistolling de trombogene effecten van de pil teniet doet, terwijl tegelijkertijd een optimale anticonceptievorm gewenst is omdat de meeste anticoagulantia teratogene effecten hebben (Martinelli, 2015). Ook kan gebruik van antistolling leiden tot menorrhagie, waarvoor hormonale (anticonceptie)methoden gewenst kunnen zijn.

40

Aanbevelingen

Prefereer het levonorgestrel spiraal voor vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE indien hormonale anticonceptie wordt gewenst en zij geen antistolling meer gebruiken.

Overweeg de pil met alleen desogestrel als alternatief voor het levonorgestrel spiraal voor vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE indien orale hormonale anticonceptie wordt gewenst en zij geen antistolling meer gebruiken.

Schrijf geen combinatiepil voor aan vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE indien zij geen antistolling meer gebruiken.

Staak de combinatiepil indien deze wordt gebruikt ten tijde van antistolling vóórdat de antistolling wordt gestaakt; pragmatisch wordt 1 cyclus aangehouden.

Indien vrouwen met (een voorgeschiedenis van) VTE therapeutische dosis antistolling gebruiken, is er géén contraindicatie tegen gebruik van alle vormen van hormonale anticonceptiemethoden.

5 Literatuur

Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrence venous thrombotic events. JAMA 2005;293(19):2352-2361.

Van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? J Thromb Haemost 2011;9(2):257-266.

10 Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Trajanovic M, Gebel M, Lam P, Wells PS, Prins MH. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. Blood. 2015 Dec 22. pii: blood-2015-08-665927.

15

3.7 Hormonale suppletie therapie en veneuze tromboembolie

Inleiding

20 De indicatie voor hormonale suppletietherapie (HST) is vrijwel beperkt tot vrouwen in de overgang die klachten hebben van soms zeer hinderlijke opvliegers. Systemisch toegediende oestrogenen verminderen deze vasomotorische klachten effectief. Voor de afwegingen met betrekking tot de keuze voor de verschillende hormoonpreparaten in relatie tot ernstige bijwerkingen verwijzen wij naar de NHG-standaard de Overgang (NHG, 2012). In de huidige richtlijn beperken wij ons tot de relatie tussen HST en veneuze trombo-embolie:

- 25 – in hoeverre verhoogt HST het risico op VTE bij vrouwen zonder VTE in voorgeschiedenis.
- mogen vrouwen met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (trombofilie, positieve familieanamnese in de eerste graad voor VTE, andere risicofactoren)
- 30 – mogen vrouwen met een VTE in de voorgeschiedenis hormonale suppletietherapie gebruiken?

35 Zoeken en selecteren

Dit hoofdstuk is gebaseerd op de eerdere CBO richtlijn aangevuld met de update van de NHG standaard “de overgang” (NHG, 2012). Er is geen additionele systematische search gedaan.

40

Overwegingen

Risico op veneuze tromboembolie bij hormonale suppletietherapie bij vrouwen zonder VTE in voorgeschiedenis

- Het risico op VTE stijgt met de leeftijd, en in vrouwen tussen de 50 en 54 bedroeg de incidentie van een eerste VTE 1,17 per 1000 persoon-jaren (Naess, 2007). In de HERS trial, waarin vrouwen met coronaire hartziekten jonger dan 80 jaar werden geïnccludeerd, bedroeg de incidentie van een eerste VTE 6,3 per 1000 persoonsjaren bij de vrouwen die hormonale substitutie therapie gebruikten, en 2,2 per 1000 persoonsjaren in vrouwen die placebo gebruikten (hazard ratio 2,89, 95% BI 1,50 tot 5,58) (Hulley, 1998). In de WHI studie bedroegen deze getallen 3,4 en 1,6 (HR 2,11, 95% BI 1,58 tot 2,82) (Rossouw, 2002). De impact van het relatieve risico op het optreden van VTE is voor HST hoger dan voor de anticonceptiepil, gezien het hogere risico geassocieerd met de leeftijd.
- Er werd een systematische review en meta-analyse gepubliceerd over hormonale suppletietherapie en het risico op VTE in postmenopauzale vrouwen (Canonico, 2008). Er werd een systematische search uitgevoerd van 1970 tot 2007. Er werden acht observationele studies en negen gerandomiseerde studies geïnccludeerd. Van de observationele studies beschreven alle studies het risico op VTE in relatie tot oraal oestrogeen gebruik, en vier studies het risico op VTE in relatie tot transdermaal oestrogeen gebruik. In zowel de groep met oestrogeen alleen als in de groep waar oestrogeen werd gecombineerd met progestageen was een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie maar tussen beide groepen was geen significant verschil (OR 2,2 (95% BI 1,6 tot 3,0) versus 2,6 (95% BI 2,0 tot 3,2); $p=0,45$). Transdermaal hormoontherapiegebruik bleek het risico op veneuze trombo-embolie niet belangrijk te verhogen (OR 1,2; 95% BI 0,9 tot 1,7). Na publicatie van deze meta-analyse lieten ook andere studies geen verhoogd risico op VTE zien bij transdermale toediening van oestrogeen, ook niet wanneer dit werd gecombineerd met Progestin (Renoux, 2010; Canonico, 2008). Wel werd een verhoogd risico gevonden bij combinatie van transdermaal oestrogeen met Norpregnane-derivaten (Canonico, 2010). Naar sequentiële combinatietherapie is te weinig onderzoek gedaan. De enige RCT was dusdanig klein ($n=348$) dat geen betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over het optreden van veneuze trombo-embolie (PEPI, 1995).
- Tibolon is een synthetisch steroid met oestrogene, progestagene en androgene eigenschappen. Tibolon is geïndiceerd voor vasomotorische symptomen in de overgang. Twee studies die primair het effect van tibolon op osteoporotische fracturen respectievelijk borstkanker onderzochten lieten geen verhoogd risico op veneuze trombo-embolie zien (HR 0,57; 95% BI 0,19 tot 1,69) (Cummings, 2008; Kenemans, 2009). Ook in de UK's General Practice Research Database werd geen verhoogd risico op VTE gevonden (RR 0,92, 95% BI 0,77 tot 1,10) (Renoux, 2010). De NHG ontraadt het gebruik van tibolon wegens een verhoogd risico op endometriumcarcinoom, mammacarcinoom en bij oudere vrouwen op een CVA (NHG, 2012).
- Risico op veneuze tromboembolie bij hormonale suppletietherapie bij vrouwen met VTE in voorgeschiedenis*
- Vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE werden in een kleine trial gerandomiseerd naar gecombineerde HST en placebo ($n=140$). De gemiddelde follow-up bedroeg 485 dagen. De trial werd vroegtijdig beëindigd omdat het risico op recidief VTE veel hoger was in de HST-groep dan in de placebogroep (10,7 versus 2,3%, incidentie per 100 patiëntjaren 8,5 (95% BI 2,6 tot 14,4) en 1,1 (0 tot 3,2)%) (Hoibraaten, 2000).

Conclusies

- oraal toegediende HST verhoogt het risico op VTE;
- transdermaal toegediende HST lijkt het risico op VTE niet belangrijk te verhogen;
- Tibolon lijkt het risico op VTE niet belangrijk te verhogen.

Overige overwegingen

- Gezien het verhoogde risico op VTE dient orale HST met grote terughoudendheid voorgeschreven te worden aan vrouwen met een verhoogd risico, met name een
- 5 positieve familie anamnese voor VTE in de eerste graad, al dan niet met trombofilie (zie paragraaf 3.6.2). Indien HST echt geïndiceerd is, kan wat betreft het risico op VTE beter voor een transdermale route worden gekozen. Hoewel tibolon veilig lijkt wat betreft het risico op VTE, wordt het gebruik ontraden wegens een verhoogd risico op
- 10 endometriumcarcinoom, mammacarcinoom en bij oudere vrouwen op een CVA. Vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE hebben een sterk verhoogd risico op een recidief als zij orale HST gebruiken. Er zijn onvoldoende gegevens over het risico op recidief VTE bij gebruik van transdermale oestrogenen of voor tibolon. Hoewel het voor de hand ligt dat relatieve risico's voor een eerste en voor een recidief VTE bij hormoonpreparaten
- 15 vergelijkbaar zijn, kan ook een kleine relatieve risicostijging een groot absoluut effect hebben bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

Aanbevelingen

Schrijf geen orale HST voor aan vrouwen die een positieve familie anamnese in de eerste graad – al dan niet met trombofilie – voor VTE hebben.

Overweeg, indien HST geïndiceerd is, transdermale HST voor te schrijven aan vrouwen die een positieve familie anamnese in de eerste graad – al dan niet met trombofilie – voor VTE hebben.

Schrijf geen orale HST voor aan vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE.

Overweeg, indien HST geïndiceerd is, transdermale HST voor te schrijven aan vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE.

5 Literatuur

- Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):340-5.
- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7655):1227-31.
- 10 Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008;359(7):697-708.
- Hoibraaten E, Os I, Seljeflot I, et al. The effects of hormone replacement therapy on hemostatic variables in women with angiographically verified coronary artery disease: results from the estrogen in women with atherosclerosis study. *Thromb Res.* 2000;98(1):19-27.
- 15 Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998;280(7):605-13.
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(2):135-46.
- 20 Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Caet al Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):692-9.
- NHG standaard. De overgang. *Huisarts Wet* 2012;55(4):168-72
- Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2010;8(5):979-86.
- 25 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-33.

3.8 Veneuze tromboseprofylaxe bij niet-chirurgische patiënten

Inleiding

Ziekenhuisopname voor een niet-chirurgische aandoening is onafhankelijk geassocieerd met een acht keer zo hoog relatief risico op veneuze trombo-embolie (VTE). De prevalentie van asymptomatische VTE bij niet-chirurgische ziekenhuispatiënten ligt tussen de 10 en 15%. Symptomatische VTE in deze populatie is ongewoon. In een review werd dit vastgesteld bij 239 van 6.332 patiënten (0,6%) (Bergman, 2002). Het gebruik van mechanische profylaxe methoden wisselt sterk per ziekenhuis en per afdeling. Mechanische methoden als graduele drukkousen of intermitterende pneumatische compressie (IPC) worden het meest gebruikt bij patiënten met een indicatie voor tromboseprofylaxe en een contra-indicatie voor antistolling. Mogelijk voordeel van mechanische methoden is dat zij het risico op bloedingen niet verhogen. Er is echter nog veel onduidelijkheid over het effect van deze methoden op het tromboserisico bij opgenomen niet-chirurgische patiënten. De meeste studies in deze patiëntengroep zijn gedaan bij neurologische patiënten.

In de ACCP richtlijn van 2012 (Kahn, 2012, paragraaf 2.7) worden deze methoden beschreven. In deze module worden de studies uit de ACCP richtlijn beschreven, en worden recentere studies toegevoegd aan de literatuuranalyse.

20

In deze module worden de volgende vragen beantwoord:

- Welke risicostratificatie voor trombose en bloeding kan gebruikt worden?
- Wat is de optimale medicamenteuze tromboseprofylaxe voor niet-chirurgische patiënten?
- 25 - Hebben mechanische methoden een toegevoegde waarde in het voorkomen van symptomatische DVT en longembolie (LE) in vergelijking met placebo en in combinatie met LMWH bij opgenomen niet-chirurgische patiënten?

30 Zoeken en selecteren

De richtlijn van American College of Chest Physicians is als uitgangspunt gebruikt voor het beantwoorden van de vragen over risicostratificatie en de optimale medicamenteuze tromboseprofylaxe bij niet-chirurgische patiënten (Kahn, 2012). Voor de ACCP richtlijn is een systematische search gedaan tot 2010. Hierna zijn naar inschatting van de werkgroep geen relevante studies meer gepubliceerd. Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht.

35

Om de uitgangsvraag over mechanische methoden te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en): wat zijn de effecten van mechanische profylaxe (GCS, IPC, IVC filter) en/of farmacologische profylaxe (ASA, LMWH, fondaparinux, VKA, orale directe trombineremmers, orale directe Xa remmers) in vergelijking met geen/placebo behandeling of andere (mechanische of farmacologische) behandelingen op de kans op symptomatische DVT en longembolie, mortaliteit, ernstige bloedingen en complicaties (ook huid complicaties) bij opgenomen niet-chirurgische patiënten?

45

Relevante uitkomstmaten mechanische methoden

De werkgroep achtte symptomatische veneuze trombose (DVT en LE), mortaliteit en ernstige bloedingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en (huid) complicaties voor een besluitvorming belangrijke uitkomstmaat. De werkgroep
5 definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren mechanische methoden

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen
10 gezocht naar studies waarin voor opgenomen niet-chirurgische patiënten twee interventies met elkaar vergeleken worden, die na de zoekdatum van de ACCP richtlijn 2012 zijn verschenen. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 501 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de
15 volgende selectiecriteria: systematische review of RCT waarin twee van de genoemde interventies met elkaar vergeleken worden, met een van de relevante uitkomstmaten, met voldoende data presentatie, nog niet opgenomen in de ACCP richtlijn. Op basis van
20 titel en abstract werden in eerste instantie 30 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 29 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en één studie definitief geselecteerd. Deze studie (CLOTS-3) includeerde patiënten na een acute beroerte, en wordt in de module over acute beroerte beschreven (module 3.10). Omdat er geen additionele studies (ten opzicht van de ACCP richtlijn van 2012) werden gevonden worden de resultaten die in de ACCP richtlijn beschreven zijn hieronder samengevat. Voor de evidence tabellen wordt verwezen naar de ACCP richtlijn.

25

Samenvatting literatuur

Risicostatificatie voor VTE in niet-chirurgische patiënten.

Opgenomen patiënten hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van VTE. Van alle
30 VTE bij opgenomen patiënten treedt 50 tot 75% op bij patiënten op een niet-chirurgische afdeling (Heit, 2000; Goldhaber, 2000). Het VTE risico hangt af van patiënt- en ziekte gebonden factoren. Bij veel patiënten is sprake van multipele risicofactoren. Aan de hand van deze factoren is een risico-inschatting te maken, eventueel met behulp van een risicomodel. Bij het toepassen van tromboseprofylaxe moet naast het schatten van het VTE risico rekening worden gehouden met het bloedingsrisico van medicamenteuze
35 tromboseprofylaxe.

Risico-inschatting trombose

Risicofactoren voor VTE in opgenomen niet-chirurgische patiënten zijn onder meer
40 oplopende leeftijd, eerdere VTE, trombofilie, immobilisatie en verschillende comorbiditeiten als kanker, hartfalen of respiratoir falen (tabel 3.3). Een verhoogd risico is vooral aanwezig bij een combinatie van risicofactoren. Een goed voorbeeld van een risico-inschatting is het Padua predictie model. In een prospectieve observationele studie in 1.180 opgenomen patiënten met een acute medische aandoening werden deze
45 patiënten ingedeeld in laag (<4 punten; 60% van patiënten) of hoog (≥4 punten; 40% van patiënten) risico op VTE aan de hand van de Padua Prediction Score (Barbar, 2010). De zaalartsen wisten niet in welke groep de patiënten vielen en patiënten werden 90 dagen gevolgd ter beoordeling van het optreden van symptomatisch VTE. In patiënten die geen profylaxe kregen werd in 11,0% van de hoog risico groep VTE gediagnosticeerd versus 0,3% van de laag risico groep (HR, 32,0; 95% BI 4,1 tot 251,0). Van de 711 laag risico

- 5 patiënten kreeg 0,3% VTE, terwijl van de 283 hoog risico patiënten zonder profylaxe het risico op DVT 6,7% was, niet-fataal LE 3,9% en fatale LE 0,4%. Ondanks diverse beperkingen van de studie (klein aantal events, suboptimale validatie) is de werkgroep van mening dat dit het best beschikbare model is en gebruikt kan worden voor de inschatting van het tromboserisico bij opgenomen niet-chirurgische patiënten, conform ACCP 2012.

Tabel 3.3 Padua prediction score risk assessment model

Risico factor	Punten
Actieve maligniteit ^a	3
Eerdere VTE (exclusief oppervlakkige vene trombose)	3
Verminderde mobiliteit ^b	3
Reeds bekende trombofilie ^c	3
Recent (<1 maand) trauma en/of chirurgie	2
Hogere leeftijd (>70 jaar)	1
Hart- en/of respiratoir falen	1
Myocardinfarct of ischemisch herseninfarct	1
Acute infectie en/of reumatologische afwijking	1
Obesitas (BMI≥30)	1
Gebruik van hormonale anticonceptie of suppletie therapie	1
A) patiënten met lokale of perifere metastasen en/of voor wie chemotherapie of radiotherapie is uitgevoerd in de afgelopen zes maanden; B) geanticipeerde bedrust met toilet/doucheprivileges (zowel door beperkingen van de patiënt als door instructie van de behandelaar) voor tenminste drie dagen; C) drager van deficiënties van antitrombine, proteïne C of S, of factor V Leiden, G20210A protrombine mutatie, antifosfolipiden syndroom.	
Hierbij beschouwt men: - laag trombose risico <4 punten - hoog trombose risico ≥4 punten.	

- 10 **Risicofactoren voor bloeding bij opgenomen niet-chirurgische patiënten**
 Het risico op een bloeding is ook multifactorieel. Het basis bloedingsrisico is ongeveer 0,4% op basis van controle armen van studies naar tromboseproylaxe bij niet-chirurgische patiënten. Een internationale observationele studie (IMPROVE) in 10.866 niet-chirurgische patiënten onderzocht risicofactoren bij opname die (onafhankelijk van tromboseproylaxe) het ontstaan van een bloeding tijdens de eerste 14 dagen van de opname voorspelden (Decousus, 2011). In 9.388 patiënten waren volledige data beschikbaar voor het analyseren van factoren die onafhankelijk waren geassocieerd met het ontstaan van een bloeding (zie tabel 3.4). Aan de hand van deze risicofactoren is een model ontwikkeld, waarbij de risicofactoren punten krijgen variërend van 1 tot 4,5 punt.
- 15 Meer dan de helft van alle ernstige bloedingen (54%) en 36% van alle bloedingen trad op bij de 10% van de patiënten met een bloedingsrisico score ≥7 (OR ≥6). Het risicomodel voor bloeding is nog niet gevalideerd. De sterkste risicofactoren voor het ontstaan van een bloeding (OR >3,0) waren een actief gastro-duodenaal ulcus, bloeding in drie maanden voorafgaande aan de opname en trombocyten getal <50x10.9/L. Deze data
- 20 geven een inzicht in welke factoren een invloed hebben het bloedingsrisico. De werkgroep is van mening dat een risicomodel niet te geven is op basis van de beschikbare literatuur.
- 25

Tabel 3.4 Risicofactoren voor een bloeding bij opgenomen niet-chirurgische patiënten

	OR (95% CI)
Actief gastro-duodenaal ulcus	4,15 (2,21 tot 7,77)
Bloeding in drie maanden voor opname	3,64 (2,21 tot 5,99)
Trombocyten <50x10.9/L	3,37 (1,84 tot 6,18)
Leeftijd ≥85 versus <40 jaar	2,96 (1,43 tot 6,15)
Leverfalen*	2,18 (1,1 tot 4,33)
GFR <30 versus ≥60 mL/min/m2	2,14 (1,44 tot 3,2)
ICU/CCU	2,1 (1,42 tot 3,1)
CV katheter	1,85 (1,18 tot 2,9)
Reumatische ziekte	1,78 (1,09 tot 2,89)
Actieve maligniteit	1,78 (1,2 tot 2,63)
Leeftijd 40 tot 84 versus <40 jaar	1,72 (0,91 tot 3,25)
Man versus vrouw	1,48 (1,1 tot 1,99)
GFR 30 tot 59 versus ≥60 mL/min/m2	1,37 (0,97 tot 1,92)
*Leverfalen = INR >1,5 OR, odds ratio; CI, confidence interval; GFR, glomerular filtration rate; ICU, intensive care unit; CCU coronary care unit; CV katheter, centraal veneuze katheter	

Tromboseprofylaxe studies:

- 5 Er is een groot aantal studies verricht, waarin verschillende preventieve behandelingen worden vergeleken met placebo of met elkaar. Soms waren de niet-chirurgische patiënten slechts een kleine groep in een grote studie met chirurgische patiënten, soms werd de studie uitgevoerd in alleen niet-chirurgische patiënten.

Anticoagulantia versus placebo bij niet-chirurgische patiënten

- 10 Drie grote systematische reviews van in totaal 12 studies hebben de voor- en nadelen beoordeeld van tromboseprofylaxe met anticoagulantia versus geen profylaxe in opgenomen, acuut zieke patiënten (met hartfalen, ernstige respiratoire ziekte, of acute infectieuze, reumatische of inflammatoire aandoening met daarbij immobilisatie en één of meer risicofactoren voor VTE, zoals leeftijd >40 jaar, actieve maligniteit, eerdere VTE of ernstige infectie) (Alikhan, 2009; Dentali, 2007; Lloyd, 2008). Tromboseprofylaxe bestond uit lage dosis ongefractioneerde heparine (UFH), LMWH of fondaparinux voor zes tot 21 dagen of tot ontslag. De gebruikte doseringen in de diverse studies varieerden van enoxaparine 40 tot 60 mg 1DD, enoxaparine 30 mg 2DD, nadroparine 3800 IU tot 6000 IU 1DD, dalteparine 5000 IU 1DD en fondaparinux 2,5 mg 1DD. In alle studies werd 20 routinematig gescreend voor asymptomatische DVT. Er werd een meta-analyse gedaan van de 12 in deze reviews geïnccludeerde studies met in totaal 22.542 participanten (zie tabel 3.6). Deze meta-analyse toonde dat tromboseprofylaxe met anticoagulantia geassocieerd is met een significante reductie van fatale longembolie (LE) (RR, 0,41; 95% BI, 0,22 tot 0,76) (Kahn, 2012). Er waren vier RCT's met in totaal 5.206 patiënten die de 25 uitkomstmaat symptomatische DVT rapporteerden (follow-up 1 tot 14 dagen). De gepoolde resultaten laten geen significant verschil zien in het risico op symptomatische DVT met anticoagulantia en placebo (RR, 0,47 (0,22 tot 1)). Het toepassen van het relatieve effect van anticoagulantia uit deze meta-analyse op het basisrisico op VTE gebaseerd op data uit studies naar risk assessment models levert dat tromboseprofylaxe 30 geassocieerd is met een afname van symptomatische DVT 1 per 1000((van 1 minder tot 1 meer) in laag risico patiënten en een afname van 34 per 1000 (van 51 minder tot 0 meer) in hoog risico patiënten (tabel 3.5). De gepoolde resultaten van zes RCT's (5.206 patiënten, follow-up 1 tot 22 dagen) laten geen significant verschil zien in het risico op niet-fatale longembolie (RR, 0,61 (0,23 tot 1,67). Er waren acht RCT's met in totaal 8.605 patiënten 35 (follow-up 10 tot 110 dagen) die ernstige bloedingen rapporteerden. De gepoolde

resultaten lieten geen significante verschillen zien in het risico op ernstige bloedingen met anticoagulantia versus placebo (OR, 1,32 (0,73 tot 2,37)).

- 5 De bewijskracht voor alle uitkomstmaten is (conform de ACCP richtlijn) verlaagd met een niveau naar matig, gezien imprecisie (klein aantal events, of betrouwbaarheidsinterval waar zowel een gunstig als ongunstig effect in valt).

Tabel 3.5 Schatting van het effect van tromboseprofylaxe met anticoagulantia[^] versus geen profylaxe (bron: Chest, ACCP 2012)

	geschat risico per 1000 patiënten#		
	risico op VTE*	geen profylaxe	Vershil in aantal met anticoagulantia (95% CI)
Symptomatische DVT	laag	2	1 minder (van 1 tot 0 minder)
	hoog	67	34 minder (van 51 tot 0 minder)
Niet fatale longembolie	laag	2	1 minder (van 1 minder tot 1 meer)
	hoog	39	15 minder (van 30 minder tot 26 meer)
Ernstige bloeding	n.v.t.	4	1 meer (van 1 minder tot 6 meer)
Mortaliteit	n.v.t.	45	1 minder (van 9 minder tot 8 meer)

LMWH, laag moleculair gewicht heparine; VTE, veneuze trombo-embolie; n.v.t., niet van toepassing
[^] laag moleculair gewicht heparine, ongefractioneerde heparine of fondaparinux
risico's op VTE eindpunten zonder profylaxe zijn gebaseerd op studies naar risk assessment models, risico op bloeding zonder profylaxe is gebaseerd op de controle arm van studies naar tromboseprofylaxe in opgenomen patiënten met een acute medische aandoening, beide beschreven in paragraaf 2 van de ACCP richtlijn (ACCP, 2012).
* risico inschatting volgens tabel 1

10

Directe vergelijking van directe orale anticoagulantia (DOACs) versus LMWH

Er zijn diverse studies gedaan waarin een DOAC werd vergeleken met een LMWH ter preventie van trombose bij medical patients met een verhoogd tromboserisico. Omdat de DOACs niet voor deze indicatie zijn geregistreerd en ook niet de verwachting is dat dit binnen een afzienbare periode zal gebeuren heeft de werkgroep besloten geen literatuuronderzoek te verrichten en geen aanbevelingen over dit onderwerp te doen.

15

Mechanische profylaxe methoden

Compressie kousen versus geen profylaxe

20

De literatuur uit deze module is overgenomen uit de ACCP richtlijn (paragraaf 2.7.2).

In de ACCP staan de resultaten van drie studies beschreven (paragraaf 2.7.1 en tabel 7). Voor deze vergelijking (GCS vs. geen profylaxe) is in 2014 een Cochrane review gepubliceerd. Er werd gezocht tot maart 2014, maar er werden geen nieuwere studies geïncludeerd (Sachdeva, 2014). Direct bewijs voor in het ziekenhuis opgenomen niet-chirurgische patiënten komt uit drie gerandomiseerde studies die het gebruik van graduele compressiekousen inclusief het dijbeen (GCS) ter preventie van veneuze trombose bij patiënten met een myocard infarct (Kierkegaard, 1993), of ischemisch hersneinfarct (Dennis, 2009; Muir, 2000) evalueerden.

25

30 *Symptomatische VTE*

Een studie (CLOTS-1 trial; 1.256 patiënten) rapporteerde de uitkomstmaat symptomatische VTE. Het relatief risico op symptomatische DVT was 0,91 (95% BI 0,63 tot 1,29).

Niet fatale longembolie

Een studie (CLOTS-1 trial; 1.256 patiënten) rapporteerde de uitkomstmaat niet fatale longembolie. Het relatief risico niet fatale longembolie was 0,65 (95% BI: 0,65 tot 1,31).

Mortaliteit

- 5 Twee RCT's (1.321 patiënten) rapporteerden de mortaliteit. Het relatief risico was 1,06 (95% BI 0,94 tot 1,20).

Huidcomplicaties

- 10 Een studie (CLOTS-1 trial; 1.256 patiënten) rapporteerde de uitkomstmaat huidcomplicaties; OR 4,18 (95% BI 2,40 tot 7,27) bij gebruik compressiekousen.

- 15 Bewijskracht voor de uitkomstmaat symptomatische DVT en mortaliteit is met een niveau verlaagd gezien imprecisie; voor de uitkomstmaat longembolie is met twee niveaus verlaagd gezien ernstige imprecisie (er werd gedowngraded voor imprecisie bij minder dan 300 events in totaal (in interventie en controlegroep) of wanneer de betrouwbaarheidsintervallen zowel mogelijk voordeel als nadeel bevatten. De uitzondering is bij laag risico patiënten voor wie het absolute verschil in longembolie en DVT relatief smal en precies is). De bewijskracht voor de uitkomstmaat huidcomplicaties werd verlaagd gezien imprecisie, (data is afkomstig uit studies bij patiënten met een beroerte) en methodologische tekortkomingen (onvoldoende blindering). Daarnaast werd de bewijskracht voor alle uitkomstmaten met een niveau verlaagd gezien indirectheid (data afkomstig uit CLOTS trial, die is uitgevoerd bij patiënten met een beroerte).

25

Intermitterende Pneumatische Compressie (IPC)

De literatuur uit deze module is overgenomen uit de ACCP richtlijn (paragraaf 2.7.2).

- 30 In de ACCP richtlijn wordt beschreven dat er geen directe vergelijkende studies zijn naar IPC in opgenomen niet-chirurgische patiënten. Ook in de aanvullende search werden geen studies gevonden. In de ACCP worden de resultaten van een meta-analyse naar 22 trials naar IPC, voornamelijk in chirurgische patiënten, geëxtrapoleerd (Roderick, 2005). De behandeling die patiënten in de controlegroep ontvingen wordt niet duidelijk beschreven (en lijkt te verschillen in de verschillende studies).

35 *Symptomatische DVT*

Er waren 19 RCT's die symptomatische DVT beschreven. De gepoolde data laten een lager risico op diepe veneuze trombose zien met IPC in vergelijking met geen mechanische profylaxe (RR 0,43 (95%-BI 0,32 tot 0,58)).

40 *Niet-fatale longembolie*

Er werden negen RCT's beschreven die niet fatale longembolie beschreven. De gepoolde data van deze studies laten geen significant verschil zien in het risico op longembolie met IPC of geen mechanische profylaxe (RR 0,82 (0,41 tot 1,62)).

45 *Mortaliteit*

De uitkomstmaat mortaliteit werd beschreven in twee studies. De gepoolde data van deze studies laten geen significant verschil zien in het risico op overlijden na IPC of geen mechanische profylaxe (RR 1,03 (95%-BI 0,42 tot 2,57)).

Huidcomplicaties

De uitkomstmaat huidcomplicaties werd niet gerapporteerd.

5 De bewijskracht voor de uitkomstmaat symptomatische DVT is met een niveau verlaagd naar matig, gezien ernstige imprecisie (de data is afkomstig uit studies met chirurgische patiënten; daarnaast werd in veel studies asymptomatische DVT gerapporteerd). Voor de overige uitkomstmaten is met een extra niveau verlaagd gezien imprecisie (<300 events in totaal of wanneer het betrouwbaarheidsinterval zowel een positief als negatief effect omvatten).

10

Mechanische compressie versus heparine

15 Er waren geen studies die mechanische profylaxe vergeleken met heparine bij in het ziekenhuis opgenomen niet-chirurgische patiënten. Indirect bewijs van orthopedische en niet orthopedische patiënten werd in de ACCP richtlijn beschreven, op basis van een meta-analyse van 16 studies (3.887 patiënten) waarin verschillende mechanische methoden werden vergeleken met LDUH (lage dosis ongefractioneerde heparine) of LMWH (Eppsteiner, 2010). In de aanvullende search warden geen additionele studies gevonden.

20

Symptomatische DVT

Gepoolde resultaten voor mechanische compressie versus heparine konden een voordelig effect op symptomatische DVT aantonen noch uitsluiten (RR 1,07 (95%-BO: 0,72 tot 1,61)).

25

Longembolie

Gepoolde resultaten voor mechanische compressie versus heparine konden een voordelig effect op longembolie aantonen noch uitsluiten (RR 1,03 (95%-BO: 0,48 tot 2,22)).

30

De bewijskracht voor deze uitkomstmaten wordt in de ACCP richtlijn onvoldoende beschreven.

Mechanische compressie en farmacologische profylaxe

35 Er zijn geen studies waarin mechanische compressie met farmacologische profylaxe met enkel farmacologische profylaxe werd vergeleken bij opgenomen niet-chirurgische patiënten. Studies in postchirurgische patiënten vonden een sterke trend richting minder DVT met combinatietherapie (OR 0,45; 95%-VI: 0,20 tot 1,03). Studies die de combinatie van elastische kousen en farmacologische therapie vergeleken met enkel farmacologische therapie (bij patiënten met een beroerte) toonden een reductie in symptomatische of asymptomatische DVT (OR 0,40 (95%-BI: 0,25 tot 0,65)) en een hoger risico op huidcomplicaties (RR 4,18 (95%-BI: 2,4 tot 7,3)).

40

45 In de ACCP worden te weinig details over deze studies en uitkomsten beschreven om een oordeel te kunnen geven over de bewijskracht.

Verlengde profylaxe

Patiënten die in het ziekenhuis liggen hebben mogelijk risicofactoren voor VTE die weken tot maanden na ontslag uit het ziekenhuis blijven bestaan. In een studie met 1897 patiënten die gediagnosticeerd waren met VTE werd bij 73,7% de diagnose gesteld buiten het ziekenhuis. Hiervan kwam 36,8% voor bij personen die opgenomen waren geweest voor een medische aandoening in de voorgaande drie maanden. Hiervan werd 2/3 gediagnosticeerd met VTE binnen één maand na opname en 1/3 tussen twee en drie maanden na opname (ACCP, 2012).

- 5
- 10 Verlengde profylaxe refereert aan profylaxe die langer dan de initiële duur (tot mobilisatie of ontslag, vijf tot 14 dagen) wordt voorgeschreven tot maximaal 35 dagen. De EXCLAIM studie (Extended Prophylaxis for Venous Thrombo-embolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilisation) onderzocht gerandomiseerd of verlengde profylaxe versus standaard profylaxe (met verlengd placebo) invloed had op de incidentie van VTE (symptomatisch en asymptomatisch) (Hull, 2010). De studie populatie bestond uit 6085 opgenomen patiënten >40 jaar met een acute medische aandoening (hartfalen, respiratoire insufficiëntie, infectie) en een verminderde mobiliteit. De behandeling bestond uit open label enoxaparine (40 mg, 1dd 10 ± vier dagen), waarna randomisatie tussen verlengde duur enoxaparine (40 mg, 1dd voor 38 ± vier dagen) versus placebo.
- 15
- 20 Verlengde profylaxe verminderde de incidentie van VTE (RR, 0,62;95% BI, 0,45 tot 0,84) en symptomatisch DVT (RR, 0,25; 95% BI, 0,09 tot 0,67). Er was geen statistisch significant effect op fatale LE (RR, 0,34;95% BI, 0,01 tot 0,26) en mortaliteit (RR, 1,00; 95% BI, 0,7 tot 1,43). Het risico op ernstige bloedingen was significant hoger met verlengde profylaxe (RR, 2,51; 95% BI, 1,12 tot 5,22) met vier intracranieële bloedingen (één fataal) versus geen in de placebogroep. Verlengde profylaxe voorkwam zes symptomatische proximale DVTs per 1000 (95% BI van 3 tot 7 minder) ten koste van vijf meer ernstige bloedingen per 1000 (95% BI van 1 tot 14 meer).
- 25

30 **Tabel 3.6 Effectiviteit van interventies ter preventie van VTE in opgenomen niet-chirurgische patiënten (Bron: ACCP, 2012)**

	Relatief effect op uitkomstmaat (vergeleken met geen behandeling)#			
	DVT symptomatisch	Longembolie niet-fataal	Ernstige bloeding	mortaliteit
LMWH/UFH/fondaparinux	0,47 (0,22 tot 1)	0,61 (0,23 tot 1,67)	1,32 (0,73 tot 2,37)	0,97 (0,79 tot 1,19)
Verlengde LMWH profylaxe	0,25 (0,09 tot 0,67)	0,34 (fatale LE) (0,01 tot 0,26)	2,51 (1,21 tot 5,22)	1,0 (0,7 tot 1,4)

LMWH, laag moleculair gewicht heparine; UFH, ongefractioneerde heparine; n.b., niet beschikbaar;
 *relatieve risicoschatting gebaseerd op de meta-analyse van de PEP (Pulmonary Embolism Prevention) studie in voornamelijk chirurgische patiënten [PEP trial collaborative group. Lancet 2000;355:1295-1302]
 **relatief effect op uitkomstmaat huidulcera, blaren, huidnecrose 4,02 (2,34-6,91); op uitkomstmaat ischemie onderste extremiteit/amputatie 3,52 (0,73-16,90)
 # relatieve risicoschattingen zijn afkomstig uit de ACCP richtlijn (tabellen 4,6,7,9) en zijn gebaseerd op meta-analyses van gerandomiseerde studies naar farmacologische profylaxe in opgenomen patiënten met een acute medische aandoening.
 ^ verlengde profylaxe bestaat uit het doorgaan met profylaxe na de initiële periode (5-14 dagen) tot een duur van ongeveer 35 dagen

- 35 De bewijskracht voor de uitkomstmaten incidentie van VTE, symptomatische DVT, majeure bloedingen en fatale longembolie werd met een niveau verlaagd naar matig gezien methodologische beperkingen (wijziging in inclusiecriteria tijdens de trial (leek door de data gedreven) en geen intention to treat analyse). De bewijskracht voor de

uitkomstmaat mortaliteit werd met twee niveaus verlaagd naar laag, gezien dezelfde methodologische beperkingen, en imprecisie.

5 Conclusies

Risico inschatting

-	Opgenomen niet-chirurgische patiënten met meerdere risicofactoren voor VTE hebben een verhoogd trombose risico. Het Padua predictie model kan gebruikt worden om het tromboserisico in te schatten.
---	---

-	Opgenomen niet-chirurgische patiënten met meerdere risicofactoren voor bloeding hebben een verhoogd bloedingsrisico. Er is geen risicomodel voor bloedingen bij opgenomen niet-chirurgische patiënten.
---	--

Tromboseprofylaxe versus placebo

GRADE Matig	Het is waarschijnlijk dat tromboseprofylaxe (met LMWH, UFH of fondaparinux) in vergelijking met placebo het risico op symptotomische DVT verlaagt bij opgenomen niet-chirurgische patiënten. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
------------------------	---

10

GRADE Matig	Het is waarschijnlijk dat tromboseprofylaxe (met LMWH, UFH of fondaparinux) in vergelijking met placebo het risico op niet-fatale longembolie verlaagt bij opgenomen niet-chirurgische patiënten. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
------------------------	--

GRADE Matig	Het is mogelijk dat tromboseprofylaxe (met LMWH, UFH of fondaparinux) in vergelijking met placebo het risico op ernstige bloedingen verhoogt bij opgenomen niet-chirurgische patiënten. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
------------------------	--

Mechanische profylaxe

Laag GRADE	Het is onduidelijk of het risico op symptotomische DVT bij opgenomen niet-chirurgische patiënten verschillend is bij graduele compressie kousen in vergelijking met geen mechanische profylaxe. <i>Bronnen (ACCP, 2013 (CLOTS-1))</i>
-----------------------	--

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het risico op niet fatale longembolie bij opgenomen niet-chirurgische patiënten verschillend is bij graduele compressie kousen in vergelijking met geen mechanische profylaxe. <i>Bronnen (ACCP, 2013 (CLOTS-1))</i>
----------------------------	---

15

Laag GRADE	Het is onduidelijk of het risico op overlijden bij opgenomen niet-chirurgische patiënten verschillend is bij graduele compressie kousen in vergelijking met geen mechanische profylaxe. <i>Bronnen (ACCP, 2013)</i>
-------------------	--

Zeer laag GRADE	Het is mogelijk dat het risico op huidcomplicaties bij opgenomen niet-chirurgische patiënten hoger is bij graduele compressie kousen in vergelijking met geen mechanische profylaxe. <i>Bronnen (ACCP, 2013)</i>
------------------------	---

Matig GRADE	Het is mogelijk dat het risico op symptomatische DVT bij opgenomen niet-chirurgische patiënten lager is met Intermitterende Pneumatische Compressie in vergelijking met geen IPC. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------------	--

Laag GRADE	Het is onduidelijk of het risico op longembolie bij opgenomen niet-chirurgische patiënten verschillend is met Intermitterende Pneumatische Compressie in vergelijking met geen IPC. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-------------------	--

Laag GRADE	Het is onduidelijk of het risico op overlijden bij opgenomen niet-chirurgische patiënten verschillend is met Intermitterende Pneumatische Compressie in vergelijking met geen IPC. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-------------------	---

5

-	Het is onduidelijk of het risico op symptomatische DVT en longembolie verschillend zijn met mechanische profylaxe in vergelijking met heparine bij opgenomen niet-chirurgische patiënten. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
---	--

Verlengde profylaxe

Matig	Het is waarschijnlijk dat verlengde profylaxe in vergelijking met standaard duur profylaxe het risico op symptomatische DVT verlaagt bij opgenomen niet-chirurgische patiënten. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------	--

Matig	Het is onduidelijk of het risico op fatale longembolie verschillend is met verlengde profylaxe of standaard duur profylaxe bij opgenomen niet-chirurgische patiënten. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------	--

Matig	<p>Het is waarschijnlijk dat verlengde profylaxe in vergelijking met standaard duur profylaxe het risico op ernstige bloedingen verhoogt bij opgenomen niet-chirurgische patiënten.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012)</i></p>
--------------	--

Overwegingen

Risico inschatting

5 De overweging om wel of geen tromboseprofylaxe voor te schrijven aan opgenomen niet-chirurgische patiënten begint met het schatten van het tromboserisico en het
bloedingsrisico. Studies laten risicofactoren zien voor trombose en bloeding. Om
10 patiënten in te delen in een hoog en laag tromboserisico kan het Padua predictie model worden gebruikt. Voor het schatten van het bloedingsrisico kan gebruik gemaakt worden van de risicofactoren in tabel 3.4. Vooral bij de aanwezigheid van meerdere risicofactoren is het bloedingsrisico verhoogd. Niet alle risicofactoren voor het krijgen van een bloeding zijn van even groot belang. De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is om een bepaald risicomodel voor bloedingen en daaraan gekoppeld het onthouden van tromboseprofylaxe aan te bevelen.

15

Keuze medicamenteuze tromboseprofylaxe

Er is bewijs van matige kwaliteit dat tromboseprofylaxe met anticoagulantia zorgt voor een afname in symptomatische DVT en fatale LE in de acuut zieke niet-chirurgische patiënt met risico op trombose. Het advies om geen tromboseprofylaxe te geven aan patiënten met een laag risico op trombose en wel tromboseprofylaxe toe te dienen tot volledige mobilisatie of tot ontslag (afhankelijk wat het eerste optreedt) in patiënten met een hoog tromboserisico is redelijk. Deze conclusie is vooral gebaseerd op een meta-analyse van drie systematische reviews (Kahn, 2012). De gebruikte Cochrane review (Khalidjan, 2009) is inmiddels opnieuw uitgevoerd (Khalidjan, 2014) en er is één nieuwe studie aan toegevoegd (lifenoX, 2011). De conclusies zijn vergelijkbaar met de eerdere cochrane review. Verlengde profylaxe leidt tot een afname van het tromboserisico, maar leidt ook tot een gelijkwaardige stijging van het aantal bloedingen, waardoor verlengde profylaxe geen voordeel oplevert voor de patiënt. LMWH is middel van eerste keuze, omdat het even effectief is als UFH, mogelijk veiliger is dan ongefractioneerde heparine wat betreft
20 mobilisatie of tot ontslag (afhankelijk wat het eerste optreedt) in patiënten met een hoog tromboserisico is redelijk. Deze conclusie is vooral gebaseerd op een meta-analyse van drie systematische reviews (Kahn, 2012). De gebruikte Cochrane review (Khalidjan, 2009) is inmiddels opnieuw uitgevoerd (Khalidjan, 2014) en er is één nieuwe studie aan toegevoegd (lifenoX, 2011). De conclusies zijn vergelijkbaar met de eerdere cochrane review. Verlengde profylaxe leidt tot een afname van het tromboserisico, maar leidt ook tot een gelijkwaardige stijging van het aantal bloedingen, waardoor verlengde profylaxe geen voordeel oplevert voor de patiënt. LMWH is middel van eerste keuze, omdat het even effectief is als UFH, mogelijk veiliger is dan ongefractioneerde heparine wat betreft
25 bloedingrisico's, LMWH éénmaal daags wordt toegediend in tegenstelling tot UFH en omdat het gebruik van UFH geassocieerd is met een verhoogd risico op heparine geïnduceerde trombopenie (HIT; incidentie van 1,4% in een prospectieve studie met 360 medical patients).

30 Het gebruik van acetylsalicylzuur als tromboseprofylaxe is onderzocht in een relatief klein aantal patiënten (n=555), waarbij de uitkomstmaten soms onzeker waren, meerdere middelen zijn onderzocht die niet meer beschikbaar zijn en de duur van de medicatie tot acht weken was. De cijfers over bijwerkingen (bloedingen) ontbreken deels. De kwaliteit van de gegeven data is daarmee zeer laag, waardoor er geen aanbeveling of conclusie kan worden getrokken. Er is voor gekozen om de directe orale anticoagulantia (DOACs) niet mee te nemen in de analyse, gezien het feit dat DOACs niet zijn geregistreerd voor preventie van trombose bij niet-chirurgische opgenomen patiënten en het zeer onwaarschijnlijk is dat dit binnen een redelijke termijn zal veranderen.

35
40

Er is gekozen om geen aparte aanbeveling te maken voor opgenomen patiënten met een maligniteit. Het Padua risicomodel heeft als risicofactor actieve maligniteit (lokale of afstandsmetastasen en/of chemotherapie of radiotherapie in de voorafgaande zes maanden) opgenomen. Bij het gebruik van dit model komen de aanbevelingen voor opgenomen niet-chirurgische patiënten met een maligniteit overeen met de ASCO richtlijn (Lyman, 2013). Voor adviezen over tromboseprofylaxe bij specifieke behandelingen wordt verwezen naar de betreffende beroepsverenigingen.

Mechanische methoden

10 Samenvattend, laat indirecte data voornamelijk op basis van patiënten die chirurgie ondergingen zien dat graduele compressie kousen matig effectief zijn in het voorkomen van asymptomatische DVT bij in het ziekenhuis opgenomen niet-chirurgische patiënten. Direct bewijs van lage of matige kwaliteit in niet-chirurgische patiënten (voornamelijk patiënten met een beroerte) toont geen duidelijk voordeel, en het gebruik van mechanische profylaxe resulteert in ongeveer 5% kans op huidcomplicaties.

15 IPC verlaagde niet het risico op longembolie, maar verlaagde de kans op DVT in chirurgische patiënten. Van de twee methoden heeft graduele compressie kousen lagere kosten en meer gebruiksgemak dan IPC. Ondanks de onzekere voordelen, lijkt tromboseprofylaxe met kousen of IPC mogelijk verkiesbaar ten opzichte van geen profylaxe in patiënten met risico op VTE die ook een hoog risico hebben op bloedingen en geen antistolling gegeven kan worden.

25 Echter, sinds subgroep analyses in een meta-analyse laten zien dat LMWH effectiever lijkt dan compressie, en rekening houdend met het feit dat het risico op bloedingen lager is voor opgenomen niet-chirurgische patiënten dan chirurgische patiënten is het raadzaam bij een tijdelijk bloedingsrisico en een blijvend hoog risico op VTE farmacologische tromboseprofylaxe te starten als het risico op bloedingen is gedaald. De werkgroep van de ACCP merkt ook op dat het gebruik van alle mechanische methoden gerelateerd is met kosten voor de aanschaf en onderhoud, en dat tijd en waakzaamheid nodig zijn voor optimale therapietrouw. Zorgverleners moeten er zorg voor dragen dat kousen of IPC met de juiste maat wordt gebruikt, dat ze juist en constant worden gedragen. Studies hebben aangetoond dat IPC apparaten vaak niet werken wanneer patiënten uit bed zijn of getransporteerd worden, ofwel door onjuiste bevestiging of door niet werkende pomp.

30
35 Hier dient rekening mee gehouden worden (gebruik van pomp op accu lijkt dit te verbeteren).

Het is onbekend of opgenomen niet-chirurgische patiënten een vergelijkbaar risico op huid complicaties hebben als patiënten die opgenomen zijn voor een beroerte. In een multicentrum RCT die knie hoge met dijbeen hoge graduele compressie kousen voor het voorkomen van VTE in niet mobiele patiënten met een acute beroerte onderzocht kwam proximale DVT (symptomatisch of asymptomatisch) voor in 98 van 1.552 (6,3%) van de patiënten met dijbeen hoge kousen in vergelijking met 138 van 1.562 (8,8%) met knie hoge kousen voor, met geen verschillen tussen de groepen op het gebied van mortaliteit of longembolie. (CLOTS, 2010).

40
45

Huidlesies kwamen voor in 3,9% en 2,9% van de patiënten na dijbeen- of knielengte kousen, resp. Deze resultaten zijn moeilijk te interpreteren naast bewijs uit de clots1 trial

dat dijbeen hoge kousen niet effectief waren in het voorkomen van VTE, maar suggereren dat indien kousen worden gebruikt de dijbeen hoogte de voorkeur heeft (Kearon, 2010).

5 Aanbeveling

Geef bij voorkeur geen tromboseprofylaxe bij opgenomen niet-chirurgische patiënten met een **laag** tromboserisico (zoals patiënten zonder of met slechts één risicofactor voor VTE of een Padua predictie score <4 (tabel 3.3)).

Overweeg tromboseprofylaxe met anticoagulantia bij niet-chirurgische patiënten met een **hoog** tromboserisico, zoals patiënten met meerdere risicofactoren voor VTE of een Padua predictie score ≥ 4 (tabel 3.3). LMWH is hierbij het middel van eerste keus; het gebruik van fondaparinux is een alternatief.

Overweeg geen tromboseprofylaxe te geven aan patiënten met een **contra-indicatie** voor medicamenteuze tromboseprofylaxe, zoals bij een bloeding of de aanwezigheid van meerdere risicofactoren voor bloeding (tabel 3.4).

Overweeg mechanische profylaxe met elastische compressie kousen bij patiënten met een hoog tromboserisico (tabel 3.4) en een contra-indicatie voor medicamenteuze tromboseprofylaxe.

Geef geen verlengde profylaxe langer dan de duur van immobilisatie of opname.

10

Literatuur

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- 15 Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev 2009;(3):CD003747. doi: 10.1002/14651858.CD003747.pub2.
- 20 Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
- Bergmann JF1, Mouly S. Thromboprophylaxis in medical patients: focus on France. Semin Thromb Hemost. 2002;28 Suppl 3:51-5.
- 25 Clots in Legs Or sTockings after Stroke Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010;153(9):553-562. 2000 ; 93 (6): 359 - 364 .46,47.
- Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. Chest. 2011;139(1):69-79. doi: 10.1378/chest.09-3081. Epub 2010 May 7.
- 30 Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al ; CLOTS Trials Collaboration . Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. ; Lancet . 2009;373(9679):1958 - 1965.
- Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146(4):278-88.
- 35 Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. Chest 2000;118(6):1680-4.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000;160(6):809-15.

Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153(1):8-18. doi: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004.

5 Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.

Kearon C, O'Donnell M. Should patients with stroke wear compression stockings to prevent venous thromboembolism?. *Ann Intern Med.* 2010;153(9):610-611. [CrossRef] [PubMed]49.

10 Kierkegaard A, Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1993;14(10):1365-1368.

Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008;6(3):405-14. Epub 2007 Nov 20.

15 Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(17):2189-204.

Muir KW, Watt A, Baxter G, et al. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM.*

20 Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess.* 2005;9(49):1-78.

Sachdeva A1, Dalton M, Amaragiri SV, et al. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD001484. doi: 10.1002/14651858.CD001484.pub.

25

Evidence tabellen

Er zijn bij deze module geen evidence tabellen gemaakt, hiervoor wordt verwezen naar de ACCP richtlijn (2012).

30

Zoekstrategie

Database	Zoektermen mechanische methoden	Totaal
Medline (OVID)	1 "Venous thromboembolism".ti,ab,kw. (11930)	501
	2 ("venous thrombo-embolism" or VTE).ti,ab,kw. (5532)	
	3 "deep vein thrombosis".ti,ab,kw. or exp Venous Thrombosis/ (49668)	
	4 DVT.ti,ab,kw. (6835)	
Engels, Nederlands	5 ("thrombo-embolic" or thromboembolic).ti,ab,kw. (20537)	
	6 exp VENOUS THROMBOEMBOLISM/ or exp THROMBOEMBOLISM/ (44487)	
	7 (thromboembolism or thromboembolism*).ti,ab,kw. (25594)	
	8 "pulmonary embolism".ti,ab,kw. or exp Pulmonary Embolism/ (40284)	
2009-sept. 2014	9 ("blood clot*" or "blood coagulation").ti,ab,kw. or exp Blood Coagulation/ (61806)	
	10 thrombus.ti,ab,kw. or exp THROMBUS/ (156612)	
	11 exp THROMBOSIS/ or thrombosis.ti,ab,kw. (186253)	
	12 "post-thrombotic".ti,ab,kw. (976)	
	13 ("postthrombotic syndrome*" or "post-thrombotic syndrom*").ti,ab,kw. (1116)	
	14 Thrombophlebitis/ (21241)	
	15 or/1-14 (282760)	
	16 limit 15 to (yr="2009 -Current" and (dutch or english)) (55430)	
	17 prevention of VTE in nonsurgical patients.m_titl. (1)	
	18 "CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration".au. (2)	
	19 (clots adj3 trial).m_titl. (9)	
	20 "Intermittent Pneumatic Compression Devices"/ (434)	
	21 ("Intermittent Pneumatic Compression" or IPC*).ti,ab. (4475)	
	22 Stockings, Compression/ (997)	
	23 (stocking* or GCS).ti,ab. (12067)	
	24 exp embolic protection devices/ or vena cava filters/ [vena cava filters=onderliggende term van embolic protection devices] (2517)	
	25 ((IVC adj3 filter*) or "inferior vena cava filter*").ti,ab. (1380)	
	26 Venous foot pump*.ti,ab. (17)	
	27 (Mechanic* adj2 (prophyla* or method* or compression)).ti,ab. (4643)	
	28 or/18-27 (24417)	
	29 16 and 28 (1332)	
	30 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or (systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl	

	<p>or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (222462)</p> <p>31 29 and 30 (113) – 99 SR uniek</p> <p>32 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti.ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1420056)</p> <p>33 29 and 32 (290)</p> <p>34 33 not 31 (226) 213 uniek</p>	
Embase (Elsevier)	<p>'venous thromboembolism':ab,ti OR (venous NEAR/1 'thrombo embolism'):ab,ti OR vte:ab,ti OR 'deep vein thrombosis':ab,ti OR dvt:ab,ti OR 'thrombo-embolic':ab,ti OR thromboembolic:ab,ti OR thromboembolism:ab,ti OR thromboembolism*:ab,ti OR 'pulmonary embolism':ab,ti OR 'blood clot':ab,ti OR 'blood coagulation':ab,ti OR thrombus:ab,ti OR thrombosis:ab,ti OR 'post-thrombotic':ab,ti OR postthrombotic:ab,ti OR 'post thrombotic':ab,ti OR 'thromboembolism'/exp/mj</p> <p>AND ((clots NEAR/3 trial):ti OR 'intermittent pneumatic compression device'/exp/mj OR 'compression stocking'/exp/mj OR 'embolic protection device'/exp/mj OR 'intermittent pneumatic compression':ab,ti OR ipc*:ab,ti OR stocking*:ab,ti OR gcs:ab,ti OR ((ivc OR 'inferior vena cava') NEAR/3 filter*):ab,ti OR ('venous foot' NEAR/3 pump*):ab,ti OR (mechanic* NEAR/2 (prophyla* OR method* OR compression)):ab,ti)</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2009-2014]/py</p> <p>'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp (100) – 49 uniek</p> <p>AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>(210) – 116 uniek</p>	
Cochrane (Wiley)	<p>#1 'venous thromboembolism':ab,ti or (venous near/1 'thrombo embolism'):ab,ti or vte:ab,ti or 'deep vein thrombosis':ab,ti or dvt:ab,ti or 'thrombo-embolic':ab,ti or thromboembolic:ab,ti or thromboembolism:ab,ti or thromboembolism*:ab,ti or 'pulmonary embolism':ab,ti or 'blood clot':ab,ti or 'blood coagulation':ab,ti or thrombus:ab,ti or thrombosis:ab,ti or 'post-thrombotic':ab,ti or postthrombotic:ab,ti or 'post thrombotic':ab,ti</p> <p>#2 'intermittent pneumatic compression':ab,ti or ipc*:ab,ti or stocking*:ab,ti or gcs:ab,ti or ((ivc or 'inferior vena cava') near/3 filter*):ab,ti or ('venous foot' near/3 pump*):ab,ti or (mechanic* near/2 (prophyla* or method* or compression)):ab,ti</p> <p>#3 #1 and #2 Publication Year from 2009 to 2014</p> <p>18 Cochrane reviews, 4 Dare (niet uniek), 98 trials, 19 uniek 6 SR uniek</p>	

Exclusietabel

Mechanische methoden

Studie	Reden van exclusie
Pascarella L. Systematic review and meta-analysis: Intermittent pneumatic compression is effective in reducing venous thromboembolism risk in hospitalised patients. Evid -Based Med 2014;19(3):104. Ref ID: 347	Exclusie, is een comment op Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. Ho KM, Tan JA. Circulation. 2013 Aug 27; 128(9):1003-20. Epub 2013 Jul 12.
Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the	Exclusie: gaat niet om medical patients.

treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. <i>J Thromb Haemost</i> 2013;11(1):56-70.	
Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. <i>Circulation</i> 2013 Aug 27;128(9):1003-20.	Exclusie: meeste studies zijn geen medical patients, en er worden geen subgroepanalyses gedaan.
Choi M, Hector M. Management of venous thromboembolism for older adults in long-term care facilities. [Review]. <i>Journal of the American Academy of Nurse Practitioners</i> 2012 Jun;24(6):335-44.	Exclusie: geen systematische review.
Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, CLOTS TC. Does intermittent pneumatic compression reduce the risk of post stroke deep vein thrombosis? The CLOTS 3 trial: study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials [Electronic Resource]</i> 2012;13:26.	Exclusie: studie protocol
Field TS, Hill MD. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with stroke. <i>Clin Appl Thromb Hemost</i> 2012;18(1):5-19.	Exclusie: overlap ACCP, voegt niets nieuws toe.
Ho KM, Tan JA. Use of intermittent pneumatic compression to the lower limbs to prevent venous thromboembolism in postoperative and critically ill patients: A stratified meta-analysis. <i>Anaesth Intensive Care</i> 2012;40(6):1063. Ref ID: 373	Exclusie: is zelfde artikel als bovenstaande artikel van Ho et al.
Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. <i>Chest</i> 2012;141(2 SUPPL.):e601S-e636S.	Exclusie, dit is de ACCP over het deel ischemische beroerte.
Loomba RS, Arora RR, Chandrasekar S, Shah PH. Thigh-length versus knee-length compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis in the inpatient setting. [Review]. <i>Blood Coagulation & Fibrinolysis</i> 2012 Mar;23(2):168-71. Ref ID: 53	Exclusie, valt buiten de uitgangsvraag.
Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Tsolakis IA, et al. Can combined (mechanical and pharmacological) modalities prevent fatal VTE?. [Review]. <i>Int Angiol</i> 2011 Apr;30(2):115-22.	Exclusie: ouder dan ACCP
Lederle FA, Zylla D, MacDonald R, Wilt TJ. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients and those with stroke: a background review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. [Review][Summary for patients in <i>Ann Intern Med</i> . 2011 Nov 1;155(9):138; PMID: 22041965]. <i>Ann Intern Med</i> 2011 Nov 1;155(9):602-15.	Exclusie: Achtergrond voor ACCP, zelfde studies.
Lippi G, Favaloro EJ, Cervellin G. Prevention of venous thromboembolism: focus on mechanical prophylaxis. <i>Seminars in Thrombosis & Hemostasis</i> 2011 Apr;37(3):237-51.	Exclusie: geen systematische review.
Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. <i>Ann Intern Med</i> 2011 Nov 1;155(9):625-32.	Exclusie: qua zoekdatum overlap met ACCP
Vespa P. Deep Venous Thrombosis Prophylaxis. <i>Neurocrit Care</i> 2011;1-3.	Exclusie: andere patiëntpopulatie (niet medical patients).
Morris RJ, Woodcock JP. Intermittent pneumatic compression or graduated compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis? A systematic review of direct clinical comparisons. [Review] [25 refs]. <i>Ann Surg</i> 2010 Mar;251(3):393-6.	Exclusie: slechts 1 medical patients studie, die zou qua zoekdatum ook in de ACCP richtlijn geïncludeerd moeten zijn.
Naccarato M, Chiodo GF, Sandercock P, Dennis M. A systematic review of randomised controlled trials (RCT) evaluating physical methods of reducing the risk of deep vein thrombosis (DVT) and	Exclusie, overlap cochrane van zelfde auteurs

pulmonary embolism (PE) after stroke. Cerebrovasc Dis 2010;29:76.	
Naccarato M, Chiodo GF, Dennis M, Sandercock PA. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. [Review] [28 refs][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD001922; PMID: 15495020]. Cochrane Database Syst Rev 2010;(8):CD001922.	Exclusie: Dubbel met bovenstaande cochrane review.
Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. [Review] [85 refs][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2000;(3):CD001484; PMID: 10908501]. Cochrane Database Syst Rev 2010;(7):CD001484.	Exclusie: preoperatief/postoperatieve patiënten
Agno W, Agnelli G, Checchia G, Cimminiello C, Paciaroni M, Palareti G, et al. Prevention of venous thromboembolism in immobilized neurological patients: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). Thromb Res 2009 Nov;124(5):e26-e31.	Exclusie: ouder dan ACCP richtlijn.
Hilleren-Listerud AE. Graduated compression stocking and intermittent pneumatic compression device length selection. Clinical Nurse Specialist 2009 Jan;23(1):21-4.	Exclusie: search na ACCP.
Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thrombo-embolism in high-risk patients. [Review] [0 refs]. European Journal of Vascular & Endovascular Surgery 2009 Mar;37(3):364-5.	Exclusie. Is ook Cochrane van, die is uitgebreider (zelfde zoekdatum).
Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients Stavros K Kakkos1,*, Joseph A Caprini2, George Geroulakos3, Andrew N Nicolaidis4, Gerard Stansby5, Daniel J Reddy6	Exclusie: andere patiëntpopulatie (niet medical patients).
Zubkov AY, Wijdicks EF. Deep venous thrombosis prophylaxis in cerebral hemorrhage. [Review] [24 refs]. Rev Neurol Dis 2009;6(1):21-5.	Exclusie: oudere zoekdatum dan ACCP richtlijn.
Anon. Corrections [Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3):a multicentre randomised controlled trial. CLOTS Trials Collaboration. Lancet 2013;382:516-24]. Lancet 2013;382:506. Ref ID: 716	Exclusie: gaat over neurologie patiënten (wel includeren bij de module preventive patiënten met acute beroerte).
Erratum: Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): A multicentre randomised controlled trial (The Lancet (2013) 382 (516-524)). The Lancet 2013;382(9891):506. Ref ID: 492	Exclusie: is erratum.
Arabi YM, Khedr M, Dara SI, Dhar GS, Bhat SA, Tamim HM, et al. Use of intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings is associated with lower incident VTE in critically ill patients: A multiple propensity scores adjusted analysis. Chest 2013;144(1):152-9. Ref ID: 494	Exclusie: geen RCT
CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial.[Erratum appears in Lancet. 2013	Exclusie: studie is reeds geïncludeerd in de ACCP richtlijn.

Sep 21;382(9897):1020], [Erratum appears in Lancet. 2013 Aug 10;382(9891):506]. Lancet 2013 Aug 10;382(9891):516-24. Ref ID: 164	
CLOTS TC, Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Murray G, et al. The effect of graduated compression stockings on long-term outcomes after stroke: the CLOTS trials 1 and 2. Stroke 2013 Apr;44(4):1075-9.	Exclusie: studie is reeds geïncludeerd in de ACCP richtlijn.
Dennis M. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): A multicentre randomised controlled trial. The Lancet 2013;382(9891):516-24. Ref ID: 491	Exclusie: studie is reeds geïncludeerd in de ACCP richtlijn.
Streiff MB, Lau BD. Thromboprophylaxis in nonsurgical patients. [Review]. Hematology 2012;2012:631-7. Ref ID: 187	Exclusie: overlap ACCP, ouder.

3.9 Preventie VTE bij chirurgische patiënten (inclusief gynaecologische chirurgie, exclusief orthopaedische chirurgie en neurochirurgie)

Patiënten die een orthopaedische of neurochirurgische operatie ondergaan en traumatologie patiënten worden apart behandeld.[link naar betreffende paragrafen invoegen]

Inleiding

10 Bij ongeveer 1/3 van de patiënten die overlijden aan VTE, ontstond deze VTE na een chirurgische ingreep (Gould, 2012). Anticoagulantia verlagen het risico op postoperatieve VTE en daarmee zou een deel van het overlijden ten gevolge van VTE vermeden kunnen worden. Echter, preventieve anticoagulantia vergroten het risico op perioperatieve 15 bloedingscomplicaties. De incidentie van symptomatische VTE na een chirurgische ingreep zonder anticoagulantia varieert van <0,5% tot 6%. De absolute risicotoename op ernstige perioperatieve bloedingen bij gebruik van laag-moleculair gewichtsheparine (LMWH) is 1 tot 2% (Gould, 2012). De eerdere CBO richtlijn uit 2009 gaf sterke 20 aanbevelingen voor het gebruik van LMWH voor het merendeel van chirurgische patiënten, met uitzondering van patiënten met een laag risico op VTE (bijvoorbeeld laparoscopische chirurgie) en patiënten met een hoog risico op bloedingen (CBO, 2008). Deze aanbevelingen zijn vrijwel geheel gebaseerd op gerandomiseerde studies waarbij het primaire eindpunt voor effectiviteit voor tenminste 85% bestaat uit asymptomatische DVT, vastgesteld door middel van venografie. Het klinische belang van deze 25 asymptomatische DVT is echter onduidelijk. In de eerdere CBO richtlijn werd gesteld dat asymptomatische DVT bij één op de zeven patiënten symptomatisch wordt, waardoor de incidentie van symptomatische VTE indirect kon worden afgeleid (CBO, 2008). Deze aanname is echter onjuist. Een recente systematische review van grote gerandomiseerde studies (500 patiënten en meer) in chirurgische patiënten waarbij asymptomatische DVT 30 deel uitmaakte van het primaire effectiviteitseindpunt, liet zien dat ratio asymptomatische DVT : symptomatische VTE sterk varieert tussen 7:1 en 37:1 (mediane ratio 16:1) (Chan, 2015). Hieruit blijkt dat het niet goed mogelijk is om de incidentie van symptomatische VTE te schatten in studies waarbij gebruik gemaakt is van een effectiviteitseindpunt met daarin asymptomatische DVT. Dit inzicht impliceert dat de meeste aanbevelingen zijn gebaseerd op lage bewijskracht uit de literatuur (weinig studies rapporteren symptomatische VTE, of conclusies uit de literatuur worden indirect 35 afgeleid van asymptomatische VTE).

In deze module wordt een risicostratificatie opgesteld en worden aanbevelingen gedaan voor de preventie van VTE bij chirurgische patiënten.

40 Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is geen systematische literatuuranalyse verricht. Deze module is gebaseerd op de in 2012 gepubliceerde richtlijn van de American College of Chest Physicians (ACCP) (Gould, 2012). Voor de samenvatting van de studies en 45 evidence tabellen wordt naar deze richtlijn verwezen. De conclusies en bewijskracht (GRADE) zijn hier overgenomen.

Samenvatting literatuur ACCP

Voor de ACCP werd een systematische search gedaan naar gerandomiseerde studies, observationele studies en systematische reviews waarin verschillende vormen van tromboseprofylaxe (of placebo) vergeleken worden voor chirurgische patiënten die verschenen na de vorige versie van de ACCP richtlijn (januari 2005) en november 2009. Tevens werd nog een aanvullende search gedaan tot 31 december 2010.

Meer dan 100 studies werden gevonden waarin verschillende preventieve behandelingen met elkaar of met placebo worden vergeleken. Zoals boven beschreven zijn studies die gebruik hebben gemaakt van een venografisch effectiviteitseindpunt niet bruikbaar voor het schatten van de incidentie van symptomatische VTE. De relatieve risicoreductie (voor VTE) of –toename (voor bloedingen) door tromboseprofylaxe in deze studies zijn wel bruikbaar. Voor de stratificatie van het risico op symptomatische VTE van verschillende chirurgische ingrepen zonder enige vorm van tromboseprofylaxe is gebruik gemaakt van observationele studies (tabel 3.7). De ACCP maakt gebruik van 2 risicostratificaties (ACCP, 2012) met daaraan toegevoegd het VTE risico behorende bij een specifieke ingreep. De auteurs van de Nederlandse richtlijn achtten deze risicostratificatie in de klinische praktijk te complex en niet toepasbaar. Er is derhalve gekozen voor onderstaande risicostratificatie (tabellen 3.7 en 3.8), die wel is gebaseerd op de ACCP 2012 maar deze niet volledig volgt.

Risico op symptomatische VTE

Tabel 3.7 Risicostratificatie voor postoperatieve VTE naar ingreep

Laag trombose risico ≤1,5%*	Intermediair trombose risico 1,5 tot 5%*	Hoog trombose risico ≥5%*
<ul style="list-style-type: none"> – Laparoscopische chirurgie (niet maligne), < 45 minuten – Appendectomie – TURP – Liesbreukcorrectie – Niet maligne mammachirurgie – Vasculaire toegangschirurgie – Carotis endarteriëctomie – Abdominale adhesiolyse – Niet maligne Hoofd-/halschirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> – Overige laparoscopische chirurgie (maligne of duur > 45 min) – Niet maligne thoracale, abdominale en bekkenchirurgie, inclusief niet maligne gynaecologische chirurgie – Overige vaatchirurgische ingrepen – overige hoofd-halschirurgie – Cardiale chirurgie (CABG)† 	<ul style="list-style-type: none"> – Oncologische resecties thorax, abdomen of kleine bekken – Bariatrische chirurgie
<p>* Geschat risico op symptomatische VTE zonder enige vorm van tromboseprofylaxe. †: hartklepvervanging (mechanisch of bioklep) is hier buiten beschouwing gelaten daar het risico op VTE ondergeschikt is aan het risico op kleptrombose. TURP, transurethrale resectie prostaat; CABG; coronary artery bypass graft (surgery). Risicostratificatie is afgeleid van observationele studies naar het risico op perioperatieve VTE zoals samengevat in paragraaf 3 van de ACCP richtlijn (Gould, 2012)</p>		

Tabel 3.8 Bijkomende individuele risicofactoren voor VTE

<ul style="list-style-type: none"> – Leeftijd ≥75 jaar – (Morbide) obesitas (BMI >30) – Trombose in de voorgeschiedenis – Bekende erfelijke trombofilie (zoals proteïne C, proteïne S, of antitrombinedeficiëntie, factor V Leiden, protrombine 20210A mutatie) – Recent CVA (ischemisch of hemorragisch, ≤1 maand)
<p>De bovenstaande individuele risicofactoren voor veneuze trombo-embolie zijn afgeleid van de Caprini score, zoals beschreven in paragraaf 3 van de ACCP richtlijn (Gould, 2012); hiervoor zijn alleen de sterkere individuele risicofactoren genomen (3 punten of meer in de Caprini score).</p>

Effectiviteit en veiligheid van verschillende vormen van tromboseprofylaxe

Voor de beschrijving van de studies, en de evidence tabellen bij tabel 3 wordt naar de ACCP richtlijn verwezen.

Tabel 3.9 Effectiviteit van interventies ter preventie van VTE in chirurgische patiënten

	Relatief effect op uitkomstmaat (vergeleken met geen behandeling)			
	Fatale longembolie	Fatale bloeding	Niet-fatale symptotomatische VTE	Niet-fatale ernstige bloeding
LMWH	0,54 (0,27 tot 1,1)	n.b.	0,31 (0,12 tot 0,81)	2,03 (1,37 tot 3,01)
Fondaparinux	0,41 (0,15 tot 1,07)	n.b.	0,39 (0,13 tot 1,18)	2,92 (1,62 tot 5,25)
UFH	0,53 (0,31 tot 0,91)	1,14 (0,41 tot 3,15)	0,44 (0,31 tot 0,63)	1,57 (1,32 tot 1,87)
Acetylsalicylzuur	0,97 (0,85 tot 1,1)	n.b.	0,71 (0,54 tot 0,94)	1,32 (1,17 tot 1,48)
Elastische compressie (steunkous)	n.b.	n.b.	0,35 (0,26 tot 0,47)	n.b.
IPC	n.b.	n.b.	0,48 (0,22 tot 0,74)	n.b.
VCI filter			LE: 0,21 (0,09 tot 0,49) DVT: 1,60 (0,76 tot 3,37)	
Verlengde duur LMWH vs. normale duur	n.b.	n.b.	0,22 (0,06 tot 0,80)	1,11 (0,62 tot 1,97)

IPC, intermitterende pneumatische compressie; LE, longembolie; DVT, diep veneuze trombose; LMWH, laag-moleculair gewichtsheparine; n.b., niet beschikbaar; UFH, ongefractioneerde heparine; VCI, vena cava inferior. Relatieve risicoschattingen zijn afkomstig uit de ACCP richtlijn (Tabellen 9 tot 12, 18 tot 20 en 22) en zijn gebaseerd op gepoolde analyses van gerandomiseerde studies naar perioperatieve tromboseprofylaxe in diverse settings (Gould, ACCP 2012)

Tabel 3.10 Schatting van het effect van tromboseprofylaxe met LMWH versus geen profylaxe

	Risico op VTE‡	Geschat risico per 1000 patiënten¶	
		Geen profylaxe	LMWH (95%-CI)
Fatale longembolie	Laag risico	3	2 (1 tot 3)
	Intermediair risico	6	3 (2 tot 7)
	Hoog risico	12	6 (3 tot 13)
Fatale bloeding	Laag risico	niet in te schatten	
	Intermediair risico	1	0 (0 tot 0)
	Hoog risico	2	0 (0 tot 0)
Niet fatale symptotomatische VTE	Laag risico	15	5 (2 tot 12)
	Intermediair risico	30	9 (4 tot 24)
	Hoog risico	60	19 (7 tot 49)
Niet fatale ernstige bloeding	Laag risico	12	19 (16 tot 36)
	Intermediair risico	22	45 (30 tot 66)
	Hoog risico	niet in te schatten	

95%CI; 95% betrouwbaarheidsinterval ‡: Laag, intermediair en hoog volgens de stratificatie van Tabel 1. ¶: Risico's op eindpunten zonder profylaxe zijn gebaseerd op observationele studies zoals samengevat in paragraaf 3 van de ACCP richtlijn waarbij de risico's bij gebruik van LMWH profylaxe (en bijhorend 95% betrouwbaarheidsinterval) indirect zijn afgeleid met behoud van de gepoolde relatieve risico's van interventiestudies (Tabel 2) (Gould, 2012)

- 5 De bewijskracht (GRADE) voor de conclusies is overgenomen uit de ACCP.

LMWH vs. geen profylaxe

- 10 De bewijskracht voor de uitkomstmaat symptotomatische VTE na LMWH vs. geen profylaxe is met een niveau verlaagd naar matig gezien methodologische beperkingen (een studie was niet geblindeerd, een studie had onduidelijke blindering van de randomisatie, en in een grote studie werd symptotomatische VTE niet objectief bevestigd). De bewijskracht voor niet fatale ernstige bloedingen was hoog.

Fondaparinux vs. geen profylaxe

De bewijskracht voor de uitkomstmaat symptomatische VTE is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag in verband met indirectheid (indirect bewijs van een RCT over fondaparinux versus LMWH, en een meta-analyse van vijf studies naar LMWH vs. placebo), imprecisie (95%-betrouwbaarheidsinterval bevat zowel gunstig als substantieel ongunstig effect, en beperkingen in de studie opzet. De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bloedingen is met twee niveaus verlaagd gezien dezelfde imprecisie en beperkingen studieopzet.

Verlengde profylaxe (vier weken) versus standaard duur profylaxe
 De bewijskracht voor de uitkomstmaat VTE is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de studieopzet (incomplete blindering, incomplete beschrijving randomisatieprocedure) en indirectheid (meten surrogaat uitkomst asymptomatische DVT). De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bloedingen is met twee niveaus verlaagd gezien de eerder genoemde beperkingen in de studie opzet en het feit dat het 95%-betrouwbaarheidsinterval zowel een mogelijk gunstig als substantieel ongunstig effect bevat.

Acetylsalicylzuur versus geen profylaxe
 Bewijskracht is verlaagd gezien indirectheid (studies bij orthopedische patienten). Voor de uitkomstmaat symptomatische VTE is de bewijskracht nog een extra niveau verlaagd gezien imprecisie.

Elastische compressie versus geen profylaxe
 De bewijskracht voor de uitkomstmaat VTE is met twee niveaus verlaagd naar laag, in verband met beperkingen in de studie opzet (niet blind, onduidelijke randomisatieprocedure in veel studies), en indirectheid (VTE risico afgeleid van risico op proximale of distale DVT). Voor de uitkomstmaat huidcomplicaties is de bewijskracht laag in verband met beperkingen in de studie opzet niet blind), en indirectheid (gebaseerd op data uit de CLOTS-1 trial met patiënten met en beroerte).

Intermitterende mechanische compressie: De bewijskracht is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien indirectheid.

35 Conclusies

LMWH versus geen profylaxe

Matig GRADE	Het risico op symptomatische VTE is waarschijnlijk lager bij gebruik van LMWH in vergelijking met geen profylaxe (RR 0,31 [0,12 tot 0,81]) bij chirurgische patiënten (inclusief gynaecologische chirurgie, exclusief orthopaedische chirurgie en neurochirurgie). <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
--------------------	--

Hoog GRADE	Het risico op ernstige bloedingen bij chirurgische patiënten is hoger bij gebruik van LMWH dan zonder tromboseprofylaxe (RR 2,03 [1,37 tot 3,01]). <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
-------------------	--

Fondaparinux versus geen profylaxe

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het risico op symptomatische VTE bij chirurgische patiënten lager is bij gebruik van fondaparinux in vergelijking met geen profylaxe (RR 0,39 [0,13 tot 1,18]). <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
------------------------	---

Laag GRADE	Het risico op ernstige bloedingen bij chirurgische patiënten is mogelijk hoger is bij gebruik van fondaparinux in vergelijking met geen profylaxe (RR 2,92 [1,62 tot 5,25]). <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
-------------------	--

Verlengde profylaxe (4 weken) versus standaard duur profylaxe

Laag GRADE	Het risico op symptomatische VTE bij chirurgische patiënten is mogelijk lager bij verlengde profylaxe in vergelijking met standaard duur profylaxe (OR 0,22 [0,06 tot 0,80]). <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
-------------------	---

5

Laag GRADE	Het risico op ernstige bloedingen bij chirurgische patiënten is mogelijk niet verhoogd bij verlengde profylaxe in vergelijking met standaard duur profylaxe (RR 1,11 [0,62 tot 1,97]). <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
-------------------	--

Acetylsalicylzuur versus geen profylaxe

Laag GRADE	Het risico op symptomatische VTE bij chirurgische patiënten is mogelijk lager bij gebruik van acetylsalicylzuur in vergelijking met geen profylaxe (RR 0,71 [0,54 tot 0,94]). <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
-------------------	---

Matig GRADE	Het risico op ernstige bloedingen bij chirurgische patiënten is waarschijnlijk hoger bij gebruik van acetylsalicylzuur in vergelijking met geen profylaxe (RR 1,32 [1,17 tot 1,48]). <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
--------------------	--

10 *Elastische compressie versus geen profylaxe*

Laag GRADE	Het risico op symptomatische VTE bij chirurgische patiënten is mogelijk lager bij gebruik van elastische compressie in vergelijking met geen profylaxe (OR 0,35 [0,26 tot 0,47]). <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
-------------------	---

Laag GRADE	Het risico op huidcomplicaties bij chirurgische patiënten is mogelijk hoger bij gebruik van mechanische profylaxe in vergelijking met LMWH (RR 4,18 [2,40 tot 7,27]).
-------------------	---

	<i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
--	------------------------------

Intermitterende mechanische compressie

Laag GRADE	Het risico op symptomatische VTE bij chirurgische patiënten is mogelijk lager bij gebruik van intermitterende mechanische compressie in vergelijking met geen profylaxe (0,48 [0,22 tot 0,74]), ten koste van een onbekend aantal huidcomplicaties. <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
-----------------------	---

5 Overwegingen

Er wordt in de aanbevelingen geen onderscheid gemaakt tussen patiënten die voor de operatie worden opgenomen en patiënten die in dagbehandeling of short-stay worden opgenomen. LMWH heeft de voorkeur boven fondaparinux, omdat fondaparinux niet effectiever lijkt dan LMWH wat betreft symptomatische VTE, maar mogelijk wel leidt tot een hoger risico op bloedingen. De overgrote meerderheid van de studies naar LMWH als tromboseprofylaxe gebruikten de geregistreerde profylactische dosis LMWH (zoals weergegeven in het Farmacotherapeutisch Kompas). In de praktijk wordt op basis van farmacokinetische argumenten regelmatig gekozen voor een hogere profylactische dosis, gebaseerd op het gewicht van patiënt. Het is onduidelijk of deze hogere, op gewicht gebaseerde dosis effectiever is dan de geregistreerde dosis, noch of deze hogere dosis leidt tot een hoger bloedingsrisico. Om deze reden wordt de geregistreerde profylactische dosis geadviseerd. Acetylsalicylzuur als tromboseprofylaxe wordt niet geadviseerd, omdat de kwaliteit van het bewijs laag is en het geschatte effect minder groot is dan dat van LMWH. Mechanische tromboseprofylaxe (elastische compressie of IPC) lijkt effectief ter preventie van VTE, maar de kwaliteit van het bewijs is laag. Verder is het onduidelijk of het toevoegen van mechanische profylaxe aan profylaxe met LMWH effectiever is dan LMWH alleen. Om deze reden wordt geadviseerd om mechanische profylaxe te reserveren voor patiënten met een sterke contra-indicatie voor LMWH (doorgaans ernstige bloedingen). Een vena cava inferior filter wordt niet geadviseerd, maar kan overwogen worden bij patiënten met een zeer recente (≤ 1 maand) acute VTE waarbij de operatieve ingreep niet uitgesteld kan worden. Er wordt geadviseerd de tromboseprofylaxe postoperatief te starten, niet eerder dan zes uur na de operatie. Doorgaans is dit op de avond van de ingreep. Een verlengde duur van vier weken tromboseprofylaxe met LMWH lijkt effectiever dan een korte/standaardduur, zonder dat het risico op bloedingen duidelijk hoger is. De soms uitdagende logistiek van thuis-/zelftoediening zijn hierin niet meegenomen, maar kunnen wel meegewogen worden in de uiteindelijke keuze van de duur van de behandeling.

35 Aanbevelingen

Geef geen tromboseprofylaxe bij patiënten met een **laag trombose-risico ingreep** zonder bijkomende VTE risicofactoren. Overweeg tromboseprofylaxe met LMWH voor patiënten met een laag trombose-risico ingreep met bijkomende VTE risicofactoren (tabel 3.8).

Overweeg tromboseprofylaxe met LMWH bij patiënten met een **intermediair trombose-risico ingreep** zonder bijkomende VTE risicofactoren. Geef tromboseprofylaxe met LMWH voor patiënten met een intermediair trombose-risico ingreep met bijkomende VTE risicofactoren (tabel 3.8).

Geef tromboseprofylaxe met LMWH bij patiënten met een **hoog trombose-risico ingreep**. Overweeg bij deze patiënten een verlengde duur LMWH (bijvoorbeeld vier weken). Geef tromboseprofylaxe met LMWH met een verlengde duur voor patiënten met een hoog trombose-risico ingreep met bijkomende VTE risicofactoren (tabel 3.8).

Geef intermitterende mechanische compressie (IPC) of elastische compressie (ES) tromboseprofylaxe bij patiënten met een contra-indicatie voor tromboseprofylaxe met LMWH (zoals hoog risico op majeure bloedingscomplicatie of ernstige gevolgen bij een bloeding). Er is een lichte voorkeur voor IPC, omdat ES geassocieerd lijkt met een verhoogd risico op huidcomplicaties.

De aanbevolen dosis LMWH is de geregistreerde profylactische dosis (Farmacotherapeutisch Kompas of Bijlage 1: tabel profylactische en therapeutische doseringen). Dosisverhoging op basis van farmacokinetische gronden (gewicht) is onvoldoende onderzocht om hierover een aanbeveling te kunnen doen; de voorkeur dient per centrum bepaald te worden.

Start LMWH profylaxe postoperatief, niet eerder dan 6 uur post-operatief.

5

Literatuur

- 10 ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Chan NC, Stehouwer A, Alazzoni A, et al. Lack of consistency in the relation between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in anticoagulant trials for the prevention of thromboembolism: a systematic review. Thromb Haemost 2015;114(5)[Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-12-1006>.
- 15 Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e227S-e277S.
- 20 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V.; 2008.

Literatuursearch

- 25 Door ACCP gebruikte zoekstrategie:
Table S1 — Medline Search Strategy
Prevention in nonorthopedic surgery patients
Executed November 4, 2009
1. embolism/ or thromboembolism/ or venous thrombosis/ or thrombophlebitis/
 2. exp Bariatric Surgery/
 - 30 3. colorectal surgery/ or general surgery/ or gynecology/ or neurosurgery/ or otolaryngology/ or surgery, plastic/ or thoracic surgery/ or traumatology/ or urology/

4. exp “wounds and injuries”/ or exp abdominal injuries/ or amputation, traumatic/ or exp arm injuries/ or asphyxia/ or athletic injuries/ or exp back injuries/ or exp barotrauma/ or exp burns/ or exp craniocerebral trauma/ or exp dislocations/ or exp drowning/ or exp electric
- 5 injuries/ or esophageal perforation/ or exp fractures, bone/ or exp fractures, cartilage/ or exp hip injuries/ or lacerations/ or exp leg injuries/ or multiple trauma/ or exp neck injuries/ or exp radiation injuries/ or retroperitoneum/ or exp rupture/ or shock, traumatic/ or soft tissue injuries/ or spinal cord injuries/ or exp spinal injuries/ or exp thoracic injuries/
- 10 or exp trauma, nervous system/ or exp wounds, nonpenetrating/ or exp wounds, penetrating/
5. exp Cardiovascular Surgical Procedures/
6. prophylax\$.mp.
7. Primary Prevention/
- 15 8. Secondary Prevention/
9. prevent\$.mp. [mp 5 title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
10. 4 or 3 or 2 or 5
11. 8 or 6 or 7 or 9
- 20 12. 11 and 1 and 10
13. limit 12 to (English language and humans and yr 5 “ 2005-Current”)

Evidence tabellen en quality assessment:

- 25 Voor de evidence tabellen en quality assessment bij deze module wordt verwezen naar de ACCP richtlijn (Gould, 2012): <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleID=1159472>.

3.10 Tromboseprofylaxe bij patiënten met een acute beroerte (herseninfect/hersensbloeding)

Inleiding

5 Veneuze tromboembolie (VTE) is een veel voorkomende complicatie bij patiënten opgenomen met een acute beroerte. De incidentie van klinisch manifeste VTE in deze populatie is tijdens opname 1 tot 5%, terwijl dat van radiologisch aangetoonde vaak asymptotische VTE oploopt tot 20 tot 80% (Jain, 2013; Vergouwen, 2008; Andre, 2007). Het risico op VTE is het grootst bij immobiele (gedefinieerd als niet instaat zonder hulp naar toilet te gaan) oudere patiënten in de eerste tien dagen na het ontstaan van een beroerte, waarbij het risico bij hersensbloedingen twee maal groter was dan bij herseninfecten (door ernstigere uitval en minder strikte profylaxe) (Dennis, 2010). Klinisch manifeste longembolieën komen voor in ongeveer 1% van de patiënten met een acute beroerte, echter wordt gezien bij 10 tot 15% van de patiënten die overlijdt aan een beroerte (The international stroke trial, 1997; Kelly, 2001; Jauch, 2013; Pongmoragot, 2013). Zowel ongefractioneerde heparine als laag moleculair gewichts heparine geven een verhoogd risico op intracraniale bloedingen na een acuut herseninfect en een verhoogd risico op toename van het volume van een acuut intracerebraal hematoom (Stroke Trial Collaborative Group, 1997; Diener, 2001; Paciaroni, 2011). Het afwegen van het risico op VTE tegen het risico op intracraniale bloedingscomplicaties geassocieerd met profylactische medicatie luistert daarom extra nauw bij patiënten met een acute beroerte.

Zoeken en selecteren

25 Deze module is opgesteld op basis van de negende ACCP richtlijn over Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis van 2012 (hoofdstuk 2 "Prevention of VTE in nonsurgical patients" en hoofdstuk 3 "Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke") (Kahn, 2012; Lansberg, 2012). Voor de ACCP richtlijn werd systematisch gezocht tot november 2009.

30

Een aanvullende zoekactie werd uitgevoerd in Pubmed op termen "Stroke" AND "DVT" OR "venous thrombosis" tot november 2014.

Literatuur en overweging

35 De indicatie voor tromboseprofylaxe bij patiënten met een acuut herseninfect of hersensbloeding zijn conform de niet-chirurgische patiënten populatie (zie risico stratificatie aldaar). Een specifieke factor met verhoogd risico op DVT is hemiparese met immobiliteit. De definitie van immobiliteit is niet uniform. Gebruikte operationalisatie is het niet zelfstandig naar toilet kunnen lopen. Alle immobiele patiënten met een acute beroerte hebben een indicatie voor VTE profylaxe.

40

Zowel laag moleculair gewicht heparine (LMWH) als ongefractioneerde heparine (UFH; 10.000-15.000U/dag) zijn effectief in het voorkomen van VTE bij patiënten met een acuut herseninfect (Sandercock, 2008). LMWH is effectiever in deze populatie dan ongefractioneerde heparine en wordt in internationale richtlijnen aangeraden als eerste keuze VTE profylaxe na een herseninfect (Jauch, 2013; Sherman, 2007; Kamphuisen, 2007).

45

De CLOTS drie trial toont dat intermitterend pneumatische compressie (IPC) bij patiënten met een acute beroerte een effectieve methode is om VTE te voorkomen ten opzichte van geen IPC (Dennis, 2013). De meerderheid van de VTE waren asymptomatisch; voor alleen de symptomatische VTE was er geen significant verschil tussen de groepen. In de “no IPC” arm van deze RCT kreeg minder dan 20% een LMWH/UFH. Dat maakt dat deze trial niet generaliseerbaar is naar de populatie met een herseninfarct, die volgens de huidige richtlijnen deze medicamenteuze profylaxe wel zou moeten krijgen (Jauch, 2013). Bij patiënten met een hersenbloeding met een contra-indicatie voor LMWH in eerste dagen na ontstaan van de bloeding is IPC wel een mogelijk alternatief voor LMWH. Ook in de subgroep analyse van patiënten met een hersenbloeding was er een significant verschil in het voordeel van IPC. Bij de meeste mensen met een hersenbloeding is LMWH na drie tot vier dagen een veilige vorm van profylaxe (Paciaroni, 2011). Overige niet-medicamenteuze preventie van veneuze trombose na een beroerte zijn vroege mobilisatie en voldoende hydratatie (Jauch, 2013; Kappelle, 2011). Over effectiviteit en veiligheid van een vena cava filter bij patiënten met een hersenbloeding (die geen LMWH kunnen krijgen) zijn onvoldoende data beschikbaar.

Aanbevelingen

Geef patiënten met een **herseninfarct** die immobiel zijn (niet zelfstandig naar het toilet kunnen lopen) medicamenteuze tromboseproylaxe met een LMWH. Geef geen elastische compressiekousen.

Geef patiënten met een **hersenbloeding** die immobiel (niet zelfstandig naar het toilet kunnen lopen) zijn in de eerste twee tot vier dagen intermitterende pneumatische compressie (IPC) of geen tromboseproylaxe en overweeg daarna te starten met medicamenteuze tromboseproylaxe met een LMWH. Geef geen elastische compressiekousen.

Literatuur

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Andre C, de Freitas GR, Fukujima MM. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: A systematic review of published articles. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2007;14:21-32.
- Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (clots 3): A multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2013;382:516-524.
- Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. Stroke 2001;32:22-9.
- International stroke trial collaborative group. The international stroke trial (ist): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet. 1997;349:1569-1581.
- Jain P, Ward E, Nevatte T, et al. Incidence of venous thromboembolism in the wake of the clots in legs or stockings after stroke (clots) study. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2013;44:2910-2912.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2013;44:870-947.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-226S. doi: 10.1378/chest.11-2296.

- Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thrombosis research*. 2007;119:265-274.
- 5 Kappelle LJ. Preventing deep vein thrombosis after stroke: Strategies and recommendations. *Current treatment options in neurology*. 2011;13:629-635.
- Kelly J, Rudd A, Lewis R, et al. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32:262-267.
- 10 Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e601S-636S.
- Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: A meta-analysis of controlled studies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9:893-898.
- 15 Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost*. 2011 May;9(5):893-8.
- Pongmoragot J, Rabinstein AA, Nilanont Y, et al. Pulmonary embolism in ischemic stroke: Clinical presentation, risk factors, and outcome. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2:e000372.
- 20 Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008:CD000119.
- Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (prevail study): An open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007;369:1347-1355.
- 25 Vergouwen MD, Roos YB, Kamphuisen PW. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with acute stroke and traumatic brain injury. *Current opinion in critical care*. 2008;14:149-155.

Hoofdstuk 4 Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) in de verloskunde

Uitgangsvraag

- 5 4.1 Welke vrouwen komen in aanmerking voor tromboseprofylaxe tijdens de zwangerschap en/of in de postpartum periode?
- 4.2 Welke vrouwen moeten tromboseprofylaxe krijgen na een sectio caesarea?
- 4.3 Welke anticoagulantia zijn geschikt ter preventie van VTE tijdens de zwangerschap, en in welke dosis?
- 10 4.4 Wat is het beste beleid bij zwangere vrouwen die buiten de zwangerschap antistolling gebruiken?
- 4.5 Welke specifieke maatregelen zijn nodig bij de bevalling bij gebruik van anticoagulantia?
- 4.6 Welke anticoagulantia zijn geschikt voor vrouwen die borstvoeding geven?
- 15 4.7 Welke vrouwen met zwangerschapscomplicaties hebben baat bij tromboseprofylaxe?
- 4.8 Bij welke vrouwen die IVF ondergaan is tromboseprofylaxe nodig?

20 4.1 Veneuze trombo-embolie in de zwangerschap en postpartum periode

Inleiding

Fatale longembolieën zijn een belangrijke oorzaak van maternale sterfte in de westerse wereld. Dit percentage kan gereduceerd worden door bij zwangere vrouwen met een klinische verdenking op longembolie of DVT (diepe veneuze trombose) de diagnose aan te tonen en lege artis te behandelen. Daarnaast kan gerichte profylaxe bij vrouwen met een aanzienlijk risico op VTE de maternale mortaliteit en morbiditeit als gevolg van deze aandoening verminderen. De incidentie van VTE in de zwangerschap wordt geschat op 0,5 tot 1 per 1.000 zwangerschappen en is ongeveer vijf maal hoger dan bij niet-zwangere vrouwen van dezelfde leeftijd (Melis, 2004). Het risico op VTE is in elk trimester even hoog; ongeveer 90% van de veneuze tromboses komt in het linkerbeen voor (Ginsberg, 1992). In de drie maanden postpartum is het absolute risico ongeveer 1 tot 2 per 1.000, het hoogst na een secundaire sectio caesarea (Greer, 1999). In deze module wordt het risico op veneuze trombo-emboliën tijdens zwangerschap en kraambed beschreven, omdat door middel van gerichte profylaxe het aantal veneuze trombo-embolieën kan worden verlaagd.

Zoeken en selecteren

De aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op het hoofdstuk "VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy" uit de ACCP richtlijn van 2012. Op grond van deze ACCP richtlijn, waarin is gewerkt volgens de GRADE systematiek, zijn de aanbevelingen met betrekking tot tromboseprofylaxe in de zwangerschap en/of postpartum ingrijpend gewijzigd ten opzichte van de ACCP 2008 en de CBO Richtlijn uit 2008. Daar waar de aanbevelingen niet zijn gewijzigd, is de tekst uit de CBO gehandhaafd.

45 Er is geen aanvullende systematische search gedaan.

Samenvatting literatuur

Daar waar mogelijk zijn teksten uit de CBO richtlijn van 2008 in stand gebleven. Daar waar aanbevelingen zijn veranderd is de ACCP literatuursearch en systematiek gevolgd. Om basis risico's voor VTE te schatten, is gebruik gemaakt van (samenvattingen van) observationele studies van zwangeren, inclusief case reports en case series als er geen cohort studies voorhanden waren. De basis risico's zijn vermenigvuldigd met relatieve risico's van additionele risicofactoren voor VTE, waarmee de absolute voordelen of bijwerkingen van een interventie zijn berekend.

10 *Vrouwen met een verhoogd risico op VTE tijdens de zwangerschap en het kraambed*

Er zijn vier groepen vrouwen die specifieke aandacht behoeven:

- 1) draagsters van een trombofiliedefect zonder VTE in de voorgeschiedenis;
- 2) vrouwen met een belaste familiegeschiedenis voor VTE;
- 3) vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE;
- 15 4)) Overige risicofactoren voor VTE tijdens de zwangerschap

20 Bovenstaande groepen worden in de volgende paragrafen beschreven. [noot: voor vrouwen met antistolling en een hartklep wordt verwezen naar het hoofdstuk kleppen en antistolling [verwijzing/link plaatsen]; voor vrouwen na een sectio caesarea wordt verwezen naar module 4.2: vrouwen na sectio caesarea].

1) Draagsters van een trombofiliedefect zonder VTE in de voorgeschiedenis

25 Trombofilie is een term die gebruikt wordt om een neiging tot VTE te omschrijven. In deze richtlijn worden erfelijke deficiënties van antitrombine, proteïne C en proteïne S, factor V Leiden en de protrombine20210A mutatie besproken.

30 Draagsters van een erfelijk trombofiliedefect hebben een verhoogd risico op VTE tijdens de zwangerschap en het kraambed, ook wanneer zij nooit een VTE doormaakten. De relatieve risico's en de absolute risico's van VTE gerelateerd aan zwangerschap en kraambed worden samengevat in tabel 4.1. Vrouwen met dubbelheterozygotie voor factor V Leiden en protrombine mutatie hadden in een Italiaans onderzoek een vergelijkbaar risico op zwangerschaps-gerelateerde VTE als vrouwen met een enkele mutatie (Martinelli, 1998). Ongeveer de helft van het geschatte totale risico komt voor rekening van het kraambed, in de meeste studies gedefinieerd als tot zes weken postpartum. Het risico antepartum en postpartum is ongeveer even hoog, maar de postpartum periode duurt minder lang dan de antepartum periode, zodat het risico per dag postpartum aanmerkelijk hoger is dan antepartum. Het is belangrijk om de reden van testen te kennen; bij het schatten van het risico is met name een belaste familiegeschiedenis in de eerstegraad voor VTE van belang (tabel 4.1).

40

Tabel 4.1 Absolute risico's op een eerste VTE tijdens en na de zwangerschap bij trombofilie met en zonder een positieve familiegeschiedenis (gebaseerd op ACCP, 2012 (tabel 7))							
	Antitrombine, proteïne C of proteïne S deficiëntie gecombineerd	Antitrombine deficiëntie	Proteïne C deficiëntie	Proteïne S deficiëntie	Factor V Leiden, heterozygot	Protrombine 20210A mutatie heterozygot	Factor V Leiden of Protrombine 20210A mutatie, homozygot
Met familiegeschiedenis (eerste graad) voor VTE (%/zwangerschap (95%-CI))							
Zwangerschap en kraambed gecombineerd	4,1 (1,7 tot 8,3)	3,0 (0,08 tot 15,8)	1,7 (0,4 tot 8,9)	6,6 (2,2 tot 14,7)	2,1 (0,7 tot 4,9)	2,3 (0,8 tot 5,3)	16,3
Zonder familiegeschiedenis voor VTE (%/zwangerschap (95%-CI))							
Zwangerschap en kraambed gecombineerd	-	0,7 (0,2 tot 2,4)	0,7 (0,3 tot 1,5)	0,5 (0,2 tot 1,0)	1,2 (0,8 tot 1,8)	1,0 (0,3 tot 2,6)	4,8 (1,4 tot 16,8)

2) Vrouwen met een belaste familiegeschiedenis voor VTE

Een sterk belaste familiegeschiedenis met tenminste één symptomatisch eerstegraads familielid is een risicofactor voor VTE (Tosetto, 2003), ook wanneer geen trombofiliedefect bij het familielid met VTE kan worden aangetoond. Het relatieve risico op VTE tijdens de zwangerschap bedroeg in een groot patiënt-controle onderzoek 8.5 (95% CI: 3,2 tot 21,9%). In een grote populatiestudie onder zwangere vrouwen bleek een positieve familiegeschiedenis (eerstegraads) voor VTE het risico 3,7 maal (0,4 tot 32,1) te verhogen, en bleek het absolute risico op een aan de zwangerschap gerelateerde VTE 0,8% (1/126) te bedragen (Lindqvist, 1999).

3) Vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE

Een voorgeschiedenis van VTE is de belangrijkste risicofactor voor het krijgen van een recidief. Vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE hebben een risico van circa 6% om antepartum een recidief te krijgen, indien zij geen profylaxe krijgen (Brill-Edwards, 2000; Pabinger, 2005; De Stefano, 2006). Het risico is hoger bij vrouwen bij wie de eerdere VTE zonder uitlokkende factor optrad, of bij wie de eerdere episode werd uitgelokt door pil, zwangerschap of kraamperiode, dan bij vrouwen die een majeure uitlokkende factor hadden zoals operatie, strikte immobilisatie of trauma. Aanwezigheid van erfelijke trombofilie verhoogt het risico op een recidief VTE niet in hoge mate (Segal, 2009), hoewel gegevens specifiek voor de zwangerschap inconsistente data laten zien (wel trend naar hoger recidief risico in Brill-Edwards en de Stefano, niet in het onderzoek van Pabinger). De ACCP heeft patiënten gecategoriseerd naar drie risicogroepen voor VTE tijdens of na een zwangerschap: laag risico (majeure passagere risicofactor voor VTE), intermediair (VTE geassocieerd met hormoongebruik of gerelateerd aan zwangerschap, of idiopatische (onuitgelokte) VTE), of hoog risico (multipelen episodes van idiopatische VTE of persisterende risicofactoren zoals paralyse). Vaak zullen vrouwen uit de hoog risicogroep ook buiten de zwangerschap antistolling gebruiken.

4) Overige risicofactoren voor VTE tijdens de zwangerschap

Een voorgeschiedenis van oppervlakkige tromboflebitis is een risicofactor voor het krijgen van VTE tijdens de zwangerschap (OR 3,7 (95% BI: 1,2 tot 11,1%) (Tosetto, 2003).

Het is aannemelijk dat aanwezigheid van bij herhaling vastgestelde antifosfolipiden antistoffen (lupus anticoagulans en /of anticardiolipine antistoffen, voor bespreking zie paragraaf 4.7) bij patiënten met aan de zwangerschap gerelateerde complicaties (herhaalde miskramen, ernstige foetale groeivertraging, foetale sterfte) (antifosfolipidensyndroom) een risicofactor is voor het krijgen van VTE tijdens of na de zwangerschap, hoewel geen schattingen van het risico beschikbaar zijn (Bates, 2004).

Obesitas is een risicofactor voor VTE, en geeft vanaf een body mass index (BMI) van tenminste 29,0 kg/m² een twee tot drie maal zo grote kans op longembolie en DVT (Goldhaber, 1997; Stein, 2005). De impact van obesitas was het grootst bij jongere (jonger dan 40 jaar) patiënten (RR 5,2). Het is onbekend of er een interactie bestaat tussen obesitas en zwangerschap of dat de risicostijgingen eenvoudig additief zijn.

15 **Overwegingen**

In de ACCP is de GRADE systematiek gevolgd. Voor het doen van aanbevelingen is de bewijslast gelegd bij hen die mogelijk een voordeel van behandeling hebben. Indien er onzekerheid is met betrekking tot voordeel in aanwezigheid van een kans op belangrijke bijwerkingen is er over het algemeen een aanbeveling met terughoudendheid geformuleerd.

Er is een groot gebrek aan onderzoeken van hoge kwaliteit met betrekking tot risicofactoren en uitkomsten in de zwangerschap, evenals aan onderzoeken die voordelen en bijwerkingen van tromboseprofylaxe tijdens de zwangerschap hebben onderzocht. De meeste aanbevelingen zijn daarom gebaseerd op lage tot matig hoge kwaliteit en indirecte evidence, waardoor de aanbevelingen als zwak worden aangemerkt.

Op grond van de belasting van tromboseprofylaxe met dagelijkse subcutane toediening en de kans op bijwerkingen (met name bloedingen), is de drempel voor tromboseprofylaxe gesteld op een absoluut risicoverschil op VTE risico met en zonder LMWH van 1% (10 per 1000) voor postpartum profylaxe gedurende zes weken, overeenkomend met een number needed to treat (NNT) van 100. De drempel voor antepartum profylaxe is gesteld op 3% (30 per 1000), omdat het hier de duur van de gehele zwangerschap betreft. Dit komt overeen met een NNT van 33 voor antepartum profylaxe.

Welke vrouwen komen in aanmerking voor postpartum profylaxe?

Er zijn geen RCT's beschikbaar die het effect van tromboseprofylaxe met LMWH antepartum of postpartum hebben onderzocht. Daarom is er in de ACCP volgens de GRADE systematiek gekozen voor het extrapoleren van indirect bewijs uit gerandomiseerde studies bij niet-zwangere patiënten. Het effect van tromboseprofylaxe met LMWH op de incidentie van VTE is geëxtrapolerd uit het effect van LMWH op de incidentie van VTE bij patiënten die langdurige profylaxe na knie- of heupprothese plaatsing (voor antepartum en zes weken postpartum profylaxe) of na algemene chirurgie ondergingen (voor sectio caesarea).

Voor vrouwen met trombofilie die nooit eerder VTE doormaakten staan de gepoolde resultaten van studies naar verlengde tromboseprofylaxe in tabel 4.2 (ACCP GRADE tabel 8). Gebruik van LMWH geeft een 64% verlaging van het risico op VTE (relatief risico,

RR=0,36 (95% BI 0,20 tot 0,67) en een niet significant verschillend risico op ernstige bloedingen (RR=0,43 (0,11 tot 1,65)). Uit de tabel kan worden opgemaakt dat gebruik van LMWH leidt tot preventie van 10 tot 47 VTE episodes per 1000 vrouwen, afhankelijk van het soort trombofiliedefect, met daaromheen grote betrouwbaarheidsintervallen (imprecisie). Op grond hiervan is het advies om alle vrouwen met een trombofiliedefect en een positieve familieanamnese voor VTE in de eerste graad (vader, moeder, broer, zus of kind) gedurende zes weken postpartum profylaxe aan te bieden. Hetzelfde geldt voor vrouwen met een homozygote factor V Leiden mutatie of homozygote protrombine 20210 mutatie zonder een positieve familieanamnese voor VTE.

10

Tabel 4.2 Samenvatting van bevindingen: antepartum en postpartum profylactische dosis LMWH versus geen tromboseproylaxe voor zwangere vrouwen met bekende trombofilie (op basis van tabel 8 in de ACCP richtlijn (ACCP, 2012)).

Uitkomst	Participanten (studies, follow up)	Bewijskracht (GRADE)	Relatief effect ^a (95%-CI)	Risico zonder profylaxe	Risicoverschil met LMWH (95%-CI)
Symptomatische VTE, DVT en LE	1953 (zes RCT) 27 tot 35 dagen Postoperatief na grote orthopedische ingrepen	Laag door indirectheid ^b en imprecisie ^a	RR 0,36 (0,20 tot 0,67)	Positieve familiegeschiedenis VTE en heterozygoot factor V leiden of protrombine 20210A	
				15 VTE per 1.000 ^c	10 minder VTE per 1.000 (12 minder tot 5 minder)
				Positieve familiegeschiedenis VTE en antitrombine, proteïne C, of proteïne S deficiëntie	
				20 VTE per 1.000 ^c	13 minder VTE per 1.000 (16 minder tot 6 minder)
				Positieve familiegeschiedenis VTE en homozygoot factor V Leiden of protrombine 20210A	
				70 VTE per 1.000 ^c	47 minder per 1.000 (56 minder tot 31 minder)
				Geen familiegeschiedenis van VTE maar homozygoot voor factor V leiden of protrombine 20210A	
20 VTE per 1.000 ^c	13 minder VTE per 1.000 (16 minder tot 3 minder)				
Ernstige bloeding ^e	5.456 (zeven RCT), drie weken tot negen maanden	Matig door indirectheid ^b	RR 0,43 (0,11 tot 1,65)	Antepartum periode	
				5 bloedingen per 1.000 ^d	Geen significant verschil: 3 minder per 1.000 (van 3 minder tot 3 meer)
				Postpartum periode	
20 bloedingen per 1.000 ^d	Geen significant verschil: 11 minder per 1.000 (van 18 minder tot 13 meer)				
<p>a) Imprecisie in de risicoschattingen voor VTE bij trombofilie zonder profylaxe resulteert in imprecisie in de geschatte risicoverschillen met LMWH profylaxe.</p> <p>b) De studiepopulatie bestond niet uit zwangere vrouwen; er werden verschillende doses LMWH gebruikt; behandeling werd soms voor en soms na de ingreep geïnitieerd met een duur van 7 dagen in het ziekenhuis en 25 dagen na ontslag. Uitkomsten werden wisselend gerapporteerd.</p> <p>c) Risicoschatting voor VTE zonder profylaxe is gebaseerd op observationele studies (samengevat in tabel S20 in de ACCP richtlijn). Antepartum risicoschatting is gebaseerd op een aanname van gelijke verdeling van antepartum en postpartum VTE.</p> <p>d) Risicoschatting voor ernstige bloedingen antepartum zijn afkomstig uit een systematische review van Greer (Blood 2005 ; 106 (2): 401 - 407).</p>					

e) Niet-fatale maternale ernstige bloedingen zijn gedefinieerd als symptomatische bloedingscomplicaties tijdens de zwangerschap of tot 6 weken postpartum in een critical site, met een Hb daling van 2 g/dL, of bloeding leidend tot transfusie van 2 units bloed of erythrocyten.

5 Vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE hebben een sterk verhoogd risico op recidief VTE tijdens de zwangerschap en post partum. Verschillende observationele onderzoeken van lage kwaliteit hebben het risico op recidief VTE met verschillende profylaxe regimes geëvalueerd (ACCP, 2012). Vanwege de lage kwaliteit van deze studies is opnieuw geëxtrapoleerd vanuit studies van het effect van LMWH in de niet-zwangere populatie. De schattingen van absoluut LMWH effect zijn weergegeven in Tabel XX (6 ACCP). Op grond van een geschat absoluut behandel-effect van 13 tot 51 VTE per 1000 vrouwen dienen alle vrouwen met een VTE in de voorgeschiedenis, ongeacht hun risicoclassificatie, 10 LMWH profylaxe gedurende zes weken postpartum te krijgen.

Tabel 4.3 Samenvatting van bevindingen: antepartum en postpartum preventie van VTE met profylactische dosis LMWH versus geen profylaxe in zwangere vrouwen met voorgeschiedenis van VTE (gebaseerd op tabel 6 ACCP)

Uitkomst	Participanten (studies, follow up)	Bewijskracht (GRADE)	Relatief effect ^a (95%-CI)	Risico zonder profylaxe	Risicoverschil met LMWH (95%-CI)
Symptomatische VTE, DVT en LE	1953 (zes RCT) 27 tot 35 dagen Postoperatief na grote orthopedische ingrepen	Laag door indirectheid ^c en imprecisie ^a	RR 0,36 (0,20 tot 0,67)	Laag risico (majeure uitlokkende risicofactor)	
				20 VTE per 1.000 ^a	13 minder VTE per 1.000 (16 minder tot 7 minder)
				Gemiddeld en hoog risico (zwangerschap of oestrogeen gerelateerd, idiopatisch of multiële eerdere VTE maar zonder chronische antistolling)	
				80 VTE per 1.000 ^a	51 minder VTE per 1.000 (65 minder tot 30 minder)
Ernstige bloeding ^b	1.953 (zes RCT), 27 tot 35 dagen Postoperatief na grote orthopedische ingrepen	Laag door indirectheid ^c en imprecisie ^d	RR 0,43 (0,11 tot 1,65)	Antepartum periode	
				5 bloedingen per 1.000 ^e	Geen significant verschil: 3 minder per 1.000 (van 3 minder tot 3 meer)
				Postpartum periode	
				20 bloedingen per 1.000 ^e	Geen significant verschil: 11 minder per 1.000 (van 18 minder tot 13 meer)

- a) Risicoschatting voor VTE zonder profylaxe is gebaseerd op observationele studies (samengevat in tabel S16 in de ACCP richtlijn). Kwaliteit van evidence is naar beneden bijgesteld in verband met imprecisie van deze risicoschattingen. Antepartum risicoschatting is gebaseerd op een aanname van gelijke verdeling van antepartum en postpartum VTE.
- b) Niet-fatale maternale ernstige bloedingen zijn gedefinieerd als symptomatische bloedingscomplicaties tijdens de zwangerschap of tot 6 weken postpartum in een critical site, met een Hb daling van 1,24 mmol/L of bloeding leidend tot transfusie van 2 units bloed of erythrocyten.
- c) De studiepopulatie bestond niet uit zwangere vrouwen; er werden verschillende doses LMWH gebruikt; behandeling werd soms voor en soms na de ingreep geïnitieerd met een duur van 7 dagen in het ziekenhuis en 25 dagen na ontslag. Uitkomsten werden wisselend gerapporteerd.
- d) Brede betrouwbaarheidsintervallen voor het risicoverschil van ernstige bloeding door LMWH bevat zowel voordeel als nadeel (benefit and harm).
- e) Risicoschatting voor ernstige bloedingen antepartum zijn afkomstig uit een systematische review van Greer (Blood 2005 ; 106 (2): 401 - 407).

15

Welke vrouwen komen in aanmerking voor antepartum én postpartum profylaxe?

De schattingen met betrekking tot absoluut behandel­effect in bovenstaande GRADE tabellen gelden zowel voor antepartum als postpartum profylaxe.

- 5 Op grond van de drempel voor effect van trombose­profylaxe met LMWH van 3% (30 per 1000) voor antepartum profylaxe, en het geschat behandel­effect van LMWH van 47 per 1000 vrouwen (tabel 4.2 /8 ACCP) is het advies om vrouwen met een homozygote factor V Leiden mutatie of homozygote protrombine 20210 mutatie én een positieve familieanamnese voor VTE zowel antepartum als postpartum profylaxe aan te bieden.
- 10 Vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE die tenminste een intermediair risico hebben, dus zij met een eerdere VTE geassocieerd met hormoon­gebruik of gerelateerd aan zwangerschap of een VTE zonder uitlokkende factoren of hoog risico (multip­ele episodes van VTE zonder risicofactoren of persisterende risicofactoren zoals paralyse), hebben een geschat behandel­effect van LMWH van 51 per 1000 vrouwen (tabel 4.3 / 6
- 15 ACCP) en voor hen is het advies zowel antepartum als postpartum profylaxe te gebruiken. Vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE bij wie antistolling buiten de zwangerschap wordt gegeven, dienen uiteraard ook antepartum en postpartum behandeld te worden met antistolling in de vorm van LMWH (voor dosis: zie module 4.4).

Aanbeveling

Overweeg de risicostratificatie en daaruit aanbevolen tromboseprofylaxe bij zwangeren te gebruiken		
Geen profylaxe	Alleen postpartum profylaxe gedurende 6 weken Risicoverschil op VTE risico met en zonder LMWH tenminste 1% (10 per 1000 vrouwen), NNT 100	Antepartum én 6 weken postpartum profylaxe Risicoverschil op VTE risico met en zonder LMWH tenminste 3% (30 per 1000 vrouwen), NNT 33
Algemene populatie*	Vrouwen met een eenmalige episode van een VTE uitgelokt door operatie of strikte immobilisatie	Vrouwen met een eenmalige episode van VTE, uitgelokt door pil, zwangerschap, kraamperiode, of zonder uitlokkende factor (ongeacht de aanwezigheid van trombofilie)
Vrouwen* met een positieve familie anamnese voor VTE	Vrouwen* bekend met erfelijke trombofilie** en een positieve (eerstegraad) familie anamnese voor VTE	Vrouwen met recidiverende VTE in de voorgeschiedenis
Vrouwen* bekend met erfelijke trombofilie** zonder familie anamnese voor VTE	Vrouwen* bekend met homozygote factor V Leiden of protrombine mutatie <u>zonder</u> familie anamnese voor VTE	Vrouwen* bekend met homozygote factor V Leiden of protrombine mutatie <u>met</u> familie anamnese voor VTE

* zonder VTE in de voorgeschiedenis
 **antitrombine, proteïne C of proteïne S deficiëntie of heterozygote factor V Leiden of heterozygote protrombine mutatie, of dubbelheterozygotie voor factor V Leiden en protrombinemutatie.

5 Literatuur

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- 10 Bates S, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126(Suppl): 627S-44S.
- Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. N Engl J Med. 2000;343(20):1439-44.
- De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. Br J Haematol. 2006;135(3):386-91. Epub 2006 Sep 19.
- 15 Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. Thromb Haemost 1992;67(5): 519-20.
- Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. JAMA 1997;277(8): 642-5.
- 20 Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. Lancet 1999;353(9160):1258-65.
- Lensen RPM, Rosendaal FR, Koster T, et al. Apparent different thrombotic tendency in patients with factor V Leiden and protein C deficiency due to selection of patients. Blood 1996;88(11): 4205-8.
- Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, et al. Activated protein C resistance (FV: Q506) and pregnancy. Thromb Haemost 1999;81(4): 532-7.
- 25 Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. Blood 1998;92(7): 2353-8.
- Melis F, Vandenbrouke JP, Buller HR, et al. Estimates of risk of venous thrombosis during pregnancy and puerperium are not influenced by diagnostic suspicion and referral basis. Am J Obstet Gynecol 2004;191(3):825-9.
- 30 Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. JAMA. 2009;301(23):2472-85. doi: 10.1001/jama.2009.853.

Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118(9): 978-80.

Tosetto A, Frezzato M, Rodeghiero F. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. *J Thromb Haemost* 2003;1(8): 1724-9.

5

4.2 Vrouwen na een sectio caesarea

Zoeken en selecteren

De aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op het hoofdstuk "VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy" uit de ACCP richtlijn van 2012. Op grond van deze ACCP richtlijn, waarin is gewerkt volgens de GRADE systematiek, zijn de aanbevelingen met betrekking tot tromboseprofylaxe in de zwangerschap en/of postpartum ingrijpend gewijzigd ten opzichte van de ACCP 2008 en de CBO Richtlijn uit 2008. Daar waar de aanbevelingen niet zijn gewijzigd, is de tekst uit de CBO gehandhaafd. Er is geen aanvullende systematische search gedaan.

Samenvatting literatuur

Risicofactoren voor VTE na sectio caesarea

Het risico op VTE na sectio caesarea is hoger dan na vaginale partus. Na een spoedsectio is het risico op VTE hoger dan na een primaire sectio (Bates, 2012). Additionele risicofactoren zoals eerdere VTE, bekende trombofilie, een leeftijd van meer dan 35 jaar en obesitas verhogen dit risico. Het basis risico op VTE na sectio caesarea bedraagt vijf per 1000 hetgeen wordt beschouwd als laag risico. In tabel 4.4 (Table 3, ACCP) worden majeure en mineure risicofactoren weergegeven. Aanwezigheid van tenminste één majeure risicofactor (OR>6) of tenminste twee mineure risicofactoren (gecombineerd leidend tot OR>6) geven een absoluut risico op VTE na sectio caesarea van 3%, de grens waarbij tromboseprofylaxe geïndiceerd is op basis van risk/benefit ratio na sectio caesarea. Uit de GRADE tabel 4.5, ACCP, kan worden afgeleid dat vrouwen met een risico lager dan 3% geen voordeel van LMWH ondervinden.

Tabel 4.4 Risicofactoren voor VTE die leiden tot een risico op postpartum VTE > 3% na sectio caesarea (gebaseerd op tabel 3 ACCP)

Majeure risicofactoren (odds ratio >6): aanwezigheid van tenminste 1 één risicofactor geeft een risico op postpartum VTE van >3% na sectio caesarea
<ul style="list-style-type: none">– Immobiliteit (strikte bedrust gedurende tenminste één week tijdens de zwangerschap)– Postpartum haemorrhagie ≥ 1000 ml met chirurgie– Voorgeschiedenis van VTE– Pre-eclampsie met foetale groeivertraging– Trombofilie– Antitrombine deficiëntie– Factor V Leiden (homozygoot of heterozygoot),– Protrombine G20210A mutatie (homozygoot of heterozygoot)– Comorbiditeit– SLE– Cardiale morbiditeit– Sikkkelcelziekte– Blood transfusie– Postpartum infectie
Mineure risicofactoren (odds ratio >6 indien gecombineerd): aanwezigheid van tenminste twee risicofactoren of één risicofactor na spoed sectio caesarea geeft een risico op postpartum VTE van >3% na sectio caesarea
<ul style="list-style-type: none">– BMI>30kg/M2– Meerlingzwangerschap– Postpartum haemorrhagie >1L– Roken >10 sigaretten per dag– Foetale groeivertraging (<2.5th percentiel gecorrigeerd voor zwangerschapsduur en geslacht)– Trombofilie– Proteïne C deficiëntie– Proteïne S deficiëntie– Preeclampsie
Referentie ACCP 2012

In de ACCP wordt indirect bewijs uit RCT's van tromboseprofylaxe met LMWH na algemene chirurgie geëxtrapoleerd naar de situatie na sectio caesarea. Hierbij wordt de drempel voor LMWH profylaxe waarbij de voor- en de nadelen tegen elkaar worden afgewogen gesteld op en absoluut risico van 3% Deze drempel wordt met name ingegeven door het geschatte risico op ernstige bloedingen na sectio caesarea.

Tabel 4.5 Samenvatting van bevindingen: LMWH versus geen tromboprofylaxe voor preventie van VTE in vrouwen die een sectio caesarea ondergaan.

Uitkomst	Participanten (studies, follow up)	Bewijskracht (GRADE)	Relatief effect (95%-CI)	Risico zonder profylaxe	Risicoverschil met LMWH (95%-CI)
Symptomatische VTE, DVT en LE	4.890 (drie RCT) drie weken tot negen maanden	Matig door indirectheid ^b	RR 0,29 (0,11 tot 0,73)	Laag risico (zie tabel 4.4 Risicofactoren voor VTE die een leiden tot een risico op postpartum VTE > 3% na sectio caesarea	
				5 VTE per 1.000 ^a	3 minder VTE per 1.000 (4 minder tot 1 minder)
				Hoog risico (tabel XX)	
				40 VTE per 1.000 ^a	21 minder VTE per 1.000 (27 minder tot 9 minder)
Ernstige bloeding	5.456 (zeven RCT), twee weken tot negen maanden	Matig door indirectheid ^c	RR 2,03 (1,37 tot 3,01)	20 bloedingen per 1.000 ^d	20 meer bloedingen per 1.000 (van 8 meer tot 40 meer)
<p>a) Risicoschatting VTE zonder profylaxe is gebaseerd op studies over risicofactoren voor VTE na sectio caesarea.</p> <p>b) Kwaliteit van evidence naar beneden bijgesteld in verband met indirectheid van de studiepopulatie (geen sectio caesarea maar algemene chirurgie patienten).</p> <p>c) Kwaliteit van evidence naar beneden bijgesteld in verband met indirectheid door verschillen tussen definities van bloedingen in de diverse trials (bloedingen resulterend in overlijden, transfusie, heroperatie of stoppen van de therapie).</p> <p>d) Risicoschatting is gebaseerd op een beslisanalyse van Blondon (Thromb Haemost . 2010 ; 103: 129 - 137).</p>					

5

Mechanische profylaxe met elastische compressie of intermitterende pneumatische compressie (IPC) is niet onderzocht in de zwangerschap of na een sectio caesarea. Het is waarschijnlijk dat de evidence die is verkregen in andere populaties (algemene chirurgie) toepasbaar is op vrouwen na sectio caesarea. Voor een bespreking zie hoofdstuk Preventie VTE in niet-orthopedische chirurgie (module 3.8). Indien het basisrisico op VTE en ernstige bloedingen wordt toegepast op 1000 vrouwen met een hoog risico op VTE na sectio caesarea, resulteert mechanische profylaxe in een afname van 24 VTE en zeven ernstige bloedingen (ACCP, 2012). Hoewel elastische kousen een hoger risico geven op huidcomplicaties (RR 4,0, 95% BI 2,4 tot 6,9), treden deze waarschijnlijk minder op bij jonge vrouwen. Elastische kousen en IPC kunnen oncomfortabel zijn en lastig in het gebruik.

10

15

Overwegingen

20

Op grond van overwegingen met betrekking tot implementatie in de klinische praktijk (NVOG) heeft het advies om de in de ACCP gesuggereerde risicofactoren toe te passen gedurende de ziekenhuisopname weinig draagvlak. Derhalve kiezen de auteurs van deze Nederlandse richtlijn voor de benadering om alle vrouwen met een niet-verhoogd bloedingsrisico die een sectio caesarea hebben ondergaan tijdens de ziekenhuisopname tromboseprofylaxe te geven. De optimale duur van profylaxe na sectio caesarea is nooit

25

onderzocht. Extrapolerend van gegevens uit de algemene chirurgie is profylaxe tot ontslag uit het ziekenhuis het meest rationeel. Voor verlengde profylaxe kan worden gekozen bij vrouwen bij wie risicofactoren (één majeure of twee mineure) persisteren na ziekenhuisontslag. Gezien de risicoverhoging die tot 6 weken postpartum het sterkst is [verwijzing naar stuk van Kamel 2014 en link naar de bespreking hiervan in orale anticonceptiestuk, in concept PDF pagina 77], is het rationeel in dat geval deze duur aan te houden.

5

10 **Aanbeveling**

Overweeg bij alle vrouwen na een sectio caesarea tromboseprofylaxe met LMWH zolang ze in het ziekenhuis opgenomen zijn.

Geef vrouwen na sectio caesarea met persisterende risicofactoren leidend tot een VTE risico groter dan 3% (tabel 4.4) tromboseprofylaxe met LMWH. Overweeg bij deze vrouwen verlengde profylaxe gedurende zes weken postpartum.

Overweeg mechanische tromboseprofylaxe bij vrouwen met een verhoogd risico op VTE en een contra-indicatie voor tromboseprofylaxe met LMWH (zoals een bloeding) na een sectio caesarea .

15 **Literatuur**

ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.

20

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. American College of Chest Physicians.VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e691S-736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.

4.3 Keuze anticoagulantia tijdens zwangerschap

Inleiding

Voorheen (in de CBO richtlijn (2008)) heette dit hoofdstuk “dosering en aard van anticoagulantia ter preventie van VTE tijdens de zwangerschap en postpartum”.

5

Zoeken en selecteren

De aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op het hoofdstuk “VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy” uit de ACCP richtlijn van 2012. Op grond van deze ACCP richtlijn, waarin is gewerkt volgens de GRADE systematiek, zijn de aanbevelingen met betrekking tot tromboseprofylaxe in de zwangerschap en/of postpartum ingrijpend gewijzigd ten opzichte van de ACCP 2008 en de CBO Richtlijn uit 2008. Daar waar de aanbevelingen niet zijn gewijzigd, is de tekst uit de CBO gehandhaafd. Gezien de beschikbaarheid van de ACCP richtlijn is er geen aanvullende systematische search gedaan.

10

15

Samenvatting literatuur

Effecten van anticoagulantia op het (ongeboren) kind

De twee potentiële foetale complicaties van therapie met anticoagulantia bij de zwangere vrouw zijn teratogeniciteit en bloedingen.

20

UFH en LMWH passeren de placenta niet, dus het risico op teratogene of foetale complicaties wordt niet verhoogd. Een uteroplacentaire bloeding kan theoretisch wel optreden.

25

Vitamine K-antagonisten passeren de placenta en kunnen een typische embryopathie veroorzaken (coumarine embryopathie). Deze treedt vrijwel zeker uitsluitend op bij blootstelling tussen de zesde en negende week van de zwangerschap en bestaat uit neushypoplasie en botafwijkingen (Bates, 2012). Over de veiligheid van VKA in de rest van de zwangerschap bestaat enige onzekerheid. In het Nederlandse LEPEC-onderzoek werd gevonden dat blootstelling aan VKA tijdens de zwangerschap niet leidt tot grote afwijkingen. Het geeft echter wel een groter risico op een lagere intelligentie en op lichte neurologische stoornissen of onhandige motoriek bij kinderen in de lagere schoolleeftijd, ook na blootstelling buiten het eerste trimester van de zwangerschap (Wesseling, 2001). Afwijkingen van het centrale zenuwstelsel zijn zelden beschreven. Vitamine K-antagonisten kunnen ook bij de foetus bloedingen veroorzaken.

30

35

Over de veiligheid van directe orale anticoagulantia (DOACs) in de zwangerschap zijn geen gegevens bekend; zij passeren de placenta en mogen derhalve niet gegeven worden aan zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger willen worden.

40

Effecten van heparines op de moeder

Het risico op ernstig bloedverlies tijdens het gebruik van heparine is 2%, even hoog als bij niet-zwangeren die met anticoagulantia worden behandeld. Uit diverse cohortstudies lijkt het risico op bloedingen door LMWH tijdens de zwangerschap laag (Bates, 2012). Huidreacties (jeuk, pijn, infiltraatvorming) tijdens het gebruik van LMWH (dat subcutaan wordt gegeven) komen bij zwangeren frequent voor. In een Nederlandse cohortstudie werd een incidentie van 29% gerapporteerd bij vrouwen die vooral met therapeutische

45

doseringen LMWH werden behandeld (Bank, 2003). In andere studies bij zwangere vrouwen wordt de incidentie van huidreacties veel lager geschat (Sanson, 1999), hetgeen waarschijnlijk een gevolg is van onderrapportage (Schindewolf, 2013).

5 Heparine-geïnduceerde-thrombocytopenie (HIT), een zeldzame bijwerking door
antistof-vorming tegen een complex van heparine of LMWH met PF4 (plaatjesfactor 4)
die gepaard kan gaan met zowel arteriële als veneuze trombose, kan optreden bij
langdurig gebruik van heparines. Het risico op HIT is hoger bij ongefractioneerde heparine
dan bij LMWH. De incidentie bij zwangere vrouwen die worden behandeld met LMWH
10 wordt geschat op minder dan 0,1% (ACCP, HIT hoofdstuk, 2012). De kans op HIT bij
zwangeren die worden behandeld met LMWH en die in het verleden zijn blootgesteld aan
ongefractioneerde heparine is iets hoger (geschat tussen 0,1 tot 1%).

15 Osteoporose is beschreven bij langdurig gebruik van ongefractioneerde heparine; het
risico op vertebrale fracturen wordt geschat op 2 tot 3%. LMWH heeft een aanzienlijk
lager risico op osteoporose dan heparine. Bij een vergelijkende studie van dalteparine en
ongefractioneerde heparine, verschilde de botdensiteit niet tussen de zwangeren die
met dalteparine waren behandeld en de gezonde zwangeren, terwijl de botdichtheid bij
ongefractioneerde heparine wel significant was afgenomen (Bates, 2012).

20

Dosis van LMWH voor tromboseprofylaxe

Door het ontbreken van gerandomiseerd onderzoek is de optimale dosering van LMWH
voor tromboseprofylaxe in de zwangerschap en de postpartum periode onbekend, en
varieert de dosering per centrum van profylactische tot volledig therapeutische dosering.
25 In vele observationele studies worden verschillende doseringen van LMWH gebruikt, die
variëren van een profylactische dosering eenmaal daags tot doses LMWH gericht op een
topspiegel anti-X-a van 0,2 tot 0,6 U/mL (Bates, 2012). In deze studies werden lage recidief
risico's gerapporteerd, waarbij het recidief risico zonder profylaxe grotendeels onbekend
is. In een onderzoek verricht in het LUMC kregen 6 tot 8% van hoog-risico zwangeren
30 ondanks profylactische dosis LMWH toch een VTE (Roeters, 2011). In een retrospectieve
analyse in het AMC waarbij het effect van therapeutische dosis LMWH als
tromboseprofylaxe werd onderzocht, kwamen geen episodes van (recidief) VTE voor en
was het risico op postpartum hemorragie niet duidelijk verhoogd ten opzichte van
zwangeren die geen LMWH hadden gebruikt (Roshani, 2011). Bij vrouwen met een
35 voorgeschiedenis van VTE werd in een retrospectieve studie een even hoog risico op
recidief VTE postpartum gevonden indien een lage dosis van LMWH werd gebruikt, ten
opzichte van geen profylaxe (Pabinger, 2005). Gebruik van VKA in het kraambed werd
eveneens geregeld gecompliceerd door een recidief VTE, maar hierbij was altijd sprake
van onderbreken van de medicatie om medische redenen (Brill-Edwards, 2000).

40

Conclusies

UFH en LMWH gebruik tijdens de zwangerschap verhogen het risico op teratogene of foetale complicaties niet.

VKA in de zwangerschap verhogen het risico op teratogene en foetale complicaties

DOACs in de zwangerschap verhogen het risico op teratogene en foetale complicaties

De optimale dosering van LMWH voor tromboseprohylaxe in de zwangerschap is niet bekend

Overwegingen

- 5 Bij zwangere vrouwen wordt LMWH aanbevolen boven UFH, gezien het lagere risico op complicaties zoals osteoporose en HIT. Gezien de beschikbaarheid en werkzaamheid van LMWH is er volgens de richtlijncommissie geen plaats voor VKA in de zwangerschap voor de preventie (of behandeling) van VTE, tenzij er op alle beschikbare LMWHs persisterende bijwerkingen bestaan (huidreacties). Er kan geen uitspraak worden gedaan over de optimale dosering van LMWH. Op dit moment wordt in Nederland een investigator-
- 10 initiated randomized controlled trial uitgevoerd waarin een profylactische en intermediaire dosis LMWH met elkaar worden vergeleken bij zwangeren met een voorgeschiedenis van VTE; deze is "uitgerold" via het verloskundig consortium (www.highlowstudy.org).

15 Aanbeveling

Indien tromboseprohylaxe tijdens de zwangerschap geïndiceerd is, kies dan voor LMWH. Gebruik géén vitamine K antagonist of DOAC tijdens de zwangerschap.

Geef aan zwangere vrouwen die buiten de zwangerschap géén antistolling gebruiken een profylactische of intermediaire (half-therapeutische) dosis LMWH voor preventie van VTE in de zwangerschap en het kraambed. Overweeg als alternatief een therapeutische dosis LMWH .

Literatuur

- 20 ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, et al. High rate of skin complications due to low-molecular-weight heparins in pregnant women. J Thromb Haemost 2003;1(4): 859-61.
- 25 Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. American College of Chest Physicians.VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e691S-736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.
- Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. N Eng J Med 2000;343(20):1439-44.
- 30 Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, et al. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? J Thromb Haemost. 2011;9(3):473-80. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04186.
- Roshani S, Cohn DM, Stehouwer AC, et al. Incidence of postpartum haemorrhage in women receiving therapeutic doses of low-molecular-weight heparin: results of a retrospective cohort study. BMJ Open. 2011;1(2):e000257. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000257.
- 35 Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. Thromb Haemost 1999;81: 668-72.
- Schindewolf M, Gobst C, Kroll H, et al. High incidence of heparin-induced allergic delayed-type hypersensitivity reactions in pregnancy. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(1):131-9. doi: 10.1016.
- 40 Wesseling J, van Driel D, Heymans HSA, et al. Coumarins during Pregnancy: Long-term Effects on Growth and Development of School-age Children. Thromb Haemost 2001;85(4): 609-13.

4.4 Wat is het beste beleid bij zwangere vrouwen die buiten de zwangerschap antistolling gebruiken?

Zoeken en selecteren

5 De aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op het hoofdstuk “VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy” uit de ACCP richtlijn van 2012. Op grond van deze ACCP richtlijn, waarin is gewerkt volgens de GRADE systematiek, zijn de
10 aanbevelingen met betrekking tot tromboseprofylaxe in de zwangerschap en/of postpartum ingrijpend gewijzigd ten opzichte van de ACCP 2008 en de CBO Richtlijn uit 2008. Daar waar de aanbevelingen niet zijn gewijzigd, is de tekst uit de CBO gehandhaafd. Er is geen aanvullende systematische search gedaan.

Overwegingen

15 Er is consensus dat vrouwen die buiten de zwangerschap behandeld worden met anticoagulantia, in de zwangerschap met therapeutische dosis LMWH behandeld dienen te worden. Gebruik van vitamine K antagonist tijdens de eerste zes weken van de zwangerschap (gerekend vanaf de eerste dag vanaf de laatste menstruatie) leidt niet tot teratogeniteit (Van Driel, 2002). Derhalve is het advies om niet al vóór de zwangerschap over te gaan op LMWH, vanwege de belasting van subcutane toediening [verwijzing naar
20 gebruik van LMWH uit vorige module]. Gebruik van DOACs tijdens conceptiepogingen wordt sterk ontraden en vrouwen die zwanger willen worden kunnen overgezet worden op acenocoumarol. Hoewel het de voorkeur verdient om een kortwerkende vitamine K antagonist zoals acenocoumarol te gebruiken tijdens conceptiepogingen, kunnen vrouwen die omwille van instabiele instelling fenprocoumon gebruiken hiermee eveneens
25 zwanger worden. Er wordt geadviseerd frequent zwangerschapstesten te doen zodra de menstruatie uitblijft. Direct bij vaststelling van zwangerschap dient de vitamine K deficiëntie te worden opgeheven door het stoppen van de vitamine K antagonist en toediening van vitamine K per os, bijvoorbeeld 10 mg gedurende drie (voor acenocoumarol) tot vijf (voor fenprocoumon) dagen. Op dezelfde dag dient gestart te
30 worden met een therapeutische dosis LMWH in een eenmaal daagse dosis, gebaseerd op lichaamsgewicht.

Er zijn geen onderzoeken die een verbetering van klinische uitkomsten (recidief VTE of
35 bloedingen) van dosisaanpassing van therapeutische LMWH op basis van anti-Xa metingen hebben aangetoond of verworpen en derhalve kan hierover geen uitspraak worden gedaan.

Aanbeveling

40

Stop orale antistolling bij vrouwen die buiten de zwangerschap antistolling gebruiken zodra ze zwanger zijn en start therapeutische dosis LMWH [noot: voor vrouwen met mechanische hartkleppen wordt verwezen naar de module 7.4.6 zwangerschap en kleppen].

Geef vrouwen zodra ze zwanger zijn bij staken van de acenocoumarol gedurende drie dagen 10 mg vitamine K per os en gedurende vijf dagen bij staken van fenprocoumon

Zet vrouwen met zwangerschapswens die een DOAC gebruiken over op acenocoumarol voordat ze zwanger worden.

Overweeg fenprocoumon te vervangen door acenocoumarol bij zwangerschapswens.

5 Literatuur

ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.

10 Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e691S-736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.

Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, et al. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. Teratology. 2002;66(3):127-40.

15

4.5 Welke specifieke maatregelen zijn nodig bij de bevalling bij gebruik van anticoagulantia?

Inleiding

5 Tijdens gebruik van therapeutische doses LMWH is er mogelijk een verhoogd risico op peripartaal bloedverlies (Roshani, 2011; Knol, 2012). Er bestaat geen evidence over de optimale peripartum strategie, zodat aanbevelingen hierover gebaseerd zijn op ervaringen van deskundigen. Hierbij dient uiteraard het bloedingsrisico te worden ingeschat van eventuele ingrepen en het verloop van de partus, en afgewogen te worden tegen de risico's van onderbreking. Deze laatste zijn mede afhankelijk van de indicatie voor de tromboseprofylaxe.

10

Zoeken en selecteren

15 De aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op het hoofdstuk "VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy" uit de ACCP richtlijn van 2012. Op grond van deze ACCP richtlijn, waarin is gewerkt volgens de GRADE systematiek, zijn de aanbevelingen met betrekking tot tromboseprofylaxe in de zwangerschap en/of postpartum ingrijpend gewijzigd ten opzichte van de ACCP 2008 en de CBO Richtlijn uit 2008. Daar waar de aanbevelingen niet zijn gewijzigd, is de tekst uit de CBO gehandhaafd.

20 Er is geen aanvullende systematische search gedaan.

Overwegingen

25 Verscheidene opties zijn mogelijk, zoals het afwachten van de spontane partus, inleiden, en electieve sectio caesarea. Bij afwachten van de spontane partus dient geen LMWH meer te worden toegediend zodra er weeën activiteit is of de vliezen breken. Bij een geplande partus dient de laatste dosis LMWH 24 uur voor de verwachte bevalling toegediend te worden. Neuraxiale anesthesie is gecontra-indiceerd indien de laatste dosis van een half-therapeutische of therapeutische dosis korter dan 24 uur tevoren is toegediend. Bij profylactische dosis LMWH kan een grens van 10 uur aangehouden worden (er wordt verwezen naar de richtlijn neuraxiale anesthesie en antistolling 2014, tabel 5.11 pagina 83]).

30

35 Postpartum kan na 12 tot 24 uur weer LMWH worden toegediend, tenzij overvloedig bloedverlies aanwezig is. Over het algemeen is het het meest praktisch om de gehele zes weken postpartum periode LMWH profylaxe toe te passen. Indien er een sterke voorkeur bestaat voor een oraal middel, kan ook gekozen worden voor VKA met de gebruikelijke streef INR van 2 tot 3. Hierbij moet worden aangetekend dat LMWH moet worden gecontinueerd totdat de INR in het streefgebied zit, en dat dit enige tijd in beslag kan nemen. Het is aannemelijk dat de kans op bloedingen bij gebruik van VKA met therapeutische INR hoger is dan bij profylactische of intermediaire LMWH.

40

Aanbeveling

Onderbreek LMWH zodra de partus zich aandient, teneinde het risico op bloedingscomplicaties rondom de partus te verminderen.

Herstart LMWH 12 tot 24 uur na de bevalling, indien het bloedingsrisico acceptabel wordt geacht op basis van het verloop van de bevalling.

Houd rekening met het gebruik van epiduraal of spinaal anesthesie: bij een profylactische dosering met LMWH dient het interval tussen laatste gift en toedienen van de neuraxiale anesthesie tenminste 10 uur te bedragen. Epidurale of spinale anesthesie is gecontra-indiceerd indien de laatste toediening van LMWH in een intermediaire of therapeutische dosering korter dan 24 uur tevoren is toegediend. Het tijdsinterval tussen de punctie en de volgende toediening van LMWH in een intermediaire of therapeutische dosering is 24 uur [zie richtlijn neuraxisblokkade en antistolling, tabel 5.11 pagina 83].

Literatuur

- 5 ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Knol HM, Kemperman RF, Kluin-Nelemans HC, et al. Haemostatic variables during normal menstrual cycle. A systematic review. Thromb Haemost. 2012;107(1):22-9. doi: 10.1160/TH11-07-0481. Epub 2011 Dec 8.
- 10 Roshani S, Cohn DM, Stehouwer AC, et al. Incidence of postpartum haemorrhage in women receiving therapeutic doses of low-molecular-weight heparin: results of a retrospective cohort study. BMJ Open. 2011;1(2):e000257. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000257. Print 2011.

4.6 Welke anticoagulantia zijn geschikt voor vrouwen die borstvoeding geven?

Zoeken en selecteren

De aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op het hoofdstuk “VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy” uit de ACCP richtlijn van 2012. Op grond van
5 deze ACCP richtlijn, waarin is gewerkt volgens de GRADE systematiek, zijn de
aanbevelingen met betrekking tot tromboseprofylaxe in de zwangerschap en/of
postpartum ingrijpend gewijzigd ten opzichte van de ACCP 2008 en de CBO Richtlijn uit
2008. Daar waar de aanbevelingen niet zijn gewijzigd, is de tekst uit de CBO gehandhaafd.
10 Gezien de beschikbaarheid van de ACCP richtlijn is geen aanvullende systematische search
gedaan. Wel is een tekst toegevoegd betreffende DOACs.

Overwegingen

Vitamine K-antagonisten worden niet of nauwelijks uitgescheiden in de borstvoeding.
15 Hoewel op theoretische gronden fenprocoumon, dat lipofiel is, minder wenselijk zou zijn
(Bates, 2012) bedraagt de hoeveelheid fenprocoumon in moedermelk slechts een fractie
van de spiegel die bij kinderen nodig is om de INR in de therapeutische range te houden
(Von Kries, 1993). De richtlijn vitamine K suppletie aan voldragen pasgeborenen adviseert
20 om aan kinderen van moeders die vitamine K antagonisten gebruiken eenmalig 1 mg
vitamine K i.m. toe te dienen (de Winter, 2011). Over LMWH zijn geen betrouwbare
gegevens voorhanden, maar bij eventuele orale inname van sporen LMWH uit de
moedermelk zal deze door de neonat in de maag worden afgebroken. Borstvoeding kan
derhalve tijdens gebruik van deze middelen veilig gegeven worden (Bates, 2012). Nieuwe
25 orale anticoagulantia/DOACs mogen niet gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding
geven omdat er mogelijk excretie in de moedermelk plaatsvindt.

Indien vrouwen buiten de zwangerschap géén indicatie voor antistolling hebben, en wel
een indicatie hebben voor tromboseprofylaxe gedurende zes weken postpartum, is het
30 doorgaans onpraktisch om vitamine K antagonisten op te starten, omdat het lang kan
duren voordat de VKA een stabiele instelling hebben bereikt en dan dubbele antistolling
moet worden gebruikt.

Aanbeveling

35 Zowel LMWH als VKA kunnen gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven.

Geef aan vrouwen die zes weken postpartum profylaxe mogen staken bij voorkeur LMWH.

Geef bij herstart van VKA postpartum LMWH totdat de INR tweemaal boven de 2.0 is
geweest.

Geef aan voldragen pasgeborenen die borstvoeding krijgen van moeders die VKA
gebruiken eemalig 1 mg vitamine K im direct na de geboorte.

Geef geen DOACs aan patiënten die borstvoeding geven.

5 Literatuur

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- 10 Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.
- Von Kries R, Nöcker D, Schmitz-Kummer E, et al. Transfer of phenprocoumon in breast milk. Is oral anticoagulation with phenprocoumon a contraindication for breastfeeding? 141 Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde 505–507 (1993).
- 15 de Winter JP, Joosten KF, Ijland MM, Verkade HJ, Offringa M, Dorrius MD, van Hasselt PM; New Dutch practice guideline for administration of vitamin K to full-term newborns. Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155(18):A936.

4.7 Trombofilie en zwangerschapscomplicaties

Inleiding

5 Bij meer dan de helft van de paren met herhaalde miskramen kan geen oorzaak worden
aangetoond. Verworven en erfelijke risicofactoren voor veneuze trombose, trombofilie
10 genoemd, vormen een etiologische factor bij een klein deel van de vrouwen met
herhaalde miskramen. Er is een associatie tussen een belaste obstetrische
voorgeschiedenis (intra-uteriene vruchtdood, ernstige intra-uteriene groeivertraging,
herhaalde miskramen, vroege pre-eclampsie) en diverse trombofiliefactoren zoals het
15 lupus anticoagulans, positieve anticardiolipine antistoffen (antifosfolipiden syndroom,
APS), APC resistentie, factor V Leiden en factor II mutatie (Bates, 2004; Pabinger, 2005).
Voor de diagnose APS is de aanwezigheid vereist van tenminste één klinisch verschijnsel
(trombose, herhaalde miskramen of intra-uteriene vruchtdood) en het bij herhaling
(interval minstens 12 weken) aanwezig zijn van lupus anticoagulans (LAC) en/of matig tot
hoge spiegels anticardiolipine-antistoffen (ACA's) of β 2-glycoproteïne-antistoffen
(Miyakis, 2006).

Zoeken en selecteren

20 De tekst van deze paragraaf is gewijzigd ten opzichte van de vorige richtlijn, omdat er
bewijs is bijgekomen. De aanbevelingen zijn in essentie niet gewijzigd en overgenomen
van de ACCP 2012. Deze module is daarom gebaseerd op de ACCP richtlijn, en er is geen
systematische search gedaan.

25 Samenvatting literatuur

Lage dosis acetylsalicylzuur verlaagt het risico op pre-eclampsie. Twee grote en 13
kleinere RCTs in vrouwen met een hoog risico op pre-eclampsie en zes RCTs en twee
observationale onderzoeken van vrouwen met een gemiddeld risico, werden in een meta-
analyse gecombineerd (Henderson, 2014). Afhankelijk van het basis risico bedroeg de
30 absolute risico reductie van pre-eclampsie bij gebruik van acetylsalicylzuur 2% tot 5% (RR
0,76, 95% BI 0,62 tot 0,95), van intra-uteriene groeivertraging 1 tot 5% (RR 0,80, 95% BI,
0,65 tot 0,99) en van vroeggeboorte 2% tot 4% (RR 0,86, 95% BI, 0,76 tot 0,98). Er waren
geen significante bijwerkingen bij moeder of kind.

35 Voor APS is op basis van één valide gerandomiseerd onderzoek aangetoond dat een
behandeling met een toevoeging van ongefractioneerde heparine aan acetylsalicylzuur de
uitkomst van een volgende zwangerschap verbetert (Rai, 1997), terwijl het effect van
LMWH in andere studies niet kon worden aangetoond (Farquharson, 2002; Empson,
2005). De NVOG-richtlijn Antifosfolipiden syndroom en zwangerschap (2007) beveelt aan
40 om vrouwen met APS met herhaalde miskramen / vruchtdood in de obstetrische
voorgeschiedenis te behandelen met een lage dosis acetylsalicylzuur in combinatie met
een lage dosis LMWH.

Het staat niet vast dat behandeling met acetylsalicylzuur en/of LMWH bij vrouwen met
45 herhaalde miskramen en erfelijke trombofilie leidt tot een gunstig effect in een volgende
zwangerschap (De Jong, 2014; Rodger, 2014). Er lopen thans diverse onderzoeken naar
het nut en de veiligheid hiervan, waaronder de Nederlandse ALIFE2 studie.

Overwegingen

Er is onvoldoende bewijs dat de behandeling van LMWH bij vrouwen met erfelijke trombofilie het risico op pre-eclampsie verlaagt. Het Nederlandse FRUIT onderzoek randomiseerde 129 vrouwen met erfelijke trombofilie en een voorgeschiedenis van hypertensie of pre-eclampsie tijdens de zwangerschap naar LMWH of geen LMWH, als toevoeging aan acetylsalicylzuur. Er was geen verschil in de primaire uitkomst recidief pre-eclampsie onafhankelijk van zwangerschapsduur. Van de 70 vrouwen die waren gerandomiseerd naar LMWH kreeg niemand recidief pre-eclampsie vóór 34 weken zwangerschapsduur, tegen 6 van 69 vrouwen (8,7%) in de controlegroep (risicoverschil 8,7%: 95% BI 1,9–15,5%)[ref De Vries JIP, Thromb Haemost 2012; 10: 64–72]. In de TIPPS trial, waarin 289 met erfelijke trombofilie en diverse klinische uitingen werden gerandomiseerd naar LMWH of geen LMWH, werd geen verschil in klinische uitkomsten gevonden (Rodger, 2014). Het risico op ernstige pre-eclampsie bedroeg 4.8% en 2.8% in de LMWH en controlegroep (risicoverschil 2,0 (-2.4 to 6.4).

Hoewel de evidence van effectiviteit van acetylsalicylzuur en/of LMWH bij APS niet van hoge kwaliteit is, wordt in nationale en internationale richtlijnen gesuggereerd deze medicatie voor te schrijven. In afwezigheid van bewijs dat LMWH bij vrouwen met erfelijke trombofilie en zwangerschapscomplicaties de kans op een succesvolle zwangerschap verbetert wordt behandeling afgeraden, tenzij in de context van een klinische trial. Inmiddels is er overtuigend bewijs dat acetylsalicylzuur en/of LMWH bij vrouwen met onverklaarde miskramen géén effect heeft op de uitkomst van een volgende zwangerschap, maar wel bijwerkingen geeft (De Jong, 2014).

25

Aanbevelingen

Geef vrouwen met een ernstige, vroege pre-eclampsie in de voorgeschiedenis, onafhankelijk van het hebben van trombofilie of antifosfolipidensyndroom, een lage dosis acetylsalicylzuur met als doel de zwangerschapsuitkomst te verbeteren.

Test vrouwen met herhaalde miskraam (tenminste drie voor tien weken zwangerschapsduur) op lupus anticoagulans (LAC), anticardiolipine-antistoffen (ACA's) en β 2-glycoproteïne-antistoffen. Indien een van deze tests positief is dient dit met een tussenpoos van tenminste 12 weken herhaald en bevestigd te worden om de diagnose antifosfolipidensyndroom te stellen.

Overweeg zwangeren met antifosfolipidensyndroom en tenminste drie vroege miskramen lage dosis acetylsalicylzuur en profylactische dosis LMWH te geven met als doel de zwangerschapsuitkomst te verbeteren.

Doe geen onderzoek naar erfelijke trombofilie bij vrouwen met zwangerschapscomplicaties, tenzij in de context van een klinische trial.

30

Geef geen tromboseprofylaxe aan vrouwen met erfelijke trombofilie met als doel de zwangerschapsuitkomst te verbeteren, tenzij in de context van een klinische trial.

Geef geen acetylsalicylzuur en/of LMWH aan vrouwen met onverklaarde herhaalde miskramen.

Literatuur

- Bates S, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(Suppl): 627S-44S.
- 5 de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.
- Empson M, Lassere M, Craig JC, et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(2).
- 10 Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstetrics & Gynecology* 2002;100(3):408-13.
- Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014;160(10):695-703. doi: 10.7326/M13-2844.
- 15 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006;4(2):295-306.
- Rai R, Cohen H, Dave M, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies) [see comments]. *BMJ* 1997;314(7076): 253-7.
- 20 Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet.* 2014;384(9955):1673-83. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5. Epub 2014 Jul 24.
- 25 de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost.* 2012 Jan;10(1):64-72. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553

4.8 Preventie veneuze trombo-embolie bij fertiliteitsbevorderende behandelingen (IVF)

Zoeken en selecteren

5 Deze paragraaf en de aanbevelingen zijn gewijzigd ten opzichte van de vorige CBO richtlijn, op basis van ACCP 2012. Gezien de beschikbaarheid van de ACCP richtlijn is er geen systematische search gedaan.

Overwegingen

10 Het risico op antepartum VTE is ongeveer viervoudig verhoogd bij vrouwen die IVF ondergaan. De absolute incidentie van VTE tijdens de inductie van ovulatie is laag (ongeveer 0,2%) en dit is niet voldoende hoog om routinematig VTE-profylaxe te geven bij de inductie van ovulatie (Bates, 2012). Het risico op VTE bij ernstig ovarieel hyperstimulatiesyndroom wordt geschat op circa 4% (95% BI, 1,1% tot 13,7%) (Mára, 2004).
15 Op basis van extrapolatie van het effect van profylaxe uit de niet-zwangere populatie is het risico op VTE hoog genoeg om tromboseprofylaxe te geven (absolute risicoreductie van 26 VTE per 1000 vrouwen, NNT 39, zonder een verhoogd bloedingsrisico) (Bates, 2012). Gezien het lage basisrisico op VTE is het voordeel van tromboseprofylaxe bij vrouwen met erfelijke trombofilie die nooit eerder VTE
20 doormaakten te laag om dit aan te bevelen, naar analogie van de aanbevelingen betrekking tot zwangerschap en de postpartum periode.

Aanbeveling

25 Geef geen tromboseprofylaxe aan asymptomatische patiënten met erfelijke trombofilie die IVF ondergaan.

Overweeg tromboseprofylaxe met profylactische dosis LMWH gedurende drie maanden aan vrouwen met ernstig ovarieel hyperstimulatiesyndroom.

Literatuur

- 30 ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e691S-736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.
- 35 Mára M, Koryntová D, Rezábek K, et al. Thromboembolic complications in patients undergoing in vitro fertilization: retrospective clinical study [in Czech]. Ceska Gynekol. 2004;694:312-316.

Hoofdstuk 5 Preventie van trombose bij neonaten en kinderen tot 18 jaar

Uitgangsvraag

5 Wat is de optimale trombose profylaxe bij neonaten en kinderen met een verhoogd risico op trombose?

Deelvragen

- 5.1 Neonaten met een centraal veneuze catheter
10 5.2 Kinderen >1 maand met een centraal veneuze katheter
5.3 Specifieke risicogroepen

Subvragen

- 15 5.3.1 Kinderen met een centraal veneuze katheter en langdurige parenterale voeding (TPV)
5.3.2 Kinderen met een maligniteit
5.3.3 Kinderen op de PICU
5.3.4 Kinderen na trauma
5.3.5 Kinderen met een nefrologische aandoening
20 5.3.6 Overige kinderen met een verhoogd risico op trombose

Inleiding

25 Veneuze trombo-embolie (VTE) komt op de kinderleeftijd veel minder voor dan bij volwassenen. Een registratiestudie in 1998 in Nederland rapporteerde een incidentie van 1: 100.000 kinderen (Van Ommen, 2001). De hoogste incidentie werd gezien in de neonatale periode met een tweede piek tijdens de adolescentie. VTE op de kinderleeftijd treedt meestal op als complicatie van onderliggende aandoeningen zoals maligniteiten, congenitale hartaandoeningen, nierziekten, auto-immuunziekten en orgaanfalen
30 waarvoor intensive care opname is geïndiceerd. De belangrijkste risicofactor voor het optreden van trombose op de kinderleeftijd is een centraal veneuze katheter. Bij meer dan 90% van de neonaten (nul tot één maand) en meer dan 50% van de oudere kinderen (één maand tot 18 jaar) is een veneuze trombose katheter gerelateerd (Andrew, 1994; Chalmers, 2006; Van Ommen, 2002). Idiopathische VTE bij kinderen treedt voornamelijk
35 tijdens de adolescentie op en is dan meestal de eerste presentatie van een erfelijke aanleg voor trombose of trombofilie.

40 De laatste jaren neemt de incidentie van VTE toe bij kinderen. Dit wordt verklaard door de toegenomen overleving van chronisch zieke kinderen met hypercoagulabiliteit, door verbetering van (beeldvormende) diagnostiek en door toename van chirurgische mogelijkheden en beschikbare hulpmiddelen, zoals centraal veneuze katheters. De mortaliteit van VTE is ongeveer 2% (Monagle, 2000). De morbiditeit als gevolg van VTE is ook bij kinderen aanzienlijk. Gespecificeerd, treedt een recidief trombose op bij vier tot 21% (Chan, 2012) en post trombotische klachten bij gemiddeld 26% van de kinderen met
45 veneuze trombose (Goldenberg, 2010). Om deze reden is preventie van trombose van groot belang. Er zijn echter geen goede internationale richtlijnen voor het voorschrijven van trombose profylaxe bij kinderen met een verhoogd risico op trombose. In de meest recente ACCP richtlijn (2012) worden adviezen ten aanzien van trombose profylaxe gegeven in een aantal patiëntengroepen met een verhoogd trombose risico (Monagle,

2012). In deze Nederlandse richtlijn wordt op basis van de ACCP richtlijn en een systemische literatuur analyse per patiëntengroep een advies ten aanzien van de noodzaak van profylaxe geformuleerd. Hierbij hebben wij een onderverdeling gemaakt naar leeftijd (kinderen ≤ 12 jaar en kinderen >12 jaar [adolescenten]). Daar over het algemeen VTE vooral op de adolescente leeftijd optreedt en bewijskracht over effectiviteit en veiligheid van tromboseprofylaxe bij kinderen ontbreekt, adviseert de werkgroep vooralsnog om bij adolescenten de volwassen richtlijnen te volgen, tenzij deze richtlijn anders aangeeft. Hierbij dient het beleid veelal geïndividualiseerd te worden, waarbij het belangrijk is om het risico op trombose af te wegen tegen het risico op bijwerkingen van de tromboseprofylaxe (i.e. bloedingen). Aanbevelingen voor trombose profylaxe bij pediatrische patiënten met een cardiologische aandoening zijn te vinden in een aparte richtlijn.

15 **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):

- 20 Wat is de effectiviteit en veiligheid van trombose profylaxe (bestaande uit kousen, ongefractioneerde (intraveneuze) heparine, laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH), antitrombine concentraat, vitamine K antagonisten, trombocyten aggregatieremmers) in vergelijking met geen trombose profylaxe:
 - 25 bij kinderen met thuis Totaal Parenterale Voeding (TPV)?
 - bij kinderen met een maligniteit?
 - bij kinderen op de neonatale intensive care unit (NICU)?
 - 25 bij kinderen op de pediatrische intensive care unit (PICU)?
 - bij kinderen na trauma?
 - bij kinderen met een centraal veneuze katheter?
 - bij kinderen met een auto-immuunziekte ?
 - bij kinderen met inflammatoire darmziekte?
 - 30 bij kinderen met een nierziekte?
 - bij kinderen na een (orthopedische) operatie?

Relevante uitkomstmaten

35 De werkgroep achtte veneuze trombo-embolie en bloedingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten, en occlusie van de katheter een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

40 De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

45 In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar reviews, gerandomiseerde studies (RCT's) en ander onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 1.011 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkend onderzoek, vergelijking van profylaxe en geen profylaxe (gebruikelijk zorg of placebo), met een van de genoemde uitkomstmaten, met voldoende data presentatie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 52 studies voorgeselecteerd. Na

raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 48 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en vier studies definitief geselecteerd.

5 Twee systematische reviews en twee additionele studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabellen hiervan en beoordeling van individuele studie kwaliteiten kunt u in de bijlage vinden.

Samenvatting literatuur

10 De samenvatting van de literatuur is opgedeeld in de literatuur per patiëntengroep.

5.1 Neonaten met een centraal veneuze catheter

15 Meer dan 90% van de VTE bij neonaten zijn catheter gerelateerd. De incidentie van neonatale catheter trombose varieert van 0,7% in klinische observationele studies tot 65% in autopsie studies. Behalve de centraal veneuze catheter, is in premature neonaten ook het hematocriet (capillair en veneus afgenomen) van >55% een onafhankelijke risicofactor voor trombose met een OR van 3,7 (95% BI 1,1 tot 11,8) (Narang, 2009).

20 Sinds het verschijnen van de ACCP richtlijnen in 2012 zijn twee nieuwe studies gepubliceerd over trombose profylaxe bij neonaten. Eén studie is een update van de Cochrane review die ook in de ACCP wordt beschreven (Shah, 2008). In deze review zijn drie studies (totaal 477 neonaten) van voldoende methodologische kwaliteit geïnccludeerd (Birch, 2010; Kamala, 2002; Shah, 2007). In deze studies werd ongefractioneerde heparine
25 vergeleken met placebo of met het onthouden van catheter gerelateerde trombose profylaxe. Na het verschijnen van deze review is één additionele prospectieve vergelijkende studie gepubliceerd (Unal, 2012). De vier studies worden gezamenlijk hieronder besproken:

30 In de studie van Kamala werden 68 neonaten met een catheter gerandomiseerd naar de interventiegroep waarin zij één IU ongefractioneerde heparine per ml parenterale voeding (TPV) kregen of naar de controlegroep, waarin zij geen ongefractioneerde heparine in de TPV kregen (Kamala, 2002). Trombose werd geïdentificeerd door het doorspoelen van de catheter na verwijdering en het klinisch observeren van aanwezige stolsels.

35 In de studie van Shah werden 201 neonaten gerandomiseerd (Shah, 2007). Neonaten in de interventiegroep kregen 0,5 IU/kg/uur ongefractioneerde heparine in dextrose 5 of 10%. De infusiesnelheid was 0,5 ml/uur voor neonaten <30 weken oud en 1,0 ml/uur voor neonaten >30 weken oud. Neonaten in de placebogroep kregen 5% tot 10% dextrose
40 zonder heparine. Er werd een echografie verricht bij het vaststellen van klinische symptomen van trombose en standaard binnen 72 uur na het verwijderen van de catheter.

45 In de studie van Birch werden 243 neonaten gerandomiseerd. Patiënten in de ongefractioneerde heparinegroep (n=102) kregen 0,5 IU/ml ongefractioneerde heparine gemengd in TPV (Birch, 2010). Patiënten in de controlegroep (n=108) kregen TPV zonder ongefractioneerde heparine.

In de studie van Unal werden 46 neonaten met een navelvene katheter in twee groepen gedeeld (Unal, 2012). De procedure voor randomisatie is in dit artikel niet beschreven, met andere woorden het is onduidelijk of het hier om een werkelijk gerandomiseerde studie gaat. Patiënten in de interventiegroep (n=19) kregen ongefractioneerde heparine (0,5 IU/ml in fysiologisch zout met een infusiesnelheid van 1 ml/uur), patiënten in de controlegroep (n=27) kregen fysiologisch zout zonder ongefractioneerde heparine. Katheter gerelateerde trombose werd gedefinieerd als de detectie van een trombus bij de katheterpunt of in het hart met Doppler echocardiografie.

10 *Trombose*

In de Cochrane review, wordt geen statistisch significant verschil in de incidentie van trombose gevonden tussen de ongefractioneerde heparine en controlegroep (RR 0,93; 95%-CI: 0,58 tot 1,51) (Shah, 2008). In de studie van Unal ontwikkelde geen van de 19 patiënten in de heparinegroep trombose en 1 van de 27 patiënten in de controlegroep (Unal, 2012).

Bloedingen

In de Cochrane review, was er geen verschil in het aantal nieuw gediagnostiseerde intraventriculaire bloedingen (IVH) tussen de heparine en controlegroep (RR 0,50, 95% CI 0,19 tot 1,28) (Shah, 2008). In de studie van Shah werd bij geen enkele patiënt een nieuwe IVH of uitbreiding van IVH waargenomen (Shah, 2007). In de studie van Unal ontwikkelde één neonat met heparine een milde longbloeding (5%) (Unal, 2012).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat katheter gerelateerde trombose is met een niveau verlaagd naar matig, gezien het kleine aantal patiënten voor een relatief zeldzame uitkomstmaat en gezien de verschillende meetmethoden en definities van deze uitkomstmaat. De bewijskracht voor de uitkomstmaat occlusie van de katheter is met een niveau verlaagd gezien variatie in de uitkomstmaten (heterogeniteit).

30

Conclusies

Matig GRADE	Er is waarschijnlijk geen verschil in het risico op katheter gerelateerde trombose met trombose profylaxe met ongefractioneerde heparine (0,5 IU/kg/uur) ten opzichte van geen heparine profylaxe bij neonaten met een centraal veneuze katheter. <i>Bronnen (Shah, 2011; Unal, 2012)</i>
--------------------	--

Matig GRADE	Er is waarschijnlijk geen verschil in het risico op bloedingen met trombose profylaxe met ongefractioneerde heparine (0,5 IU/kg/uur) of geen heparine profylaxe bij neonaten met een centraal veneuze katheter. <i>Bronnen (Shah, 2011; Unal, 2012)</i>
--------------------	--

35 **Overwegingen**

Vooralsnog is profylactische antistolling om trombose te voorkomen bij neonaten met een katheter niet geïndiceerd door gebrek aan bewijs. Ter preventie van trombose is een optimale positie van de katheter tip van belang, namelijk in de vena cava superior of vena

cava inferior dicht bij de overgang tot het rechter atrium (Sneath, 2010). Case series laten zien dat een navelvene katheter die verkeerd gepositioneerd is, bijvoorbeeld in de linker vena porta, het risico op trombose significant verhoogt (Kim, 2001).

- 5 Een Cochrane-review, vond geen verschil in trombose risico tussen dubbel-lumen en enkel-lumen katheters. Echter, het aantal studie patiënten was laag (n=113) en de kwaliteit van de drie geïncludeerde gerandomiseerde studies was matig (Kabra, 2005). Een studie bij premature neonaten stelde vast dat er geen verschil was in trombose risico bij navelvene katheters die kortdurend (zeven tot tien dagen) of langdurig (tot 28 dagen) geplaatst waren. Er lijkt wel een associatie te bestaan tussen kathetergerelateerde sepsis en trombose bij neonaten met een katheter (Thornburg, 2008). Het is altijd belangrijk ter preventie van trombose, een katheter optimaal hygiënische te verzorgen als ook altijd een zorgvuldige overweging te maken over de indicatie en blijvende noodzaak van de katheter.
- 10
- 15 Ondanks het feit dat ongefractioneerde heparine (0,5 IU/kg/uur) trombose niet voorkomt, kan het toch zinvol zijn om te geven: in de Cochrane review treedt katheter occlusie significant vaker op in de niet heparinegroep dan in de heparinegroep (RR 0,39 (95% BI: 0,22 tot 0,67; I² =75%). De number needed to treat (NNT) was negen (95% BI: 6 tot 20) (Shah, 2011).
- 20

Aanbevelingen

Weeg de indicatie voor een centraal veneuze katheter zorgvuldig af tegen de risico's. Verwijder de katheter zodra deze niet meer nodig is.

Zorg voor een optimale positie en hygiënische verzorging van de katheter.

25

5.2 Kinderen > 1 maand met een centraal veneuze katheter

- Ook bij oudere kinderen is een centraal veneuze katheter de belangrijkste risicofactor voor veneuze trombose. Factoren die een rol spelen bij het ontstaan van katheter gerelateerde veneuze trombose zijn de intravasculaire aanwezigheid van een lichaamsvreemd oppervlak, obstructie van de veneuze flow, trauma aan de veneuze vaatwand bij insertie van de katheter als ook endotheel schade ten gevolge van de katheter of de infusievloeistof (met name bij TPV).
- 30

- 35 Er werden na het verschijnen van de ACCP richtlijn geen nieuwere studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden. In de ACCP richtlijn wordt één studie genoemd waarin het preventieve effect van antitrombotische therapie op katheter--gerelateerde trombose bij de algemene pediatrie populatie is onderzocht (Massicotte, 2003). In deze PROTEKT-studie werden 186 kinderen (drie maanden tot 18 jaar) met een nieuwe centraal veneuze katheter (zowel ongetunneld als getunneld) gerandomiseerd naar LMWH (Reviparine, tweemaal daags 30 IU/kg) of de standaardbehandeling zonder trombose profylaxe. Bij verwijdering van de katheter of standaard na 30 dagen (als dit eerder voorkwam) werd een venogram verricht. De power van deze studie, was onvoldoende om een beschermend effect aan te tonen. De studie werd eerder gestopt in verband met de moeizame inclusie van patiënten.
- 40
- 45

Trombose

De incidentie van veneuze trombose was bij sluiting van de studie 14% (11/78) in de LMWH-groep en 13% (10/80) in de controlegroep (OR 1,15; 95% BI 0,42 tot 3,23).

5 Bloedingen

De incidentie van belangrijke bloedingen was 0% in de LMWH-groep en 1% (1/94) in de controlegroep.

10 Conclusies

Laag GRADE	Het is mogelijk dat kinderen tot 18 jaar met een centraal veneuze katheter na profylactische antistollingsbehandeling (met LMWH) even vaak een katheter gerelateerde trombose hebben dan zonder profylactische behandeling. <i>Bronnen (Massicotti, 2003)</i>
-------------------	--

Laag GRADE	Het is mogelijk dat kinderen tot 18 jaar met een centraal veneuze katheter na profylactische antistollingsbehandeling (met LMWH) even vaak een bloeding hebben dan zonder profylactische behandeling. <i>Bronnen (Massicotti, 2003)</i>
-------------------	--

Overwegingen

15 De werkgroep adviseert tegen het routine gebruik van trombose profylaxe bij kinderen met een centraal veneuze katheter, wegens gebrek aan bewijs. Er zijn echter een aantal groepen kinderen met een katheter die een additioneel verhoogd risico hebben op trombose, die naar onze mening wel in aanmerking komen voor trombose profylaxe. Deze groepen zullen hieronder worden besproken.

20

Aanbevelingen

Geef bij kinderen tot 18 jaar met een centraal veneuze katheter niet routinematig trombose profylaxe.

25 5.3 Specifieke risicogroepen

5.3.1 Kinderen met een centraal veneuze katheter en langdurige parenterale voeding (TPV)

30 De incidentie van katheter gerelateerde veneuze trombose in kinderen die thuis gevoed worden met TPV is uitgebreid onderzocht. Percentages variëren van 1% op basis van klinische diagnose tot 35% gebaseerd op ventilatie perfusiescans of echocardiografie en zelfs tot 75% bij beeldvorming met venografie (Van Ommen, 2010). Twee studies rapporteerden de resultaten van het gebruik van VKA als profylaxe in deze groep patiënten (Andrew, 1995; Newall, 2003). In een studie van Newall, een kleine prospectieve cohort studie, werden de effectiviteit en veiligheid van warfarine (VKA) onderzocht bij acht kinderen van zes maanden tot 16 jaar met thuis TPV in verband met diverse darmziekten (Newall, 2003). Vóór de start van warfarine was de gemiddelde

35

levensduur van een katheter 160,9 dagen, na start van warfarine betrof dit 352 dagen (INR-streefwaarde 1,3 tot 2,0 indien geen trombose in de voorgeschiedenis [n=2 patiënten], INR-streefwaarde 2,0 tot 3,0 indien doorgemaakte trombose [n=6 patiënten]). Er werden geen bloedingen gerapporteerd bij patiënten.

5

Na het verschijnen van de ACCP richtlijn (2012) werd één additionele studie verricht (Vegting, 2012). In deze Nederlandse studie werden patiënten tussen de 0 en 18 jaar met TPV geïnculdeerd. Een gedeelte van de data werd retrospectief verzameld (voor maart 2007) en een deel werd prospectief verzameld. Voor maart 2007 kregen patiënten geen profylactische antistollingsbehandeling (n=27). Per maart 2007 werd een nieuw protocol geïntroduceerd. Na maart 2007, werd een deel van de eerste groep patiënten overgezet op antistollingsbehandeling (n=13) en werden nieuwe patiënten (n=5) geïnculdeerd die ook een protocollaire antistollingsbehandeling kregen. Patiënten die volgens dit nieuwe protocol werden behandeld ontvingen standaard profylactisch antistolling (bij voorkeur LMWH, nadroparine een maal daags met een startdosis van 80 IU/kg; alternatief acenocoumarol eenmaal daags). De follow-up bedroeg minimaal drie jaar.

10

15

Trombose

Katheter gerelateerde trombose trad op bij één patiënt (6%) die werd behandeld met profylactisch antistolling en bij negen patiënten (33%) zonder profylactisch antistolling (p=0,034).

20

Cumulatieve trombose vrije overleving

De cumulatieve trombose vrije overleving na twee en vijf jaar was respectievelijk 70% en 48% in de niet-profylaxegroep en respectievelijk 93% en 93% in de profylaxegroep (p=0,047).

25

Bloedingen

In geen van de twee groepen werden bloedingen gerapporteerd.

30

De bewijskracht voor de uitkomstmaat trombose is met een niveau verlaagd naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (geen gerandomiseerde studie) en het zeer geringe aantal patiënten. De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloedingen is met twee niveaus verlaagd, gezien het hier om een zeldzame complicatie gaat en het aantal patiënten en events in de studie zeer gering is.

35

Conclusies

Laag GRADE	Het is mogelijk dat kinderen tot 18 jaar met thuis TPV met profylactische antistollingsbehandeling (VKA of LMWH) minder vaak katheter gerelateerde trombose ontwikkelen dan patiënten zonder profylactische behandeling. <i>Bronnen (Vegting, 2012; Newall 2003)</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	<p>Het is mogelijk dat kinderen tot 18 jaar met thuis TPV met profylactische antistollingsbehandeling (VKA of LMWH) even weinig bloedingen ontwikkelen als patiënten zonder profylactische behandeling.</p> <p><i>Bronnen (Vegting, 2012; Newall 2003)</i></p>
-------------------	--

Overwegingen

- 5 Ondanks de lage bewijskracht adviseert de werkgroep om bij alle kinderen tot 18 jaar die thuisbehandeling met TPV krijgen profylactische antistolling te geven om trombotische complicaties te voorkomen. Voor deze kinderen is preventie van trombose van levensbelang omdat zij vaak vele jaren afhankelijk blijven van katheters waardoor TPV wordt gegeven. Op de zuigelingen leeftijd heeft profylaxe met LMWH de voorkeur omdat zuigelingen per definitie moeilijk zijn in te stellen op VKA. Op latere leeftijd kan worden
- 10 overwogen om alsnog te behandelen met VKA als orale voeding enigszins wordt verdragen, er geen maaghevel aanwezig is en er genoeg darmoppervlak aanwezig is voor resorptie van het medicament. Eventueel kan de maaghevel enkele uren worden afgesloten om absorptie van VKA plaats te laten vinden.
- 15 TPV wordt ook in het ziekenhuis frequent langdurig aan ernstig zieke kinderen toegediend via een centraal veneuze katheter. Resultaten van bovenstaande studies kunnen geëxtrapoleerd worden naar kinderen waarbij de verwachting is dat zij langdurig (langer dan vier tot zes weken) TPV via een centraal veneuze katheter toegediend krijgen. Dit geldt ook voor neonaten die TPV krijgen via een getunnelde centraal veneuze katheter.
- 20 De werkgroep adviseert om deze neonaten en kinderen vanaf het begin profylactisch met antistolling te behandelen. Er zijn geen studies verricht bij kinderen met TPV via perifeer ingebrachte centrale katheters (PICCs).

25 Aanbevelingen

Geef kinderen tot 18 jaar die langdurig thuis behandeld worden met TPV, trombose profylaxe met LMWH of VKA.

Geef ook bij in het ziekenhuis opgenomen kinderen tot 18 jaar die waarschijnlijk langer dan vier tot zes weken TPV over een centraal veneuze katheter toegediend krijgen, trombose profylaxe met LMWH of VKA.

5.3.2 Kinderen met een maligniteit

- 30 De meeste kinderen met een maligniteit krijgen een port-a-cath (PAC) of getunnelde centraal veneuze katheter voor toediening van onder andere chemotherapie. De incidentie van katheter-gerelateerde veneuze trombose bij kinderen met een maligniteit varieert van 2 tot 50%, afhankelijk van het type studie, de gebruikte diagnostische beeldvorming en het soort maligniteit (Van Ommen, 2014). De meeste VTE ontstaat bij
- 35 kinderen met een acute lymfoblastaire leukemie (ALL) tijdens asparaginase therapie.

In de ACCP richtlijn (2012) worden een aantal studies beschreven over trombose profylaxe bij kinderen met een maligniteit, met name bij kinderen met ALL. Na publicatie van de ACCP richtlijn is ook een Cochrane review over dit onderwerp gepubliceerd (Schoot,

2013). Omdat de Cochrane review een recentere literatuur overzicht bevat (tot augustus 2012), en de studies die in de ACCP richtlijn worden beschreven ook in deze analyses zijn meegenomen, worden alhier de resultaten van de Cochrane review beschreven. Er zijn geen relevante studies meer gepubliceerd na de zoekdatum van de Cochrane review.

5

In de Cochrane review, werd van 1966 tot augustus 2012 gezocht naar RCT's en niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek die systemische behandelingen ter preventie van veneuze trombose bij kinderen met een maligniteit en een centraal veneuze katheter vergeleken met een controle behandeling of geen trombose profylaxe. Er werden drie RCT's (Massicotte, 2003; Mitchell, 2003; Ruud, 2006) en drie CCT's (Abbott, 2009; Elhasid, 2001; Meister, 2008) met in totaal 1291 kinderen geïncludeerd. Voor het beschrijven van de veiligheid werd ook gekeken naar cohort studies. De resultaten hiervan zijn opgenomen in de overwegingen, en niet in de systematische literatuur analyse.

10

Vijf studies vergeleken systemische profylactische behandeling met geen interventie. De volgende interventies werden beschreven: LMWH (Massicotte, 2003; Meister 2008), antitrombine concentraat (AT) (Mitchell, 2003), plasma en/of cryoprecipitaat (Abbott, 2009) en warfarine (Ruud, 2006). Een studie vergeleek LMWH en AT met AT alleen (Meister, 2008). In vier studies werden alleen patiënten met ALL geïncludeerd (Mitchell, 2003; Abbott, 2009; Elhasid, 2001; Meister, 2008), een studie includeerde alle patiënten met maligniteiten (Ruud, 2006) en een studie includeerde 92/186 patiënten met andere, niet maligne ziektes (Massicotte, 2003).

20

De studie van Massicotte werd eerder beëindigd op verzoek van de sponsor wegens de tegenvallende inclusie van patiënten. Ook de studie van Ruud werd eerder beëindigd nadat 73 patiënten werden geïncludeerd . De reden hiervoor was dat interim analyse liet zien dat de incidentie van veneuze trombose hoger was in de interventiegroep dan in de controlegroep.

25

De resultaten van twee RCT's die systemische behandeling (AT of warfarine) (n=68) vergeleken met geen behandeling (n=114) werden geëvalueerd in een meta-analyse opzet (totaal 182 patiënten) (Mitchell, 2003; Ruud, 2006). De RCT van Massicotte werd niet meegenomen in de meta-analyse omdat meer dan 49% van de deelnemers geen maligne aandoening had (Massicotte, 2003).

30

De twee CCT's werden apart geëvalueerd omdat dit geen gerandomiseerde studies zijn. In de studie van Elhasid, werden 41 patiënten behandeld met LMWH en 50 patiënten kregen geen interventie (Elhasid, 2001). In de studie van Abbott, werden 240 patiënten gerandomiseerd voor plasma en cryoprecipitaat (indien AT of fibrinogeen te laag was) en 479 kwamen terecht in de geen interventiegroep (Abbott, 2009).

40

Trombose

In totaal hadden 22 van de 68 (32,3%) patiënten na systemische interventie (a)symptomatische veneuze trombose, in vergelijking met 35 van de 114 (30,7%) patiënten zonder profylactische behandeling. De gepoolde resultaten toonden geen significant verschil in risico op veneuze trombose tussen de twee groepen (twee studies, 182 patiënten, RR 1,02 [0,40 tot 2,55], I²=73%).

45

In de RCT van Massicotte werden 92 patiënten gerandomiseerd naar LMWH en 94 naar geen behandeling. In totaal kregen 11 (12%) patiënten in de interventiegroep en tien (10,6%) patiënten in de controlegroep een (a)symptomatische veneuze trombose. Dit verschil was niet statistisch significant (RR1,12 [0,50 tot 2,52], p=0,78) (Massicotte, 2003).

5

In de studie van Elhasid, werd in de interventiegroep geen symptomatische veneuze trombose gerapporteerd, en in de controlegroep werd dit vastgesteld bij een patiënt (p=1,0) (Elhasid, 2001). In de studie van Abbott werden in de interventiegroep geen patiënten met een veneuze trombose, en in de controlegroep zeven (1,46%) patiënten met een veneuze trombose gerapporteerd (p=0,10) (Abbott, 2009).

10

Bloedingen

Significante of risicovolle bloedingen werden in drie RCT's beschreven (Massicotte, 2003; Mitchell, 2003; Ruud, 2006). De resultaten van twee studies werden gepoold (Mitchell, 2003; Ruud, 2006). In totaal had geen van de patiënten in de interventiegroep en drie patiënten in de controlegroepen significante bloedingen. Het risico op significante bloedingen was lager in patiënten die systemische profylactische behandeling ontvingen in vergelijking met patiënten die geen interventie kregen, echter dit verschil was niet statistisch significant (twee studies, 182 patiënten, RR 0,39 [0,05 tot 3,31], p=0,39, I²=0%).

15

20

In de studie van Massicotte vertoonde geen van de patiënten (0%) in de interventiegroep en drie (3,2%) patiënten in de controlegroep significante bloedingen (p=0,58) (Massicotte, 2003).

25

De bewijskracht voor de uitkomstmaten trombose en bloedingen is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, gezien beperkingen in de studieopzet (geen blindering), geringe aantal patiënten en events (imprecisie) en heterogeniteit (inconsistentie).

Conclusies

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het risico op (a)symptomatische veneuze trombose bij kinderen met een maligniteit gelijk is met of zonder systemische trombose profylaxe. <i>Bronnen (Schoot, 2013)</i>
------------------------	--

30

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het risico op significante bloedingen bij kinderen met een maligniteit gelijk is met of zonder systemische trombose profylaxe. <i>Bronnen (Schoot, 2013)</i>
------------------------	---

Overwegingen

Voor de evaluatie van de nadelige effecten van trombose profylaxe in deze categorie kinderen, werden ook vier cohort studies in de Cochrane beschreven. Alle vier de studies onderzochten systemische behandelingen om veneuze trombose te voorkomen. Twee studies onderzochten LMWH (Harlev, 2010; Mitchell, 2010), één studie plasma (Brosseur, 2007), en één studie plasma en/of AT (Zaunschirm, 1986). Geen van de patiënten ontwikkelden bloedingscomplicaties.

40

Alhoewel veneuze trombose een belangrijke complicatie is bij vooral ALL patiënten, is het geven van systemische trombose profylaxe vooralsnog niet geïndiceerd door gebrek aan goede studies over de veiligheid en effectiviteit van systemische trombose profylaxe. Dit geldt ook voor kinderen >12 jaar oud. Daar typen maligniteit en chemokuren verschillen
5 tussen kinderen en volwassenen, wordt in deze specifieke patiëntengroep niet geadviseerd om de volwassen richtlijnen te volgen bij kinderen >12 jaar.

10 Bij kinderen met een maligniteit worden bijna alle centraal veneuze katheters in de bovenste lichaamshelft geplaatst. De lokalisatie van de katheter blijkt een belangrijke risicofactor voor trombose. Bij centraal veneuze katheters die in de linker lichaamshelft (OR 2,5 95% BI: 1,0 tot 6,4) en in de vena subclavia (OR 3,1; 95% BI: 1,2 tot 8,5) zijn geplaatst, is het risico op veneuze trombose groter dan bij katheters die aan de rechter zijde en in de vena jugularis zijn ingebracht (Male, 2005).

15

Aanbevelingen

Geef niet routinematig trombose profylaxe bij kinderen tot 18 jaar met een maligniteit en een centraal veneuze katheter.

Breng centraal veneuze katheters bij kinderen met een maligniteit bij voorkeur in de bovenste rechter lichaamshelft in en bij voorkeur in de vena jugularis in vergelijking met de vena subclavia.

20 5.3.3 Kinderen op de PICU

Ook op de PICU zijn de meeste VTE katheter gerelateerd. De incidentie van VTE varieert tussen 2% en 35%. Veel van deze VTE zijn asymptomatisch. Er is gerapporteerd dat kinderen met een symptomatische VTE langer aan de beademing liggen en meer PICU opnamedagen hebben dan kinderen zonder VTE (Faustino, 2011). Dit geldt niet voor
25 kinderen met een asymptomatische lijntrombose. Ondanks de acute complicaties bij symptomatische VTE wordt trombose profylaxe weinig voorgeschreven bij kinderen op PICUs (Faustino, 2011). De kans op VTE neemt duidelijk toe met het aantal risicofactoren (Reiter, 2012). Belangrijke risicofactoren zijn de aanwezigheid van een centraal veneuze katheter, status na chirurgie, een cardiologische aandoening of complicatie, hogere
30 Pediatric Index of Mortality 2 score, een lijninfectie, en een leeftijd onder één jaar of boven 14 jaar (Reiter, 2012; Higgerson, 2011; Sol, 2015).

Er werden geen vergelijkende studies van voldoende kwaliteit gevonden waarbij trombose profylaxe bij kinderen opgenomen op een PICU werd vergeleken met kinderen
35 zonder trombose profylaxe.

Overwegingen

40 Daar trombose frequent optreedt bij kinderen op de PICU, adviseert de werkgroep bij alle kinderen >12 jaar, die >48 uur beademd worden of om andere redenen >48 uur immobiel zijn tromboseprofylaxe te geven. Dit advies wijkt af van de volwassen richtlijn, daar de populatie kinderen op de PICU een andere populatie is dan volwassenen op de ICU. Bij kinderen <12 jaar, adviseert de werkgroep geen trombose profylaxe, behalve bij kinderen

met thuis TPV en kinderen die waarschijnlijk langer dan vier tot zes weken TPV over een centraal veneuze katheter toegediend krijgen.

5 Daar de klinische betekenis van asymptomatische DVT niet duidelijk is, wordt standaard screening van centrale lijnen niet geadviseerd.

Aanbevelingen

Geef kinderen ≤ 12 jaar op de PICU geen tromboseprofylaxe, behalve kinderen met thuis TPV en kinderen die waarschijnlijk langer dan vier tot zes weken TPV over een centraal veneuze katheter toegediend krijgen.

10 Geef kinderen > 12 jaar op de PICU trombose profylaxe , indien zij > 48 uur immobiel zijn.

10 Pas geen screening op asymptomatische DVT toe.

5.3.4 Kinderen na trauma

15 De incidentie van VTE bij kinderen na een trauma varieert van 0,02 tot 0,33% (Thompson, 2013). Bij kinderen die na een trauma op de PICU terecht kwamen is de VTE incidentie veel hoger, namelijk 6,2% (Hanson, 2010). Adolescenten hebben een hoger risico op VTE na trauma (O'Brien, 2011; Vavilala, 2002). Andere risicofactoren zijn de ernst en het type letsel (grote vaatschade, ernstig hoofdletsel, ernstig ruggenmergletsel, heup en beenfracturen) en de aanwezigheid van een centraal veneuze katheter (Thompson, 2013).
20 Er zijn grote verschillen in het voorschrijven van trombose profylaxe bij kinderen na trauma tussen centra en tussen artsen (O'Brien, 2011). Er werden geen vergelijkende studies gevonden over tromboseprofylaxe bij pediatrische trauma patiënten.

25 Overwegingen

Er werden geen vergelijkende studies gevonden over tromboseprofylaxe bij pediatrische traumapatiënten. Wel werd er een review gevonden waarin vijf studies werden geïnccludeerd over het effect van trombose profylaxe bij kinderen na trauma (Thompson, 2013). Twee van de vijf worden hieronder beschreven.

30 In een retrospectieve studie onderzocht Van Arendonk de associatie tussen leeftijd en VTE bij 402.329 patiënten jonger dan 21 jaar, die opgenomen werden in Amerikaanse trauma centra (Van Arendonk, 2013). Sinds 2008 worden alle data van patiënten in Amerikaanse trauma centra verzameld in de "National Trauma Data Bank" (NTDB). VTE trad op bij 1655
35 kinderen (0,4%). Kinderen met trombose waren significant ernstiger gewond en kregen vaker een centrale lijn, ondergingen vaker een chirurgische ingreep, kregen vaker een bloedtransfusie en werden vaker beademd. In een meervoudig logistisch regressie model bleek de leeftijd een onafhankelijke voorspeller te zijn voor het ontstaan van VTE. Patiënten van 13 tot 15 jaar (OR 1,96, 95% BI 1,51 tot 2,52) en vooral patiënten van 16 tot
40 21 jaar (OR 3,77, 95% BI 3,00 tot 4,75) hadden een significant hogere kans op veneuze trombose dan kinderen jonger dan 12 jaar.

Helaas was het niet mogelijk om data over het gebruik van trombose profylaxe te verkrijgen uit de NTDB. Hierdoor is het niet duidelijk of VTE ontstond doordat er geen trombose profylaxe was gegeven of doordat tromboseprofylaxe faalde.

5 Een observationele trial in 544 trauma patiënten op een PICU toonde een significante daling in symptomatische VTE van 5,2% naar 0% ($p=0,001$) na implementatie van een trombose profylaxe richtlijn (Hanson, 2012). Volgens de richtlijn kregen patiënten met een hoog risico op VTE (kinderen ouder dan 13 jaar en kinderen jonger dan 13 jaar met vier of meer risicofactoren voor trombose) en een laag risico op bloedingen, enoxaparine
10 in een dosering van 0,5 mg/kg/dosis subcutaan tweemaal daags tot ontslag uit het ziekenhuis. Patiënten met een hoog veneuze trombose risico en een hoog risico op bloedingen kregen mechanische trombose profylaxe en een echo doppler onderzoek op dag 7 indien zij nog op de PICU waren opgenomen. Er werden geen bloedingscomplicaties gerapporteerd.

15 Voor kinderen die na een trauma op de PICU terecht komen wordt verwezen naar de aanbevelingen voor de PICU. Voor patiënten >12 jaar die na een trauma niet op de PICU terecht komen, wordt geadviseerd om de volwassen richtlijnen te volgen.

20

Aanbevelingen

Geef niet routinematig tromboseprofylaxe aan kinderen ≤ 12 jaar na een trauma.

Volg de volwassen tromboseprofylaxe richtlijnen bij kinderen >12 jaar die na een trauma niet op de PICU verblijven (zie module preventie bij patiënten met een trauma).

25 5.3.5 Kinderen met een nefrologische aandoening

Bij kinderen met een nefrotisch syndroom is VTE een bekende complicatie die bij ongeveer 3% van deze patiënten optreedt (Kerlin, 2014). Bij kinderen met een congenitaal nefrotisch syndroom lijkt dit risico zelfs hoger. In twee kleine studies werd een incidentie van VTE tussen 10% en 13% gerapporteerd (Hamed, 2001; Mahan, 1984).

30 Ook kinderen met een nierinsufficiëntie en een centraal veneuze katheter of een arterioveneuze (AV) fistel ten behoeve van hemodialyse hebben een verhoogd risico op VTE door de grote diameter van de geplaatste katheters en de veranderingen in circulerend volume die optreden bij hemodialyse.

35 Er werden geen vergelijkende studies van voldoende kwaliteit gevonden die trombose profylaxe hebben onderzocht bij kinderen met een nefrologische aandoening, zoals een (congenitaal) nefrotisch syndroom of bij kinderen met nierinsufficiëntie met een centraal veneuze katheter of AV fistel voor hemodialyse.

40

Overwegingen

Daar de incidentie van VTE hoog is bij kinderen met een congenitaal nefrotisch syndroom adviseert de werkgroep om tromboseprofylaxe te geven aan deze kinderen, ondanks gebrek aan bewijs van effectiviteit en veiligheid.

45

In een kleine historische cohort studie bij kinderen tot 18 jaar met een AV fistel werd een trombose profylaxegroep vergeleken met een historische, niet met profylaxe behandelde groep (Sharathkumar, 2007). Trombose profylaxe bestond uit een profylactische dosis LMWH bij kinderen zónder een trombose in de voorgeschiedenis en een therapeutische dosis LMWH bij kinderen mét een trombose in de voorgeschiedenis. De profylaxe werd in alle kinderen toegediend totdat de fistel volledig gerijpt was. De incidentie van VTE was significant lager in de LMWH groep (één van acht AV fistels) in vergelijking met de niet met profylaxe behandelde groep (negen van 12 AV fistels) ($p < 0,05$). Daar de incidentie van VTE in AV fistels hoog is (ongeveer 40%), adviseert de werkgroep om trombose profylaxe te geven tijdens rijping van de AV fistel bij alle kinderen tot 18 jaar (Ramage, 2005).

Aanbevelingen

Geef trombose profylaxe (LMWH) bij patiënten met congenitaal nefrotisch syndroom en bij patiënten tot 18 jaar met een nierinsufficiëntie ten tijde van de periode waarin de AV fistel rijpt.

15

5.3.6 Overige kinderen met een verhoogd risico op trombose

Behalve bovengenoemde groepen neonaten en kinderen, zijn er meer kinderen met een chronische ziekte of kinderen die opgenomen zijn in het ziekenhuis met een verhoogd risico op trombose. Voorbeelden zijn kinderen met een auto-immuunziekte, kinderen met inflammatoire darmziekten en kinderen na een grote (orthopedische) ingreep. De literatuur search heeft geen artikelen ten aanzien van deze groepen opgeleverd.

20

Daar incidentie van trombose bij kinderen in het algemeen laag is, zijn profylaxe studies bij kinderen moeilijk uitvoerbaar. Momenteel is de research er op gericht om risico modellen te ontwikkelen daar trombose bij kinderen altijd een multifactorieel proces is. Idiopathische trombose bij kinderen is zeldzaam.

25

In een review en meta analyse van studies naar risicofactoren voor een in het ziekenhuis ontstane VTE (HA-VTE) werden de volgende significante risicofactoren gevonden: verblijf op de intensive care unit (OR: 2,14, 95% BI: 1,97 tot 2,32); centraal veneuze katheter (OR: 2,12, 95% BI: 2,00 tot 2,25); beademing (OR: 1,56, 95% BI: 1,42 tot 1,72); en duur van verblijf in het ziekenhuis (OR, voor elke extra dag: 1,03, 95% BI: 1,03 tot 1,03) (Mahajerin, 2015).

35

Een aantal instituten hebben een risico model ontwikkeld om het VTE risico te berekenen voor de individuele pediatrie patiënt. Branchford toonde aan dat de post-test waarschijnlijkheid voor HA VTE 3,1% was in een risico model dat bestond uit beademing, systemische infectie en een ziekenhuisopname van >5 dagen (Branchford, 2012). Sharathkumar vond zes onafhankelijke risico factoren: immobilisatie (3 pnt), duur ziekenhuis verblijf van >7 dagen (2 pnt), orale anticonceptiva (2 pnt), centraal veneuze katheter (1 pnt), bacteriemie (1 pnt) en directe opname op een intensive care (0,5) (Sharathkumar, 2012). Een cumulatieve score van >3 had een positieve voorspellende waarde van 2,45% voor HA VTE prevalentie van 0,71%. Atchison ontwierp een risico model voor patiënten in het ziekenhuis, die niet op een intensive care unit lagen (Atchison, 2014).

45

Onafhankelijke risicofactoren voor HA VTE waren een centraal veneuze katheter (OR 27,67, 95% BI, 8,40 tot 91,22), infectie (OR 10,40, 95% BI, 3,46 tot 31,25), en ziekenhuisverblijf van ≥ 4 dagen (OR 5,26, 95% BI, 1,74 tot 15,88). In het risicomodel waarbij vijf punten werden gegeven voor de katheter, twee punten voor infectie en één punt voor de duur van het ziekenhuisverblijf van ≥ 4 dagen, waren de berekende risico's voor HA-VTE voor kinderen met acht punten, zeven punten of ≤ 6 punten respectievelijk 12,5%, 1,1%, en 0,1%. Beperkingen van deze risico modellen zijn: de relatief lage prevalentie van HA VTE in kinderen, de retrospectieve evaluatie van patiënten, de gebruikte heterogene patiënten populaties en het gebrek aan een validatie cohort (behalve in de studie van Sharathkumar).

Overwegingen

Vooralsnog zijn bovengenoemde risicomodellen niet gevalideerd en kunnen nog niet gebruikt worden. Bij veel pediatrische patiëntengroepen zijn er dus geen vergelijkende studies van goede kwaliteit verricht die de veiligheid en effectiviteit van trombose profylaxe onderzoeken. Bij kinderen >12 jaar wordt daarom vooralsnog geadviseerd om de volwassen richtlijnen te volgen. Daarbij is het van belang om bij elk kind opgenomen in een ziekenhuis het risico op trombose af te wegen tegen het risico op bijwerkingen van de trombose profylaxe oftewel op bloedingen. De trombose profylaxe beslisboom is een hulpmiddel hierbij. In deze beslisboom is opgenomen dat bij een trombose in de voorgeschiedenis bij jonge kinderen (≤ 12 jaar) tromboseprofylaxe overwogen moet worden. Het kind heeft immers al laten zien dat het op jonge leeftijd makkelijk trombose maakt. Bij twijfel kunt u laagdrempelig overleggen met de kinderarts-hematoloog.

Aanbevelingen

Weeg bij elk kind, opgenomen in het ziekenhuis, het risico op trombose af tegen het risico op bijwerkingen van de trombose profylaxe (zie stroomdiagram).

Overleg bij twijfel laagdrempelig met een kinderarts-hematoloog.

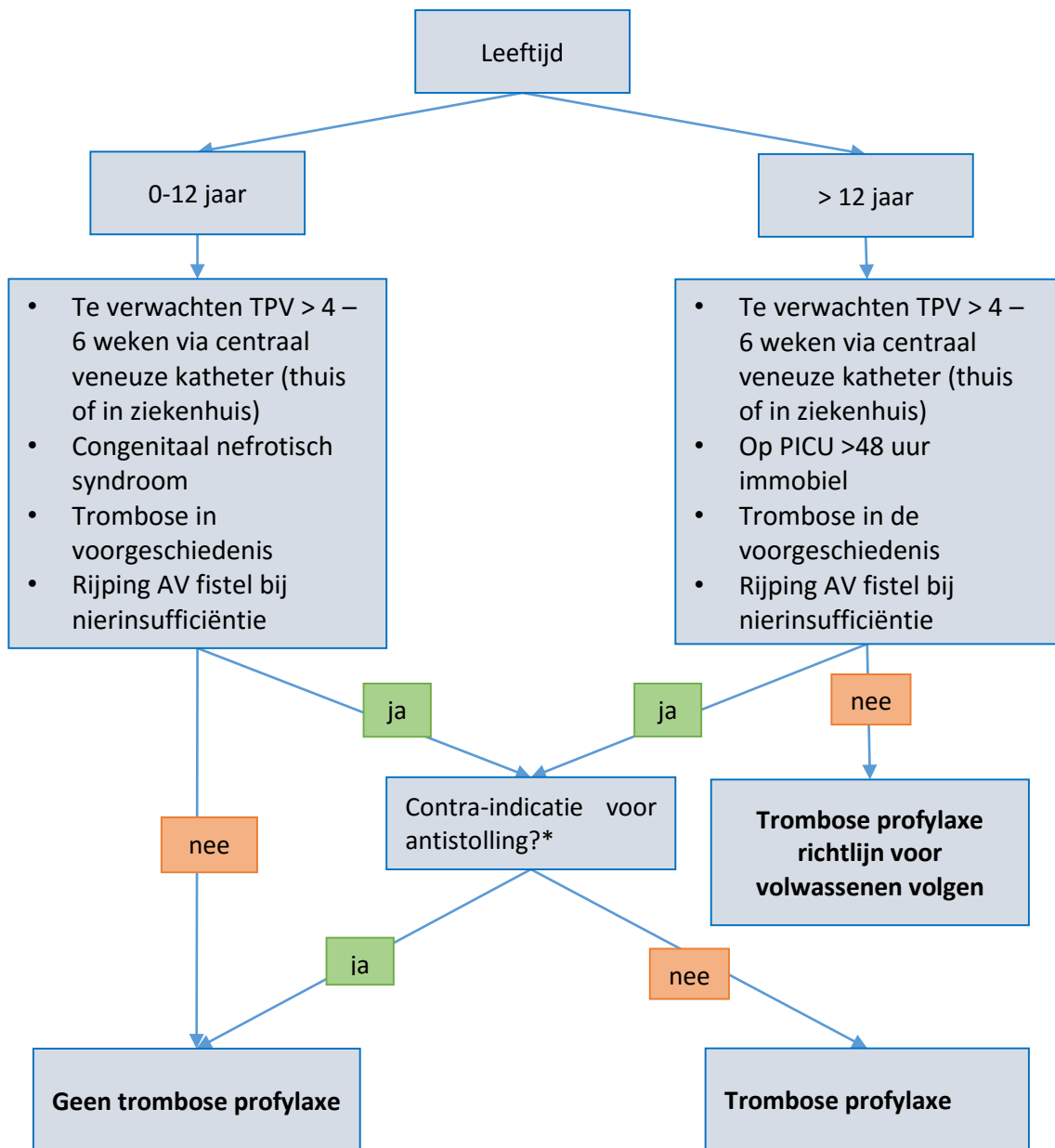
Literatuur

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. Blood. 2009;114(25):5146-51.
- Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994;83(5):1251-7.
- Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. J Pediatr. 1995;126(3):358-63.
- Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E, et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: findings from a large single-institutional case-control study. The Journal of pediatrics. 2014;165(4):793-8.
- Birch P, Ogden S, Hewson M. A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total Parenteral Nutrition (HILLTOP) trial. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2010;95(4):F252-7.
- Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, et al. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. Haematologica. 2012;97(4):509-15.

- Brasseur B VC, Hermans C. Impact of prophylactic administration of FFP on hypofibrinogenemia in pediatric patients treated with L-asparaginase for acute lymphoblastic leukaemia. *ISTH2007*.
- Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *ThrombRes*. 2006;118(1):3-12.
- 5 Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2012;2012:439-43.
- Elhasid R, Lanir N, Sharon R, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood CoagulFibrinolysis*. 2001;12(5):367-70.
- 10 Faustino EV, Lawson KA, Northrup V, et al. Mortality-adjusted duration of mechanical ventilation in critically ill children with symptomatic central venous line-related deep venous thrombosis. *Crit Care Med*. 2011a;39(5):1151-6.
- Faustino EV, Patel S, Thiagarajan RR, et al. Survey of pharmacologic thromboprophylaxis in critically ill children. *Crit Care Med*. 2011b;39(7):1773-8.
- 15 Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica*. 2010;95(11):1952-9.
- Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children. *Journal of nephrology*. 2001;14(2):104-9.
- 20 Hanson SJ, Punzalan RC, Arca MJ, et al. Effectiveness of clinical guidelines for deep vein thrombosis prophylaxis in reducing the incidence of venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;72(5):1292-7.
- Hanson SJ, Punzalan RC, Greenup RA, et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The Journal of trauma*. 2010;68(1):52-6.
- 25 Harlev D, Zaidman I, Sarig G, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin in children with acute lymphoblastic leukemia and inherited thrombophilia during L-asparaginase treatment. *Thrombosis research*. 2010;126(2):93-7.
- Higgerson RA, Lawson KA, Christie LM, et al. Incidence and risk factors associated with venous thrombotic events in pediatric intensive care unit patients. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011;12(6):628-34.
- 30 Kabra NS, Kumar M, Shah SS. Multiple versus single lumen umbilical venous catheters for newborn infants. *CochraneDatabaseSystRev*. 2005(3):CD004498.
- Kamala F, Boo NY, Cheah FC, et al. Randomized controlled trial of heparin for prevention of blockage of peripherally inserted central catheters in neonates. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2002;91(12):1350-6.
- 35 Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2014;29(6):989-97.
- Kim JH, Lee YS, Kim SH, et al. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology*. 2001;219(3):645-50.
- 40 Mahajerin A BB, Amankwah EK, Raffini L, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk assessment models. *Haematologica*. 2015;accepted.
- Mahan JD, Mauer SM, Sibley RK, et al. Congenital nephrotic syndrome: evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr*. 1984;105(4):549-57.
- 45 Male C, Julian JA, Massicotte P, et al. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb Haemost*. 2005;94(3):516-21.
- Massicotte P, Julian JA, Gent M, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *ThrombRes*. 2003;109(2-3):101-8.
- 50 Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *PediatrBlood Cancer*. 2008;50(2):298-303.
- Mitchell L, Andrew M, Hanna K, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost*. 2003;90(2):235-44.
- 55 Mitchell L, Lambers M, Flege S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood*. 2010;115(24):4999-5004.
- Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47(6):763-6.
- 60 Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.

- Newall F, Barnes C, Savoia H, et al. Warfarin therapy in children who require long-term total parenteral nutrition. *Pediatrics*. 2003;112(5):E386-E8.
- Narang S1 Roy J, Stevens TP, Butler-O'Hara M, Mullen CA, D'Angio CT. Risk Factors for Umbilical Venous Catheter-Associated Thrombosis in Very Low Birth Weight Infants in *Ped Blood and Cancer* 2009 Jan;52(1):75-9.
- 5 O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(3):251-6.
- Ramage IJ, Bailie A, Tyerman KS, et al. Vascular access survival in children and young adults receiving long-term hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(4):708-14.
- 10 Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ, et al. Thrombosis risk factor assessment and implications for prevention in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(4):381-6.
- Ruud E, Holmstrom H, De LC, et al. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies--a randomized, controlled study. *Acta Paediatr*. 2006a;95(9):1053-9.
- 15 Ruud E, Holmstrom H, de LC, et al. Thrombotic effects of asparaginase in two acute lymphoblastic leukemia protocols (NOPHO ALL-1992 versus NOPHO ALL-2000): a single-institution study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006b;23(3):207-16.
- Schoot RA, Kremer LC, van de Wetering MD, et al. Systemic treatments for the prevention of venous thromboembolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD009160.
- 20 Shah PS, Kalyan A, Satodia P, et al. A randomized, controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheters (PCVCs) in neonates: the HIP (Heparin Infusion for PCVC) study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e284-e91.
- Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD002772.
- 25 Sharathkumar A, Hirschl R, Pipe S, et al. Primary thromboprophylaxis with heparins for arteriovenous fistula failure in pediatric patients. *The journal of vascular access*. 2007;8(4):235-44.
- Sharathkumar AA, Mahajerin A, Heidt L, et al. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(7):1326-34.
- 30 Sneath N. Are supine chest and abdominal radiographs the best way to confirm PICC placement in neonates? *Neonatal Netw*. 2010;29(1):23-35.
- Sol JJ KH, de Neef M, Smets A, et al. Chronic complications after femoral central venous catheter-related thrombosis in critically ill children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;Accepted.
- 35 Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(6):1413-21.
- Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, et al. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res*. 2008;122(6):782-5.
- 40 Unal S, Ekici F, Cetin, II, et al. Heparin infusion to prevent umbilical venous catheter related thrombosis in neonates. *Thrombosis research*. 2012;130(5):725-8.
- Van Arendonk KJ, Schneider EB, Haider AH, et al. Venous thromboembolism after trauma: when do children become adults? *JAMA surgery*. 2013;148(12):1123-30.
- 45 Van Ommen CH, Chan AK. Supportive care in pediatric cancer: the road to prevention of thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(3):371-81.
- Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *JPediatr*. 2001;139(5):676-81.
- Van Ommen CH, Tabbers MM. Catheter-related thrombosis in children with intestinal failure and long-term parenteral nutrition: how to treat and to prevent? *Thromb Res*. 2010;126(6):465-70.
- 50 Van Ommen CH. Venous thromboembolic disease in childhood. *Epidemiology, risk factors and outcome*. 2002.
- Vavilala MS, Nathens AB, Jurkovich GJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma. *The Journal of trauma*. 2002;52(5):922-7.
- Vegting IL, Tabbers MM, Benninga MA, et al. Prophylactic anticoagulation decreases catheter-related thrombosis and occlusion in children with home parenteral nutrition. *JPEN JPparenterEnteral Nutr*. 2012;36(4):456-62.
- 55 Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *VascHealth Risk Manag*. 2008;4(6):1337-48.
- Zaunschirm A, Muntean W. Correction of hemostatic imbalances induced by L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric hematology and oncology*. 1986;3(1):19-25.

60 Bijlage 5.1 Stroomdiagram



*Relatieve contra-indicaties voor alle kinderen:

- Actieve bloeding
- Trombocytopenie of ernstige stollingsstoornis
- Ernstige hypertensie
- Acute cerebrale trombose met hemorragisch aspect
- Heparine allergie of HITT in voorgeschiedenis
- Recente chirurgische interventie of te verwachten

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Newall,F.; Barnes,C.; Savoia,H.; Campbell,J.; Monagle,P. 2003	Exclusie, zit al in de ACCP 2012
(Abbott et al.,2009)	Exclusie, zit in review
(Elhasidet al.,2001)	Exclusie, zit in review
(Harlev et al.,2010)	Exclusie, zit ook in Review (niet bij systematische analyse, maar wel bij cohorts)
(Meister et al.,2008)	Exclusie, zit in review
(Mitchell et al.,2003)	Excl: zit in cochrane
(Mitchell et al.,2010)	Exclusie: geen RCT
(Ruud, Holmstrom, De, Hogstad, & Wesenberg,2006)	Exclusie, zit in review
(Faustino et al.,2011)	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag
(Pierce, Wade, & Mok,2000)	Exclusie: gaat over een heparine gebonden lijn, valt buiten UV
Faustino,E.V.; Hanson,S.; Spinella,P.C.; Tucci,M.; O'Brien,S.H.; Nunez,A.R.; Yung,M.; Truemper,E.; Qin,L.; Li,S.; Marohn,K.; Randolph,G.; PROphylaxis against ThRombosis prACTice (PROTRACT) Study Investigators of the PALISI BloodNet 2014	Exclusie: gaat over het daadwerkelijk gebruik van profylaxe, niet over de uitkomsten daarvan.
Hanson,S.J.; Punzalan,R.C.; Christensen,M.A.; Ghanayem,N.S.; Kuhn,E.M.; Havens,P.L. 2012	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag (geen vergelijking verschillende behandelingen).
Reiter,P.D.; Wathen,B.; Valuck,R.J.; Dobyms,E.L. 2012	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag (geen vergelijking verschillende behandelingen).
Braga AJ, Young AE. Preventing venous thrombosis in critically ill children: what is the right approach? Paediatric Anaesthesia 2011 Apr;21(4):435-40.	Exclusie: Geen vergelijkende onderzoeken, geen sys review. Gaat over wat instellingen nu doen aan beleid. Wel interessant voor overwegingen
Ullman A, Long D, Horn D, Woosley J, Coulthard MG. The KIDS SAFE checklist for pediatric intensive care units. American Journal of Critical Care 2013 Jan;22(1):61-9.	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag (geen vergelijking verschillende behandelingen).
Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, Stroud MA, Streck CJ. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. Journal of Pediatric Surgery 2013 Jun;48(6):1413-21.	Exclusie: alleen niet vergelijkende studies.
(Hanson et al.,2012)	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Hanson,S.J.; Punzalan,R.C.; Greenup,R.A.; Liu,H.; Sato,T.T.; Havens,P.L. 2010	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Van Arendonk,K.J.; Schneider,E.B.; Haider,A.H.; Colombani,P.M.; Stewart,F.D.; Haut,E.R. 2013	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Truitt,A.K.; Sorrells,D.L.; Halvorson,E.; Starring,J.; Kurkchubasche,A.G.; Tracy,T.F.,Jr.; Luks,F.I. 2005	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Jones,T.; Ugalde,V.; Franks,P.; Zhou,H.; White,R.H. 2005	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Azu,M.C.; McCormack,J.E.; Scriven,R.J.; Brebbia,J.S.; Shapiro,M.J.; Lee,T.K. 2005	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
(Anton et al.,2009)	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag (gaat over heparin bonded catheters).
(Bracho-Blanchet et al.,2010)	Exclusie: artikel alleen beschikbaar in Spaans
(Long & Coulthard,2006)	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag (gaat over heparin bonded catheters).
(Maleet et al.,2003)	Exclusie: geen ECT
(Massicot et al.,2003)	Exclusie: zit in review Schoot
Worly,J.M.; Fortenberry,J.D.; Hansen,I.; Chambliss,C.R.; Stockwell,J. 2004	Exclusie: geen RCT, te weinig patiënten.
Harney,K.M.; McCabe,M.; Branowicki,P.; Kalish,L.A.; Neufeld,E.J. 2010	Exclusie: niet vergelijkend onderzoek.

Turner D, Travis SP, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. [Review]. American Journal of Gastroenterology 2011 Apr;106(4):574-88.	Exclusie voor literatuuranalyse: is een richtlijn, ze zeggen dat ze gezocht hebben, maar niet systematisch, en onvoldoende data presentatie. Mogelijk wel bruikbaar voor overwegingen.
Lazzerini M, Bramuzzo M, Maschio M, Martellosi S, Ventura A. Thromboembolism in pediatric inflammatory bowel disease: systematic review. [Review]. Inflammatory Bowel Diseases 2011 Oct;17(10):2174-83.	Exclusie: geen vergelijking interventies, ook inclusie niet vergelijkende studies
Zitomersky,N.L.; Levine,A.E.; Atkinson,B.J.; Harney,K.M.; Verhave,M.; Bousvaros,A.; Lightdale,J.R.; Trenor,C.C.,III 2013	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
(Esfandiari, Otukesh, Sharifian, & Hoseini,2012)	Exclusie: andere patiëntenpopulatie (kinderen direct na niertransplantatie)
(Sharathkumaret al.,2007)	Nier patiënten?
Greenwald,L.J.; Yost,M.T.; Sponseller,P.D.; Abdullah,F.; Ziegfeld,S.M.; Ain,M.C. 2012	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
(Kim & Sabharwal,2014)	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Bidlingmaier C, Kenet G, Kurnik K, Mathew P, Manner D, Mitchell L, et al. Safety and efficacy of low molecular weight heparins in children: a systematic review of the literature and meta-analysis of single-arm studies. [Review]. Seminars in Thrombosis & Hemostasis 2011 Oct;37(7):814-25.	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Raffini L, Trimarchi T, Beliveau J, Davis D. Thromboprophylaxis in a pediatric hospital: a patient-safety and quality-improvement initiative. Pediatrics 2011 May;127(5):e1326-e1332.	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Shah PS, Shah N. Heparin-bonded catheters for prolonging the patency of central venous catheters in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;2:CD005983	Exclusie: andere vraag (uitkomstmaat: patency van lijn).
Shah PS, Shah N. Heparin-bonded catheters for prolonging the patency of central venous catheters in children. [Review] [28 refs]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;(4):CD005983.	Exclusie: reeds update verschenen in 2014, die is geïncludeerd
Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter materials. [Review] [1 refs]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000;(2):CD000949	Exclusie: gaat over umbilical artery catheters (andere patiëntpopulatie).
(Branchfordet al.,2012)	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
(Rouzrokh, Abbasi, Mirshemirani, & Sobhiyeh,2010)	Exclusie: gaat over volwassen patiënten.
(Shahet al.,2007)	Exclusie: zit al in de review van Shah, 2009
Abu-El-Haija,M 2014	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Emley,T.E.; Cain,M.P. 2005	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Sharathkumar,A.A.; Mahajerin,A.; Heidt,L.; Doerfer,K.; Heiny,M.; Vik,T.; Fallon,R.; Rademaker,A. 2012	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Stem,J.; Christensen,A.; Davis,D.; Raffini,L. 2013	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.

Evidence tabellen

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Schoot, 2013 study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs, controlled clinical trials <u>Literature search up to august 2012</u> A: Abbott, 2009 B: Elhasid, 2001 C: Massicotte, 2003 D: Meister, 2008 E: Mitchell, 2003 F: Ruud, 2006 <u>Study design:</u> A: CCT B: CCT C: RCT D: CCT E: RCT F: RCT <u>Setting and Country:</u> A: Canada B: Israel C: Canada, Australia, UK, Germany, US D: Austria E: Canada, US F: Norway <u>Source of funding:</u>	Inclusion criteria not described <u>Important patient characteristics at baseline</u> <u>Underlying disease (I vs. C):</u> A: ALL B: ALL C: cancer: congenital heart disease: 23 vs. 19; systemic disease: 7 vs. 8; other: 15 vs. 20 D: ALL E: ALL F: All: 14 vs. 15; AML 4 vs. 2; brain tumour: 3 vs. 4; lymphoma 2 vs. 3; other solid tumors: 6 vs. 9 Groups comparable at baseline? yes	Describe intervention: A: FFP and/or cryoprecipitate supplementation (n=240) B: enoxaparin prophylaxis (n=41) subcutaneous every 24h (median dose 0.84mg/kg/d) C: LMWH (reviparin-sodium) 30IU/kg if >3mnths of age, 50IU/kg if <monhts twice daily (n=92) D: enoxaparin weight adjusted (0.75 to 1.2 mg/kg) subcutaneous every 24h and AT supplementation when AT level fell by <50% (n=41) E: AT supplementation once weekly for 4wks(n=37) F: warfarin 0.1 mg/kg for 6mnths (n=31)	Describe control: A: no supplementation (n=479) B: control group (n=50) C: no intervention (n=94) D: AT supplementation (n=71) E: no intervention (n=72) F: no intervention (n=42)	<u>End-point of follow-up:</u> A: median 11.7 years B: - C: 30 days D: 240 days E: 3 months F: 6 months <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: B: C: D: E: 24 (12 vs. 12) F: 11	Systemic intervention vs. no intervention (a)symptomatic VTE RR, [95% CI]: C: 1.12 [0.50, 2.52] (not included meta analysis) E: 0.62 [0.29, 1.31] F: 1.56 [0.88, 2.79] Pooled effect (random effects model): 1.02 [95% CI 0.40 to 2.55] favoring - Heterogeneity (I ²): 73% Major bleeding RR, [95% CI]: E: 0.64 [0.03, 15.34] F: 0.27 [0.01, 5.41] Pooled effect (random effects model): 0.39 [95% CI 0.05 to 3.31] favoring - Heterogeneity (I ²): 0% Minor bleeding RR, [95% CI]: C: 1.20 [0.88, 1.62]	<u>Facultative:</u> Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading A: not randomized, no blinding B: not randomized, no blinding C: randomized, no complete data in 28/186 patients, no blinding, study closed prematurely because of slow recruitment rates D: not randomized, no blinding E: 24pts excluded from analysis (12 vs. 12), no blinding (except radiographs) F: randomized, 11 pt. excluded after randomization (3 death, 2 removal of CVC before 6 months, 2 VTE in need of antithrombotic treatment, 2 withdrawal, 1 prophylactic anticoagulation after major orthopedic surgery, 1 interaction with other drugs), no blinding (except radiographs).

	[commercial / non-commercial / industrial co-authorship]						Sensitivity analyses were not possible (all studies had methodological problems) Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroup analysis)
Kinderen met CVC							
Shah, 2011 study characteristics and results are extracted from the SR	SR and meta-analysis of RCTs / quasi-randomised clinical studies <i>Literature search up to sept 2010</i> A: Birch 2010 B: Kamala, 2002 C: Shah, 2007 <u>Study design:</u> [parallel / cross-over], cohort [prospective / retrospective], case-control A: RCT B: RCT C: RCT <u>Setting and Country:</u> A: hospital, B: C: multicentre, Canada <u>Source of funding:</u> [commercial / non-	Inclusion criteria SR: preterm infants in NICU, heparin infusion in addition to regular maintenance fluid placed peripherally PCVC vs. Placebo/ no treatment, RCT / quasi-RCT, outcome measures reported Exclusion criteria SR:- <i>3 studies included</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u> N, A: I: 102 C: 108 B: I: 35 C: 31 C: I: 100 C: 101 <u>Mean gestatio</u>	Describe intervention: A: heparin in the parenteral nutrition solution at a concentration of 0.5 IU/ml. B: heparin in the parenteral nutrition solution at a concentration of 1 IU/ml C: heparin in 5% or 10% dextrose at dose of 0.5IU/kg/hr running at 0.5ml/hr (for neonates <30 weeks GA 1ml/hr for neonates >30 weeks)	Describe control: A: No heparin group: no heparin was added to the parenteral solution in this group of patients B: no heparin C: placebo: normal saline added to the parenteral solution in this group of patients, infusion rate same as heparin group.	<u>End-point of follow-up:</u> A: XX days/months/years B: C: <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> A: 16 vs. 17: excluded after randomization due to no need for long line, inability to place long line, death before line insertion, lack of parental consent and commencement of non-protocol infusion. B: 1 vs. 1: protocol violation C: -	<u>I vs. C Catheter occlusion</u> Effect measure: n(%) A: 5 (4.9%) vs. 3 (2.8%). B: 5 (14.3%) vs. 7 (22.6%) C: 6 (6%) vs. 31 (31%) Pooled effect (fixed effects model): 0.39 [95% CI 0.22 to 0.67] favoring heparin Heterogeneity (I ²): 75% <u>Thrombosis</u> Effect measure: n(%) A: - B: 8 (22.6%) vs. 9 (29.0%) C: 18 (18.0%) vs. 18 (17.8%). Pooled effect (fixed effects model): 0.93 [95% CI 0.58 to 1.51] Heterogeneity (I ²): 0.0% <u>Abnormality in coagulation</u> Effect measure: activated partial thromboplastin time sec mean±sd A: - B: 61.1±30.8 vs. 66.8±36.8 P=0.50	<u>Facultative:</u> Brief description of author's conclusion: it could be concluded that heparin is effective in allowing increased number of patients to complete their therapy or intended use of PCVC and reduces the risk of catheter occlusion. It is important that is this practice is adopted a careful reporting of side effects associated with the use of heparin for PCVC is indicated. Study quality overall good, however underpowered for side effects etc.

	commercial / industrial co-authorship]	<p>nal age (weeks) A: 28.7±3.6 vs. 29.0±4.2 B: 30.9±3.9 vs. 31.9±4.2 C: 28±3 vs. 28±4</p> <p>Mean birth weight (g) A: 1261±67 2 vs. 1308±72 0 B: 1454±60 0 vs. 1430±63 0 C: 1011±46 7 vs. 1095±56 5</p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p>					
Children with Home Parenteral Nutrition							
Vegting, 2012	Type of study: observational study Setting: hospital Country: the netherlands Source of funding: none declared.	<p>Inclusion criteria: Children 0-18 years treated with home PN between jan 1994 to march 2010.</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>N total at baseline: n=32 I1: 5 I2: 13 C: 14</p> <p>Important prognostic factors²: Age (months)at onset parenteral nutrition I: 45±12 C:31±9</p>	<p>I1: Prophylactic anticoagulation treatment from start (> march 2007)</p> <p>I2: prophylactic anticoagulation treatment switch (>march 2007)</p> <p>Preferably LMWH nadorapin, 1x daily, starting dose 80IU/kg)</p>	No prophylactic anticoagulation therapy (<march 2007)	<p>Length of follow-up: Minimum of 3 years.</p> <p>Loss-to-follow-up: none</p> <p>Incomplete outcome data: 5 children died as a result of their underlying disease (not reported how incomplete data was accounted for).</p>	<p>I vs. C Catheter-related thrombosis 1 (6%) vs. 9 (33%), p=0.034</p> <p>Catheter occlusion Defined as: inability to give PN due to inadequate blood flow. 1 (6%) vs. 12 (44%)</p> <p>Mean number of occlusions per 1000 PN days: 0.1±0.08 vs. 2.6±1.1, p=0.04</p> <p>Bleeding complications No bleeding complications occurred in patients</p>	Data is collected partly retrospective, partly prospective The inserted central venous catheters consisted of subcutaneously tunneled single- or double-lumen central lines and subcutaneous ports: 2.7F for neonates and 4.2F for older children. Catheter-related thrombosis: before starting anticoagulation, all children underwent baseline

		<p>Sex: I: 61% M C: 52% M</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				<p>treated with LMWH or VKA</p> <p>Major bleeding Defined as: fatal bleeding, clinically overt bleeding associated with a decrease in haemoglobin of at least 20g/l in a 24h period, retroperitoneal, pulmonary, intracranial or otherwise involved the central nervous system, bleeding that required surgical intervention in operating suite.</p> <p>Clinically relevant non-major bleeding Defined as overt bleeding for which blood product was administered and not directly attributable to the patients underlying medical condition or bleeding that required medical or surgical intervention other than in an operating suite.</p> <p>Minor bleeding Defined as any overt or macroscopic evidence of bleeding that did not fulfill the aforementioned criteria.</p>	<p>ultrasonography of their veins.</p> <p>Catheter-related thrombosis was diagnosed after radiologic confirmation of clinical suspicion of venous thrombosis or during annual routine screening after the start of the protocol in 2007.</p> <p>Thrombosis was diagnosed when any of the peripheral veins had a noncompressible segment or there was an echogenic intraluminal thrombus or an absence of flow in the central venous system.</p>
Neonates							
Unal, 2012	<p>Type of study: Prospective controlled study</p> <p>Setting: hospital</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Indwelling single lumen polyurethane UVC in term and near term neonates (gestational</p>	<p>I: UVC infused with unfractionated heparin 0.5 IU/ml in saline via an infusion pump at a rate of 1ml/h</p>	<p>I: UVC infused with placebo (saline) at same rate.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 5 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not described</p>	<p>I vs. C Catheter related thrombosis defined as detection of a thrombus at catheter tip or heart using Doppler</p>	<p>Not randomised? Not all outcomes named in methods section are reported on in results section.</p>

	Country: Turkey	age >35 weeks).			<u>Incomplete outcome data:</u> Not described	echocardiography at day 1, 3 and 5 after catheter insertion. 0 (0%) vs. 1 (3.8%) Thrombosis: none Hemorrhage Mortality 5 (26.3%) vs. 7 (25.9%) Catheter-related sepsis niet beschreven als uitkomstmaat	
	Source of funding: none.	<u>Exclusion criteria:</u> <u>N total at baseline:</u> n=46 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>Postnatal age (days)</i> I: 5.2±5.6 C: 4.3±3.6 <i>Sex:</i> I: 68% M C: 59% M <i>UVC duration (hours)</i> I: 131.7±67.5 C: 125.1±85.8 Groups comparable at baseline? Yes					

Notes:

5

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

10

Risk of bias tables

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ²	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? ³	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴
	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Vegting, 2012	Unlikely	Unlikely	Unlikely (after 2007, annual screening was implemented, which might cause an increase in the number of thrombosis found, irrespective of the incidence. However the thrombosis found were found at different moments (after clinical suspicion, during surgery or during	Unlikely

			insertion of new catheter)	
--	--	--	----------------------------	--

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

Study reference (first author, publication year)	Description of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Unal, 2012	Not described (not randomised?)	Likely	Unlikely (blinded)	Unlikely (blinded)	Unlikely (blinded)	Likely (not all outcome measures described in methods section are reported on)	Unclear	Unclear

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000-juni 2014	1 Venous thromboembolism.ti,ab,kw. or exp venous thromboembolism/ (12516) 2 (venous thrombo-embolism or VTE).ti,ab,kw. (5222) 3 deep vein thrombosis.ti,ab,kw. or exp Venous Thrombosis/ (48510) 4 DVT.ti,ab,kw. (6601) 5 ("thrombo-embolic" or thromboembolic).ti,ab,kw. (19884) 6 exp VENOUS THROMBOEMBOLISM/ or exp THROMBOEMBOLISM/ (43373)	
Engels, Nederlands	7 (thromboembolism or thromboembolism*).ti,ab,kw. (24736) 8 pulmonary embolism.ti,ab,kw. or exp Pulmonary Embolism/ (39369) 9 blood clot.ti,ab,kw. or exp Blood Coagulation/ (50685) 10 thrombus.ti,ab,kw. or exp THROMBUS/ (152598) 11 exp THROMBOSIS/ or thrombosis.ti,ab,kw. or thrombotic.ti,ab,kw. (194086) 12 "post-thrombotic".ti,ab,kw. (945) 13 (postthrombotic syndrome or postthrombotic syndrom*).ti,ab,kw. (448)	

	<p>14 Thrombophlebitis/ (20856) 15 or/1-14 (278329) 21 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (1801198) 22 15 and 21 (14573) 23 limit 22 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (7133) 25 prophyla*.ti,ab. (121050) 26 exp Heparin/ or heparin*.ti,ab. (88764) 27 "Vitamin K"/ai (1563) 28 exp Anticoagulants/ or warfarin*.ti,ab. (189773) 29 exp *Thrombosis/pc [Prevention & Control] (14197) 30 (VKA or "vitamin K antagonist").ti,ab. (2169) 31 (LMWH or (Low-molecular-weight adj2 heparin)).ti,ab. (8525) 32 exp Antithrombins/ (13251) 33 antithrombin concentrate.mp. (60) 34 Stockings, Compression/ (952) 35 Intermittent Pneumatic Compression Devices/ (412) 36 stocking*.ti,ab. (3432) 37 or/25-36 (337931) 38 23 and 37 (1740) 40 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (209795) 41 38 and 40 (120), 114 uniek 42 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)) (1369296) 43 38 and 42 (337) 44 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (1994437) 45 38 and 44 (568) 46 41 or 43 or 45 (804) 48 43 not 41 (276) – 271 uniek 49 45 not (41 or 43) (408) , 402 uniek</p>	
	<p>'thromboembolism':ab,ti OR (venous NEAR/1 'thrombo embolism'):ab,ti OR vte:ab,ti OR 'deep vein thrombosis':ab,ti OR dvt:ab,ti OR 'thrombo-embolic':ab,ti OR thromboembolic:ab,ti OR thromboembolism:ab,ti OR thromboembolism*:ab,ti OR 'pulmonary embolism':ab,ti OR 'blood clot':ab,ti OR 'blood coagulation':ab,ti OR thrombus:ab,ti OR thrombosis:ab,ti OR 'post-thrombotic':ab,ti OR postthrombotic:ab,ti OR 'post thrombotic':ab,ti OR 'thromboembolism'/exp/mj AND (child* OR schoolchild* OR infan* OR adolescen* OR pediatri* OR paediatr* OR neonat* OR 'boy'/exp OR 'boy' OR boy OR boys OR boyhood OR 'girl'/exp OR 'girl' OR girl OR girls OR girlhood OR 'youth'/exp OR 'youth' OR youth OR youths OR 'baby'/exp OR 'baby' OR baby OR babies OR toddler* OR 'childhood'/exp OR 'childhood' OR childhood OR teen OR teens OR teenager* OR newborn* OR postneonat* OR postnat* OR 'puberty'/exp OR 'puberty' OR puberty OR preschool* OR suckling* OR picu OR nicu OR juvenile?) AND (prophyla*:ab,ti OR 'heparin'/exp/mj OR heparin:ab,ti OR 'vitamin k antagonists' OR 'anticoagulant agent'/exp/mj OR warfarin*:ab,ti OR vka:ab,ti OR 'vitamin k antagonist':ab,ti OR 'vitamin k antagonists':ab,ti OR lmwh:ab,ti OR ('low molecular weight' NEAR/2 heparin*):ab,ti OR (antithrombin* NEAR/2 concentrate*):ab,ti OR 'compression stocking'/exp OR 'intermittent pneumatic compression device'/exp OR stocking*:ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2014]/py AND ('randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it NOT ('thromboembolism':ab,ti OR (venous NEAR/1 'thrombo embolism'):ab,ti OR vte:ab,ti OR 'deep vein thrombosis':ab,ti OR dvt:ab,ti OR 'thrombo-embolic':ab,ti OR thromboembolic:ab,ti OR thromboembolism:ab,ti OR thromboembolism*:ab,ti OR 'pulmonary embolism':ab,ti OR 'blood clot':ab,ti OR 'blood coagulation':ab,ti OR thrombus:ab,ti OR thrombosis:ab,ti OR 'post-thrombotic':ab,ti OR postthrombotic:ab,ti OR 'post thrombotic':ab,ti OR 'thromboembolism'/exp/mj AND (child* OR schoolchild* OR infan* OR adolescen* OR pediatri* OR paediatr* OR neonat* OR 'boy'/exp OR 'boy' OR boy OR boys OR boyhood OR 'girl'/exp OR 'girl' OR girl OR girls OR girlhood OR 'youth'/exp OR 'youth' OR youth</p>	

	<p>OR youths OR 'baby'/exp OR 'baby' OR baby OR babies OR toddler* OR 'childhood'/exp OR 'childhood' OR childhood OR teen OR teens OR teenager* OR newborn* OR postneonat* OR postnat* OR 'puberty'/exp OR 'puberty' OR puberty OR preschool* OR suckling* OR picu OR nicu OR juvenile?) AND (prophyla*:ab,ti OR 'heparin'/exp/mj OR heparin:ab,ti OR 'vitamin k antagonists' OR 'anticoagulant agent'/exp/mj OR warfarin*:ab,ti OR vka:ab,ti OR 'vitamin k antagonist':ab,ti OR 'vitamin k antagonists':ab,ti OR lmwh:ab,ti OR ('low molecular weight' NEAR/2 heparin*):ab,ti OR (antithrombin* NEAR/2 concentrate*):ab,ti OR 'compression stocking'/exp OR 'intermittent pneumatic compression device'/exp OR stocking*:ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2014]/py AND 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)),200,5 Jun 2014</p> <p>139 SR, 92 uniek 200 RCT, 132 uniek</p>	
--	---	--

Hoofdstuk 6 Therapie VTE

Uitgangsvragen

- 5 6.1 Wat is het beste beleid voor de initiële behandeling van veneuze trombo-embolie?
- 6.2 Is trombolysie geïndiceerd bij de behandeling van diepe veneuze trombose van het been en arm?
- 6.3 Kan een patiënt met longembolie thuis worden behandeld of moet deze altijd worden opgenomen?
- 10 6.4 Welke patiënten met aangetoonde diepe veneuze trombose (DVT) kunnen thuis worden behandeld met antistollingsbehandeling?
- 6.5 Hoelang dient antistollingsbehandeling na een VTE te worden gecontinueerd?
- 6.6 Wat is de beste behandeling voor een oppervlakkige tromboflebitis van het been?
- 6.7 Wat is het beste beleid voor een geïsoleerde diepe kuit(spier)venetrombose?
- 15 6.8 Is het nodig om een trombose die optreedt op basis van een katheter in de arm te behandelen met antistolling?
- 6.9 Is het nodig om een patiënt zonder klachten bij wie bij toeval een diepe veneuze trombose of longembolie wordt gezien bij afbeeldend onderzoek te behandelen met antistolling?

20

6.1 Initiële behandeling Veneuze Trombo-Embolie (VTE)

Wat is het beste beleid voor de initiële behandeling van veneuze trombo-embolie?

Deze vraag bestaat uit verschillende subvragen:

- 25 - Is LMWH vergelijkbaar met ongefractioneerde heparine (UFH)?
- Wat is de waarde van de DOACs bij behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie, in vergelijking met de huidige behandeling met LMWH en VKA?

Voor de uitwerking van deze subvragen is gekozen voor een verschillende methodologie. Deze wordt beschreven onder de kop “zoeken en selecteren”.

30

Voor de behandeling van DVT van het been en de arm met trombolysie wordt verwezen naar module 6.2 (trombolysie) van deze richtlijn. Voor de optimale behandelingsduur met antistolling wordt verwezen naar module 6.5 (continueren antistolling) van deze richtlijn.

35

De module behandeling longembolie middels trombolysie uit de CBO richtlijn van 2008 is niet herzien.

Inleiding

- 40 Antistollingsbehandeling is de belangrijkste therapie voor acute diepe veneuze trombose (DVT) van het been en de arm en voor een longembolie, gezamenlijk aangeduid als veneuze trombo-embolie (VTE). Dit wordt gezien als eenzelfde ziektebeeld, immers de meerderheid van patiënten met een proximale gelokaliseerde trombose heeft ook een longembolie (symptomatisch of asymptomatisch) en omgekeerd. Het doel van antistollingsbehandeling is zowel het voorkomen van uitbreiding van het stolsel als het optreden van vroege en late recidieven van DVT en (recidief) longembolie. In diverse gerandomiseerde en ongecontroleerde studies is aangetoond dat onthouden van antistolling de mortaliteit verhoogt (Barrit, 1960; Kernohan, 1966; Kanis, 1974; Kearon, 2012). Dit betekent dat patiënten met VTE dienen te worden behandeld met antistolling,
- 45

zodra de diagnose is gesteld met behulp van objectieve diagnostiek. In 2015 is NHG standaard DVT en longembolie uitgekomen, waarin het beleid met betrekking tot diagnostiek en behandeling in de eerste lijn is beschreven.

- 5 In de afgelopen jaren zijn nieuwe orale antistollingsmiddelen ontwikkeld die gericht zijn tegen trombine (IIa) of geactiveerd factor X. Deze directe trombineremmer (dabigatran) en Factor Xa remmers (onder andere rivaroxaban, apixaban en edoxaban) (aangeduid als Directe Orale Anti Coagulantia, DOACs) zijn inmiddels onderzocht in meerdere gerandomiseerde studies voor de behandeling van veneuze trombose (veneuze trombo-
10 embolie, VTE) (Schulman, 2009; EINSTEIN investigators, 2010; EINSTEIN investigators, 2012; Agnelli, 2013 AMPLIFY investigators; Schulman, 2014 RECOVER investigators; Buller, 2014 HOKUSAI investigators).

- 15 In dit hoofdstuk worden aanbevelingen gegeven over de initiële behandeling van veneuze trombo-embolie. Dit kan bestaan uit DOACs al dan niet voorafgegaan door laag moleculair gewicht heparine (LMWH), LMWH gevolgd door VKA, of langdurig LMWH.

Zoeken en selecteren

- 20 Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag “Is LMWH vergelijkbaar met ongefractioneerde heparine (UFH)?” is de CBO richtlijn van 2008 is als basis voor deze module gebruikt. Er is geen additioneel literatuuronderzoek verricht.

Zoeken en selecteren

- 25 Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag “Is LMWH vergelijkbaar met ongefractioneerde heparine (UFH)?” is de CBO richtlijn van 2008 is als basis voor deze module gebruikt. Er is geen additioneel literatuuronderzoek verricht.

- 30 Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag: Wat is de waarde van de DOACs bij behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie, in vergelijking met de huidige behandeling met LMWH en VKA? is de volgende wetenschappelijke vraag uitgewerkt:

- 35 Wat zijn de effecten van antistollingsbehandeling met DOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) vergeleken met LMWH en VKA voor patiënten met acute VTE (DVT of longembolie) wanneer men kijkt naar recidief trombose, recidief longembolie, mortaliteit en bloedingen?

- 40 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden zijn vier systematische reviews (een uit 2012 en drie uit 2014) als uitgangspunt genomen.

Relevante uitkomstmaten

- 45 De werkgroep achtte recidief trombose, recidief longembolie, mortaliteit en bloedingen voor de besluitvorming relevante uitkomstmaten. Effectiviteitsuitkomsten waren recidief VTE, fatale longembolie en mortaliteit. Veiligheidsuitkomsten waren ernstige (‘major’) bloedingen, niet-fatale ernstige bloeding op een kritische plaats, klinisch relevante niet ernstige bloeding, niet fatale intracranieële bloeding, ernstige gastro-intestinale bloeding en fatale bloeding tijdens behandeling met anticoagulantia. De werkgroep definieerde

niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Recidief symptomatische VTE omvat zowel fatale als niet fatale longembolie en DVT. Recidief VTE werd beschouwd als de doodsoorzaak indien er objectieve documentatie in de vorm van autopsie aanwezig is, of indien de dood niet door een andere gedocumenteerde oorzaak kan worden verklaard en longembolie niet uitgesloten kan worden. De definitie van ernstige bloeding waren gelijk in alle geïncludeerde studies en in overeenstemming met de criteria voorgesteld door de ISTH (Van Es, 2014). Een ernstige bloeding wordt gedefinieerd als een fatale bloeding, bloeding in kritisch gebied of orgaan of een bloeding die een daling in hemoglobine van meer dan 1.24mmol/l veroorzaakt. Klinisch relevante niet ernstige bloedingen werden gedefinieerd als duidelijke bloeding die niet aan de definitie van ernstige bloeding voldoet maar waarvoor wel een medische interventie, ongepland contact met arts, (tijdelijk) stop van studie behandeling nodig is of waardoor de patiënten klachten ervaart (pijn, beperkingen in dagelijkse activiteiten).

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor deze uitgangsvraag is geen systematische search gedaan omdat er meerdere recente reviews van voldoende kwaliteit beschikbaar waren (n=4) ((Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Van Es, 2014; Castellucci, 2014)). In deze reviews is systematisch gezocht naar RCT's waarin een DOAC wordt vergeleken met LMWH of VKA voor de behandeling van VTE. Deze meta-analyses hebben dezelfde onderzoeksvraag en includeren grotendeels (afhankelijk van de zoekdatum) dezelfde originele studies. De meest recente search werd uitgevoerd in de review van Castellucci (28 februari 2014). Omdat er meerdere reviews beschikbaar waren en de kwaliteit hiervan vergelijkbaar is, is er voor gekozen om de meest recente review met voldoende data presentatie van alle vier DOACs te selecteren (Van Es, 2014). Deze review is opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabellen hiervan en beoordeling van de studiekwaliteit kunt u in de bijlage vinden.

Samenvatting literatuur

Recent zijn vier meta-analyses uitgevoerd van de VTE studies (Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Van Es, 2014; Castellucci, 2014). De resultaten van de meta-analyse met de meeste data-presentatie (Van Es, 2014) worden hier beschreven. Voor het review van Van Es werd een systematische search gedaan naar fase drie RCT's waarin DOACs met VKA werden vergeleken voor de behandeling van acute symptomatische DVT, longembolie of beide. De zoekdatum wordt in deze publicatie niet vermeld, echter in de review van Castellucci wordt gezocht tot 28 februari 2014, en worden geen nieuwere studies gevonden (Castellucci, 2014; van Es, 2014). In totaal werden zes gerandomiseerde studies geïncludeerd waarin dabigatran (RE-COVER and RE-COVER II studies) (Schulman, 2009; Schulman, 2014,) rivaroxaban (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE studies) (Bauersachs, 2010; Büller, 2012), apixaban (AMPLIFY study) (Agnelli, 2013) en edoxaban (Hokusai-VTE studie) (Büller, 2013) werden vergeleken met VKA bij patiënten met VTE (n=5) of longembolie (n=1). Fase 2 dose-finding studies werden geexcludeerd, net als studies die de behandeling met de trombine remmer ximelagatran onderzochten.

Initiële behandeling van VTE bij DOACs

De initiële behandeling van veneuze trombose, zowel diepe veneuze trombose (DVT) als longembolie, was verschillend voor de diverse DOACs. Rivaroxaban wordt gestart in een dosering van tweemaal daags 15mg en na 21 dagen behandeling wordt de dosering

verlaagd naar 20mg eenmaal daags. Apixaban wordt gegeven in een dosering van 2 dd 10mg voor een week, gevolgd door 2 dd 5mg. Dabigatran wordt gegeven in een dosering van 2 dd 150mg na een initiële behandeling van vijf tot 11 dagen met LMWH. Edoxaban wordt gegeven in een dosering van 60 mg 1 dd na een initiële periode van LMWH gedurende tenminste vijf dagen.

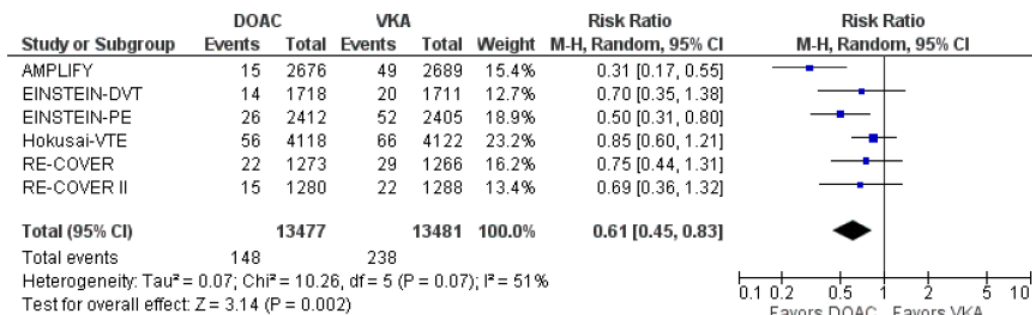
In totaal werden 13.512 patiënten gerandomiseerd voor een DOAC (met/zonder voorafgaand LMWH afhankelijk van type DOAC) en 13.511 patiënten voor behandeling met LMWH en VKA met een streef INR range van 2,0 tot 3,0. De patiëntkarakteristieken van de individuele studies staan in de evidence tabel. De gemiddelde leeftijd van patiënten was 56 jaar, en 57% was man. Risico factoren voor herhaalde VTE waren gelijk verdeeld. De index event was DVT in het been voor 57% van de patiënten, en longembolie (zonder gelijktijdige aangetoonde DVT) in 43%. Het grootste deel van de patiënten (72%) ontving anticoagulantia voor zes maanden. De gemiddelde tijd binnen de therapeutische INR range (TTR) voor patiënten die VKA gebruikten varieerde van 57% tot 64% in de studies. Patiënten en artsen waren in de meeste studies (met uitzondering van beide EINSTEIN studies, die open label waren) geblindeerd voor de behandeling. De uitkomsten werden beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordelingscommissie in alle studies. In de RE-COVER, RE-COVER II en Hokusai-VTE studies werd de DOAC gestart na een initiële behandeling van LMWH van minimaal vijf dagen. Rivaroxaban (EINSTEIN studies) en apixaban (AMPLIFY) werden gegeven als monotherapie, met een hogere dosering in de eerste week (apixaban) of eerste drie weken (rivaroxaban). In EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE en Hokusai-VTE studies werd de duur van de behandeling bepaald door de arts. In de Einstein-DVT studie werd 12% van de patiënten 3 maanden behandeld, 63% van de patiënten 6 maanden, 25% 12 maanden. In de Einstein-PE studie werd 5% van de patiënten 3 maanden behandeld, 57% voor 6 maanden en 37% voor 12 maanden. In de Hokusai studie werd 12% voor 3 maanden, 26% voor 3-6 maanden en 61% voor meer dan 6 maanden behandeld. In de andere studies werden patiënten zes maanden behandeld.

Recidief VTE

In totaal kwam recidief VTE, inclusief VTE-gerelateerd overlijden, voor bij 271 van 13.430 (2.0%) patiënten die DOACs kregen in vergelijking met 301 (13.442 (2,2%)) patiënten die een VKA kregen (RR 0,90, 95% BI 0,77 tot 1,06. I²: 0%, p=0,53). Dit percentage verschilde ook niet tussen DOAC of VKA behandelde patiënten in de subgroepen longembolie (+/- DVT) of DVT alleen (Van Es, 2014)

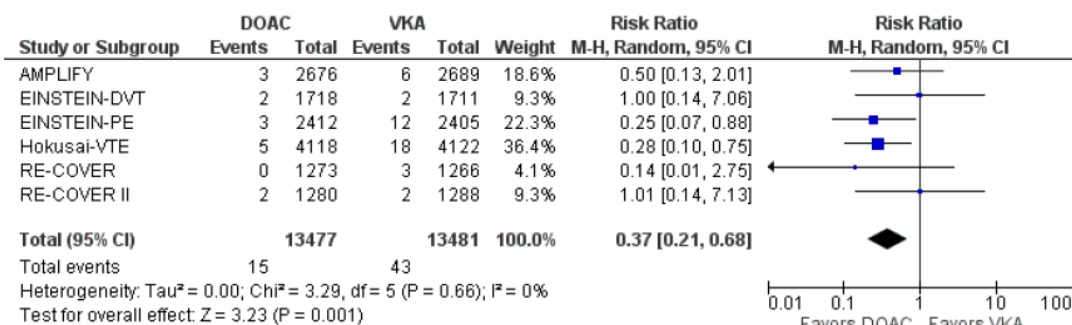
Ernstige (major) bloedingen

In totaal kwamen ernstige bloedingen voor bij 148 van 13.477 (1,1%) van de patiënten die een DOAC kregen in vergelijking met 238 van 13.481 (1,8%) van de patiënten in de VKA-groep (RR=0,61 [95% BI 0,45 tot 0,83], I²: 51%, p=0,002).



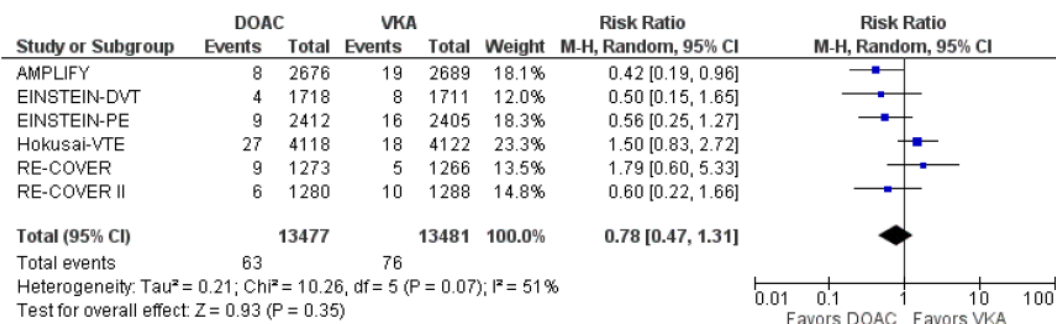
Intracraniale bloedingen

- 5 In totaal kwamen intracraniale bloedingen voor bij 15 van 13.477 (0,1%) van de patiënten die DOAC kregen in vergelijking met 43 van 13.841 (0,3%) patiënten die een VKA kregen (RR 0,37 (0,21 tot 0,68), I²=0%).



Ernstige gastro-intestinale bloedingen

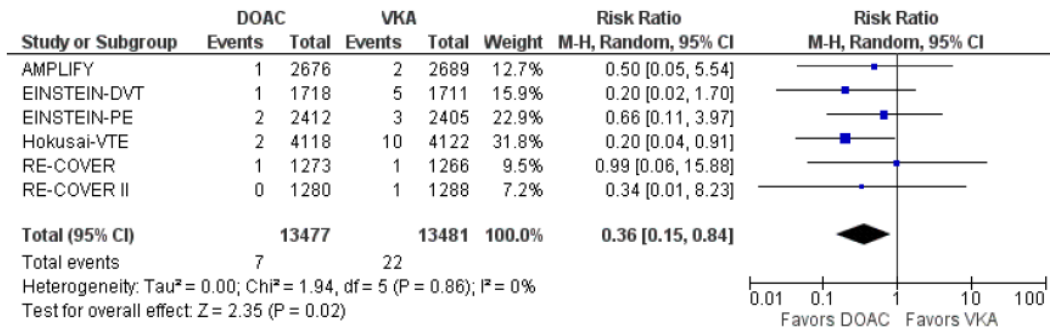
- 10 In totaal kwamen gastro-intestinale bloedingen voor bij 63 van 13.477 (0,5%) van de patiënten die DOAC kregen in vergelijking met 76 van 13.841 (0,6%) patiënten die een VKA kregen (RR 0,78 (0,47 tot 1,31), I²=51%).



15

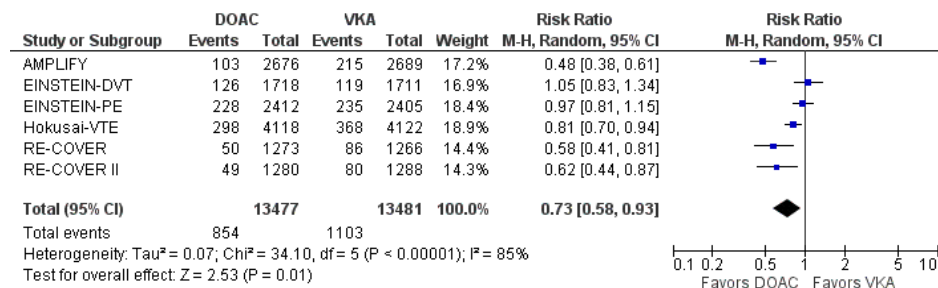
Fatale bloedingen

In totaal kwamen fatale bloedingen voor bij zeven van 13.477 (0,05%) van de patiënten die DOAC kregen in vergelijking met 22 van 13.841 (0,16%) patiënten die een VKA kregen (RR 0,36 (0,15 tot 0,84), I²=0%).



Klinisch relevante niet-ernstige bloeding

- 5 In totaal kwamen klinisch relevante niet-ernstige bloedingen voor bij 854 van 13.477 (6,5%) van de patiënten die DOAC kregen in vergelijking met 1.103 van 13.841 (8,0%) patiënten die een VKA kregen (RR 0,36 (0,15 tot 0,84) I²=85%).



- 10 Gezien de eerder aangetoonde hoge effectiviteit van VKA in vergelijking met geen of inadequate behandeling, zijn alle studies opgezet als non-inferioriteitsstudies. De bewijskracht voor de uitkomstmaten VTE, intracraniale bloedingen, en fatale bloedingen, is hoog. Hoewel er sprake was van een laag aantal gevallen, is er gekozen niet te downgraden voor imprecisie omdat de studie populatie in beide groepen uit >2000
- 15 patiënten bestond. De bewijskracht voor de uitkomstmaten ernstige bloedingen, en klinisch relevante niet-ernstige bloedingen is met een niveau verlaagd naar matig gezien heterogeniteit. De bewijskracht voor ernstige gastro-intestinale bloedingen is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien heterogeniteit, en het feit dat in het betrouwbaarheidsinterval zowel een mogelijk positief als mogelijk negatief klinisch
- 20 relevant effect ligt (imprecisie). Daarnaast is het van belang te noteren dat in de meta-analyse de resultaten van zes studies zijn gepoold, terwijl er verschillen waren in het type DOAC, het initiële gebruik van LMWH, de dosering en duur van follow-up. Hoewel er in de meta-analyse geen sensitiviteitsanalyses zijn gedaan om de oorzaak van de heterogeniteit te onderzoeken, zou de klinische heterogeniteit tussen de studies hier een rol in kunnen
- 25 spelen. De heterogeniteit tussen de verschillende studies is wisselend per uitkomstmaat. Zo werd een hoge heterogeniteit gezien voor klinisch relevante niet-ernstige bloeding, maar niet voor fatale bloeding of intracraniale bloeding. Gezien het feit dat geen van de studies een slechtere uitkomst liet zien qua uitkomstmaat bloeding is de heterogeniteit meer gelegen in de mate van bescherming tegen bloeding en niet in het feit dat sommige
- 30 DOACs meer bloedingen veroorzaken. We kunnen geen voorkeur uitspreken voor een van de DOACs op basis van het feit dat deze onderling niet zijn vergeleken.

Conclusies

Hoog GRADE	Het is waarschijnlijk dat recidief VTE, inclusief VTE gerelateerd overlijden, bij patiënten die worden behandeld voor VTE even vaak voorkomt tijdens het gebruik van DOAC en VKA. <i>Bronnen (Van Es, 2014; Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Castellucci, 2014)</i>
-------------------	---

Matig GRADE	Het is waarschijnlijk dat majeure bloedingen bij patiënten die worden behandeld voor VTE minder vaak voorkomen tijdens het gebruik van DOACs in vergelijking met VKA. <i>Bronnen (Van Es, 2014; Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Castellucci, 2014)</i>
--------------------	---

Hoog GRADE	Intracraniale bloedingen bij patiënten met VTE komen minder vaak voor tijdens het gebruik van DOACs in vergelijking met VKA. <i>Bronnen (Van Es, 2014; Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Castellucci, 2014)</i>
-------------------	--

5

Laag GRADE	Een verschil in het risico op ernstige gastro-intestinale bloedingen bij patiënten met VTE bij het gebruik van DOACs en VKA kon niet worden aangetoond noch uitgesloten. <i>Bronnen (Van Es, 2014; Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Castellucci, 2014)</i>
-------------------	--

Hoog GRADE	Fatale bloedingen bij patiënten die worden behandeld voor VTE komen minder vaak voor bij het gebruik van DOACs in vergelijking met VKA. <i>Bronnen (Van Es, 2014; Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Castellucci, 2014)</i>
-------------------	---

Matig GRADE	Het is waarschijnlijk dat klinisch relevante niet-ernstige bloedingen bij patiënten die worden behandeld voor VTE minder vaak voorkomen tijdens het gebruik van DOACs in vergelijking met VKA. <i>Bronnen (Van Es, 2014; Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Castellucci, 2014)</i>
--------------------	--

Overwegingen

10

Uit de beschreven meta-analyses blijkt dat de effectiviteit in het voorkomen van recidief diepe veneuze trombose en longembolie tijdens antistollingsbehandeling gelijk was tussen de onderzochte DOACs, al dan niet voorafgegaan door enkele dagen LMWH, en de behandeling met de VKA warfarine voorafgegaan door enkele dagen LMWH (Castellucci, 2014). In de meta-analyses is ook de veiligheid onderzocht van de DOACs vergeleken met de VKA, waarbij de nadruk ligt op het risico op ernstige bloedingen. In de meta-analyse van van Es van patiënten met veneuze trombose was er ook een significante reductie van ernstige bloedingen bij DOACs ten opzichte van VKA (Van Es, 2014). Intracranieële bloedingen en fatale bloedingen traden significant minder vaak op in de DOACs behandelde VTE patiënten (Van Es, 2014). Er werd geen verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen gevonden bij patiënten die voor VTE werden behandeld (Van Es,

15

20

2014). In een eerdere meta-analyse werd gesuggereerd dat DOACs in de subgroep van VTE patiënten een iets hoger risico op gastro-intestinale bloedingen geven, maar in die meta-analyse waren slechts gegevens van twee van de VTE studies meegenomen (Holster, 2013). Fatale bloedingen kwamen in de studies weinig voor (0,14%) (Castelluci, 2014). De totale mortaliteit in de VTE studies was niet verschillend tussen patiënten behandeld met DOACs of VKA (Van Es, 2014). Belangrijk is dat op basis van de meest recente meta-analyse de uitkomsten met betrekking tot effectiviteit en veiligheid werden gevonden voor alle geanalyseerde patiënten subgroepen, zoals ouderen (> 75 jaar), patiënten met overgewicht (>100 kg) en matige nierinsufficiëntie (in de studies gedefinieerd als kreatinine klaring tussen 30 tot 49 ml/min) (van Es, 2014).

Er zijn geen directe vergelijkende onderzoeken verricht naar de effectiviteit en veiligheid van de verschillende DOACs bij VTE patiënten ten opzichte van elkaar. Gebaseerd op de studies waarin de DOACs zijn vergeleken met VKA, lijkt er geen verschil te zijn in effectiviteit. Mogelijk is het risico van bloedingen lager bij apixaban en rivaroxaban dan bij edoxaban en dabigatran, gezien het significant lagere relatief risico op bloedingen bij deze middelen ten opzichte van de VKA behandelde patiënten in de studies, maar dit verschil tussen DOACs onderling zou onderzocht moeten worden in vergelijkende onderzoeken (Castellucci, 2014).

In de literatuur is discussie ontstaan of de uitkomsten van de vergelijkende studies tussen DOACs en VKA afhankelijk zijn van de kwaliteit van de instelling op VKA. In een populatie van VKA-behandelde patiënten die goed ingesteld zijn op basis van de INR (hoge Time in Therapeutic Range, TTR), zou het voordeel van DOACs ten opzichte van VKA kunnen wegvallen. In Nederland is er een hoge TTR, echter de TTR in de studies is niet volledig te vergelijken met de Nederlandse situatie omdat in Nederland tot op heden gebruik gemaakt wordt van een INR streefwaarde van 2.5-3.5, terwijl dit in de studies 2.0-3.0 was. De enige studie die is uitgevoerd over de waarde van de in Nederland gebruikte TTR, toont aan dat 74% van de test results en 77% van de "person-time" in de therapeutische range (2.0-3.5) waren. Met een smallere range (2.5-3.5) wordt dat percentage respectievelijk 59% en 61%. Dit geeft aan dat het niet per definitie zo is dat de trombosediensten in Nederland het veel beter doen dan de TTR die in de VTE studies werd behaald. (Bezemer I, Neth J Med, 2013). De auteurs van dit artikel concluderen dat de controle van antistolling in een representatieve Nederlandse database (een trombosedienst met meer dan 5400 patiënten) vergelijkbaar is met de recente trials van VKA in AF. De TTR is in de verschillende studies van patiënten met VTE vergelijkbaar (rond de 60%). Er zijn geen analyses gedaan naar de uitkomsten van de VTE studies met DOACs en VKA in relatie tot de gevonden TTR in de VKA groep.

Op dit moment worden DOACs afgeraden bij de behandeling van maligniteit-gerelateerde VTE. Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens bekend om DOACs in deze situatie toe te passen. De voorkeur gaat daarbij uit naar LMWH in een therapeutische dosering. Er zijn inmiddels vergelijkende studies gaande bij patiënten met VTE en een onderliggende maligniteit waarbij behandeling met LMWH wordt vergeleken met DOACs.

Een nadeel van sommige DOACs is het ontbreken van een specifiek antidotum in geval van een ernstige bloeding of in geval van noodzaak van een acute ingreep of operatie. Ondanks het ontbreken van een specifiek antidotum voor de DOAC tijdens de uitvoering van de studies werden significant minder fatale bloedingen gezien in de DOAC behandelde VTE patientengroep dan in de VKA-groep (Van Es, 2014). Inmiddels is voor dabigatran een

antidotum (idarucizumab) in Nederland geregistreerd en beschikbaar en er zijn inmiddels ook specifiek werkende antidota voor de directe factor Xa remmers ontwikkeld, die nu worden getest in klinisch onderzoek (Schiele, 2013; Lu, 2013; Pollack, 2015). Voor het couperen van DOACs in geval van bloedingen zie het betreffende hoofdstuk van deze richtlijn [link naar dat hoofdstuk]. Een ander mogelijk nadeel van DOACs is dat, door het ontbreken van regelmatige controle van patiënten door de trombosedienst, de therapietrouw afneemt. Recent zijn hierover data beschikbaar gekomen van internationale studies en registries bij gebruik van DOACs bij atriumfibrillatie (AF) (Shore, 2014; Gorst-Rasmussen, 2015). Shore et al vonden in een groep van >5000 patiënten met AF dat gemiddeld 84% van de patiënten dagelijks de DOACs innamen. Bij 27% van de patiënten was de inname geïdentificeerd als non-adherent, op basis van het feit dat <80% van de dagen medicatie werd gebruikt. In een recentere Deense studie werd onderzocht over een periode van een jaar hoe vaak dagelijks medicatie werd ingenomen. Hierbij werd gevonden dat 84% van de patiënten dagelijks DOACs innamen. Sommige studies bij AF patiënten toonden een lagere adherentie (Zhou, et al J Manag Care Spec Pharm 2015) In een studie van Zalasek waren AF patiënten meer trouw aan dabigatran dan aan VKA en zij toonden aan dat patiënten met een lager risico op ischemisch herseninfarct minder trouw waren in de inname van hun medicatie. (Zalesak, M et al, Circulation Cardiovasc Quality Outcomes 2013 sep). Gegevens over de adherentie bij VTE patiënten ontbreken nog.

Ook is het van belang om bij behandeling met DOAC rekening te houden met de nierfunctie. Bij een ernstige nierinsufficiëntie (kreatinine klaring <30 ml/min) is dabigatran gecontra-indiceerd en worden de andere DOACs niet aanbevolen (Leidraad DOACs). De werkgroep raadt, gezien de beperkte gegevens over VTE behandeling met de directe Xa remmers bij patiënten met een nierinsufficiëntie het gebruik bij een kreatinine klaring van <30 ml/min sterk af. Bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie dient de dosering van de DOACs te worden aangepast, afhankelijk van de ernst van de nierfunctiestoornis en het voorgeschreven medicament. De doseringsadviezen zijn samengevat in tabel 6.1. Het advies is om voor de start de nierfunctie te bepalen en deze - bij langdurig gebruik van DOACs – vervolgens jaarlijks te controleren (Werkgroep DOACs, 2014).

Tabel 6.1 Doseringadviezen VTE behandeling met DOAC (mede gebaseerd op aanbevelingen in Leidraad DOACs)

DOAC	Behandelschema VTE	Geregistreerde indicatie	Beleid bij nierschade of insufficiëntie	Aanvullende opmerkingen / dosisaanpassing
Dabigatran	Eerst tenminste vijf dagen parenterale antistolling, daarna 2 dd 150 mg	DVT en longembolie	Voor start behandeling nierfunctie bepalen en vervolgens jaarlijks controleren. Bij ernstige nierschade of insufficiëntie (Stadium IV, V; kreat klaring <30 ml/min) gecontra-indiceerd. Bij matig ernstige nierschade (stadium IIIb of kreatinine klaring	Bij ouderen >80 jaar of bij gebruik van verapamil dosering aanpassen: 2 dd 110 mg.

			30 tot 50 ml/min) 2 dd 110 mg overwegen)	
Rivaroxaban	Gedurende dag één tot 21: 2 dd 15 mg Vanaf dag 22: 1 dd 20 mg.	DVT en longembolie	Niet aanbevolen bij ernstige nierschade (stadium IV of V; kreat klaring <30 ml/min)	Niet onderzocht bij LE patiënten die hemodynamisch instabiel zijn en mogelijk trombolyse gaan krijgen. Voorzichtigheid in combinatie met sterke CYP3A4–remmers
Apixaban	Gedurende één week 2 dd 10 mg; daarna 2 dd 5 mg	DVT en longembolie	Niet aanbevolen bij ernstige nierschade of insufficiëntie (stadium IV of V; kreat klaring <30 ml/min)	Niet gebruiken bij LE patiënten die hemodynamisch instabiel zijn en mogelijk trombolyse gaan krijgen.
Edoxaban	Eerst tenminste vijf dagen parenterale antistolling, daarna 1 dd 60 mg	DVT en longembolie	Niet aanbevolen bij ernstige nierschade of insufficiëntie (stadium IV of V; kreat klaring <30 ml/min) Bij matig ernstige nierschade of insufficiëntie (stadium IIIb of kreatinine klaring 30 tot 50 ml/min) 1 dd 30 mg.	Lichaamsgewicht ≤60 Kg of bij gelijktijdig gebruik van Pgp remmers, dosering 1 dd 30 mg

ACCP en ESC standpunt over DOACs:

Ten tijde van het uitkomen van de meest recente ACCP richtlijn in 2012 waren er nog weinig VTE studies verricht met DOACs (Kearon, 2012). Bij het opstellen van de ACCP richtlijn 2012 waren er ook nog geen post-marketing resultaten beschikbaar. In de ACCP richtlijn wordt geadviseerd om bij patiënten met VTE (zonder onderliggende maligniteit) VKA te geven boven LMWH als langetermijnbehandeling (graad 2C) (Kearon, 2014). Bij patiënten met VTE (zonder onderliggende maligniteit), die niet met VKA worden behandeld gaat de voorkeur uit naar LMWH boven dabigatran of rivaroxaban voor de langetermijnbehandeling. Er wordt geen uitspraak gedaan of er een verschil is in keuze voor dabigatran of rivaroxaban (Kearon, 2014). In de meest recente richtlijn van de European Society of Cardiology voor de behandeling van longembolie wordt op basis van evaluatie van alle studies waarin DOACs zijn vergeleken met (LMWH+) warfarine gesteld dat de DOACs kunnen worden gezien als een gelijkwaardig alternatief voor de huidige standaardbehandeling (ESC, 2014). De werkgroep heeft besloten van de bovenstaande richtlijnen af te wijken op basis van de recente systematische reviews (zie bovenstaand) en de beschikbaarheid van meer post-marketing gegevens in de internationale literatuur over het gebruik van DOACs,, die ook benoemd zijn in de overwegingen.

20 *Initiele behandeling met LMWH en VKA*

Indien wordt gekozen voor de combinatie van laag moleculair gewichtsheparine (LMWH) en tegelijkertijd starten van VKA, dient de LMWH tenminste vijf dagen te worden gecontinueerd en kan deze worden gestaakt indien de International Normalized Ratio (INR) stabiel is en gedurende twee dagen boven de 2,0 is. De therapeutische range van de INR is 2,0 tot 3,0. De werkgroep heeft besloten om deze internationaal gangbare therapeutische range van de INR van 2,0 tot 3,0 te hanteren.

Initiele behandeling met LMWH versus ongefractioneerde heparine

LMWH heeft een betere voorspelbare farmacokinetiek en biologische beschikbaarheid dan ongefractioneerde heparine. Hierdoor is het mogelijk om effectief en veilig LMWH, in
5 een dosering aangepast aan het lichaamsgewicht, een- of tweemaal daags toe te dienen zonder laboratorium controle (Dolovich, 2000; Columbus investigators, 1997; Van Dongen, 2005). Er zijn geen verschillen aangetoond in effectiviteit van een- of tweemaal daagse toediening. Er kan gekozen worden voor eenmaal daags op grond van gebruikersgemak en voor tweemaal daags in geval van een verhoogd bloedingsrisico, waarbij langdurige therapeutische antistolling minder gewenst is, bijvoorbeeld in geval
10 van trombocytopenie. Overigens zijn er geen aanwijzingen uit onderzoek dat er een verschil is in de frequentie van bloedingen tussen een- en tweemaal daags doseren. Een van de grote voordelen van LMWH is dat het ook eenvoudig en veilig in de thuissituatie kan worden toegepast bij patiënten met een acute DVT of geselecteerde patiënten met een longembolie (Columbus investigators, 1997; Zondag, 2011). Dit heeft belangrijke voordelen voor de patiënt, die niet hoeft te worden opgenomen in het ziekenhuis. Voor de voorwaarden van thuisbehandeling van DVT en longembolie wordt verwezen naar hoofdstuk 6.4 thuisbehandeling bij DVT.

20 In diverse studies waarin intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH) werd vergeleken met LMWH bleek dat UFH niet adequaat werd gecontroleerd door middel van een op de anti-Xa-activiteit gebaseerde verlenging van de APTT (Raschke, 2003). Bij start van de behandeling wordt een oplaaddosis gegeven gevolgd door continue intraveneuze toediening. Daarbij is het streven zo snel mogelijk een APTT verlenging te verkrijgen tot in
25 de therapeutische range (1,5 tot 2,5 x de basiswaarde APTT). Zie voor verdere details het hoofdstuk laboratorium diagnostiek (zie hoofdstuk laboratoriumdiagnostiek), Goede controle met de APTT of een anti-Xa spiegelbepaling noodzakelijk voor een optimale werkzaamheid en veiligheid. Bij patiënten bij wie ondanks een hoge dosis UFH geen therapeutische APTT wordt bereikt, is het advies om anti-Xa spiegels te meten
30 (therapeutische range 0,3 tot 0,7 IU/ml) (Levine, 1994).

Het is niet nodig om routinematig anti-Xa spiegels te controleren bij het gebruik van LMWH. Bij sommige patiënten met VTE is controle van spiegels wel noodzakelijk, bijvoorbeeld in geval van nierschade of insufficiëntie, zwangerschap of extreme obesitas.
35 Zie hiervoor het hoofdstuk laboratorium diagnostiek. Bij nierinsufficiëntie is de klaring van LMWH afgenomen en kan accumulatie van LMWH optreden. Dit is niet volledig te voorspellen op basis van de creatinineklaring en is mede afhankelijk van de soort LMWH. Daarom gaat bij patiënten met een ernstige nierschade of insufficiëntie (in deze richtlijn gedefinieerd als een creatinineklaring <30 ml/min) de voorkeur uit naar UFH (Nagge,
40 2002). Indien toch LMWH wordt toegediend bij ernstige nierinsufficiëntie is het advies om de dosering aan te passen en is het noodzakelijk om anti-Xa spiegels te controleren, conform de huidige richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Nefrologie (**invoegen link naar de richtlijn**). Bij patiënten met extreme obesitas (BMI > 50 kg/m²) dient tenminste eenmalig een anti-Xa spiegel te worden afgenomen om overdosering te voorkomen. De
45 anti-Xa top spiegel dient te worden afgenomen vier uur na toediening en de streefwaarde is bij eenmaal daagse toediening 1,0 tot 2,0 U/ml en bij tweemaal daagse toediening 0,6 tot 1,0 anti-Xa U/ml.

- 5 Bij een sterke klinische verdenking op VTE kan worden overwogen om de behandeling met anticoagulantia te starten alvorens de diagnostiek is afgerond, bijvoorbeeld indien de diagnostiek niet binnen enkele uren kan worden verricht. Het risico van bloedingen tijdens de (achteraf soms onnodig toegediende) kortdurende behandeling met anticoagulantia is waarschijnlijk kleiner dan het risico op progressie en/of embolisatie bij patiënten met uiteindelijk geobjectiveerde VTE die niet met anticoagulantia behandeld zijn.

Aanbevelingen

Behandel patiënten met objectief aangetoonde VTE met anticoagulantia.

10

Overweeg patiënten met een hoge klinische verdenking op VTE in afwachting van bevestiging van de diagnose met objectieve testen, te behandelen.

Behandel diepe veneuze trombose, van het been of de arm, of longembolie initieel bij voorkeur met een DOAC met of zonder voorafgaande behandeling met LMWH, op basis van samenvatting producteigenschappen (bijsluiter).

Behandel patiënten met een diep veneuze trombose of longembolie met een onderliggende maligniteit met LMWH.

Behandel diepe veneuze trombose en longembolie met LMWH gevolgd door vitamine K antagonist (therapeutische INR range 2,0 tot 3,0) indien geen DOAC kan worden voorgeschreven.

Gebruik geen DOAC bij VTE patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min). Bij matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 tot 49 ml/min) moet dosis aanpassing worden toegepast (dabigatran, edoxaban) of voorzichtigheid worden betracht (rivaroxaban/apixaban).

Start, indien wordt gekozen voor VTE behandeling met VKA, ook LMWH. Staak de LMWH indien de INR stabiel is en twee dagen boven de 2,0 (met een minimale LMWH behandeling van vijf dagen).

Meet niet routinematig anti-Xa spiegels bij patiënten met VTE die met LMWH worden behandeld.

Controleer bij gebruik van LMWH bij patiënten met extreme obesitas (BMI >50 kg/m²) de anti-Xa spiegel.

15

Gebruik bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) bij voorkeur intraveneus ongefractioneerde heparine in plaats van LMWH. Streef hierbij naar een therapeutische APTT range.

Indien voor LMWH wordt gekozen bij nierinsufficiëntie, pas dan de dosering aan en meet anti-Xa spiegels (zie hoofdstuk 10 laboratoriumbepalingen).

Literatuur

Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med, 2013;369(9):799-808.

- Barrit DW, Jordan Sc. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-1312.
- Buller HR. Edoxaban versus warfarin for venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2014;370(1):80-1.
- 5 Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2014;312(11):1122-35.
- Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160(2):181-8.
- 10 ESC Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), Konstantinides SV, Torbicki A, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 2014.
- 15 Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2013;145(1):105-112 e15.
- Kanis JA. Heparin in the treatment of pulmonary thromboembolism. *Thromb Diath Haemorrh* 1974;32(2-3): 519-27.
- 20 Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease ACCP 2012. *Chest* 2012;141:2e49S-494S.
- Kernohan RJ, Todd C. Heparin therapy in thromboembolic disease. *Lancet* 1966;1(7438):621-3.
- 25 Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;154(1): 49-56.
- Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19(4):446-51. doi: 10.1038/nm.3102. Epub 2013 Mar 3.
- 30 Nagge J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med* 2002;162(22): 2605-9.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-20.
- Raschke R, Hirsh J, Guidry JR. Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med* 2003;138(9): 720-3.
- 35 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. New oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation - Authors'reply. *Lancet*, 2014;384(9937):25-6.
- Schulman S, Eriksson H, Goldhaber S, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009;361(24):2342-52.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*, 2014;129(7):764-72.
- 40 Van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD003074.
- Van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*, 2014;124(12):1968-75.
- 45 Werkgroep NOACs van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. 2012.
- Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: The Hestia Study. *J Thromb Haemostas* 2011;9:1500-1507.
- Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, Bradley SM, Maddox TM, Grunwald GK, Barón AE, Rumsfeld JS, Varosy PD, Schneider PM, Marzec LN, Ho PM. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J*. 2014 Jun;167(6):810-7. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.023.
- 50 Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2015 Apr;13(4):495-504. doi: 10.1111/jth.12845. Epub 2015 Feb 12.
- 55
- 60

Evidence tabellen

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Research question: DOAC vs. VKA

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments																																																							
Van Es, 2014 individual study characteristics deduced from review authors of review received individual and research support fees from pharma	SR and meta-analysis of RCTs <i>Search date not stated</i> A Amplify: Agnelli, 2013 B : RE-COVER 1 Schulman 2009 C : RE-COVER II Schulman, 2014 D : EINSTEIN-DVT Bauersachs, 2010 E : EINSTEIN-PE Büller, 2012 F : Hokusai Buller, 2013 <u>Study design</u> : RCT <u>Setting and Country</u> : - <u>Source of funding</u> : Not stated	Inclusion criteria SR: RCT comparing DOAC to VKA Exclusion criteria SR: Phase 2 dose-finding studies, extended anticoagulant treatment, thrombin inhibitor ximelagatran were also excluded because this agent is unavailable for patient use <i>6 studies included</i> <u>Important patient characteristics at baseline</u> :	Describe intervention: A : initial: apixaban 10mg bid for 7d Long term: apixaban 5mg bid B : ≥5 days: LMWH long term: dabigatran 150mg bid C : ≥5 days: LMWH long term: dabigatran 150 mg bid D : rivaroxaban 15mg bid for 3wks Long term: rivaroxaban 20mg od E : rivaroxaban 15mg bid for 3wks Long term: rivaroxaban 20mg od F : ≥5 days: LMWH long term: edoxaban 60mg	Describe control: A : ≥5 days: LMWH long term: warfarin (INR 2-3) B : ≥5 days: LMWH long term: warfarin (INR 2-3) C : ≥5 days: LMWH long term: warfarin (INR 2-3) D : ≥5 days: LMWH long term: Any VKA (INR 2-3) E : ≥5 days: LMWH long term: Any VKA (INR 2-3) F : ≥5 days: LMWH long term: Warfarin (INR 2-3)	<u>End-point of follow-up</u> : Not described <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not described	I vs. C Recurrent VTE (first recurrent VTE or VTE related death) A: 59/2609 (2.3%) vs. 71/2635 (2.7%) B: 30/1274 (2.4%) vs. 27/1265 (2.1%) C: 30/1279 (2.3%) vs. 28/1289 (2.2%) D: 36/1731 (2.1%) vs. 51/1718 (3.0%) E: 50/2419 (2.1%) vs. 44/2413 (1.8%) F: 66/4118 (1.6%) vs. 80/4122 (1.9%) Pooled effect (random effects model): 0.90 [95% CI 0.77 to 1.06] favoring DOAC Heterogeneity (I ²): 0%, p=0.53 Major bleeding episode A: 15/2676 (0.6%) vs. 49/2689 (1.8%) B: 22/1273 (1.7%) vs. 29/1286 (2.3%)	<u>Facultative</u> : Quality assessment individual studies: <table border="1"> <tr> <td>Re-Cover 2009</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> </tr> <tr> <td>Einstein-DVT 2010</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> </tr> <tr> <td>Einstein-PE 2012</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> </tr> <tr> <td>Amplify 2013</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> </tr> <tr> <td>Hokusai 2013</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> <td>*</td> </tr> </table> Subgroup analysis performed: The efficacy of DOACs was consistent across the subgroups of patients with PE, patients with DVT only, patients with a body weight >100 kg, and patients with moderately impaired renal function (creatinine clearance 30-49 mL per minute) (Figure 4A). In elderly patients (age >75 years) and patients with cancer, we observed significantly less recurrent	Re-Cover 2009	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	Einstein-DVT 2010	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	Einstein-PE 2012	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	Amplify 2013	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	Hokusai 2013	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Re-Cover 2009	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*																																																				
Einstein-DVT 2010	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*																																																				
Einstein-PE 2012	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*																																																				
Amplify 2013	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*																																																				
Hokusai 2013	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*																																																				

		<p><u>N, mean age I vs. C</u></p> <p>A: 2691, 57.2; 2704, 56.7</p> <p>B: 1273, 55.0; 1266, 54.4</p> <p>C: 1280, 54.7; 1288, 55.1</p> <p>D: 1731, 55.8; 1718, 56.4</p> <p>E: 2419, 57.9; 2413, 57.5</p> <p>F: 4118, 55.7; 4122, 55.9</p> <p>Type</p> <p>A: VTE</p> <p>B: VTE</p> <p>C: VTE</p> <p>D: DVT</p> <p>E: PE</p> <p>F: VTE</p> <p>Duration of treatment, median months:</p> <p>A: 6</p> <p>B: 6</p> <p>C: 6</p> <p>D: I: 6.4, C: 6.2</p> <p>E: I: 7.1, C: 7</p> <p>F: 8.2</p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p>				<p>C: 15/1280 (1.2%) vs. 22/1288 (1.7%)</p> <p>D: 14/1718 (0.8%) vs. 20/1711 (1.2%)</p> <p>E: 26/2412 (1.1%) vs. 52/2405 (2.2%)</p> <p>F: 56/4118 (1.4%) vs. 66/4122 (1.6%)</p> <p>Overall: 148/13477 (1.1%) vs. 238/13481 (1.8%)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.61 [95% CI 0.45 to 0.83] favoring DOAC</p> <p>Heterogeneity (I²): 51%, p=0.07</p> <p>Intracranial bleeding (pooled): 15/13477 (0.1%) vs. 43 (13841 (0.3%), RR 0.37 (0.21-0.68) p=0.001. I²=0%</p> <p>Fatal bleeding (pooled) 7/12477 (0.1%) vs. 22/13481 (0.2%), RR 0.36 (0.15-0.84) p=0.02. I²=0%</p> <p>Major GI bleeding (pooled): 63/13477 (0.5%) vs. 76 (13481 (0.6%), RR: 0.78 (0.47-1.31), p=0.35. I²=51%</p>	<p>VTE in the DOAC group than in the VKA group (RR 0.56 [95% CI 0.38-0.82] and RR 0.57 [95% CI 0.36-0.91], respectively;</p>
--	--	---	--	--	--	--	--

Zoekstrategie

Voor deze uitgangsvraag is geen search uitgevoerd omdat er systematische reviews van voldoende kwaliteit beschikbaar waren. De meest recente search werd uitgevoerd voor de studie van Castelluci et al. Er werd in Medline gezocht met de onderstaande strategie (Castelluci, 2014).

5

Example of MeSH and key word terms used for the systematic search strategy. The search strategy below was used to conduct the MEDLINE review* exp Venous Thrombosis/
exp Venous Thromboembolism/
10 Deep vein thrombosis.mp.
Pulmonary embolism.mp. or exp Pulmonary Embolism/
exp Warfarin/
expAcenocoumarol/
Direct thrombin inhibitor.mp.
15 dabigatran.mp.
rivaroxaban.mp.
apixaban.mp.
directXa inhibitor.mp.
Pradax\$.mp.
20 xarelto.mp.
eliquis.mp.
coumadin.mp.
expHeparin, low molecular weight/
randomized controlled trial.pt.
25 controlled clinical trial.pt.
random allocation.sh.
double blind method.sh.
single-blind method.sh.
((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).ti,ab.
30 random\$.ti,ab.

6.2 Trombolysie bij behandeling DVT been en arm

6.2.1 Katheter geleide trombolysie bij de behandeling DVT van het been

Inleiding

5 De vraag betreffende katheter-geleide-trombolysie (Catheter Directed Thrombolysis, verder te noemen CDT) bij een diep veneuze trombose (DVT) van het been of arm is of deze invasieve lokale lysis snellere vermindering geeft van de aanwezige trombus en of deze therapie gepaard gaat met een lagere incidentie van het post-trombotisch syndroom (PTS) ten opzichte van de standaard behandeling met LMWH en VKA. Deze CDT mag niet leiden tot een onacceptabel hoog percentage bloedige complicaties.

10

Direct na vaststellen van een DVT wordt gestart met antistollingsbehandeling. Deze therapie vermindert aantoonbaar progressie van de trombose en vermindert de kans op het optreden van een longembolie. Ondanks deze therapie ontwikkelt tot 50% van de patiënten met een DVT proximaal in het been ((iliaco-)femoraal) een PTS, tot jaren na de primaire DVT. Ook bij een trombose proximaal in de arm kan tot 20% van de patiënten een PTS ontwikkelen.

15

In deze module wordt beschreven

20

Reduceert katheter-geleide trombolysie (CDT) bij een acute DVT de kans op het post-trombotisch syndroom, recanalisatie, recidief veneuze trombose en mortaliteit, zonder toename van ernstige bloedingscomplicaties ten opzichte van de standaard behandeling?

25

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):

30

Wat zijn de effecten van lokale katheter geleide trombolysie (CDT) versus antistollingsbehandeling met LMWH en VKA in de acute fase van DVT in het been of de arm in termen van recanalisatie en het voorkomen van post-trombotisch syndroom, recidief DVT & longembolie, mortaliteit en bloedingen?

Relevante uitkomstmaten

35

De werkgroep achtte de volgende uitkomstmaten kritiek voor de besluitvorming: recanalisatie en open blijven veneuze systeem, significant verminderde incidentie van PTS met CDT, recidief VTE, het optreden van ernstige bloedingen en andere complicaties en mortaliteit tijdens of gelieerd aan CDT. Belangrijke uitkomstmaten waren: kwaliteit van leven, korter ziekenhuisverblijf, totale kosten van CDT ten opzichte van systemische therapieën en behoud klepfunctie.

40

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

45

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar reviews, RCT's en ander onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage.

Been

- De literatuurzoekactie leverde 335 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkend onderzoek tussen lokale trombolyse en standaard antistollingsbehandeling met een van de genoemde uitkomstmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 24 artikelen voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 22 artikelen geëxcludeerd (zie exclusietabel) en twee artikelen definitief geselecteerd (een systematische review en één RCT).
- 5
- 10 Een systematische review en één additionele studie zijn opgenomen in de literatuuranalyse. Van geïnccludeerde studies in de systematische review bleken twee RCT's relevant te zijn voor deze uitgangsvraag. Daarop is besloten om niet de systematische review in de evidence tabel te zetten, maar de afzonderlijke trials. De evidence tabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in bijlage vinden.
- 15

Arm

- De literatuurzoekactie leverde 106 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkend onderzoek tussen lokale trombolyse en standaard antistollingsbehandeling met een van de genoemde uitkomstmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie negen artikelen voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens negen artikelen geëxcludeerd (zie exclusietabel), en geen artikelen definitief geselecteerd.
- 20
- 25 Aangezien de literatuur search geen nieuwe studies opleverde, is geen literatuuranalyse gedaan.

Samenvatting literatuur

- 30 Aangezien alleen trials zijn geïnccludeerd die DVT in het been hadden geïnccludeerd, worden alleen die studies hier nu beschreven.

Katheter geleide trombolyse (Catheter Directed Thrombolysis, verder te noemen CDT).

35 *Been*

De literatuur search heeft ten opzichte van de literatuur beschreven in de ACCP richtlijn van 2012 geen additionele studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden. Van één van de eerder geïnccludeerde trials (Enden, 2012) is langere follow-up data beschikbaar.

- 40 In de trial uit 2012 (Enden, 2012) zijn patiënten tussen 18 en 75 jaar oud, met objectief gediagnosticeerde DVT in het iliofemorale segment en die niet langer dan 21 dagen klachten hadden geïnccludeerd. Patiënten waren gerandomiseerd naar CDT met conventionele behandeling van LMWH en warfarine of naar alleen de conventionele behandeling. De follow-up bedroeg twee jaar.

45

De trial van Elsharawy uit 2002 includeerde patiënten met een iliofemorale veneuze trombose met een levensverwachting van meer dan zes maanden en jonger dan 70 jaar. Patiënten kregen of CDT gevolgd door antistolling of heparine met warfarine. De follow-up bedroeg zes maanden.

Vanwege het verschil in duur van follow-up tussen trials en als gevolg het verschil in meetmoment van verschillende uitkomsten zijn de resultaten niet gecombineerd, maar worden ze afgewogen in de overwegingen.

5

Complete doorgankelijkheid

De trial van Elsharawy et al. heeft doorgankelijkheid gemeten na één week. Bij 11 (61%) patiënten die CDT hebben ondergaan, bleek sprake te zijn van complete recanalisation ten opzichte van 0 (0%) patiënten die de standaard behandeling ontvingen (RR 21,8, 95% BI: 1,4 tot 343,3).

10

In twee trials (Enden, 2012; Elsharawy, 2002) werd de doorgankelijkheid nagegaan zes maanden na de interventie of behandeling. Patiënten die CDT ondergingen was bij 58 (66%) en 13 (72%), respectievelijk, sprake van complete doorgankelijkheid ten opzichte van 45 (47%) en bij twee (12%) patiënten onder standaard behandeling (RR 1,4, 95% BI: 1,1 tot 1,8 en RR 6,1, 95% BI: 1,6 tot 23,3).

15

Trombose

Na twee jaar hadden tien (11%) CDT patiënten een recidief VTE gekregen ten opzichte van 18 (18%) in de controlegroep (RR 0,6 95% BI: 0,3 tot 1,3) (Enden, 2012).

20

Post-trombotisch syndroom

Het ontstaan van post-trombotisch syndroom (PTS) is alleen beoordeeld in de trial van Enden. Na zes maanden bleken 27 van 90 (30.3%) CDT patiënten PTS te hebben ontwikkeld ten opzichte van 32 van 99 (32.2%) in de controlegroep (RR 0,74 95% BI: 0,55 tot 1,00). Na twee jaren van follow-up bleken in totaal 37 (41%) patiënten die CDT ondergingen PTS te hebben en 55 (56%) in de controlegroep (RR 0,8 95% BI: 0,6 tot 1,1).

25

Bloedingen

In één trial (Elsharawy, 2002) werden tijdens zes maanden follow-up geen ernstige bloedingen gerapporteerd. In een andere trial (Enden, 2012) met twee jaar follow-up bleek 22% (20/90) van de patiënten in de CDT-groep een bloeding gekregen te hebben, ten opzichte van 0 (0%) in de controlegroep (RR 45,1 95% BI: 2,8 tot 734,3). Van deze 20 patiënten hadden drie patiënten een ernstige bloeding gekregen (RR 7,7 95% BI: 0,4 tot 146,9).

35

Mortaliteit

Na twee jaar follow-up in de trial van Enden, 2012 bleken in de CDT-groep in totaal twee (2%) patiënten te zijn overleden versus in de controle vijf (5%) (RR 0,4 95% BI: 0,1 tot 2,2). In de trial van Elsharawy, 2002 waren geen patiënten overleden na zes maanden follow-up.

40

De bewijskracht voor doorgankelijkheid is verlaagd met twee niveaus naar laag voor beperkingen in het studiedesign (as treated analyse ipv intention-to-treat) en imprecisie (brede betrouwbaarheidsintervallen). De bewijskracht voor de uitkomst recidief veneuze trombose wordt met drie niveaus verlaagd naar zeer laag (één voor studiedesign (as treated analyse vs ITT) en twee voor imprecisie vanwege brede betrouwbaarheidsintervallen en lage aantallen). De bewijskracht voor de uitkomst post-trombotisch syndroom komt uit op laag (verlaagd met twee door studiedesign (as treated

45

analyse vs ITT) en imprecisie van het effect). De bewijskracht voor (ernstige) bloedingen is zeer laag doordat het verlaagd is met drie niveaus vanwege inconsistentie (verschil in resultaat tussen trials), indirectheid (vanwege een verschil in follow-up duur) en imprecisie (vanwege brede betrouwbaarheidsintervallen). Vanwege dezelfde redenen is ook de bewijskracht voor mortaliteit verlaagd naar zeer laag.

Conclusies

Laag GRADE	Het lijkt dat katheter geleide trombolysie (CDT) met standaard behandeling leidt tot betere veneuze doorgankelijkheid in patiënten met een DVT in het been dan alleen de standaard behandeling bestaande uit antistolling. <i>Bronnen (Enden, 2012; Elsharawy, 2002)</i>
-------------------	---

Zeer laag GRADE	Recidief veneuze trombose komt even vaak voor bij katheter geleide trombolysie (CDT) met standaard behandeling vergeleken met alleen standaard behandeling in patiënten met een DVT in het been. <i>Bronnen (Enden, 2012)</i>
------------------------	--

10

Laag GRADE	In patiënten met een DVT in het been is er na 6 maanden mogelijk geen verschil in het risico op post-trombotisch syndroom onder katheter geleide trombolysie (CDT) of standaard behandeling. Het is onduidelijk of er een klinisch relevant verschil is na 24 maanden. <i>Bronnen (Enden, 2012)</i>
-------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is mogelijk dat het risico op bloedingen verhoogd is in patiënten met DVT in het been die katheter geleide trombolysie (CDT) ondergaan ten opzichte van de standaard behandeling. <i>Bronnen (Enden, 2012; Elsharawy, 2002)</i>
------------------------	--

Overwegingen

15 Er bestaat nog geen gestandaardiseerde vorm van katheter geleide trombolysie (CDT) of farmacologische trombolysie. CDT wordt uitgevoerd met verschillende technieken, afhankelijk van lokale beschikbaarheid, middelen en expertise. Na geslaagde CDT met residuale afwijkingen in de vena femoralis communis of meer proximaal gelegen venen, worden tot in 50 % van de patiënten ballon angioplastiek en stent plaatsing toegepast om de restobstructie op te heffen. Percutane mechanische veneuze trombectomie zonder trombolysie is nog niet geëvalueerd in een gerandomiseerde studie en het gebruik van deze techniek wordt ontraden omdat kleine retrospectieve studies aanwijzingen laten zien dat vaak weinig trombus wordt verwijderd (Kasirajan, 2001; Vedantham, 2002) en dat deze techniek geassocieerd lijkt met een hoog risico op het optreden van longembolie (Delomez, 2001; Kinney, 2000).

20

25

Er is op dit moment geen bewijs dat CDT het ontstaan van post-trombotisch syndroom (PTS) vermindert en resulteert in een hogere kwaliteit van leven, zonder een

onacceptabele verhoging van het aantal bloedingscomplicaties. Additioneel aan de twee gerandomiseerde studies (Elsharawy, 2002; Enden, 2012) suggereren de resultaten van observationele studies dat CDT de veneuze patency (doorgankelijkheid) verbetert. Het gebruik van CDT vereist echter substantiële voorzieningen en expertise. De patiëntengroep die mogelijk baat heeft bij CDT, hebben een iliofemorale trombose, korter dan 14 dagen symptomen, goede functionele status, een levensverwachting van meer dan één jaar en een lage kans op bloedingscomplicaties (tabel 6.2). Omdat de balans tussen risico's en baten bij CDT nog onzeker is, blijft antistollingsbehandeling de standaard bij patiënten met een acute DVT zonder veneus gangreen. Verdere resultaten van lopende RCTs moeten worden afgewacht om de toepassing van CDT als standaard therapie bij iliofemorale DVT te rechtvaardigen ten opzichte van standaard antistollingsbehandeling.

Bij patiënten met een veneus bedreigd been, is bereiken van snelle doorgankelijkheid wenselijk om verlies van het been te voorkomen. Hoewel de winst van CDT voor deze patiëntencategorie en voor deze uitkomst plausibel is, zijn er geen data beschikbaar. Bij patiënten, die behandeld worden met trombolysen, wordt geadviseerd om dezelfde intensiteit en duur van behandeling met anticoagulantia te hanteren als bij die patiënten die geen trombolysen ondergaan.

Tabel 6.2 Risicofactoren voor bloedingen met en contra-indicaties voor het gebruik van trombolytische therapie (zowel systemisch als lokaal toegediend) (gebaseerd op tabel 11 bij sectie 2.9, 2.10, 5.6, 9.2 van de ACCP 2012 (ACCP, 2012)).

Belangrijke contra-indicaties	
	Structurele intracraniale ziekte
	Eerdere intracraniale bloeding
	Ischemische beroerte in de laatste drie maanden
	Actieve bloeding
	Recente hersen- of spinale operatie
	Recent trauma aan het hoofd met een fractuur of hersenenletsel
	Bloedingsneiging
Relatieve contra-indicaties	
	Systolische bloeddruk boven 180 mm Hg
	Diastolische bloeddruk boven 110 mm Hg
	Recente bloeding (niet-intracranieel)
	Recente operatie
	Recente invasieve procedure
	Ischemische beroerte meer dan drie maanden geleden
	Antistolling
	Traumatische cardiopulmonale reanimatie
	Pericarditis of pericardiale vloeistof
	Diabetische retinopathie
	Zwangerschap
	Leeftijd boven 75 jaar
	Laag lichaamsgewicht (bijvoorbeeld beneden 60 kg)
	Vrouw
	Afro-Amerikaanse origine

25 Aanbevelingen

Geef geen katheter geleide trombolysen als standaardtherapie aan patiënten met een acute DVT van het been.

Overweeg om in geselecteerde patiënten, zoals jonge patiënten met zeer uitgebreide iliofemorale trombose met een bedreiging van het been, secundair aan de veneuze obstructie, katheter-geleide trombolyse uit te voeren.

6.2.2 Trombolyse bij de behandeling DVT van de arm

Zoeken en selecteren

Er wordt verwezen naar een beschrijving van de zoekstrategie bij de module trombolyse bij behandeling DVT in het been.

5

Samenvatting literatuur

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken verricht waarin CDT met antistolling is vergeleken in patiënten met een DVT in de arm. Een aantal kleine observationele studies zijn wel verschenen, waarin streptokinase, urokinase of rt-PA is toegepast met variërende doses, methoden van toediening (IV, katheter geleid) en duur van toediening (AbuRahma, 1996; Horne, 2000; Lee, 2006; Lokanathan, 2001; Pegis, 1997; Petrakis, 2000; Sabeti, 2002; Schindler, 1999). Drie van deze studies hanteerden niet-gerandomiseerde controle groepen die alleen antistollingsbehandeling kregen (AbuRahma, 1996; Petrakis, 2000; Sabeti, 2002). In sommige studies werd ook een veneuze angioplastiek verricht (Lokanathan, 2001) of chirurgische decompressie (AbuRahma, 1996; Lokanathan, 2001; Sabeti, 2002).

10

15

20

25

Deze studies suggereren dat trombolyse de vroege en late doorgankelijkheid zou kunnen verbeteren maar dat het gepaard gaat met verhoogde bloedingscomplicaties. Echter het is niet bekend of in de arm CDT vermindering geeft van PTS of recidief VTE. Het lijkt dat PTS een minder voorkomende complicatie is van trombose in de arm dan in het been (Flinterman, 2008; Lechner, 2008; Spencer, 2007; Prandoni, 1997; Prandoni, 2004; Kahn, 2005).

Conclusies

De literatuur search heeft geen gerandomiseerde trials gevonden die CDT vergelijken met standaard antistollingsbehandeling in patiënten met een VTE in de arm.

30

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat trombolyse bij DVT van de arm alleen overwogen zou kunnen worden als de patiënt voldoet aan alle van de volgende voorwaarden: ernstige symptomen, trombus aanwezig in het grootste deel van de vena subclavia en axillaris, symptoomduur korter dan 14 dagen, goede functionele status van de patiënt, levensverwachting van één jaar of meer en (relatief) laag risico op bloedingscomplicaties (tabel 6.2) (ACCP, 2012). Gegeven het feit dat de balans tussen de risico's en de baten van alle vormen van trombolytische therapie nog steeds onduidelijk is, is therapie met alleen anticoagulantia een goede initiële therapie in alle patiënten met een arm vene trombose. Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur gevonden dat CDT de kans op recidief trombose van de arm vermindert. Indien wordt gekozen voor trombolyse verdient CDT de voorkeur boven systemische trombolyse. CDT lijkt minder risico op bloedingscomplicaties te geven, mede doordat de te gebruiken dosis van trombolytica is lager bij CDT dan bij systemische trombolyse (ACCP, 2012). Bij patiënten met een arm vene trombose die behandeld worden met trombolyse, wordt geadviseerd om dezelfde intensiteit en duur van behandeling met anticoagulantia te hanteren als bij die patiënten die geen trombolyse ondergaan.

35

40

45

Bij patiënten met een veneus bedreigde arm, is bereiken van snelle doorgankelijkheid wenselijk om verlies van de arm te voorkomen. Hoewel de winst van CDT voor deze patiëntencategorie en voor deze uitkomst plausibel is, zijn er geen data beschikbaar.

- 5 Een eerste rib resectie kan overwogen worden indien het duidelijk is dat de vena subclavia gecompriemd wordt tussen de clavicula en een eerste rib. Het therapeutisch voordeel van deze procedure is echter zeer laag. Daarom dient deze ingreep slechts in uitzonderingen te worden overwogen, bijvoorbeeld bij zeer ernstige klachten van zogenaamd thoracic inlet syndroom (Kearon, 2008; Flinterman, 2008; Machleder, 1993; Schneider, 2004; Spence, 1999; Feugier, 2001; Lee, 1998; Malczynski, 1993; Meier, 1996; Sanders, 1995; Sheeran, 1997; Urschel, 2003; Yilmaz, 2000).

Aanbeveling

Geef geen katheter geleide trombolyse als standaard therapie bij patiënten met een arm vene trombose.

15

Overweeg om in geselecteerde patiënten, zoals jonge patiënten met zeer uitgebreide trombose met een bedreiging van de arm, secundair aan de veneuze obstructie, katheter-geleide trombolyse uit te voeren.

Literatuur

- 20 AbuRahma AF, Short YS, White JF III, et al. Treatment alternatives for axillary-subclavian vein thrombosis: long-term follow-up. *Cardiovasc Surg.* 1996;4(6):783-787.
- Delomez M, Beregi JP, Willoteaux S, et al. Mechanical thrombectomy in patients with deep venous thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2001;24(1):42-48.
- Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;24(3): 209-214.
- 25 Enden T, Haig Y, Kløw NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9810):31-8.
- Feugier P, Aleksic I, Salari R, et al. Long-term results of venous revascularization for Paget-Schroetter syndrome in athletes. *Ann Vasc Surg.* 2001;15(2):212-218.
- 30 Flinterman LE, Van Der Meer FJ, Rosendaal FR, et al. Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity. *J Thromb Haemost.* 2008;6(8):1262-1266.
- Horne MK III, Mayo DJ, Cannon RO III, et al. Intraclot recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of deep venous thrombosis of the lower and upper extremities. *Am J Med.* 2000;108(3):251-255.
- Kahn SR, Elman EA, Bornais C, et al. Postthrombotic syndrome, functional disability and quality of life after upper extremity deep venous thrombosis in adults. *Thromb Haemost.* 2005;93(3):499-502.
- 35 Kasirajan K, Gray B, Ouriel K. Percutaneous AngioJet thrombectomy in the management of extensive deep venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12(2):179-185.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 suppl):454S-545S.
- 40 Kinney TB, Valji K, Rose SC, et al. Pulmonary embolism from pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis of clotted hemodialysis grafts: urokinase versus heparinized saline. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11(9):1143-1152.
- Lechner D, Wiener C, Weltermann A, et al. Comparison between idiopathic deep vein thrombosis of the upper and lower extremity regarding risk factors and recurrence. *J Thromb Haemost.* 2008;6(8):1269-1274.
- 45 Lee JT, Karwowski JK, Harris EJ, et al. Long-term thrombotic recurrence after nonoperative management of Paget-Schroetter syndrome. *J Vasc Surg.* 2006;43(6):1236-1243.
- Lee MC, Grassi CJ, Belkin M, et al. Early operative intervention after thrombolytic therapy for primary subclavian vein thrombosis: an effective treatment approach. *J Vasc Surg.* 1998;27(6):1101-1107., discussion 1107-1108.
- 50

Lokanathan R, Salvian AJ, Chen JC, et al. Outcome after thrombolysis and selective thoracic outlet decompression for primary axillary vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2001;33(4):783-788.

Machleder HI. Evaluation of a new treatment strategy for Paget-Schroetter syndrome: spontaneous thrombosis of the axillary-subclavian vein. *J Vasc Surg.* 1993;17(2):305-315., discussion 316-317.

5 Malczynski J, O'Donnell TF Jr, Mackey WC, et al. Long-term results of treatment for axillary subclavian vein thrombosis. *Can J Surg.* 1993;36(4):365-371.

Meier GH, Pollak JS, Rosenblatt M, et al. Initial experience with venous stents in exertional axillary-subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 1996;24(6):974-981., discussion 981-983.

10 Pegis JD, Papon X, Pasco A, et al. [In situ thrombolysis in the treatment of venous thrombosis of effort in the arm [in French]. *J Mal Vasc.* 1997;22(3):187-192.

Petrakis IE, Katsamouris A, Kafassis E, et al. Two Different Therapeutic Modalities in the Treatment of the Upper Extremity Deep Vein Thrombosis: Preliminary Investigation With 20 Case Reports . *Int J Angiol.* 2000;9(1):46-50.

15 Prandoni P, Bernardi E, Marchiori A, et al. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. *BMJ.* 2004;329(7464):484-485.

Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med.* 1997;157(1):57-62.

Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, et al. Treatment of subclavian-axillary vein thrombosis: long-term outcome of anticoagulation versus systemic thrombolysis . *Thromb Res.* 2002;108(5-6):279-285.

20 Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, et al. Treatment of subclavian-axillary vein thrombosis: long-term outcome of anticoagulation versus systemic thrombolysis . *Thromb Res.* 2002;108(5-6):279-285.

Sanders RJ, Cooper MA. Surgical management of subclavian vein obstruction, including six cases of subclavian vein bypass. *Surgery.* 1995;118(5):856-863.

25 Schindler J, Bona RD, Chen HH, et al . Regional thrombolysis with urokinase for central venous catheter-related thrombosis in patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1999;5(1):25-29.

Schneider DB, Dimuzio PJ, Martin ND, et al . Combination treatment of venous thoracic outlet syndrome: open surgical decompression and intraoperative angioplasty. *J Vasc Surg.* 2004;40(4):599-603.

30 Sheeran SR, Hallisey MJ, Murphy TP, et al. Local thrombolytic therapy as part of a multidisciplinary approach to acute axillosubclavian vein thrombosis (Paget-Schroetter syndrome). *J Vasc Interv Radiol.* 1997;8(2):253-260.

Spence LD, Girona MG, Malde HM, et al. Acute upper extremity deep venous thrombosis: safety and effectiveness of superior vena caval filters. *Radiology.* 1999;210(1):53-58.

35 Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. Upper extremity deep vein thrombosis: a community-based perspective. *Am J Med.* 2007;120(8):678-684.

Urschel HC Jr, Patel AN. Paget-Schroetter syndrome therapy: failure of intravenous stents. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(6):1693-1696.

Vedantham S, Vesely TM, Parti N, et al. Lower extremity venous thrombolysis with adjunctive mechanical thrombectomy . *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13(10):1001-1008.

40 Yilmaz EN, Vahl AC, van Heek NT, et al. Long-term results of local thrombolysis followed by first rib resection: an encouraging clinical experience in treatment subclavian vein thrombosis. *Vasc Surg.* 2000;34(1):17-23.

Zoekstrategie

Database	Update van systematic review voor onderste extremiteiten <i>Thrombolysis for acute deep vein thrombosis (2014- CD002783)</i> Search 2013. Voor bovenste extremiteiten is aanvullend vanaf 2009 gezocht (aansluitend op ACCP) – zie ander document Date: 14-01-2014	Totaal
Medline (OVID) 2013- heden Engels, Nederlands	1 "Venous thromboembolism".ti,ab,kw. (12018) 2 ("venous thrombo-embolism" or VTE).ti,ab,kw. (5613) 3 "deep vein thrombosis".ti,ab,kw. or exp Venous Thrombosis/ (49275) 4 DVT.ti,ab,kw. (6840) 5 ("thrombo-embolic" or thromboembolic).ti,ab,kw. (20596) 6 exp VENOUS THROMBOEMBOLISM/ or exp THROMBOEMBOLISM/ (44120) 7 (thromboembolism or thromboembolism*).ti,ab,kw. (25747) 8 "pulmonary embolism".ti,ab,kw. or exp Pulmonary Embolism/ (40126) 9 ("blood clot*" or "blood coagulation").ti,ab,kw. or exp Blood Coagulation/ (62632) 10 thrombus.ti,ab,kw. or exp THROMBUS/ (155494) 11 exp THROMBOSIS/ or thrombosis.ti,ab,kw. (184992) 12 "post-thrombotic".ti,ab,kw. (972) 13 ("postthrombotic syndrome*" or "post-thrombotic syndrom*").ti,ab,kw. (1112) 14 Thrombophlebitis/ (20874)	335

	<p>15 or/1-14 (282006) 18 exp Thrombolytic Therapy/ (19062) 19 (thrombolysis or "Thrombolytic Therap*").ti,ab. (23853) 20 exp Fibrinolytic Agents/ (145132) 21 Fibrinolysis/ or Fibrinol*.ti,ab. (35207) 22 Plasminogen Activators/ (6902) 23 (plasminogen adj2 activator*).ti,ab. (31083) 24 (rt-pa or tPA or urokinase or alteplase or reteplase or tenecteplase or saruplase or anistreplase or monteplase or streptokinase or staphylokinase or avelizin or awelysin or celiase or distreptase or Kabikinase or "kabivitrum 22" or Streptase or streptodecase or apsac or Abbokinase or renokinase or Actilyse or Activase or Eminase or Retavase or Rapiysin or desmopletase or u-pa or alfimeprase or thromboly* or fibrinoly* or antithrombotic or antithrombic).ti,ab. (95077) 25 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 (219286) 26 15 and 25 (70721) 28 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (222595) 30 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or clinic\$ trial\$1.tw. or (clinic\$ adj trial\$1).tw. or ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo\$.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random\$).tw.) not (animals/ not humans/) (1135129) 41 limit 26 to (yr="2013 -Current" and (dutch or english)) (3425) 42 28 and 41 (201) - SR 43 30 and 41 (591) - RCT 49 Acute Disease/ or acute*.ti,ab. (926769) 50 42 and 49 (62) – SR- acuu – 60 uniek 51 43 and 49 (189) 52 51 not 50 (159) – RCT- acuu – 152 uniek</p>	
<p>Embase (Elsevier)</p>	<p>'venous thromboembolism':ab,ti OR (venous NEAR/1 'thrombo embolism'):ab,ti OR vte:ab,ti OR 'deep vein thrombosis':ab,ti OR dvt:ab,ti OR 'thromboembolic':ab,ti OR thromboembolic:ab,ti OR thromboembolism:ab,ti OR thromboembolism*:ab,ti OR 'pulmonary embolism':ab,ti OR 'blood clot':ab,ti OR 'blood coagulation':ab,ti OR thrombus:ab,ti OR thrombosis:ab,ti OR 'post-thrombotic':ab,ti OR postthrombotic:ab,ti OR 'post thrombotic':ab,ti OR 'thromboembolism'/exp/mj</p> <p>AND ('fibrinolytic therapy'/exp/mj OR 'fibrinolytic agent'/exp/mj OR 'plasminogen activator'/exp/mj OR thrombolysis:ab,ti OR 'thrombolytic therapy':ab,ti OR ('rt pa':ab,ti OR tpa:ab,ti OR urokinase:ab,ti OR alteplase:ab,ti OR reteplase:ab,ti OR tenecteplase:ab,ti OR saruplase:ab,ti OR anistreplase:ab,ti OR monteplase:ab,ti OR streptokinase:ab,ti OR staphylokinase:ab,ti OR avelizin:ab,ti OR awelysin:ab,ti OR celiase:ab,ti OR distreptase:ab,ti OR kabikinase:ab,ti OR 'kabivitrum 22':ab,ti OR streptase:ab,ti OR streptodecase:ab,ti OR apsac:ab,ti OR abbokinase:ab,ti OR renokinase:ab,ti AND oractilyse:ab,ti) OR activase:ab,ti OR eminase:ab,ti OR retavase:ab,ti OR rapilysin:ab,ti OR desmopletase:ab,ti OR 'u pa':ab,ti OR alfimeprase:ab,ti OR thromboly*:ab,ti OR fibrinoly*:ab,ti OR antithrombotic:ab,ti OR antithrombic:ab,ti)</p> <p>AND [embase]/lim AND [2013-2015]/py</p> <p>AND ('acute disease'/exp OR acute*:ab,ti)</p> <p>'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) (57) – 33 uniek</p> <p>('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it (128) – 84 uniek</p>	

Database	Zoektermen Date: 15-01-2015	Totaal
Medline (OVID) Engels, Nederlands 2009- heden	<p>1 "Venous thromboembolism".ti,ab,kw. (12008)</p> <p>2 ("venous thrombo-embolism" or VTE).ti,ab,kw. (5606)</p> <p>3 "deep vein thrombosis".ti,ab,kw. or exp Venous Thrombosis/ (49287)</p> <p>4 DVT.ti,ab,kw. (6836)</p> <p>5 ("thrombo-embolic" or thromboembolic).ti,ab,kw. (20581)</p> <p>6 exp VENOUS THROMBOEMBOLISM/ or exp THROMBOEMBOLISM/ (44155)</p> <p>7 (thromboembolism or thromboembolism*).ti,ab,kw. (25732)</p> <p>8 "pulmonary embolism".ti,ab,kw. or exp Pulmonary Embolism/ (40124)</p> <p>9 ("blood clot*" or "blood coagulation").ti,ab,kw. or exp Blood Coagulation/ (62641)</p> <p>10 thrombus.ti,ab,kw. or exp THROMBUS/ (155573)</p> <p>11 exp THROMBOSIS/ or thrombosis.ti,ab,kw. (185010)</p> <p>12 "post-thrombotic".ti,ab,kw. (972)</p> <p>13 ("postthrombotic syndrome*" or "post-thrombotic syndrom*").ti,ab,kw. (1112)</p> <p>14 Thrombophlebitis/ (20874)</p> <p>15 or/1-14 (281970)</p> <p>18 exp Thrombolytic Therapy/ (19079)</p> <p>19 (thrombolysis or "Thrombolytic Therap*").ti,ab. (23831)</p> <p>20 exp Fibrinolytic Agents/ (145223)</p> <p>21 Fibrinolysis/ or Fibrinol*.ti,ab. (35195)</p> <p>22 Plasminogen Activators/ (6903)</p> <p>23 (plasminogen adj2 activator*).ti,ab. (31052)</p> <p>24 (rt-pa or tPA or urokinase or alteplase or reteplase or tenecteplase or saruplase or anistreplase or monteplase or streptokinase or staphylokinase or avelizin or awelysin or celiase or distreptase or Kabikinase or "kabivitrum 22" or Streptase or streptodecase or apsac or Abbokinase or renokinase or Actilyse or Activase or Eminase or Retavase or Rapilysin or desmopletase or u-pa or alfimeprase or thromboly* or fibrinoly* or antithrombotic or antithrombic).ti,ab. (95023)</p> <p>25 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 (219291)</p> <p>26 15 and 25 (70737)</p> <p>27 limit 26 to (yr="2009 -Current" and (dutch or english)) (11401)</p> <p>28 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (222321)</p> <p>30 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or clinic\$ trial\$1.tw. or (clinic\$ adj trial\$1).tw. or ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo\$.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random\$).tw.) not (animals/ not humans/) (1135389)</p> <p>35 Upper Extremity Deep Vein Thrombosis/ (170)</p> <p>42 axillary artery/ or brachial artery/ or axillary vein/ or brachiocephalic veins/ (12694)</p> <p>43 exp upper extremity/ or arm*.ti. or nonleg.ti,ab. or shoulder*.ti,ab. or elbow*.ti,ab. or upperarm*.ti,ab. or (upper adj3 (extremit* or limb*)).ti,ab. or forearm.ti,ab. or wrist.ti,ab. or ulna*.ti,ab. or brachia*.ti,ab. or (finger or fingers or hand or hands or digital).ti,ab. (645128)</p> <p>45 27 and (42 or 43) (340)</p> <p>46 25 and 35 (51)</p> <p>47 limit 46 to (yr="2009 -Current" and (dutch or english)) (48)</p> <p>48 45 or 47 (358)</p> <p>49 28 and 48 (37) - SR – 36 uniek</p> <p>50 30 and 48 (53) - RCT</p> <p>53 50 not 49 (39) 39 uniek</p>	106
Embase (Elsevier)	<p>'venous thromboembolism':ab,ti OR (venous NEAR/1 'thrombo embolism'):ab,ti OR vte:ab,ti OR 'deep vein thrombosis':ab,ti OR dvt:ab,ti OR 'thrombo-embolic':ab,ti OR thromboembolic:ab,ti OR thromboembolism:ab,ti OR thromboembolism*:ab,ti OR 'pulmonary embolism':ab,ti OR 'blood clot':ab,ti OR 'blood coagulation':ab,ti OR thrombus:ab,ti OR thrombosis:ab,ti OR 'post-thrombotic':ab,ti OR postthrombotic:ab,ti OR 'post thrombotic':ab,ti OR 'thromboembolism'/exp/mj</p> <p>AND ('rt pa':ab,ti OR tpa:ab,ti OR urokinase:ab,ti OR alteplase:ab,ti OR reteplase:ab,ti OR tenecteplase:ab,ti OR saruplase:ab,ti OR anistreplase:ab,ti OR monteplase:ab,ti OR streptokinase:ab,ti OR staphylokinase:ab,ti OR avelizin:ab,ti OR awelysin:ab,ti OR celiase:ab,ti OR distreptase:ab,ti OR kabikinase:ab,ti OR 'kabivitrum 22':ab,ti OR streptase:ab,ti OR streptodecase:ab,ti OR apsac:ab,ti OR abbokinase:ab,ti OR renokinase:ab,ti OR oractilyse:ab,ti OR activase:ab,ti OR eminase:ab,ti OR retavase:ab,ti OR rapilysin:ab,ti OR desmopletase:ab,ti OR 'u pa':ab,ti OR alfimeprase:ab,ti OR thromboly*:ab,ti OR fibrinoly*:ab,ti OR</p>	

	<p>antithrombotic:ab,ti OR antithrombic:ab,ti OR 'fibrinolytic therapy'/exp/mj OR 'fibrinolytic agent'/exp/mj OR 'plasminogen activator'/exp/mj OR thrombolysis:ab,ti OR 'thrombolytic therapy':ab,ti)</p> <p>AND {embase}/lim OR ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2009-2015]/py</p> <p>('upper extremity deep vein thrombosis'/exp OR 'brachial artery'/exp OR 'digital artery'/exp OR 'ulnar artery'/exp OR 'arm'/exp OR arm*:ti OR nonleg:ab,ti OR shoulder*:ab,ti OR elbow*:ab,ti OR upperarm*:ab,ti OR (upper NEAR/3 (extremity* OR limb*)):ab,ti OR forearm:ab,ti OR wrist:ab,ti OR ulna*:ab,ti OR brachia*:ab,ti OR finger:ab,ti OR fingers:ab,ti OR hand:ab,ti OR hands:ab,ti OR digital:ab,ti</p> <p>AND 'upper extremity deep vein thrombosis'/exp)) AND [therapy = set 2] AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2013-2015]/py</p> <p>'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp (20) – 13 uniek</p> <p>'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it (19) (18 uniek)</p>	
--	--	--

Evidence tabellen

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])
1 Research question: Trombolysie bij DVT been.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
RCT							
Enden T, 2012	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: 20 hospitals in the Norwegian southeastern health region recruited between January 2006 and December 2009</p> <p>Country: Norway</p> <p>Source of funding: The study was financially supported by grants from the Research Council of Norway (running costs, grant 175465/V50), the South-Eastern Norway Health Authority (fellowship to</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Age 18–75 years -Onset of symptoms within the past 21 days -Objectively verified (by diagnostic imaging) deep vein thrombosis localised in the upper half of the thigh, the common iliac vein, or the combined iliofemoral segment <p><u>Exclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Anticoagulant treatment before trial entry for more than the past 7 days -Contraindications to thrombolytic treatment -Severe anaemia -Thrombocytopenia -Severe renal failure (estimated creatinine clearance <30 mL/min) -Severe hypertension -Pregnancy or thrombosis within 7 days postpartum -Less than 14 days postsurgery or post-trauma -History of subarachnoid or intracerebral bleeding -Disease with life expectancy less than 24 months -Drug misuse or mental disease that could interfere with treatment and follow-up -Former ipsilateral proximal deep vein thrombosis 	<p>CDT (no thrombectomy was performed or IVC filter was placed) and conventional treatment: LMWH and warfarin</p>	<p>Conventional treatment: LMWH and warfarin</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> at 6 months and 24 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 11/101 (11%) Control: 9/108 (8%)</p>	<p>Iliofemoral patency: n/N (%) <i>At 6 months</i> Intervention: 58/90 (66%) Control: 45/99 (47%) RR 1.4 (95%CI: 1.1-1.8)</p> <p>Post-thrombotic syndrome: n/N (%) <i>At 6 months</i> Intervention: 27/90 (30%) Control: 32/99 (32%) RR 0.9 (95%CI: 0.6-1.4)</p> <p><i>At 24 months</i> Intervention: 37/90 (41%) Control: 55/99 (56%) RR RR: 0.74 (95%CI: 0.55-1.00)</p> <p>Recurrent venous thromboembolism: n/N (%) <i>At 24 months</i> Intervention: 10/90 (11%) Control: 18/99 (18%) RR 0.6 (95%CI: 0.3-1.3)</p> <p>Bleeding complications during follow-up: n/N (%) <i>Any</i> Intervention: 20/90 (22%) Control: 0/99 (0%) RR 45.1 (95%CI: 2.8-734.3) <i>Major</i></p>	<p>Contrary to what was mentioned in the paper, not a ITT analysis was performed but a AT analysis.</p>

	TE), the University of Oslo (fellowship to TE), and Oslo University Hospital Ulleval.	<p>-Malignant disease needing chemotherapy -Any thrombolytic treatment within 7 days before trial inclusion</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: N 90 CDT Control: N 99 received standard therapy</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age Intervention: mean 53.3 years (SD 15.7) Control: 50.0 years (SD 15.8) Sex Intervention: 32 (36%) women Control:38 (38%) women</p> <p>Most baseline demographic and clinical characteristics were fairly equally distributed between the groups; however, 31 (34%) in the intervention group had no risk factor for venous thrombosis compared with 26 (26%) in the control arm</p>				<p>Intervention: 3/90 (3%) Control: 0/99 (0%) RR 7.7 (95%CI: 0.4-146.9)</p> <p>Mortality: n/N (%) Intervention: 2/101 (2%) Control: 5/108 (5%) RR 0.4 (95%CI: 0.1-2.2)</p>	
Elsharawy M, 2002	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: Patients referred to the interventional radiology department at the University hospital between March 2010 and April 2011</p> <p>Country: Egypt</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> -iliofemoral venous thrombosis confirmed by duplex or venography duration < 10 days -life expectancy > 6 months -age <70 years</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> -surgery < 14 days; -previous CVA/CNS disease; -GI bleed < 1 year; -BP > 180/100; -pregnancy etc.;</p>	Catheter-directed thrombolysis (hydrodynamic; no IVC filter was placed) with streptokinase and followed by anticoagulation	Heparin IV bolus 5000 U, then adjusted continuous infusion. Warfarin begun the same evening	<p><u>Length of follow-up:</u> at 6 weeks, 3-, and 6-months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p>	<p>Complete patency: n/N (%) <i>At 1 week</i> Intervention: 11/18 (61%) Control: 0/17 (0%) RR 21.8 (95%CI: 1.4-343.3) <i>At 6 months</i> Intervention: 13/18 (72%) Control: 2/17 (12%) RR 6.1 (95%CI: 1.6-23.3)</p> <p>Mortality: n/N (%) Intervention: 0/18 (0%) Control: 0/17 (0%) RR 0.9 (95%CI: 0.0-45.3)</p>	

	Source of funding: Unclear	<p>-other contraindications to thrombolysis not explicitly Described</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: N 18 received thrombolysis Control: N 17 received anticoagulant therapy</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age Intervention: median 49 years (range 25-67) Control: 44 years (range 22-64) Sex Intervention: 5 males and 12 females Control: 6 males and 12 females</p> <p>No statistically significant difference between groups was found (p>0.05)</p>				<p>Major bleeding: n/N (%) Intervention: 0/18 (0%) Control: 0/17 (0%) RR 0.9 (95%CI: 0.0-45.3)</p> <p>Length of stay: Median Intervention: 7 days Control: 5.5 days Difference: 1.5 days</p>	
--	----------------------------	--	--	--	--	--	--

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

5

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question: trombolysen bij DVT been

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Enden T, 2012	Random block (size of six) allocation sequence for each trial site with stratification for involvement of the pelvic veins; treatment assignment was done by picking the lowest number of sealed, opaque, numbered envelopes	unlikely	unlikely (not possible, but not possible to switch or not adhere)	unlikely (not possible, but judged low risk as interventions were well defined)	unlikely	unlikely	unlikely (none were loss to follow-up)	Likely (although described as ITT, but analysed as treated)
Elsharawy M, 2002	Randomisation was achieved by computer designated cards assigning patients to either groups	unlikely	unlikely (not possible, but not possible to switch or not adhere)	unlikely (not possible, but judged low risk as interventions were well defined)	unlikely	unlikely	unlikely (none were loss to follow-up)	unlikely

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
- 5 2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..
3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
- 10 4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
- 15 5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Exclusietabellen

Exclusietabel uitgangsvraag trombolysie acute DVT van het been	
Artikel	Reden van exclusie
(26) Ng TT, Sigman M, Weaver FA. Basic data related to thrombolytic therapy for acute venous thrombosis. <i>Ann Vasc Surg</i> 2014 May;28(4):1039-44. Ref ID: 12	Exclusie: Includeert wel ook niet gerandomiseerd onderzoek, maar zeker nuttig voor overwegingen.
42) Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD002783; PMID: 15495034]. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014;1:CD002783. Ref ID: 27	Inclusie (losse studies uit review geïnccludeerd)
(43) Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> 2014;311(7):717-28. Ref ID: 237	Exclusie
(48) Zheng JJ, Zhang ZH, Shan Z, Wang WJ, Li XX, Wang SM, et al. Catheter-directed thrombolysis in the treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis. <i>Genetics & Molecular Research</i> 2014;13(3):5241-9. Ref ID: 5	Exclusie: search ouder dan anderen (cochrane), en gaat hier specifiek om de Chinese populatie
(56) Berczi V. Upper limb DVT-which patients should we treat and how? <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 2013;36:S182-S183. Ref ID: 257	Exclusie: is een presentatie, geen artikel
(60) Comerota A. Contemporary outcome following catheter thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis. <i>Phlebology</i> 2013;20(1):52-3. Ref ID: 277	Exclusie: geen systematische review (lijkt presentatie te zijn)
(66) Gebauer B. There is enough evidence to justify lysis/thrombectomy for acute iliofemoral DVT: Pro. <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 2013;36:S199-S200. Ref ID: 258	Exclusie: is een presentatie, geen studie of systematische review
(76) Lichtenberg M, Stahlhoff F-W, Boese D. Endovascular treatment of acute limb ischemia and proximal deep vein thrombosis using rotational thrombectomy: A review of published literature. <i>Cardiovasc Revasc Med</i> 2013;14(6):343-8. Ref ID: 252	Exclusie: niet systematisch gezocht, gebruik gemaakt van free text search terms
(90) Rodiere M. What is the true benefit of thrombectomy devices in acute upper and lower limb DVT? <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 2013;36:S183-S184. Ref ID: 256	Exclusie: geen systematische review (lijkt ook een presentatie)
RCT	
Baekgaard N. Benefit of catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral DVT: myth or reality?. [Review]. <i>European Journal of Vascular & Endovascular Surgery</i> 2014 Oct;48(4):361-2. Ref ID: 87	Exclusie: is geen systematische review, maar verhalend
Bashir R, Zack CJ, Zhao H, Comerota AJ, Bove AA. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation vs anticoagulation alone to treat lower-extremity proximal deep vein thrombosis. <i>JAMA Intern Med</i> 2014;174(9):1494-501. Ref ID: 312 Arm	Inclusie: Niet gerandomiseerd, wel vergelijkend. Includeert niet alleen iliofemorale DVT
Cakir V, Gulcu A, Akay E, Capar AE, Gencpinar T, Kucuk B, et al. Use of percutaneous aspiration thrombectomy vs. anticoagulation therapy to treat acute iliofemoral venous thrombosis: 1-year follow-up results of a randomised, clinical trial. <i>Cardiovascular & Interventional Radiology</i> 2014 Aug;37(4):969-76	Exclusie interventie is thrombectomy en niet trombolysie
(Engelberger RP, Fahrni J, Willenberg T, Baumann F, Spirk D, Diehm N, et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis followed by routine stenting of residual stenosis for acute ilio-femoral deep-vein thrombosis. <i>Thromb Haemost</i> 2014;111(6):1153-60.	Exclusie: is niet vergelijkend onderzoek.
Haig Y, Enden T, Slagsvold C-E, Sandvik L, Sandset PM, Klow NE. Residual rates of reflux and obstruction and their correlation to post-thrombotic syndrome in a randomized study on catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis. <i>J Vasc Surg Venous Lymphatic Disord</i> 2014;2(2):123-30.	Exclusie, resultaten beschreven maar onder andere referentie (Enden, 2012): zelfde trial.
Koksoy C, Yilmaz MF, Basbunull HS, Calik ES, Erkut B, Kaygin MA, et al. Pharmacomechanical thrombolysis of symptomatic acute and subacute deep vein thrombosis with a rotational thrombectomy device. <i>J Vasc Intervent Radiol</i> 2014;25(12):1895-900.	Exclusie: retrospectief, niet vergelijkend onderzoek
Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, Takayama M, Komori K, Yamada N, et al. Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan. <i>Circ J</i> 2014;78(3):708-17. Ref ID: 91	Exclusie: geen vergelijkende (gerandomiseerde) studie: beschrijft de zorg in japan

Sharifi M. Modern management of deep venous thrombosis. <i>Vasc Dis Manage</i> 2014;11(1):E2-E11. Ref ID: 296	Exclusie: geen vergelijkende studie, geen systematische review, wellicht interessant voor overwegingen
Strijkers RHW, Wittens CHA. The invasive treatment of deep venous thrombosis for the prevention of postthrombotic syndrome. <i>Ned Tijdschr Dermatol Venereol</i> 2014;24(3):159-63. Ref ID: 302	Exclusie: review, niet systematisch
Zhang X, Ren Q, Jiang X, Sun J, Gong J, Tang B, et al. A prospective randomized trial of catheter-directed thrombolysis with additional balloon dilatation for iliofemoral deep venous thrombosis: a single-center experience. <i>Cardiovascular & Interventional Radiology</i> 2014 Aug;37(4):958-68.	Exclusie, wel gebruiken in overwegingen voor stent plaatsen of niet.
Zhu QH, Zhou CY, Chen Y, Wang J, Mo HY, Luo MH, et al. Percutaneous manual aspiration thrombectomy followed by stenting for iliac vein compression syndrome with secondary acute isolated iliofemoral deep vein thrombosis: A prospective study of single-session endovascular protocol. <i>Eur J Vasc Endovasc Surg</i> 2014;47(1):68-74.	Exclusie: geen vergelijkende studie
Kuo WT. Optimizing catheter-directed thrombolysis for acute deep vein thrombosis: Validating the open vein hypothesis. <i>J Vasc Intervent Radiol</i> 2013;24(1):24-6. Ref ID: 405	Exclusie: is een comment, geen origineel onderzoek
Liew A, Douketis J. Initial and long-term treatment of deep venous thrombosis: recent clinical trials and their impact on patient management. [Review]. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2013 Mar;14(4):385-96. Ref ID: 201	Exclusie: niet systematische review, andere interventie en patiëntpopulatie.
Sui S-G, Wang S-L, Sun P, Xiao Y, Shi H-F. Catheter-directed thrombolytic therapy with use of reteplase and urokinase for the treatment of acute deep venous thrombosis of lower extremity: An observation of clinical results. <i>J Intervent Radiol</i> 2013;22(1):57-60.	Exclusie: geschreven in het Chinees
Vedantham S, Goldhaber SZ, Kahn SR, Julian J, Magnuson E, Jaff MR, et al. Rationale and design of the ATTRACT Study: a multicenter randomized trial to evaluate pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for the prevention of postthrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis. <i>Am Heart J</i> 2013 Apr;165(4):523-30. Ref ID: 193	Exclusie: studie protocol, niet de resultaten
Virk JS, Lookstein RA. Endovascular intervention in acute deep vein thrombosis. [Review]. <i>Minerva Cardioangiologica</i> 2013 Apr;61(2):145-54. Ref ID: 197	Exclusie, geen systematische review en ook geen origineel onderzoek

Exclusietabel vraag trombolysie bij acute DVT arm	
Studie	Reden van exclusie
Berczi V. Upper limb DVT-which patients should we treat and how? <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 2013;36:S182-S183.	Exclusie: niet systematische review, niet vergelijkend onderzoek.
Klitfod L, Broholm R, Baekgaard N. Deep venous thrombosis of the upper extremity. A review. [Review]. <i>Int Angiol</i> 2013 Oct;32(5):447-52.	Exclusie: systematisch gezocht, maar geen systematische (volledige) beschrijving literatuur.
Lichtenberg M, Stahlhoff F-W, Boese D. Endovascular treatment of acute limb ischemia and proximal deep vein thrombosis using rotational thrombectomy: A review of published literature. <i>Cardiovasc Revasc Med</i> 2013;14(6):343-8.	Exclusie: Niet systematisch gezocht, gebruik gemaakt van free text search terms
Rodiere M. What is the true benefit of thrombectomy devices in acute upper and lower limb DVT? <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 2013;36:S183-S184.	Exclusie: geen systematische review (lijkt ook een presentatie)
Saseedharan S, Bhargava S. Upper extremity deep vein thrombosis. <i>International Journal of Critical Illness and Injury Science</i> 2012 Jan;2(1):21-6.	Exclusie: geen systematische review.
Chaudery M, Ali T, Gerrard DJ, Leopold PW, Chong PFS. The management of upper limb deep venous thrombosis: A summation analysis of current treatment modalities and their outcomes. <i>Phlebology</i> 2011;26(6):261.	Geen toevoeging ten opzichte van ACCP (zoekt tot 2010)
Dandoy CE, Kukreja KU, Gruppo RA, Patel MN, Tarango C. Outcomes in children with deep vein thrombosis managed with percutaneous endovascular thrombolysis. <i>Pediatr Radiol</i> 2014.	Exclusie: kinderen, en retrospectieve beschrijving, geen vergelijking
Konstantinides S, Torbicki A. Management of venous thrombo-embolism: An update. <i>Eur Heart J</i> 2014;35(41):2855-63.	Exclusie: Niet specifiek data over trombolysie

Dumantepe M, Tarhan A, Yurdakul I, Ozler A. US-accelerated catheter-directed thrombolysis for the treatment of deep venous thrombosis. Diagn Intervention Radiol 2013;19(3):251-8.Ref ID: 113	Exclusie: niet vergelijkende studie
---	-------------------------------------

6.3 Thuisbehandeling longembolie

Inleiding

Op dit moment is de standaard van zorg dat alle patiënten met longembolie in het ziekenhuis worden opgenomen. Longembolie en diepe veneuze trombose van het been worden als één ziektebeeld (veneuze trombo-embolie) gezien. Bijna alle patiënten met een DVT worden in de thuissituatie behandeld [zie module 6.4 thuisbehandeling bij DVT]. LMWH heeft het mogelijk gemaakt om acute longembolie thuis te behandelen zonder dat ziekenhuisopname nodig is (ontslag vanaf de spoedeisende hulp) of met korte ziekenhuisopname en vroeg ontslag. Echter, omdat acute longembolie geassocieerd is met een hogere mortaliteit op korte termijn dan acute DVT, is de veiligheid van thuisbehandeling onzeker. Hierdoor wordt de behandeling van longembolie veel minder vaak dan van DVT thuis gestart, en varieert het percentage patiënten met longembolie die thuis behandeld wordt van 0 tot 50% (ACCP, 2012).

Er is behoefte aan een richtlijn die voorschrijft welke patiënt met een longembolie veilig naar huis kan worden gestuurd met antistolling, zoals dat ook gebeurt bij patiënten met een DVT.

20 Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht. Er is gebruik gemaakt van de ACCP richtlijn van 2012, paragraaf 5.5 (ACCP, 2012). Voor deze richtlijn werd een systematische search gedaan waarin werd gezocht naar studies waarin patiënten die met acute longembolie in het ziekenhuis werden behandeld, werden vergeleken met patiënten die thuis behandeling ontvingen. Daarnaast is de meest recente richtlijn acute longembolie van de European Society of Cardiology gebruikt (Konstantinides, 2014).

30 Overwegingen

In twee gerandomiseerde studies zijn patiënten met acute longembolie en een laag risico van complicaties gerandomiseerd naar start van behandeling met LMWH (a) in het ziekenhuis gedurende drie dagen tegenover geheel in het ziekenhuis (Otero, 2010) of (b) geheel buiten het ziekenhuis versus tenminste voor een deel in het ziekenhuis (Aujesky, 2011). De eerste studie werd voortijdig afgebroken vanwege een toegenomen mortaliteit in de groep patiënten die vroeg naar huis werd ontslagen. Twee patiënten (2,8%) overleden, de een aan de gevolgen van een gastro-intestinale bloeding, de andere aan de gevolgen van een hartstilstand in de aanwezigheid van een trombus in de rechterhart helft (Otero, 2010). In het tweede onderzoek konden van de 1557 gescreende patiënten na triage 344 patiënten (22%) worden gerandomiseerd naar vroegtijdig ontslag (binnen 24 uur) en ziekenhuisopname. In beide behandelgroepen overleed een patiënt (0,6%) door een niet VTE gerelateerde oorzaak (Aujesky, 2011). In een meta-analyse van (voornamelijk cohort) studies bleek de gepoolde incidentie recidief VTE, ernstige bloeding en totale mortaliteit niet significant te verschillen tussen de patiënten die geheel buiten het ziekenhuis waren behandeld, zij die vroegtijdig waren ontslagen en zij die in het ziekenhuis bleven (Zondag, 2013).

Bij overweging om een patiënt vervroegd naar huis te zenden of geheel buiten het ziekenhuis te behandelen is de eerste stap om patiënten met acute longembolie te

selecteren die een laag risico van complicaties hebben. Er zijn verschillende prognostische risicoscores ontwikkeld waaronder PESI, sPESI en de Hestia beslisregel (Konstantinides, 2014). De PESI en sPESI regels zijn ontwikkeld om de mortaliteit binnen 90 dagen te voorspellen. De PESI regel omvat een groot aantal parameters die in de praktijk lastig te onthouden zijn en waarbij bovendien verschillende metingen gedaan moeten worden. De sPESI beslisregel is hiervan een vereenvoudiging. Items van de sPESI beslisregel zijn:

- leeftijd boven de 80 jaar;
- anamnestic (behandelde) maligniteit;
- anamnestic chronische hartfalen of COPD;
- polsfrequentie ≥ 110 /per minuut;
- systolische bloeddruk < 100 mm Hg;
- zuurstofsaturatie $< 90\%$.

Zie volledige tabel op: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/35/43/3033/T4/embed/inline-graphic-4.gif>.

Als een of meer van de sPESI items aanwezig is kan een patiënt niet vervroegd naar huis worden ontslagen. De Hestia beslisregel (tabel 6.3) is ontwikkeld om de kans van recidief tromboembolie en bloedingen te voorspellen (Zondag, 2011). Als een of meer van de Hestia items aanwezig is kan een patiënt niet naar huis worden ontslagen voor start van de antistollingsbehandeling.

Een belangrijk verschil tussen de Hestia beslisregel ten opzichte van de PESI en sPESI is dat de Hestia beslisregel een triage op recidief veneuze tromboembolie en bloedingen geeft, terwijl de (s)PESI regels triëren voor kans van mortaliteit. Een belangrijk voordeel van de Hestia beslisregel is dat er veel meer patiënten mee naar huis kunnen worden ontslagen. Voor wat betreft validatie is het van belang dat de PESI noch sPESI beslisregel prospectief is geëvalueerd, dat wil zeggen dat nooit nagegaan is of op grond van een lage sPESI score patiënten buiten het ziekenhuis behandeld kunnen worden. De uitgebreidere PESI regel is wel toegepast in een gerandomiseerde studie, niet echter nadat eerst al op bepaalde klinische overwegingen patiënten uitgesloten waren van deelname. Van de 1557 gescreende patiënten konden na triage slechts 344 patiënten (22%) worden gerandomiseerd naar vroegtijdig ontslag (binnen 24 uur) en ziekenhuisopname. In beide behandelgroepen overleed een patiënt (0,6%) door een niet VTE gerelateerde oorzaak (Aujesky, 2011). De Hestia beslisregel is onderzocht in een prospectieve Nederlandse cohortstudie (Zondag, 2011). In deze studie werden patiënten met acute longembolie, die geen items van de Hestia beslisregel had, direct of binnen 24 uur na diagnosestelling naar huis ontslagen met antistollingsbehandeling. Patiënten met een of meer criteria bleven in het ziekenhuis voor aanvang van de antistollingsbehandeling. Van de 581 gescreende patiënten voldeed 51% (N=297) na triage door de Hestia regel aan de criteria voor thuisbehandeling. Van de thuis behandelde patiënten kregen zeven patiënten (2,0%) een niet fataal recidief VTE terwijl twee patiënten (0,7%) een ernstige bloeding ontwikkelden, waarvan een patiënt na zeven dagen.

Tabel 6.3 Hestia beslisregel (exclusiecriteria voor thuisbehandeling)	
•	Is de patiënt hemodynamisch instabiel?*
•	Is trombolysie of embolectomie nodig?
•	Heeft de patiënt ernstige pijn waarvoor i.v.-pijnmedicatie nodig is?
•	Is zuurstofsuppletie nodig om de zuurstofsaturatie >90% te houden?
•	Is longembolie gediagnosticeerd tijdens therapeutische antistollingsbehandeling?
•	Is er een actieve bloeding of hoog risico op bloeding?***
•	Is er een medische of sociale reden voor ziekenhuisopname voor meer dan 24 uur (bijvoorbeeld infectie, maligniteit, geen mantelzorg)?
•	Is de creatinineklaring minder dan 30 ml/min?***
•	Heeft de patiënt ernstig leverfalen?****
•	Is de patiënt zwanger?
Indien één van deze vragen met JA wordt beantwoord, komt de patiënt NIET in aanmerking voor thuisbehandeling.	
* Volgens deze criteria in combinatie met het oordeel van de arts: systolische bloeddruk <100 mm Hg en/of hartfrequentie >100 slagen per minuut; klinische conditie waarbij opname op de intensive care geïndiceerd is.	
** Gastro-intestinale bloeding in de afgelopen 14 dagen, recent herseninfarct (<4 weken geleden), recente operatie (<2 weken geleden), stollingsstoornis of trombopenie (trombocyten <75 x 10 ⁹ /l), ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk >180 mm Hg of diastolische bloeddruk >110 mm Hg).	
*** Berekende creatinineklaring volgens de Cockcroft-Gault formule.	
**** Volgens het oordeel van de arts.	
Bron Nederlandse versie tabel: Zondag, 2012	

PESI en sPESI beslisregel (referentie: ESC guidelines on acute PE, Konstantinides Eur Heart J 2014).		
	Original version	Simplified version
Age	Age in years	1 point (if age>80 years)
Male seks	+ 10 points	
Cancer	+ 300 points	1 point
Chronic heart failure	+ 10 points	1 point
Chronic pulmonary disease	+ 10 points	
Pulse rate ≥100 b.p.m.	+ 20 points	1 point
Systolic blood pressure <100 mm Hg	+ 30 points	1 point
Respiratory rate >30 breaths per minute	+ 20 points	
Temperature <36°C	+ 20 points	
Altered mental status	+ 60 points	
Arterial oxyheamoglobin saturation <90%	+ 20 points	1 point
Risk strata^{a)}		
	Class I: <65 points Very low 30-day mortality risk (0-1.6%) Class II: 66-85 points Low mortality risk (1.7-3.5%) Class III: 86-105 points Moderate mortality risk (4.0-11.4%) Class IV: 106-125 points	0 points = 30-day mortality risk 1.0% (95%-CI 0.0% - 2.1%) >1 points= 30-day mortality risk 10.9% (95%-CI 8.5% - 13.2%)

	High mortality risk (4.0-11.4%) Class V: >125 points Very high mortality risk (10.0-24.5%)	
b.p.m. = beats per minute PESI = pulmonary embolism severity index a)based on the sum of points		

Overwegingen

5 Op grond van de resultaten van studies met de Hestia beslisregel en het feit dat de PESI beslisregel noch de sPESI beslisregel prospectief als enig triagecriterium is onderzocht om patiënten met acute longembolie buiten het ziekenhuis aan te vangen met antistollingsbehandeling, geniet het gebruik van de Hestibeslisregel de voorkeur.

10 Het is veilig om bij patiënten met acute longembolie direct thuis of binnen 24 uur na diagnosestelling de antistollingsbehandeling te starten, als zij geen van de Hestia items hebben (tabel 6.3).

Voorwaarden thuisbehandeling: voor de voorwaarden voor thuisbehandeling wordt verwezen naar de thuisbehandeling DVT (module 6.4).

15 Het verdient aanbeveling om bij de oudere patiënt te bespreken of naar huis gaan een goede optie is. Dit is in de Hestieregel meegenomen (item: Is er een medische of sociale reden voor ziekenhuisopname voor meer dan 24 uur (bijvoorbeeld infectie, maligniteit, geen mantelzorg?)) Als een patiënt met longembolie wordt thuisbehandeld, moeten duidelijke afspraken gemaakt zijn met de 1e lijn over wie er benaderd moet worden bij problemen, ook tijdens diensturen. Afgesproken kan worden dat de huisarts een signalerende functie kan hebben en bij problemen rechtstreeks met de behandelend intramuraal werkend specialist overlegt.

25 Aanbeveling

Behandel patiënten met acute longembolie met laag risico thuis of zend ze binnen 24 uur vervroegd naar huis als goede ambulante behandeling en antistolling kan worden aangeboden en als aan geen van de volgende criteria wordt voldaan:

1. hemodynamisch instabiliteit;
2. noodzaak voor trombolyse of embolectomie;
3. actieve bloeding of hoog risico van bloeding (zie tabel bloedingsrisico in module 6.5);
4. hypoxemie met noodzaak van zuurstoftoediening;
5. diagnose longembolie tijdens al bestaande antistollingsbehandeling vastgesteld;
6. noodzaak van intraveneuze pijnmedicatie;
7. trombocytopenie;
8. ernstige lever insufficiëntie;
9. ernstige nierinsufficiëntie;
10. ontbreken van goede opvang thuis en goede toegang tot medische zorg;
11. zwangerschap.

Literatuur

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- 5 Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomized, non-inferiority trial. Lancet 2011;378:41-48.
- Den Exter et al. Vesta Study. ISTH abstract toronto 2015
- Konstantinides SV, Torbicki A. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35: 3033-73.
- 10 Otero R, Uresandi F, Jiménez D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;126;1:e1-e5.
- Zondag W, Kooiman J, Klokk FA, et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. Eur Respir J 2013;42:134-144.
- Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. J Thrombosis Haemost 2011;9:1500-1507.
- 15

Zoekstrategie

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2009-sept. 2014 Engels, Nederlands	1 "Venous thromboembolism".ti,ab,kw. (11948) 2 ("venous thrombo-embolism" or VTE).ti,ab,kw. (5543) 3 "deep vein thrombosis".ti,ab,kw. or exp Venous Thrombosis/ (49694) 4 DVT.ti,ab,kw. (6842) 5 ("thrombo-embolic" or thromboembolic).ti,ab,kw. (20558) 6 exp VENOUS THROMBOEMBOLISM/ or exp THROMBOEMBOLISM/ (44511) 7 (thromboembolism or thromboembolism*).ti,ab,kw. (25622) 8 "pulmonary embolism".ti,ab,kw. or exp Pulmonary Embolism/ (40310) 9 ("blood clot*" or "blood coagulation").ti,ab,kw. or exp Blood Coagulation/ (61824) 10 thrombus.ti,ab,kw. or exp THROMBUS/ (156716) 11 exp THROMBOSIS/ or thrombosis.ti,ab,kw. (186398) 12 "post-thrombotic".ti,ab,kw. (978) 13 ("postthrombotic syndrome*" or "post-thrombotic syndrom*").ti,ab,kw. (1119) 14 Thrombophlebitis/ (21241) 15 or/1-14 (282972) 16 "Vitamin K"/ai or "Vitamin K"/tu or VKA.ti,ab. or "vitamin K".ti,ab. (10761) 17 (noac* or anticoagulant* or anti-coagulant*).ti,ab. (43918) 18 (Coumarin* or 4-hydroxycoumarin* or warfarin* or heparin* or LMWH).ti,ab. (95312) 19 exp Anticoagulants/ (188640) 20 or/16-19 (244488) 21 15 and 20 (66583) 27 (occult or incidentally or unsuspected or asymptomatic*).ti,ab. (151327) 28 "Asymptomatic Diseases"/ (1865) 29 27 or 28 (151924) 30 21 and 29 (1451) 31 limit 30 to (yr="2009 -Current" and (dutch or english)) (394) 32 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (222723) 33 31 and 32 (34) – 31 uniek 34 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1421566) 35 31 and 34 (99) 36 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw,kw. or (cohort adj (study or studies)).tw,kw. or Cohort analy\$.tw,kw. or (Follow up adj (study or studies)).tw,kw. or (observational adj (study or studies)).tw,kw. or Longitudinal.tw,kw. or Retrospective.tw,kw. or Prospective.tw,kw. or Cross sectional.tw,kw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2074828) 37 registries/ (55397) 38 36 or 37 (2106575) 39 31 and 38 (140) 40 33 or 35 or 39 (207)	

	41 35 not 33 (80) – 77 uniek 42 39 not (33 or 35) (93)	
Embase (Elsevier)	<p>'thromboembolism':ab,ti OR (venous NEAR/1 'thrombo embolism'):ab,ti OR vte:ab,ti OR 'deep vein thrombosis':ab,ti OR dvt:ab,ti OR 'thrombo-embolic':ab,ti OR thromboembolic:ab,ti OR thromboembolism:ab,ti OR thromboembolism*:ab,ti OR 'pulmonary embolism':ab,ti OR 'blood clot':ab,ti OR 'blood coagulation':ab,ti OR thrombus:ab,ti OR thrombosis:ab,ti OR 'post-thrombotic':ab,ti OR postthrombotic:ab,ti OR 'post thrombotic':ab,ti OR 'thromboembolism'/exp/mj</p> <p>AND ('heparin'/exp/mj OR 'heparin' OR heparin:ab,ti OR 'vitamin k antagonists' OR 'anticoagulant agent'/exp/mj OR warfarin*:ab,ti OR vka:ab,ti OR 'vitamin k antagonist':ab,ti OR 'vitamin k antagonists':ab,ti OR lmwh:ab,ti OR ('low molecular weight' NEAR/2 heparin*):ab,ti OR (antithrombin* NEAR/2 concentrate*):ab,ti OR anticoagulant*:ab,ti OR 'anti coagulant':ab,ti OR 'anti coagulants':ab,ti OR noac*:ab,ti)</p> <p>AND (occult:ab,ti OR incidentally:ab,ti OR unsuspected:ab,ti OR asymptomatic*:ab,ti OR 'asymptomatic disease'/exp)</p> <p>AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2009-2014]/py</p> <p>AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2009-2014]/py</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND 'major clinical study'/exp AND [2009-2014]/py</p> <p>42 SR, 129 RCT, 70 MCS Uniek: 29 SR, 65 RCT uniek</p>	
Cochrane (Wiley)	<p>#1 'venous thromboembolism':ab,ti or (venous near/1 'thrombo embolism'):ab,ti or vte:ab,ti or 'deep vein thrombosis':ab,ti or dvt:ab,ti or 'thrombo-embolic':ab,ti or thromboembolic:ab,ti or thromboembolism:ab,ti or thromboembolism*:ab,ti or 'pulmonary embolism':ab,ti or 'blood clot':ab,ti or 'blood coagulation':ab,ti or thrombus:ab,ti or thrombosis:ab,ti or 'post-thrombotic':ab,ti or postthrombotic:ab,ti or 'post thrombotic':ab,ti</p> <p>#2 (heparin:ab,ti or 'vitamin k antagonists' or warfarin*:ab,ti or vka:ab,ti or 'vitamin k antagonist':ab,ti or 'vitamin k antagonists':ab,ti or lmwh:ab,ti or ('low molecular weight' near/2 heparin*):ab,ti or (antithrombin* near/2 concentrate*):ab,ti or anticoagulant*:ab,ti or 'anti coagulant':ab,ti or 'anti coagulants':ab,ti or noac*:ab,ti)</p> <p>#3 (occult:ab,ti or incidentally:ab,ti or unsuspected:ab,ti or asymptomatic*:ab,ti)</p> <p>#4 #1 and #2 and #3 Publication Year from 2009 to 2014</p> <p>8 SR, 6 niet uniek, 2 niet relevant,</p>	

6.4 Thuisbehandeling bij DVT

Inleiding

Patiënten met een aangetoonde DVT kunnen na uitsluiten van exclusiecriteria thuis met antistollingsmedicatie starten, zoals ook is aangegeven in twee meta-analyses (Aussaoui, 2009; Anderson, 2009). Omdat voor het aantonen van een DVT aanvullend radiologisch onderzoek nodig is in het ziekenhuis is afstemming tussen de 1e en 2e lijn noodzakelijk.

Zoeken en selecteren

Deze module is gebaseerd op het hoofdstuk Thuisbehandeling DVT uit de CBO richtlijn (CBO, 2008). De samenvatting van de literatuur is uit deze richtlijn overgenomen. De overwegingen zijn aangevuld met meer recente studies en nieuwe overwegingen.

15 Samenvatting literatuur

Na introductie van laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) is in twee gerandomiseerde studies aangetoond dat de initiële behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) van het been met LMWH thuis even veilig en effectief is als de behandeling met ongefractioneerde heparine in het ziekenhuis (Koopman, 1996; Levine, 1996). In een derde (kleinere) studie zijn twee verschillende LMWH's bij de behandeling van DVT thuis en in het ziekenhuis vergeleken en werd eveneens de conclusie getrokken dat thuisbehandeling even veilig en effectief is (Boccalon, 1998). In deze drie gerandomiseerde studies is het aantal geëxcludeerde patiënten echter groot en start de thuisbehandeling deels in het ziekenhuis. Doordat de thuisbehandeling van DVT nu bijna overal is ingevoerd, is het onwaarschijnlijk dat er nog grote gecontroleerde studies zullen volgen gericht op specifieke subgroepen die in de bovengenoemde studies zijn geëxcludeerd (Schraibman, 2005; Segal, 2003).

Een belangrijke controverser ten aanzien van leefregels bij patiënten met diepe veneuze trombose (DVT) betreft het risico op longembolie bij mobiliseren. Daarnaast zouden de effecten op korte termijn met betrekking tot symptomen en op langere termijn met betrekking tot de ontwikkeling van het posttrombotisch syndroom (PTS) een rol bij de medische besluitvorming kunnen spelen.

Het optreden van nieuwe, objectief vastgestelde longembolie bij mobilisatie is onderzocht in vier studies. In een niet-geblindeerde vergelijkende studie bij patiënten met proximale DVT werd onderzocht of een longembolie na acht tot tien dagen vaker optrad bij patiënten die behandeld werden met LMWH plus compressietherapie plus mobilisatie (n=63) dan bij patiënten die behandeld werden met LMWH plus compressietherapie plus bedrust (n=59) (Schellong, 1999). In twee andere, kleine, niet-geblindeerde studies bij patiënten met proximale DVT, werd onderzocht of een longembolie na negen dagen vaker optrad bij patiënten die behandeld waren met LMWH plus compressieve (niet-elastische) bandage en/of elastische kous plus mobilisatie (n=30 respectievelijk 36), dan bij patiënten die behandeld waren met LMWH plus bedrust (n=15 respectievelijk 17) (Partsch, 2000; Blättler, 2003). In een laatste niet-geblindeerde vergelijkend onderzoek bij patiënten met DVT van vena poplitea, vena femoralis of vena iliaca werd behandeling met LMWH plus vier dagen compressie (bandage of elastische kous) plus minimaal vier uur per dag rondlopen (n=69) vergeleken met behandeling met LMWH plus vier dagen bedrust (n=60) met het optreden van longembolieën als eindpunt (Aschwanden, 2001). In een studie

traden geen longembolieën op (Boccalon, 1998). Als de resultaten van de drie andere studies gepoold worden (Koopman, 1996; Levine, 1996, Schraibman, 2005), dan levert dat 44/296 (15%) objectief vastgestelde longembolieën op (mobiel 27/162 versus immobiel 17/134), waarbij het gevonden verschil ten nadele van de mobiel behandelde groep statistisch niet significant is (gewogen risicoverschil 5% (95% BI: -3%, +13%), gewogen odds ratio 1.46 (95% BI: 0,75, 2,83). Alle gevallen van longembolie waren asymptomatisch.

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat bij patiënten met DVT van het been die behandeld worden met LMWH, mobilisatie met compressiekous of bandage, in vergelijking met bedrust, niet leidt tot een verhoogde kans op asymptomatische longembolie binnen vier tot tien dagen.

Overwegingen

15 *Exclusiecriteria voor thuisbehandeling*

De exclusiecriteria voor thuisbehandeling in gecontroleerde en ongecontroleerde studies verschillen sterk van elkaar. Deels zijn deze achterhaald door de dagelijkse praktijk. De incidentie van complicaties is niet de uiteindelijke determinant voor een veilige behandeling thuis. Exclusiecriteria voor thuisbehandeling worden vooral bepaald door het risico dat de patiënt in de thuissituatie loopt bij een complicatie of door de noodzaak DVT te behandelen met ongefractioneerde heparine. Op basis van onderzoek en de dagelijkse praktijk gebaseerd op face-validity, zijn de volgende exclusiecriteria geformuleerd:

- jonger dan 18 jaar;
- sterk verhoogd bloedingsrisico;
- 25 - phlegmasia coerulea dolens;
- nierinsufficiëntie (kreatinineklaring <30ml/min);
- extreem overgewicht (BMI >50 kg/m² en/of gewicht >150 kg);
- (psycho)sociale redenen waardoor thuisbehandeling niet mogelijk is.

30 Het blijft noodzakelijk om, naast bovenstaande, algemeen geldende exclusiecriteria, op basis van de lichamelijke conditie van de individuele patiënt te beoordelen of deze thuis behandeld kan worden (bijvoorbeeld bij een maligniteit of bij comorbiditeit waarbij er een verhoogde kans bestaat op een ernstige bloeding). Bij twijfel kan een patiënt beter enkele dagen worden opgenomen.

35 Naar de thuisbehandeling van de DVT van de arm is geen onderzoek verricht. Aangezien de behandeling van de DVT van de arm vergelijkbaar is met die van het been is thuisbehandeling van een trombosearm in principe ook thuis mogelijk onder dezelfde voorwaarden.

40 Behandeling van recidief DVT dient door een specialist te geschieden.

Voorwaarden voor thuisbehandeling

45 De behandeling van patiënten met DVT van de onderste extremiteit kan geheel in de eerste lijn plaatsvinden, mits er lokale of regionale samenwerkingsafspraken met de wijkverpleging of thuiszorg, trombosedienst, steunkousbandagist en internist zijn en er geen bijkomende redenen zijn voor behandeling in de tweede lijn (zie hiervoor genoemde exclusiecriteria).

De behandelende arts geeft voorlichting over het ziektebeeld; dit kan zowel de internist zijn – als een patiënt voor aanvullende diagnostiek naar het ziekenhuis wordt verwezen – of de huisarts. De internist of huisarts start de medicamenteuze behandeling (DOACs al dan niet voorafgegaan door LMWH of initieel LMWH, gevolgd door VKA – zie behandeling VTE in module 6.1). De medicamenteuze behandelduur wordt van tevoren vastgesteld. De internist of huisarts start ook de niet-medicamenteuze behandeling (eventueel compressief zwachtelen en compressiekous voorschrijven). Voor de behandeling door de huisarts in de eerste lijn bestaat de NHG standaard Diepe Veneuze Trombose en Longembolie (2015) en een checklist voor behandeling DVT door de huisarts (www.henw.org).

Aanbeveling

Start de initiële behandeling van een diepe veneuze trombose (DVT) thuis na objectieve vaststelling en na het uitsluiten van de exclusiecriteria:

- jonger dan 18 jaar;
- recidief DVT
- sterk verhoogd bloedingsrisico;
- phlegmasia coerulea dolens;
- nierinsufficiëntie (kreatinineklaring <30ml/min);
- extreem overgewicht (BMI >50 kg/m² en/of gewicht >150 kg);
- (psycho)sociale redenen waardoor thuisbehandeling niet mogelijk is.

15 Literatuur

- Aissaoui N, Martins E, Mouly S, Weber S, Meune C. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol* 2009;137:37-41.
- Anderson CM, Overend TJ, Godwin J, Sealy C, Sunderji A. Ambulation after deep vein thrombosis: a systematic review. *Physiother Can* 2009;61:133-40.
- 20 Aschwanden M, Labs KH, Engel H, et al. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;85:42-46.
- Blättler W, Partsch H. Leg compression and ambulation is better than bed rest for the treatment of acute deep venous thrombosis. *Int Angiol* 2003;22(4): 393-400.
- Boccalon H, Elias A, Chale JJ, et al. Treatment of deep vein thrombosis at home: from theory to medical practice. *Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine* 1998;182(1): 101-15.
- 25 Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin in hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin at home. *N Engl J Med* 1996;334(11): 682-7.
- Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2;334: 677-82.
- 30 Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000;32:861-869.
- Schellong SM, Schwarz T, Kropp J, et al. Bed rest in deep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1999;82(Suppl. 1): 127-129.
- 35 Schraibman IG, Milne AA, Royle EM. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *The Cochrane Library* (ISSN 1464-780X). *The Cochrane database of systematic reviews* 2005 Issue 3.
- Segal JB, Bolger DT, Jenckes MW, et al. Outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism: a review of efficacy, safety and costs. *The American Journal of Medicine* 2003;115:298-308.
- 40

Evidence tabellen

Niet beschikbaar.

5

Zoekverantwoording

Opvraagbaar bij het CBO.

10 6.5 Continueren antistolling

Inleiding

15 De behandelingsduur van een acute veneuze trombo-embolie (VTE) – dit is gedefinieerd als patiënten met een DVT van het been of de arm of patiënten met een longembolie - met antistollingstherapie is onzeker. In de CBO richtlijn uit 2008 werd bij een voorbijgaande oorzaak – bijvoorbeeld na een operatie - drie maanden en bij een idiopathische VTE – dit is een VTE die zonder duidelijke oorzaak optreedt - zes maanden aanbevolen.

20 Ondanks een behandeling van zes maanden is er bij patiënten met een idiopathische VTE nog steeds een hoge kans op recidief trombose van 5 tot 10% in het eerste jaar na het stoppen van de antistollingstherapie tot cumulatief 30% na vijf jaar. De behandeling met orale antistollingsmiddelen (vitamine K antagonisten (VKA), DOACs) leidt echter tot meer bloedingen, wat de reden is dat de antistolling na een eerste episode van idiopathische VTE niet routinematig wordt gecontinueerd.

25

Recent zijn de DOACs en ook acetylsalicylzuur geëvalueerd voor continueren van de behandeling. In een aparte paragraaf wordt hierop ingegaan.

30 Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

35 Wat zijn de effecten van continueren van antistollingsbehandeling vergeleken met een korte duur in patiënten met een eerste VTE op recidief trombose, bloedingen en mortaliteit?

Hierbij beschouwt men >3 maanden als lange duur antistolling en ≤3 maanden als korte duur antistolling. De ACCP richtlijn geeft over dit onderwerp geen duidelijke aanbevelingen.

40

Indien data beschikbaar zijn, zal het effect van duur van antistollingsbehandeling binnen de volgende subgroepen worden geëvalueerd: patiënten met een idiopathische trombose, patiënten met een recidief trombose, kanker patiënten en behandeling met acetylsalicylzuur.

45

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte symptomatische recidief veneuze trombo-embolie (VTE) en bloedingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten, en mortaliteit een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- recidief trombose: symptomen in combinatie met een toename van een intraluminaal vullingsdefect op een venogram; een nieuw intraluminaal vullingsdefect of een toename van tenminste 4 mm op een echo-duplex onderzoek, ten opzichte van een eerder echografisch onderzoek;
- bloedingen: Bloedingen werden ingedeeld als ernstig bij intracraniale of retroperitoneale bloedingen, fatale bloedingen, bloedingen waarvoor transfusie nodig was, of leidde tot interruptie van antistollingsbehandeling of operatie. Alle andere bloedingen werden geclassificeerd als niet ernstige klinisch relevante bloedingen.

In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar reviews en RCT's. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage.

Systematische reviews

De literatuurzoekactie naar systematische reviews leverde 237 resultaten op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: reviews die systematisch hebben gezocht naar gerandomiseerde trials relevant voor de uitgangsvraag. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 27 artikelen voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 26 artikelen geëxcludeerd (zie exclusietabel) en één artikel definitief geselecteerd.

Een systematische review met 11 geïnccludeerde trials is opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabel en beoordeling van studiekwaliteit staat in de bijlage.

RCTs

De literatuurzoekactie naar RCTs leverde 416 resultaten op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkend onderzoek naar duur van antistollingsbehandeling met een van de genoemde uitkomstmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie drie studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens drie studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en geen studie definitief geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Een systematische literatuur review (Middeldorp, 2014) had tot doel om de literatuur samen te vatten ten aanzien van de werkzaamheid en veiligheid van de verschillende duur van behandeling met vitamine K antagonist (VKA) in patiënten met symptomatische veneuze trombo-embolie. Er is in dat review systematisch gezocht tot oktober 2013. Studies zijn geïnccludeerd als ze voldeden aan de volgende criteria: gerandomiseerd, objectief vastgestelde VTE patiënten, vergelijking tussen verschillende duur van behandeling met als uitkomst recidief trombose, ernstige bloedingen en mortaliteit, waarbij de uitkomst geblindeerd was vastgesteld. In totaal zijn er 11 gerandomiseerde trials geïnccludeerd (Agnelli, 2001; Agnelli, 2003; Eischer, 2009; Kearon, 1999; Kearon, 2004; Levine, 1995; Pinede, 2001; Ridker, 2003; Schulman, 1995; Schulman, 1997).

Voor het beantwoorden van de huidige uitgangsvraag is er een extra criterium gesteld; de initiële periode van behandeling is tenminste drie maanden. Vijf trials voldeden aan dit

criterium (Agnelli, 2001; Agnelli, 2003; Eischer, 2009; Kearon, 1999; Ridker, 2003). Vanwege het doel van de review waren alleen trials van behandeling met VKA geïnccludeerd. In de studies werd een korte duur van behandeling (drie tot zes maanden, waarna VKA werd gestopt) vergeleken met een lange duur van behandeling (variërend van drie additionele maanden VKA, negen maanden VKA, twee jaar VKA of oneindige behandeling met VKA). Het effect van duur van behandeling werd specifiek beoordeeld in de periode van stoppen met antistolling in de korte arm tot het stoppen van antistolling in de lange arm.

- 5
- 10 De follow-up periode van start met VKA in de trial tot het stoppen van VKA in de lange arm varieerde van zes tot dertig maanden. Drie van de vijf geïnccludeerde trials hebben alleen patiënten met een spontane trombose geïnccludeerd. Er waren geen trials die een subgroepanalyse uitvoerden voor kankerpatiënten, alleen kankerpatiënten includeerden of keken naar tweede recidief trombose in patiënten met een eerste recidief trombose.
- 15 Data over antistollingsbehandeling met acetylsalicylzuur was niet beschikbaar (in elke trial werd VKA gegeven).

Recidief trombose

- Alle vijf geïnccludeerde trials (n=1297) hebben de uitkomst recidief trombose geëvalueerd.
- 20 In totaal kregen 22 (3%) patiënten tijdens een lange duur van behandeling met VKA een recidief ten opzichte van 73 (11%) patiënten na een korte duur van behandeling. De kans op een recidief zes maanden tot 30 maanden na de VTE is 70% lager bij een lange duur van behandeling met VKA vergeleken met een korte duur (RR 0,30 95%CI: 0,19-0,48). Drie trials includeerden alleen patiënten met een idiopathische VTE (n=937). Het effect was vergelijkbaar binnen deze subgroep (RR 0,29 95%BI: 0,18-0,48).
- 25

Ernstige bloedingen

- Vier trials (n=971) hebben ernstige bloedingen geëvalueerd. In totaal hebben 13 (3%) patiënten tijdens een lange duur van behandeling met VKA een ernstige bloeding gekregen ten opzichte van drie (1%) patiënten na een korte duur. Het risico op ernstige bloedingen is hoger bij een lange duur van behandeling (RR 3,51 95%BI: 1,17-10,56). Drie trials (n=937) hadden alleen spontane VTE geïnccludeerd. Aangezien het aantal patiënten voor de subgroep analyse bijna hetzelfde was, was effect van lange duur van behandeling vergelijkbaar binnen patiënten met een idiopathische VTE (RR 3,59 95%BI: 1,11 tot 11,63).
- 30
- 35

Mortaliteit

- Twee trials (n=670) hebben data over het aantal overleden patiënten tijdens follow-up. Vijf (1%) patiënten tijdens lange duur van behandeling met VKA zijn overleden en 11 (3%) patiënten na korte duur van behandeling (RR 0,46 95%BI: 0,16 tot 1,30). Deze twee trials hebben alleen patiënten met idiopathische VTE geïnccludeerd.
- 40

Bewijskracht van de literatuur

- De bewijskracht voor de uitkomstmaat recidief VTE is met één niveau verlaagd naar matig vanwege het feit dat de helft open-label trials waren. De bewijskracht voor ernstige bloedingen is verlaagd naar matig, vanwege potentiële bias door open-label trials en imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval en laag aantal events). De bewijskracht voor mortaliteit is met twee niveaus verlaagd naar zeer laag vanwege inconsistentie in de resultaten tussen trials en imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval en laag aantal events).
- 45

Conclusies

Matig GRADE	Gedurende antistollingstherapie is het risico op een recidief trombose laag. Het risico op een recidief trombose lijkt verlaagd te zijn bij een langetermijnbehandeling met VKA vergeleken met een korte duur behandeling (3 tot 6 maanden). Echter, na het staken van de antistolling hangt de recidiefkans op trombose niet af van de duur van antistolling en is het recidiefpercentage na het staken van antistolling hoog. <i>Bronnen (Middeldorp, 2014)</i>
------------------------	--

Matig GRADE	Het risico op een ernstige bloeding is verhoogd voor patiënten die een langetermijnbehandeling met VKA krijgen vergeleken met patiënten die een korte termijn behandeling krijgen. <i>Bronnen (Middeldorp, 2014)</i>
------------------------	---

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil te zijn in het risico om te overlijden tussen patiënten met een lange of korte termijn behandeling met VKA. <i>Bronnen (Middeldorp, 2014)</i>
-----------------------	---

5

Overwegingen

De optimale behandelingsduur na acute VTE is onzeker. Tijdens behandeling is het optreden van recidief erg laag (Boutitie, 2011). Daartegenover staat het risico op ernstige bloedingen tijdens gebruik van antistolling van 3% per jaar (Iorio, 2010). Het risico van recidief VTE na het stoppen van behandeling bedraagt 30% na vijf jaar en hangt niet af van de initiële duur van behandeling, mits deze tenminste drie maanden is gegeven (Prandoni, 2007; Middeldorp 2014, Couturaud 2015). Predictiemodellen voor recidief VTE zijn onvoldoende betrouwbaar om de behandelingsduur te titreren. Wel is het risico van recidief VTE verhoogd bij een behandeling korter dan drie maanden (Boutitie, 2011)

15 Zodoende is het advies om een idiopathische VTE tenminste drie maanden te behandelen. Na de eerste drie maanden behandeling dient een individuele afweging gemaakt te worden van het bloedingsrisico. Om een inschatting te maken van het bloedingsrisico kan gebruik worden gemaakt uit tabel 6.5.1. Deze tabel is met kleine aanpassingen overgenomen uit de ACCP-richtlijn uit 2012. In de ACCP-richtlijn werd een onderverdeling

20 gemaakt in laag of hoog bloedingsrisico op basis van het aantal risicofactoren. De werkgroep is van mening dat deze indeling onvoldoende onderbouwd is en niet gevalideerd. Het is wel aannemelijk dat het bloedingsrisico toeneemt met het aantal aanwezige risicofactoren. Deze tabel is een hulpmiddel voor de arts om de afweging om antistolling te continueren, nl. de balans tussen kans op recidief trombose bij stoppen en

25 kans op bloeding bij continueren van antistolling, beter te maken. Bij een hoog risico op bloedingen kan worden overwogen om de antistollingsbehandeling te staken. Bij het gebruik van deze tabel moet worden opgemerkt dat patiënten met een hoog bloedingsrisico (bijv. gemetastaseerde maligniteit (2 RF)) vaak ook een verhoogd risico hebben op een recidief trombose bij staken van de antistolling. Het blijft dus een afweging

30 van de arts per individuele patient en de beslissing zal in samenspraak met de patient worden genomen. Indien de antistollingsbehandeling wordt voortgezet, verdient het de aanbeveling om ieder jaar een heroverweging te maken.

Tabel 6.5.1 Risico factor voor bloeding^a

<p>Leeftijd >65 jaar Leeftijd >75 jaar Eerdere bloeding Maligniteit Gemetastaseerde maligniteit Nierinsufficiëntie Lever insufficiëntie Trombocytopenie Eerdere beroerte Diabetes Anemie Plaatjes remmende therapie Slecht ingestelde INR Co-morbiditeit en verminderd functioneren Recente operatie Overmatig alcohol gebruik</p>
<p>Opmerkingen: <i>^{a)} Het toegenomen risico op bloedingen is uiteraard afhankelijk van de ernst van de risicofactor (bijv. ernst trombocytopenie), de tijdsrelatie met een risicofactor (bijv. het aantal dagen na operatie) en hoe een eerdere oorzaak van bloeding is behandeld. T.o.v. de tabel van de ACCP 2012 is valneiging niet opgenomen als risicofactor (Kämpfen, 2014).</i></p>

5 Bij een recidief VTE is het risico van een nieuwe VTE na het wederom staken van antistolling hoog. Recent onderzoek heeft laten zien dat het risico niet beïnvloed wordt door het interval tussen de twee episodes (Van der Hulle, 2015). Het advies na een tweede idiopathische VTE is dan ook eenduidig: continueren van antistollingstherapie.

10 Het recidief risico op VTE bij patiënten met kanker is extra hoog tijdens chemotherapie of adjuvante behandeling of wanneer de maligniteit nog aanwezig is (bijvoorbeeld nog tumor aantoonbaar of geen complete remissie, zoals bepaald door de behandelend arts) (Palareti, 2000). Behandeling dient in deze gevallen na de initiële behandeling van minimaal zes maanden dan ook te worden voortgezet. Hierbij kan worden overwogen om de LMWH therapie bij patiënten door te geven of over te gaan op VKA. Ook hierbij is een afweging tussen het bloedingsrisico en recidiefrisico aangewezen, evenals de tolerantie van de patiënten voor de dagelijkse injecties met LMWH. In recente studies was er geen verschil in bloedingsrisico tussen VKA en LMWH (Lee, 2015), ook niet bij een 15 behandelduur van 12 maanden (Francis, 2015)

20 Bij een idiopathische trombose is het recidief risico op trombose hoog, wat voor de werkgroep de reden is om langdurige antistolling te adviseren. Dit is onafhankelijk van een (mogelijke) onderliggende erfelijke trombofiliefactor. Het beleid zoals gesteld in de CBO richtlijn van 2008, waarin wordt geadviseerd niet te testen op erfelijke trombofiliefactoren blijft daarmee van kracht. Ook het testen op antifosfolipiden antistoffen is niet zinvol bij een (idiopathische of met tijdelijke risicofactor-geassocieerde) 25 VTE, omdat dit niet de behandelduur zal beïnvloeden.

Verlengde antistollingsbehandeling met DOACs

Verschillende DOACs zijn onderzocht voor verlengde antistollingsbehandeling. Bij edoxaban bedroeg de maximale behandelingsduur versus VKA 12 maanden (Büller, 2014).

5 Dabigatran tweemaal daags 150 mg werd na zes maanden initiële behandeling met antistolling onderzocht in vergelijking met placebo (Resonate, zes maanden) en versus warfarine (Remedy, 18 tot 36 maanden) (Schulman, 2013). Rivaroxaban 20 mg eenmaal daags werd vergeleken met placebo na zes maanden initiële antistollingsbehandeling (zes tot 12 maanden) (Büller, 2010). In de Amplify extension studie, werd na zes maanden

10 initiële antistollingsbehandeling gerandomiseerd tussen apixaban tweemaal daags 2,5 mg, tweemaal daags 5 mg of placebo (12 maanden) (Agnelli 2013). Uit de Remedy studie bleek dat ten opzichte van VKA dabigatran even effectief was in het voorkomen van recidief VTE en het aantal bloedingen reduceerde (Schulman, 2013). Ten opzichte van placebo was er een duidelijke reductie in recidief VTE tijdens verlengde behandeling met

15 dabigatran, rivaroxaban en apixaban, terwijl het bleedingsrisico niet duidelijk toenam (Büller, 2010, Schulman 2013, Agnelli 2013). Het bleek bovendien dat de lagere dosis apixaban 2,5 mg tweemaal daags net zo effectief was als de hogere dosis van 5 mg tweemaal daags. Na zes maanden antistollingsbehandeling met apixaban dient daarom de dosis gehalveerd te worden voor de verlengde behandeling (tweemaal daags 2,5 mg).

20 Bij dabigatran, edoxaban en rivaroxaban is verlagen van de initiële dosis niet onderzocht en dient de initiële dosis gecontinueerd te worden.

Verlengde antistollingsbehandeling met acetylsalicylzuur

Er zijn recent twee studies gepubliceerd die het effect van acetylsalicylzuur na een idiopathische VTE hebben onderzocht (Becattini, 2012; Brighton, 2012). In beide studies

25 werden patiënten na tenminste zes maanden VKA gerandomiseerd tussen acetylsalicylzuur 100 mg of placebo, gedurende ongeveer twee jaar. Acetylsalicylzuur reduceerde het optreden van recidief VTE met 30 tot 35%, terwijl het bleedingsrisico niet toenam. Er zijn nog geen studies gepubliceerd die DOACs met acetylsalicylzuur hebben

30 vergeleken voor de verlengde antistollingsbehandeling. Omdat acetylsalicylzuur veel minder effectief is in de preventie van recidief VTE dan VKA of DOACs, wordt deze vorm van antitrombotische therapie niet aangeraden als eerste keus, maar kan het worden overwogen als tweede keuze indien er contra-indicaties zijn voor andere orale antistollingstherapie.

35

Risicoscores en behandelduur

Het vaststellen van de optimale behandelduur na een spontane VTE is nog steeds moeilijk. Verschillende risicoscores zijn onderzocht. In het Vienna prediction model, waarin geslacht van de patiënt, locatie van de trombose en D-dimeer bepaling werden

40 meegenomen, lijkt het recidief risico beter voorspeld te worden (Eichinger, 2014). In een Canadese risicoscore waren een verhoogde d-dimeer na het stoppen van antistolling, jongere leeftijd, mannelijk geslacht en VTE niet geassocieerd met anticonceptie, voorspellers voor recidief VTE (Rodger, 2008). Een verhoogde D-dimeer één maand na het stoppen van antistolling (Palareti, 2006) verhoogt mogelijk ook het recidief risico. Het is

45 momenteel onzeker of met deze parameters betrouwbaar de behandelduur bepaald kan worden.

Aanbevelingen

Behandel patiënten met een eerste episode van VTE **na een tijdelijke risicofactor** gedurende drie maanden met antistollingstherapie.

Behandel patiënten met een eerste episode van **idiopathische** VTE gedurende tenminste drie maanden met antistollingstherapie. Maak na drie maanden behandeling een individuele afweging tussen bloedingsrisico (waarbij gebruik kan worden gemaakt van tabel 6.5.1) en het verlagen van het recidief tromboserisico van een verlengde behandeling en herhaal jaarlijks deze afweging. Hierbij dient de patient nadrukkelijk betrokken te worden.

Behandel patiënten met een eerste episode van een idiopathische VTE en een hoog bloedingsrisico gedurende drie maanden met antistollingstherapie.

Behandel patiënten met een **recidief (idiopathisch of uitgelokte) VTE langdurig** met antistollingstherapie. Behandel patiënten met een hoog bloedingsrisico ten minste drie maanden.

Behandel patiënten met een VTE **en een maligniteit** met therapeutische dosis LMWH gedurende tenminste zes maanden. Zolang er sprake is van actieve maligniteit dan wel chemotherapie of adjuvante behandeling kan deze behandeling worden verlengd. Behandel patiënten met een hoog bloedingsrisico ten minste drie maanden. Maak regelmatig, in ieder geval jaarlijks, een individuele afweging tussen bloedingsrisico en het verlagen van het recidief tromboserisico van een verlengde behandeling.

5

Behandel patiënten met VTE, die in aanmerking komen voor continueren van behandeling, met een DOAC of VKA, waarbij het de voorkeur heeft om de initiële behandeling voort te zetten. Bij apixaban wordt de dosering na 6 maanden aangepast.

Baseer de behandelduur van een idiopathische VTE niet op risicoscores, D-dimeer of resttrombus.

Geef bij het continueren van behandeling van VTE orale antistollingstherapie en niet acetylsalicylzuur. Alleen bij een contra-indicatie voor orale antistollingstherapie (bijvoorbeeld ernstige bloeding) kan overwogen worden om (langdurig) acetylsalicylzuur te geven, als patiënten geen contra-indicatie tegen acetylsalicylzuur hebben.

Literatuur

- 10 Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al., Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699-708.
- Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366(21):1959-1967.
- 15 Boutitie FP, Schulman S, Agnelli G, et al. Influence of preceding duration of anticoagulant therapy and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping therapy: analysis of individual participant's data from seven trials. *BMJ*. 2011;342:d3036.
- Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367(21):1979-1987.
- Buller HR, Edoxaban versus warfarin for venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2014;370(1):80-1.
- 20 Couturand F, Sanchez O, Pernod G, et al. Two years versus six months of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked pulmonary embolism. The PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:31-40.

Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000467.

ESC Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), Konstantinides SV, Torbicki A, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 2014.

Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, Bergqvist D, Turpie AG, Ortel TL, Spyropoulos AC, Pabinger I, Kakkar AK. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13(6):1028-35. doi: 10.1111/jth.12923. Epub 2015 May 10)

lorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2010;170(19):1710-1716.

Kämpfen P, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, Osterwalder J, Frauchiger B, Matter CM, Kucher N, Cornuz J, Banyai M, Egloff M, Aschwanden M, Bounameaux H, Rodondi N, Aujesky D. Risk of falls and bleeding in elderly patients with acute venous thromboembolism. *J Intern Med.* 2014 Oct;276(4):378-86.

Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. *N Engl J Med.* 2003 Jul 10;349(2):146-53.)

Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD001367.

Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al., D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355(17):1780-1789.

Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost.* 2000;84(5):805-810.

Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* 2007;92(2):199-205.

Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* 2008;179:417-426.

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. , Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):709-718.

Van der Hulle T, Tan M, den Exter PL, et al. Recurrence risk after anticoagulant treatment of limited duration for late, second venous thromboembolism. *Haematologica.* 2015;100(2):188-93.

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: Hoelang dient antistollingsbehandeling na een VTE te worden gecontinueerd?	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 29-01-2015
Periode: 2009-heden	Talen: E

40

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 "Venous thromboembolism".ti,ab,kw. (12047) 2 ("venous thrombo-embolism" or VTE).ti,ab,kw. (5641) 3 "deep vein thrombosis".ti,ab,kw. or exp Venous Thrombosis/ (49382) 4 DVT.ti,ab,kw. (6863)	
2009-jan. 2015 Engels	5 ("thrombo-embolic" or thromboembolic).ti,ab,kw. (20642) 6 exp VENOUS THROMBOEMBOLISM/ or exp THROMBOEMBOLISM/ (44227) 7 (thromboembolism or thromboembolism*).ti,ab,kw. (25804) 8 "pulmonary embolism".ti,ab,kw. or exp Pulmonary Embolism/ (40206) 9 ("blood clot*" or "blood coagulation").ti,ab,kw. or exp Blood Coagulation/ (62721) 10 or/1-9 (189575) 11 "Anticoagulants"/ (55045) 12 exp heparin, low-molecular-weight/ or dalteparin/ or enoxaparin/ or nadroparin/ (10033) 13 ("low-molecular-weight heparin*" or LMWH* or dalteparin* or enoxaparin* or nadroparin* or tinzaparin* or pentasaccharide*).ti,ab. (11995) 14 Aspirin/ or (aspirin* or "ACETYLSALICYLIC ACID*").ti,ab. (57315) 15 "Vitamin K"/ai or VKA.ti,ab. or "vitamin K".ti,ab. or (Coumarin* or 4-hydroxycoumarin* or warfarin*).ti,ab. or exp Coumarins/ or Warfarin/ (58386) 16 "Factor Xa"/ai [Antagonists & Inhibitors] (0) 17 Rivaroxaban*.ti,ab. (1440) 18 Dabigatran*.ti,ab. (1822) 19 Apixaban*.ti,ab. (867)	

	<p>20 Edoxaban*.ti,ab. (253) 21 ("New Oral Anticoagulant*" or "Novel Oral Anticoagulant*" or NOAC*).ti,ab. (1437) 22 or/11-21 (136765) 23 10 and 22 (31030) 24 limit 23 to (yr="2009 -Current" and (dutch or english)) (8323) 27 11 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (131076) 28 10 and 27 (28344) 29 limit 28 to (yr="2009 -Current" and (dutch or english)) (7746) 30 (Recurren* or "major bleeding" or mortality or QOL or PTS).ti,ab. (867753) 31 Secondary Prevention/ (15180) 32 Recurrence/ (147917) 33 ((secondary or secondary or long-term or follow-up or recurren*) adj3 (prevention or treatment)).ti,ab. (89040) 34 recurren*.ti,ab. (380536) 35 31 or 32 or 33 or 34 (530038) 36 24 and 35 (1208) 37 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (223778) 38 36 and 37 (133) 126 uniek 41 (randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or randomized controlled trial.pt. or random*.ti,ab.) not (animals/ not humans/) (838054) 42 36 and 41 (268) 43 42 not 38 (187) – 183 uniek</p>	
Embase (Elsevier)	<p>'thromboembolism':ab,ti OR (venous NEAR/1 'thrombo embolism'):ab,ti OR vte:ab,ti OR 'deep vein thrombosis':ab,ti OR dvt:ab,ti OR 'thrombo-embolic':ab,ti OR thromboembolic:ab,ti OR thromboembolism:ab,ti OR thromboembolism*:ab,ti OR 'pulmonary embolism':ab,ti OR 'blood clot':ab,ti OR 'blood coagulation':ab,ti OR 'thromboembolism'/exp/mj OR 'thromboembolism'</p> <p>AND ('anticoagulant agent'/mj OR 'blood clotting inhibitor'/mj OR 'low molecular weight heparin'/exp/mj OR 'low-molecular-weight heparin':ab,ti OR lmwh*:ab,ti OR dalteparin*:ab,ti OR enoxaparin*:ab,ti OR nadroparin*:ab,ti OR tinzaparin*:ab,ti OR pentasacharide*:ab,ti OR 'acetylsalicylic acid'/mj OR aspirin*:ab,ti OR 'acetylsalicylic acid':ab,ti OR rivaroxaban*:ab,ti OR dabigatran*:ab,ti OR apixaban*:ab,ti OR edoxaban*:ab,ti OR 'new oral anticoagulant':ab,ti OR 'new oral anticoagulants':ab,ti OR noac*:ab,ti OR 'novel oral anticoagulant':ab,ti OR 'novel oral anticoagulants':ab,ti OR 'blood clotting factor 10a inhibitor'/exp/mj OR 'vitamin k antagonists' OR 'anticoagulant agent'/exp/mj OR warfarin*:ab,ti OR coumarin*:ab,ti OR vka:ab,ti OR 'vitamin k antagonist':ab,ti OR 'vitamin k antagonists':ab,ti)</p> <p>AND ('secondary prevention'/exp/mj OR 'recurrent disease'/exp/mj OR ((secondary OR secondary OR 'long term' OR 'follow up' OR recurren*) NEAR/3 (prevention OR treatment)):ab,ti OR recurren*:ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2009-2015]/py</p> <p>AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) (157)) – 104 uniek</p> <p>AND ('randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it (359) – 233 uniek</p>	
Cochrane (Wiley)	<p>#1 'venous thromboembolism':ab,ti or (venous near/1 'thrombo embolism'):ab,ti or vte:ab,ti or 'deep vein thrombosis':ab,ti or dvt:ab,ti or 'thrombo-embolic':ab,ti or thromboembolic:ab,ti or thromboembolism:ab,ti or thromboembolism*:ab,ti or 'pulmonary embolism':ab,ti or 'blood clot':ab,ti or 'blood coagulation':ab,ti</p> <p>#2 'low-molecular-weight heparin':ab,ti or lmwh*:ab,ti or dalteparin*:ab,ti or enoxaparin*:ab,ti or nadroparin*:ab,ti or tinzaparin*:ab,ti or pentasacharide*:ab,ti or aspirin*:ab,ti or 'acetylsalicylic acid':ab,ti or rivaroxaban*:ab,ti or dabigatran*:ab,ti or apixaban*:ab,ti or edoxaban*:ab,ti or 'new oral anticoagulant':ab,ti or 'new oral anticoagulants':ab,ti or noac*:ab,ti or 'novel oral anticoagulant':ab,ti or 'novel oral anticoagulants':ab,ti or 'vitamin k antagonists' or warfarin*:ab,ti or coumarin*:ab,ti or vka:ab,ti or 'vitamin k antagonist':ab,ti or 'vitamin k antagonists':ab,ti</p> <p>#3 ((secondary or secondary or 'long term' or 'follow up' or recurren*) near/3 (prevention or treatment)):ab,ti or recurren*:ab,ti</p> <p>#4 #1 and #2 and #3 Publication Year from 2009 to 2015</p> <p>SR 19, 5 DARE, 3 EE (geen trials gezocht 116) DARE 0 uniek, EE 0 uniek – 8 SR uniek</p>	

Evidence tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Middeldorp et al, 2014 [individual study characteristics deduced from Middeldorp et al, 2014]	SR and meta-analysis of 11 RCTs, waarvan zes trials geen data leveren voor deze analyse <i>Literature searched up to Oct 2013</i> A: Agnelli, 2001 B: Agnelli, 2003 C: Eischer, 2009 D: Kearon, 1999 E: Ridker, 2003 <u>Study design:</u> A: open-label RT B: open-label RT C: open-label RT D: double-blinded RCT E: double-blinded RCT <u>Setting and Country:</u>	<u>Inclusion criteria SR:</u> randomization, objectively confirmed VTE patients, comparing different durations of VKA treatment, outcome recorded recurrent VTE, major bleeding events and mortality, blinded outcome assessment 5 studies included <u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N, mean age</u> A: 267 patients, 67 (SD 7) yrs	Initial treatment duration; intervention: A: 3 months; VKA for 9 months B: 3 months; VKA for 3 months (PE with transient risk factors) or VKA for 9 months (idiopathic PE) C: 6 months; VKA for 2 years D: 3 months; VKA for 2 years E: Median 6.5 months; VKA indefinitely	Initial treatment duration; control: A: 3 months; discontinue VKA B: 3 months; discontinue VKA C: 6 months; discontinue VKA D: 3 months; discontinue VKA E: Median 6.5 months; discontinue VKA	<u>End-point of follow-up: average:</u> A: 37 months B: 33 months C: 37 months D: 34 months E: 25 months <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> n (%) A: 0 (0%) B: 0 (0%) C: 0 (0%) D: 0 (0%) E: 0 (0%)	Long VKA treatment versus short, period from cessation of VKA in short arm until VKA cessation in long arm <u>Outcome measure-1</u> Defined as recurrent VTE Effect measure: RR [95% CI]: A: 0.36 [0.12, 1.11] B: 0.16 [0.02, 1.34] C: 1.00 [0.16, 6.30] D: 0.06 [0.01, 0.45] E: 0.38 [0.21, 0.68] Pooled effect (fixed effects model): 0.30 [95% CI 0.19 to 0.48] favoring long duration of VKA treatment Heterogeneity $I^2=20.4%$, $p=0.285$ <u>Outcome measure-2</u> Defined as major bleeding events Effect measure: RR [95% CI]:	Authors concluded that treatment with VKA strongly reduces the risk of recurrent VTE for as long as they are used. However, the absolute risk of recurrent VTE declines over time, although the risk for major bleeding remains. Thus, they conclude that the efficacy of VKA administration decreases over time since the index event. Level of evidence: GRADE MODERATE* Long vs short period Effect on recurrence of VTE VERY LOW** Long vs short period Effect on major bleeding events LOW*** Long vs short period Effect on mortality

	<p>A: Italy; 10 anticoagulant clinics B: Italy; 19 hospitals C: Austria and Sweden; 13 hospitals D: Canada and United States; 13 hospitals E: Canada and United States; 52 hospitals</p> <p><u>Source of funding:</u> [commercial / non-commercial / industrial co-authorship] A: Unclear B: Unclear C: Non-commercial D: Commercial E: Commercial</p>	<p>B: 326 patients, 62 (SD 16) yrs C: 34 patients, 53 (SD 17) yrs D: 162 patients, 59 (SD 16) yrs E: 508 patients, median 53 yrs</p> <p><u>Male sex, n (%):</u> A: 154 (58%) B: 132 (40%) C: 11 (32%) D: 98 (60%) E: 268 (53%)</p>				<p>A: 3.97 [0.45, 35.06] C: 3.00 [0.13, 68.84] D: 7.35 [0.39, 140.05] E: 2.48 [0.49, 12.67]</p> <p>Pooled effect (fixed effects model): 3.51 [95% CI 1.17 to 10.56] favoring short duration of VKA treatment Heterogeneity p=0.932</p> <p><u>Outcome measure-3</u> Defined as mortality Effect measure: RR [95% CI]: D: 0.35 [0.04, 3.30] E: 0.50 [0.15, 1.63]</p> <p>Pooled effect (fixed effects model): 0.46 [95% CI 0.16 to 1.30] favoring long duration of VKA Heterogeneity p=0.788</p>	<p>*Downgraded 1 point because of study design (half were open-label RT)</p> <p>**Downgraded 1 point due to study design, 2 points due to imprecision (wide confidence interval and small number of events)</p> <p>**Downgraded 2 points due imprecision (wide confidence interval and small number of events)</p> <p><u>SUBGROUP analyse</u></p> <p>1. Idiopathic VTE patients Outcome: Recurrence VTE A: 0.36 [0.12, 1.11] B: Not estimable D: 0.06 [0.01, 0.45] E: 0.38 [0.21, 0.68]</p> <p>Pooled effect (fixed effects model): 0.29 [95% CI 0.18 to 0.48] favoring long duration of VKA treatment Heterogeneity p=0.206</p> <p>Outcome: Major bleeding A: 3.97 [0.45, 35.06] D: 7.35 [0.39, 140.05]</p>
--	--	---	--	--	--	--	---

							<p>E: 2.48 [0.49, 12.67]</p> <p>Pooled effect (fixed effects model): 3.59 [95% CI 1.11 to 11.63] favoring short duration of VKA treatment Heterogeneity p=0.806</p> <p>Outcome: Mortality D: 0.35 [0.04, 3.30] E: 0.50 [0.15, 1.63]</p> <p>Pooled effect (fixed effects model): 0.46 [95% CI 0.16 to 1.30] favoring long duration of VKA Heterogeneity p=0.788</p> <p>2. Patients ≥2 VTE No data available</p> <p>3. Cancer patients No data available</p> <p>4. Treatment with aspirin No data available</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question?1	Comprehensive and systematic literature search?2	Description of included and excluded studies?3	Description of relevant characteristics of included studies?4	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5	Assessment of scientific quality of included studies?6	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7	Potential risk of publication bias taken into account?8	Potential conflicts of interest reported?9
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Middendorp et al, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	No	Yes

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
- 5 2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
- 10 7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling?
For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
- 15 9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Exclusietabel

1e ronde: op basis van selectie door werkgroep lid

2de ronde: op basis van artikel

3de ronde: op basis van het lezen van fulltext

5

Systematische reviews en RCTs

Nummer in search	Auteur, jaartal	Inclusie/Exclusie	Reden van exclusie
Reviews			
1	Wu, 2015	Inclusie (systematisch gezocht tot sept 2014); 2 ^{de} ronde: inclusie; 3 ^{de} ronde: exclusie	Vergeleken met trials geïncludeerd in Middendorp et al hebben geen duur van behandeling met elkaar vergeleken of het was niet af te leiden
4	Akl, 2014	Exclusie	Twee lange-termijn behandelingen worden met elkaar vergeleken
5	Alotaibi, 2014	Twijfel; 2 ^{de} ronde: exclusie	Vergelijking tussen DOACS
6	Becattini, 2014	Inclusie; 2 ^{de} ronde: exclusie	Niet systematisch gezocht
7	Blickstein, 2014	Exclusie	Betreft een Cochrane protocol
9	Carrier, 2014	Inclusie (systematisch gezocht tot april 2014); 2 ^{de} ronde: inclusie; 3 ^{de} ronde: exclusie	Vergelijking tussen behandelingen en niet met placebo voor mogelijke duur van behandeling
11	Castellucci, 2014	Inclusie (systematisch gezocht tot februari 2014); 2 ^{de} ronde: exclusie	Verschillende types medicatie worden met elkaar vergeleken niet de duur van behandeling
18	Donadini, 2014	Exclusie	RVO als mogelijk risico factor voor een recidief
23	Harel, 2014	Inclusie (systematisch gezocht tot maart 2013); 2 ^{de} ronde: exclusie	CKD patiënten en vergelijking van medicatie en niet duur van behandeling
27	Lang, 2014	Exclusie	Vergelijking tussen DOACs en warfarine
30	Larsen, 2014	Inclusie (semi-systematisch gezocht tot april 2014); 2 ^{de} ronde: exclusie	Vergelijking van medicaties en niet duur van behandeling
43	Vallakati, 2014	Exclusie	Conference abstract
44	Van der Hulle, 2014	Inclusie (systematisch gezocht tot mei 2014); 2 ^{de} ronde: exclusie	Vergelijking tussen medicaties (geen placebo) en geen duur van behandeling
45	Van der Hulle, 2014	Inclusie (systematisch gezocht tot oktober 2013); 2 ^{de} ronde: exclusie	Vergelijking van medicatie en niet duur van behandeling
46	Van Es, 2014	Twijfel, mogelijk een beschrijvende review; 2 ^{de} ronde: exclusie	Niet systematisch gezocht
53	Yang, 2014	Exclusie	Switchen naar een ander middel
62	Becattini, 2013	Inclusie; 2 ^{de} ronde: exclusie	Geïncludeerde trials worden ook meegenomen in artikel door Wu, 2015
67	Castellucci, 2013	Inclusie (systematisch gezocht tot ongeveer mei 2013); 2 ^{de} ronde: inclusie; 3 ^{de} ronde: exclusie	Alle relevante geïncludeerde artikelen zijn ook meegenomen in Wu, 2015 en OR berekend ipv RR
99	Tan, 2013	Exclusie	Alleen gekeken naar eerste drie maanden behandeling in patiënten met UEDVT
104	Adam, 2012	Exclusie	DOACs vergeleken met warfarine
118	Janakiram, 2012	Exclusie	Voorspellende waarde van RVO
120	Les, 2012	Twijfel, mogelijk niet systematisch gezocht; 2 ^{de} ronde: exclusie	Niet systematisch gezocht en focus op APS patiënten
135	Boutitie, 2011	Inclusie; 2 ^{de} ronde	Niet systematisch gezocht
165	Baglin, 2010	Exclusie	Niet gekeken naar duur van behandeling
169	Carrier, 2010	Inclusie (systematisch gezocht tot september 2008); 2 ^{de} ronde: inclusie; 3 ^{de} ronde: exclusie	Gaat om initiële behandeling direct na VTE event

177	Douketis, 2010	Exclusie	Usefulness of D-dimer testing
RCT			
394	Becattini, 2012	Exclusie	Trial al geïncludeerd in systematische review
410	Di, 2012	Exclusie	Patiënten met thromboflebitis
498	Hamadah, 2011	Exclusie	Baseline imaging versus geen baseline imaging

Trials geïncludeerd in review van Wu en Middeldorp en toevoeging van studietoetsen gepubliceerd na september 2014

Nummer in search	Auteur, jaartal	Inclusie/Exclusie	Reden van exclusie
Trials gepubliceerd na sept 2014			
238	Khan, 2015	Exclusie	Cohort studie
239	Prins, 2015	Exclusie	Uitkomst: patiënt satisfaction
240	Yinon, 2015	Exclusie	Populatie: zwangere vrouwen en uitkomst: niveau van bloedwaarde
241	Zahir, 2015	Exclusie	Reversal v. ?
242	Onbekend, 2014	Exclusie	Populatie: patiënten met acute coronair syndroom
243	Agno, 2014	Exclusie	Populatie: Patiënten met trombose in de milt & niet systematisch gezocht
244	Agno, 2014	Exclusie	Studie protocol
245	Amin, 2014	Exclusie	Kosten analyse
246	Amin, 2014	Exclusie	Kosten analyse
247	Asrar, 2014	Exclusie	Populatie: Patiënten met arteriele trombose
248	Bergmeijer, 2014	Exclusie	Studie protocol
249	Bonaca, 2014	Exclusie	Uitkomst: stent trombose
250	Bounameaux, 2014	Exclusie	Populatie: Patiënten met atrium fibrilleren
Trials geïncludeerd door Wu			
	EINSTEIN, 2010	Exclusie	Twee opties van duur van behandeling binnen één arm

6.6 Behandeling oppervlakkige tromboflebitis (SVT)

Inleiding

5 Oppervlakkige tromboflebitis, of superficiële veneuze trombose (SVT) genoemd, is een
aseptische ontstekingsreactie ten gevolge van trombusvorming in een oppervlakkige
vene. Voor de behandeling is het onderscheid tussen de primaire variant en de secundaire
variant, bijvoorbeeld ten gevolge van een veneuze katheter of infuus, van belang.

10 De huidige richtlijn richt zich op de behandeling van de primaire oppervlakkige
tromboflebitis van het been. In de Engelstalige literatuur spreekt men zowel over
'superficial thrombophlebitis' als over 'superficial venous thrombosis'. In de meeste
gevallen betreft het een patiënt met varices of veneuze insufficiëntie. SVT wordt zowel
gezien door huisartsen als door medisch specialisten. Er is een recente NHG standaard
15 waarin diagnostiek en therapie van SVT zijn besproken vanuit het perspectief van de
huisarts.

Bij mensen ouder dan 65 jaar is de incidentie vijf tot acht per 1.000 per jaar (Van der
Linden, 2004). In het verleden werd een SVT als een onschuldige aandoening beschouwd,
20 maar in meer recent prospectief onderzoek bij patiënten met een acute SVT, echografisch
zich uitstrekkend over >5 cm, werd bij presentatie bij 25% veneuze trombo-embolie (VTE)
vastgesteld. Dit betrof 4% longembolie en 10% proximale DVT en 13% distale diepe
veneuze trombose (DVT) bij echografie (Decousus, 2010). Dit ondersteunt eerdere
studies, waarbij in 6% respectievelijk 9% van de gevallen van SVT gelijktijdig een -
asymptomatische - DVT aanwezig was (Vesalio, 2005; Bounameaux, 1997). Ondanks
25 behandeling met antistolling bij 90% van de patiënten met SVT (>5cm) werd een
uitbreiding van de SVT gezien bij 3,3%, een symptomatische VTE bij 3,1% en 1,9% had een
recidief SVT binnen drie maanden (Decousus, 2010). In een groep van 1500 SVT patiënten
die niet werd behandeld in een recente gerandomiseerde studie werden na 45 dagen
follow-up vergelijkbare incidenties gezien (combinatie van eindpunten symptomatische
30 uitbreiding of recidief SVT, DVT, LE of overlijden was 5.9%) (Decousus, 2010). Het risico
van het later ontstaan van een nieuwe DVT of longembolie bij patiënten met een
tromboflebitis (>5cm) wordt in overzichtsartikelen zeer wisselend opgegeven: DVT 5 tot
44%, longembolie 1 tot 34% (Blumenberg, 1998; Van Weert, 2006; Mehta, 1975). Meestal
betrof dit een asymptomatische uitbreiding naar het diepe veneuze systeem.

35 Voor spontane SVT zijn diverse behandelingen beschreven, waaronder lokaal
heparinoïdcreme, lokale heparinegelspray, lokaal NSAID-gel, oraal NSAID, orale
anticoagulantia (VKA), ongefractioneerde heparine (UFH), LMWH, pentasaccharides, of
chirurgie (sapheno-femorale ligatie dan wel disconnectie of volledige stripping
40 voornamelijk bij tromboflebitis van de proximale vena saphena magna) en compressieve
bandages en kousen. Het doel van behandeling is het verminderen van lokale klachten,
het voorkomen van uitbreiding van de SVT naar VTE en het voorkomen van een recidief
SVT. Ook wordt soms een expectatief beleid gevoerd (ACCP, 2012).

45 In de CBO richtlijn van 2008 is geadviseerd om patiënten met een SVT te behandelen met
hoog profylactische dosering LMWH gedurende 30 dagen. Er is recent een grote
gerandomiseerde studie verricht naar de behandeling van tromboflebitis met
fondaparinux (Decousus, 2010). Er is echter nog steeds onduidelijkheid over de beste
behandeling van dit ziektebeeld.

Zoeken en selecteren

5 Bij de beantwoording van bovengenoemde vraag is de ACCP richtlijn 2012 als uitgangspunt genomen. Aanvullend is gebruik gemaakt een recente Cochrane analyse van de behandeling van SVT van het been (DiNisio, 2013). Voor deze Cochrane review is gezocht in de Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Trials Search Co-ordinator searched the Specialised Register (tot november 2012) en de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2012).

10 In de ACCP richtlijn heeft men de uitkomsten van de recente studie waarin fondaparinux werd vergeleken met placebo als behandeling voor SVT, geïnterpreteerd als bewijs voor het gebruik van antistollingsbehandeling in het algemeen. In de ACCP is men er van uitgegaan dat de profylactische dosering van LMWH en fondaparinux vergelijkbaar zijn met betrekking tot antitrombotische effectiviteit en veiligheid.

15

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte progressie van tromboflebitis naar veneuze trombose (DVT, longembolie) en uitbreiding van SVT een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat. De werkgroep achtte recidief oppervlakkige tromboflebitis een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

20

Samenvatting literatuur

25 In de Cochrane review worden RCT's die de topische, medische en chirurgische behandelingen voor SVT van de benen bij patiënten met een klinische diagnose van SVT of een objectieve diagnose van een trombus in de oppervlakkige venen geïnccludeerd. In totaal werden er 30 studies met 6462 participanten geïnccludeerd. De behandeling varieerde van fondaparinux, LMWH, UFH, NSAIDs, topische behandeling, orale behandeling, intramusculaire behandeling en IV behandeling tot chirurgie. Slechts een klein aantal studies vergeleek behandeling met placebo in plaats van een andere behandeling. Geen van de studies evalueerde de zelfde uitkomstmaten voor een vergelijking en de meeste studies waren klein en van lage kwaliteit.

30

Fondaparinux versus placebo

35 In de Cochrane review is een grote, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie geïnccludeerd (de Calisto studie), die de behandeling onderzocht van 3002 patiënten met acute SVT (met een lengte van tenminste 5 cm) waarin fondaparinux eenmaal daags 2,5 mg s.c. gedurende 45 dagen werd vergeleken met placebo (Decousus, 2010).

40

Symptomatische VTE

In deze studie werd gevonden dat fondaparinux de kans op symptomatische VTE reduceerde ten opzichte van placebo (drie van 1502 versus 20 van 1500; RR 0,15 (95% CI 0,04 tot 0,50)). Het aantal patiënten dat behandeld dient te worden om een symptomatische VTE te voorkomen (number needed to treat) bedroeg 88 (Decousus, 2010).

45

Uitbreiding SVT

Symptomatische uitbreiding van de SVT trad op bij vier patiënten onder behandeling met fondaparinux in vergelijking met 51 patiënten in de controlegroep (3%) (RR 0,08; 0,03 tot 0,22) (Decousus, 2010).

Recidief SVT

Een symptomatisch recidief SVT trad op bij 5 van de 1502 patiënten met fondaparinux en bij 24 van de 1500 placebo-behandelde patiënten (RR 0,21; 0,08 tot 0,54).

5 Bloedingscomplicaties

Er traden weinig bloedingscomplicaties op (0,1% in beide groepen; RR 0,99; 0,06 tot 15,86).

10 Een belangrijke beperking van deze studie was dat patiënten met een maligniteit, SVT nabij de saphenofemorale overgang of recente VTE werden geëxcludeerd. Over deze specifieke groep kan dus op basis van deze literatuur geen uitspraak worden gedaan. De bewijskracht voor de uitkomstmaten VTE, uitbreiding SVT, recidief SVT werd met een niveau verlaagd gezien het geringe aantal events (imprecisie).

15

Conclusies

Matig GRADE	Het is waarschijnlijk dat antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch >5cm) met fondaparinux het risico op symptomatische VTE verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. <i>Bronnen (Decousus, 2010)</i>
--------------------	--

Matig GRADE	Het is waarschijnlijk dat antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch >5cm) met fondaparinux het risico op uitbreiding van oppervlakkige tromboflebitis verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. <i>Bronnen (Decousus, 2010)</i>
--------------------	--

Matig GRADE	Het is waarschijnlijk dat antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch >5cm) met fondaparinux het risico op recidief oppervlakkige tromboflebitis verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. <i>Bronnen (Decousus, 2010)</i>
--------------------	---

	Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bloedingsrisico's bij behandeling bij oppervlakkige tromboflebitis met fondaparinux in vergelijking met placebo.
--	---

20

LMWH en UFH (verschillende vergelijkingen)

In de Cochrane review zijn dertien studies geïnccludeerd die een LMWH-groep bestuderen (Belcaro, 1989; Belcaro, 1990; Belcaro, 1999; Cosmi, 2012; Gorski, 2005; Katzenschlager, 2003; Lozano, 2003; Marchiori, 2002; Rathbun, 2012; Stenox Group, 2003; Titon, 1999; Uncu, 2009; Vesalio Group, 2005). Er werden verschillende doseringen en controlegroepen onderzocht, waardoor de data van deze studie niet kunnen worden gepoold (samengevoegd).

25

LMWH versus placebo

Er wordt in de Cochrane review een studie beschreven die LMWH in profylactische en therapeutische dosis vergelijkt met placebo (Stenox group, 2003). In deze studie kregen patiënten LMWH (40mg sc 1 d.d.), LMWH (1,5mg/kg sc 1 d.d.), tenoxicam of placebo voor acht tot 12 dagen. Alle patiënten kregen elastische bandage/kousen vanaf dag één tot minimaal 15 dagen. De studie werd voortijdig beëindigd in verband met trage inclusie. Alleen de resultaten van de LMWH armen en placebo arm worden hier beschreven. In totaal werden in deze armen 222 patiënten geïncludeerd.

10 VTE

Hoewel niet statistisch significant, was er een trend naar een lager risico op VTE na zowel profylactische als therapeutische LMWH vergeleken met placebo kort na de behandeling (één studie, 222 patiënten (RR 0,25; 95% BI 0,03 tot 2,24 respectievelijk RR 0,26; 95% BI 0,03 tot 2,33), maar niet aan het einde van de follow-up periode van drie maanden (RR 1,22; 95% BI 0,38 tot 3,89 respectievelijk RR 0,85; 95% BI 0,23 tot 3,06) (Stenox Group, 2003).

Lokale uitbreiding of recidief tromboflebitis

Het risico van lokale uitbreiding of recidief tromboflebitis binnen drie maanden is kleiner bij medicamenteuze behandeling met LMWH in profylactische of therapeutische dosering in vergelijking met placebo (1,3% respectievelijk 12%) (RR 0,44; 95% CI 0,26 tot 0,74 en RR 0,46; 95% CI 0,27 tot 0,77, respectievelijk) (Stenox Group, 2003).

Bloedingscomplicaties

25 In geen van de groepen werd een majeure bloeding gerapporteerd (Stenox Group, 2003).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten VTE en lokale uitbreiding of recidief tromboflebitis is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de studieopzet (onduidelijke randomisatieprocedure, en voortijdige beëindiging van de studie) en het kleine aantal patiënten in de studie (imprecisie).

Conclusies

Laag GRADE	Het is onduidelijk of antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch >5cm) met LMWH het risico op symptomatische VTE verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. <i>Bronnen (Stenox group, 2003)</i>
-------------------	--

Matig GRADE	Het is waarschijnlijk dat antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch >5cm) met LWMH het risico op uitbreiding en recidief van oppervlakkige tromboflebitis verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. <i>Bronnen (Stenox group, 2003)</i>
--------------------	--

35

	Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bloedingsrisico's bij behandeling bij oppervlakkige tromboflebitis met LMWH in vergelijking met placebo.
--	---

LMWH + therapeutische elastische kousen vs therapeutische elastische kousen alleen

Een studie onderzocht een combinatie van LMWH plus elastische kousen in vergelijking met kousen alleen (Belcaro, 1999). De duur van de behandeling en doseringen werden in deze studie niet nader gespecificeerd.

VTE

VTE kwam na combinatie combinatiebehandeling (nul van 76 patiënten) niet significant minder vaak voor dan na kousen alleen (zes van 78 patiënten) (RR 0,08; 95% BI 0,00 tot 1,38) (Belcaro, 1999).

Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis

Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis kwam na combinatie combinatiebehandeling significant minder vaak voor dan na kousen alleen (RR 0,08; 95% BI 0,01 tot 0,59) (Belcaro, 1999).

Bloedingen

In deze studie werden bloedingen en bijwerkingen (veiligheidsuitkomsten) niet gerapporteerd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten VTE, recidief tromboflebitis en bloedingen is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de studieopzet (onduidelijke randomisatieprocedure, waarschijnlijk geen blinding, hoge lost-to-follow-up) en het geringe aantal events (imprecisie).

Conclusies

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH + elastische kousen het risico op symptomatische VTE verlaagt in vergelijking met behandeling alleen elastische kousen. <i>Bronnen (Belcaro, 1999)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het is mogelijk dat antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH + elastische kousen het risico op uitbreiding en/of recidief van oppervlakkige tromboflebitis verlaagt in vergelijking met behandeling met elastische kousen alleen. <i>Bronnen (Belcaro, 1999)</i>
------------------------	---

	Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bloedingsrisico's bij behandeling bij oppervlakkige tromboflebitis met LMWH en kousen in vergelijking met alleen kousen.
--	---

30

LMWH versus chirurgie

5 LMWH (enoxaparine 1mg/kg 2 d.d. voor de eerste week en daarna 1mg/kg 1 d.d. gedurende drie weken) versus chirurgische behandeling (saphenofemoral disconnection) werd in een studie onderzocht (Lozano, 2003). In totaal werden 60 patiënten geïnculdeerd.

VTE

10 In de LMWH-groep werden in geen van 30 patiënten VTE gerapporteerd en in de chirurgiegroep hadden twee (van 30) patiënten een VTE (RR 0,20 [0,01, 4,00]) (Lozano, 2003).

Lokale uitbreiding of recidief tromboflebitis.

15 Lokale uitbreiding of recidief werd in drie van 30 patiënten in de LMWH-groep en één van 30 in de chirurgiegroep gerapporteerd (RR: 3,0 [0,33, 27,23]) (Lozano, 2003).

Bloedingen

In geen van beide groepen werden majeure bloedingen gerapporteerd (Lozano, 2003).

20 De bewijskracht voor de uitkomstmaten VTE, lokale uitbreiding of recidief en bloedingen werd met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de studieopzet (onduidelijke randomisatieprocedure, geen blinding, mogelijk onvolledige rapportage van uitkomstmaten) en het geringe aantal patiënten/events (imprecisie).

25 Conclusies

Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk of antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH het risico op VTE verlaagt in vergelijking met chirurgische behandeling. <i>Bronnen (Lozano, 2003)</i>
-------------------------------------	--

Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk of antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH het risico op lokale uitbreiding/recidief tromboflebitis verlaagt in vergelijking met chirurgische behandeling. <i>Bronnen (Lozano, 2003)</i>
-------------------------------------	---

	Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bloedingsrisico's bij behandeling bij oppervlakkige tromboflebitis met LMWH in vergelijking met chirurgische behandeling.
--	--

LMWH versus NSAIDs

30 LMWH werd vergeleken met NSAIDs in drie studies (Rathbun, 2012; Stenox group, 2003; Titon, 1999). In de kleine, niet geblindeerde studie van Titon werd een relatief lage dosering naproxen gebruikt (1dd 500 mg) (Titon, 1999). In een andere recente placebo-gecontroleerde studie van Rathbun met een beperkt aantal patiënten werd profylactische en therapeutische dosering LMWH (dalteparine 10.000 E 1 dd sc) gebruikt of NSAID
35 ibuprofen 800 mg 3 dd). De behandelduur bedroeg slechts 14 dagen. De belangrijkste

uitkomstmaat was incidentie van trombus extensie of nieuwe symptomatische VTE na 14 dagen en drie maanden follow-up. Een belangrijke beperking van deze studie was dat van de 300 patiënten die zich presenteerden met SVT slechts 72 in de studie werden geïnccludeerd, wat de generaliseerbaarheid van de studie beperkt (Rathbun, 2012).

5

VTE

Twee studies onderzochten de uitkomstmaat VTE. In de studie van Titon werden geen gevallen van VTE gerapporteerd. In de studie van Stenox werd een vergelijkbare reductie in het risico op VTE zien met vaste dosis LMWH en LMWH aangepast aan lichaamsgericht in vergelijking met NSAIDs (RR 0,93; 95% BI 0,24 tot 3,63). De studie van Rathbun werd niet gepoold met deze twee studies omdat in deze studie een therapeutische dosis LMWH werd toegediend aan alle patiënten met trombus progressie tijdens de follow-up. Dit kan significante confounding (verstoring) hebben veroorzaakt.

10

15 Lokale uitbreiding of recidief tromboflebitis.

De resultaten van drie studies werden gepoold (Rathbun, 2012; Stenox group, 2003; Titon, 1999). Een vaste dosis LMWH en LMWH aangepast aan lichaamsgewicht lieten een vergelijkbare uitbreiding / reductie in VTE zien in vergelijking met NSAIDs (RR 1,01; 95% BI 0,58 tot 1,78).

20

Bloeding

In geen van de drie studies (n=335) werden majeure bloedingen gerapporteerd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten VTE en lokale uitbreiding of recidief tromboflebitis is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de studieopzet van de twee studies en het geringe aantal events (imprecisie).

25

Conclusies

Laag GRADE	Een verschil in het risico op VTE na antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH en NSAIDs kon niet worden aangetoond, maar ook niet uitgesloten. <i>Bronnen (Stenox group, 2003; Titon, 1994)</i>
-------------------	--

30

Laag GRADE	Het is mogelijk dat het risico op progressie/recidief oppervlakkige tromboflebitis na antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH en NSAIDs gelijk is. <i>Bronnen (Rathbun, 2012, Stenox group, 2003; Titon, 1994)</i>
-------------------	--

	Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bloedingsrisico's bij behandeling bij oppervlakkige tromboflebitis met LMWH in vergelijking met NSAIDs.
--	--

Overige vergelijkingen

Lokale behandeling gaf verlichting van symptomen, maar data over uitbreiding SVT en recidief SVT ontbreken.

35

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

In de Cochrane review worden zes studies beschreven die NSAIDs vergeleken met een andere behandeling (Anonymous, 1970; Ferrari, 1992; Nusser, 1991; Rathbun, 2012; Stenox Group, 2003; Titon, 1994). Van deze studies vergeleken er twee NSAIDs met een placebo (Anonymous, 1970; Stenox, 2003), drie met een LMWH (Rathbun, 2012; Stenox group, 2003; Titon, 1999) en twee met andere NSAIDs (Ferrari, 1992; Nusser, 1991). De studies die een vergelijking maken met LMWH zijn onder de paragraaf LMWH beschreven.

5

NSAIDs versus placebo

10

VTE

Er waren geen verschillen in de incidentie van VTE na NSAID (4/99) of placebo (5/112) (RR= 0,91 95% BI 0,25 tot 3,28) (Stenox group, 2003).

Lokale uitbreiding of recidief tromboflebitis

15

NSAIDs verlaagden significant het risico op SVT uitbreiding of recidief (RR 0,46, 95% CI 0,27 tot 0,78) in vergelijking met placebo (Stenox group, 2003).

Bloedingen

Er werden in geen van de beide groepen bloedingen gerapporteerd.

20

De bewijskracht voor de uitkomstmaten VTE en lokale uitbreiding of recidief tromboflebitis is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de studieopzet (onduidelijke randomisatieprocedure, en voortijdige beëindiging van de studie) en het kleine aantal patiënten in de studie (imprecisie).

25

Conclusies

Laag GRADE	Het is onduidelijk of antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met NSAIDs het risico op VTE verlaagt in vergelijking met placebo. <i>Bronnen (Stenox group, 2003)</i>
-------------------	---

Laag GRADE	Het is mogelijk dat het risico op lokale uitbreiding/recidief tromboflebitis lager is na behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met NSAIDs in vergelijking met placebo. <i>Bronnen (Stenox group, 2003)</i>
-------------------	--

	Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bloedingsrisico's bij behandeling bij oppervlakkige tromboflebitis met NSAIDs in vergelijking met placebo.
--	---

30

Overwegingen

Er zijn vele studies verricht naar de optimale antistollingsbehandeling van SVT. In de ACCP richtlijn van 2012 wordt soms ook een expectatief beleid geadviseerd. Er is een aantal situaties die pleit voor het gebruik van antistolling: uitgebreide SVT (arbitrair echografisch >5cm), boven de knie gelokaliseerd, met name dichtbij de sapheno-femorale inmonding (≥3cm), ernstige symptomen, betrokkenheid van de vena saphena, eerder

35

doorgemaakte VTE of SVT, actieve maligniteit en recente operatie (ACCP, 2012). In verschillende onderzoeken zijn behandelingen met elkaar vergeleken. De kwaliteit van de meeste onderzoeken naar het gebruik van antistolling bij SVT was matig. Van geen enkele behandeling worden ernstige bijwerkingen gemeld en er waren wat dit aspect betreft geen verschillen tussen de diverse behandelmethoden. De studies waren echter mogelijk te klein om de incidentie van weinig voorkomende bijwerkingen te onderzoeken.

Uit de literatuur werd niet duidelijk in hoeverre bij (sommige) patiënten met SVT volstaan zou kunnen worden met compressieve bandages of kousen. Compressieve therapie vormde in de gerefereerde studies vaak onderdeel van de behandeling, maar gedetailleerde informatie over type compressie ontbrak. Bij patiënten met een SVT is de ervaring dat het aanleggen van compressietherapie met een pelotte (extra druk) ter hoogte van de flebitis een snelle reductie van de pijnklachten geeft. Over dit onderwerp zijn echter geen gerandomiseerde, gecontroleerde studies bekend.

Er zijn in diverse studie verschillende soorten LMWH gebruikt. Er wordt vanuit gegaan bij ons advies dat deze uitwisselbaar zijn, net als bij behandeling van DVT en longembolie. De verschillende LMWHs die in Nederland verkrijgbaar zijn, zijn niet geregistreerd voor de indicatie 'oppervlakkige tromboflebitis'.

Dosering

In de beschreven studies liepen doseringen (profylactische dosering, therapeutische vaste dosering, therapeutische dosering op basis van lichaamsgewicht) en behandelduur (zes tot 12 tot 30 dagen) nogal uiteen. Cosmi et al hebben een studie uitgevoerd naar de duur en dosis van LMWH voor de behandeling van SVT. Zij randomiseerden meer dan 600 patiënten naar tien dagen intermediaire dosering (8500 E parnaparin 1 dd sc), 30 dagen intermediaire dosering (tien dagen 8500 E en 20 dagen 6400 E parnaparine 1 dd sc) of 30 dagen profylactische dosering LMWH (parnaparine 4250 E 1 dd sc). Het primaire eindpunt was asymptomatische of symptomatische DVT, recidief SVT of lokale uitbreiding van de SVT na 33 dagen. De belangrijkste conclusie was dat 30 dagen behandeling beter was dan tien dagen behandeling en dat de intermediaire dosering voor 30 dagen beter was dan de profylactische dosering (Cosmi, 2012). Uit een dubbelblinde RCT bleek dat therapeutisch gedoseerd LMWH niet beter was dan profylactisch gedoseerd LMWH, al trad het eindpunt tijdens behandeling met profylactische dosering vaker op dan met therapeutische dosering LMWH, maar werd dit teniet gedaan door meer eindpunten na stoppen in de groep met de therapeutische dosis (Vesalio, 2005). Parnaparine is niet geregistreerd in Nederland en doseringen zijn niet direct vergelijkbaar met de andere LMWHs die zijn geregistreerd in Nederland.

De aanbevolen dosering LMWH is niet eenduidig uit de gerapporteerde studies af te leiden. De (hoog-) profylactische dosering die in meerdere studies is gebruikt lijkt even effectief als hogere dosering en geeft weinig bloedingscomplicaties. De vergelijkbare (hoog-profylactische) doseringen van in Nederland geregisteerde LMWHs zijn: dalteparine 1 dd 5000 E s.c., enoxaparine 1 dd 40 mg s.c., nadroparine 1 dd 5700 E s.c., tinzaparine 1 dd 4500 aXa E s.c.

Conclusie

Concluderend kan worden gesteld dat patiënten met een SVT (echografisch >5cm) die worden behandeld met antitrombotische therapie in een (hoog-) profylactische dosering

minder vaak lokale uitbreiding en minder vaak een symptomatisch recidief SVT hebben. Dit geldt voor zowel fondaparinux en LMWH. Fondaparinux verlaagt ook het risico op uitbreiding naar DVT. Omdat er direct bewijs is uit een grote gerandomiseerde studie is de bewijskracht hoger voor fondaparinux dan voor LMWH. Er zijn geen studies waarin LMWH en fondaparinux voor patiënten met SVT worden vergeleken. Gezien de uitkomsten van studies met LMWH en Fondaparinux kunnen beide middelen worden toegepast.

10 Aanbeveling

Behandel patiënten met een spontane oppervlakkige tromboflebitis (echografisch tenminste 5 cm) van het been bij voorkeur met Fondaparinux 1 dd 2,5 mg gedurende 45 dagen.

Als alternatief kan een LMWH worden toegediend in een hoog profylactische dosering gedurende 30-45 dagen.

Overweeg daarnaast een compressieve bandage of compressiekous.

15 Literatuur

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Belcaro G, Nicolaidis AN, Errichi BM, et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized controlled follow-up study. *Angiology* 1999;50(7):523-529.
- Blumenberg RM, Barton E, Gelfand ML, et al. Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 1998;27(2):338-343.
- Bounameaux H, Reber-Wasem MA. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis. A controversial association. *Arch Intern Med* 1997;157:1822-4.
- 25 CBO. Richtlijn diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose (hoofdstuk oppervlakkige tromboflebitis). 2008
- Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al. A randomized double-blind study of low molecular weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX. *JTH* 2012;10:1026-1035.
- Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism. *Ann Int Med* 2010a;152:218-224.
- 30 Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs. *NEJM* 2010b;363:1222-32.
- DiNisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg (review) Cochrane database of systematic review 2013;issue 4.
- 35 Górski G, Szopinski P, Michalak J, et al. Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology* 2005;56:9-17.
- Hulpmiddelenkompas. <http://www.cvzkompassen.nl/hk/>.
- Linden MW van der, Westert GP, de Bakker DH, et al. Tweede nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Deel 1: Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Bilthoven: NIVEL/RIVM; 2004.
- 40 Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg* 2003;37(6):415-420.
- Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, et al. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica* 2002;87(5):523-527.
- 45 Mehta PP, Sagar S, Kakkar VV. Treatment of superficial thrombophlebitis: a randomized, double-blind trial of heparinoid cream. *Br Med J* 1975;3(5984):614-616.
- NHG richtlijn tromboflebitis 2014.

NHG-standaard ulcus cruris venosum. <http://nhg.artsennet.nl/>.

Rathbun SW, Aston CE, Whitsett TL. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. *JTH* 2012;10:833-839.

5 Stenox group; Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxoparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657-1663.

Titon JP, Auger D, Grange P, et al. Therapeutic management of superficial venous thrombosis with calcium nadroparin. Dosage testing and comparison with a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Angiology* 1999;50(7):523-529.

10 Vesalio investigators group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:1152-7.

Weert H van, Dolan G, Wichers I, et al. Spontaneous superficial thrombophlebitis: Does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Practice* 2006;55(1):52-57.

15

Evidence tabellen

Voor de evidence tabellen bij deze uitgangsvraag wordt verwezen naar de tabellen in de ACCP richtlijn, en de Cochrane review.

20

Zoekstrategie

In de Cochrane review (DiNisio, 2014) is gezocht aan de hand van de volgende zoekstrategie:

CENTRAL search strategy

25

#1 MeSH descriptor: [Venous Thrombosis] this term only 915

#2 MeSH descriptor: [Thrombophlebitis] explode all trees 1088

#3 MeSH descriptor: [Phlebitis] this term only 144

#4 SVT:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 105

30 #5 superficial near thrombo* 154

#6 *phlebit*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1736

#7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 in Trials (Word variations have been searched) 2362

6.7 Behandeling diepe kuit(spier)venetrombose

Inleiding

5 Bij echo doppler onderzoek kan een geïsoleerde diepe kuitvenetrombose (DVT van de vena peroneus, tibialis posterior of tibialis anterior zonder uitbreiding in proximale venen) of een kuitspiervenetrombose (DVT van de vena gastrocnemius of vena soleus zonder uitbreiding in proximale venen) worden gediagnosticeerd.

Zoeken en selecteren

10 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de ACCP richtlijn van 2012 (Kearon, 2012: Paragraaf 2.3 en 3.1).

15 Overwegingen

20 Studies over het natuurlijk beloop laten zien dat ongeveer 8% van de symptomatische diepe kuitvenetrombose zich uitbreidt. (Masuda, 2012). Symptomatische longembolie treedt op bij 0 tot 1,5% van de onbehandelde patiënten. Uitbreiding van de diepe kuitvenetrombose treedt vooral op in de eerste twee weken na diagnose. De kans op uitbreiding is het grootst bij ernstige klinische symptomen en bij de aanwezigheid van risicofactoren (tabel 6.4).

25 Indien de trombose zich in de kuitspiervene bevindt, is het risico op uitbreiding veel kleiner dan bij een kuitvenetrombose, namelijk 3 tot 4%. De kans van uitbreiding is het grootst in de eerste twee weken na diagnose. De trombose breidt zich alleen uit naar de vena poplitea, niet naar de meer proximale vaten (Macdonald, 2003; Schwarz, 2010).

Tabel 6.4 Risicofactoren voor uitbreiding diepe kuitvenetrombose naar proximaal

<ul style="list-style-type: none">- positieve D-dimeer test;- groot trombus dichtbij proximale venen (>5 cm in lengte, >7 mm in maximale diameter, meerdere venen);- aanwezigheid van een permanente risicofactor;- actieve maligniteit;- trombose in de voorgeschiedenis;- patiënt ligt opgenomen in een ziekenhuis.
Bron: Kearon, 2012

30 Eén studie laat zien dat antistollingstherapie (heparine met en zonder VKA) uitbreiding en recidief van een kuitvenetrombose mogelijk voorkomt. In deze kleine RCT werden 51 patiënten met geïsoleerde symptomatische kuitvene trombose initieel behandeld ongefractioneerde heparine. Bij 23 patiënten bestond de vervolgbehandeling uit drie maanden warfarine. Bij acht van de 28 patiënten zonder warfarine en bij één van de 23 patiënten met warfarine ontstond een recidief trombose (29% versus 0%, $p < 0,01$) (Lagerstedt, 1985).

40 In de meta analyse van Boutitie was bij patiënten met een idiopathische geïsoleerde kuitvene trombose het recidief risico hoger na een antistollingsbehandeling van vier tot zes weken dan na een behandeling van drie maanden of langer (HR 2,3, 1,05 tot 5,03; $p = 0,04$). Indien de kuitvene trombose getriggerd was door een tijdelijke risicofactor leek

er geen verschil te bestaan in recidiefrisico tussen antistollingsbehandeling van vier tot zes weken of drie maanden (Boutitie, 2011).

5 Bij laag risico patiënten met een kuitspiervenetrombose werd er geen verschil gevonden in uitbreiding naar proximaal tussen de groep van 54 patiënten met tien dagen LMWH en de groep van 53 patiënten met compressietherapie (3,7% versus 3,8%) (Schwarz, 2010).

10 In de behandelstudies varieert het risico op belangrijke bloedingen van 0 tot 6%, waarbij het bloedingsrisico afneemt in de tijd door het toenemend gebruik van LMWH in plaats van ongefractioneerde heparine. Er zijn geen studies verricht met directe orale anticoagulantia.

15 Samenvattend, er zijn geen goede managementstudies beschikbaar betreffende geïsoleerde diepe kuitvenetrombose. Wel is het duidelijk dat bij een geïsoleerde diepe kuitvenetrombose het risico op uitbreiding, longembolie, recidief trombose en post trombotisch syndroom lager is dan bij een proximale DVT. Behandelingsopties voor een geïsoleerde kuitvenetrombose zijn (1) antistollingstherapie en (2) surveillance met compressie-echo onderzoek en start antistolling bij uitbreiding van het stolsel. Patiënten met een verhoogd risico op bloedingen komen eerder in aanmerking voor het afwachtende scenario, terwijl patiënten met een verhoogd risico op uitbreiding van de kuitvenetrombose eerder in aanmerking komen voor antistollingstherapie.

Aangezien de kans op uitbreiding van een kuitspiervenetrombose naar de vena poplitea heel klein is, lijkt een expectatief beleid bij deze tromboses de juiste benadering.

25 Het beleid tav kuit(spier)vene trombose kan in de eerste lijn plaatsvinden. (link NHG standaard)

Aanbeveling

Voer een expectatief beleid bij patiënten met een geïsoleerde kuitspiervenetrombose.

Overweeg een expectatief beleid bij patiënten met een diepe kuitvenetrombose zonder ernstige symptomen of risicofactoren voor uitbreiding (tabel 6.4).

Herhaal bij een expectatief beleid het compressie echografie onderzoek na één week.

Start met antistollingsbehandeling indien de trombus zich uitbreidt bij compressie echografieonderzoek.

30

Behandel patiënten met een kuitvenetrombose met ernstige symptomen of risicofactoren voor uitbreiding (tabel 6.4) gedurende drie maanden met antistollingstherapie.

Literatuur

35 Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011;342:d3036.

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease:

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S. doi: 10.1378/chest.11-2301.

- 5 Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2(8454):515-8.
- Macdonald PS, Kahn SR, Miller N, et al. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003;37(3):523-7.
- Masuda EM, Kistner RL. The case for managing calf vein thrombi with duplex surveillance and selective anticoagulation. *Dis Mon* 2010;56(10):601-13.
- 10 Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, et al. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomized, controlled study. *J Vasc Surg* 2010;52(5):1246-50.

6.8 Behandeling katheter gerelateerde trombose

Inleiding

5 Armvenetrombose is een multifactoriële ziekte. Op basis van de etiologie kan men deze
aandoening in twee groepen verdelen: primaire arm vene trombose (idiopathisch met of
zonder trombofilie, inspannings-gerelateerd ['effort-trombose'] en 'thoracic outlet
10 syndroom'), en secundaire arm vene trombose (ten gevolge van een andere factor zoals
een centraal veneuze katheter, pacemaker of kanker). Bij 75% van de patiënten is er
sprake van een secundaire arm vene trombose, meestal ten gevolge van een centraal
veneuze katheter (CVC). De klinische manifestaties zijn oedeem, gedilateerde collaterale
15 venen en pijn en zwelling van de arm. De trombotische obstructie kan gelokaliseerd zijn
in de vena subclavia, vena axillaris of vena brachialis en kan uitgebreid zijn tot in de vena
brachiocephalica, vena cava superior of vena jugularis interna. Het is onduidelijk of
patiënten met een CVC gerelateerde trombose antistolling nodig hebben, of dat het
verwijderen van de katheter afdoende is.

Zoeken en selecteren

20 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse
verricht. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de ACCP richtlijn van 2012 en de richtlijn van
de Scientific SubCommittee van de International Society of Thrombosis and Haemostasis
gepubliceerd in JTH 2014 (Zwicker, 2014).

Overwegingen

25 *Behandeling van arm vene trombose*

Diverse case-series hebben aangetoond dat arm vene trombose kan leiden tot
complicaties, zoals symptomatische longembolie ($\pm 5\%$), recidief arm vene trombose ($\pm 8\%$
na vijf jaar follow-up) en post trombotische klachten ($\pm 20\%$ van de patiënten) (Owens,
2010; Prandoni, 2004).

30 Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit en veiligheid van laag-
moleculair-gewicht heparine (LMWH), of ongefractioneerde heparine als initiële
behandeling bij patiënten met arm vene trombose. Er zijn slecht enkele cohort studies
beschikbaar, waarin totaal ruim 100 patiënten met CVC gerelateerde arm vene trombose
35 worden beschreven (Prandoni, 2004; Kovacs, 2007; Savage, 1999; Karabay, 2004). Een van
die studies laat zien dat 89% van de 36 patiënten met arm vene trombose (13 patiënten
met CVC) vermindering van de klachten heeft zeven dagen na starten LMWH (Karabay,
2004). Incidentie van recidief trombose, longembolie en bloedingen is in deze studies laag.

40 Er zijn ook geen gerandomiseerde studies gedaan naar de duur en intensiteit van de
vervolgbehandeling met antistolling (LMWH of vitamine K antagonisten [VKA]) bij
patiënten met een arm vene trombose. In prospectieve observationele cohort studies
worden VKA gegeven gedurende drie tot zes maanden. De incidentie van recidief
trombose en post trombotisch syndroom (PTS) varieert in deze studies, maar is lager dan
45 in patiënten met een diepe veneuze trombose (DVT) van het been (Prandoni, 2004;
Kovacs, 2007; Savage, 1999; Karabay, 2004; Martinelli, 2004). Er zijn geen studies verricht
met nieuwe orale anticoagulantia (DOACs).

Indien de katheter bij een CVC gerelateerde arm vene trombose niet meer noodzakelijk is, moet deze zo snel mogelijk verwijderd worden. Er zijn geen studies beschikbaar die onderzoeken of het verwijderen van de katheter voorafgegaan dient te worden door een periode van antistolling. Voor veel patiënten is de CVC van belang voor behandeling van hun ziekte. De prospectieve cohort studie van Kovacs laat zien dat een CVC bij patiënten met een maligniteit en een CVC gerelateerde trombose in situ kan blijven als deze patiënten behandeld worden met antistolling. Geen enkele CVC werd verwijderd bij 74 patiënten met CVC gerelateerde trombose gedurende drie maanden antistolling. Drie patiënten hadden een belangrijke bloeding (4%) (Kovacs, 2007).

Antistolling wordt gestart bij patiënten met een CVC gerelateerde arm vene trombose, omdat (1) arm vene trombose acute, soms fatale, symptomen kan veroorzaken zoals longembolie, (2) geassocieerd is met een PTS en (3) observationele studies het nut van antistolling tonen. De duur van de behandeling is naar analogie van een DVT van het been drie maanden, ook als de CVC kort na diagnose is verwijderd. Indien de CVC, ie. risicofactor voor trombose, in situ blijft na drie maanden, lijkt het zinvol de antistolling te continueren totdat de CVC wordt verwijderd.

Aanbeveling

Behandel een CVC gerelateerde arm vene trombose met antistollingstherapie (LMWH en/of VKA) gedurende drie maanden, ook als de katheter verwijderd wordt.

Indien de katheter na 3 maanden antistollingstherapie nog in situ is, zet de antistollingstherapie voort totdat de katheter verwijderd wordt.

Verwijder de katheter bij een patiënt met CVC gerelateerde arm trombose indien deze niet meer noodzakelijk is.

Laat de katheter in situ, indien deze nog nodig en functioneel is.

Literatuur

Karabay O, Yetkin U, Onol H. Upper extremity deep vein thrombosis: clinical and treatment characteristics. *J Int Med Res* 2004;32(4):429-35.

Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost* 2007;5(8):1650-3.

Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, et al. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation* 2004;110(5):566-70.

Owens CA, Bui JT, Knuttinen MG, et al. Pulmonary embolism from upper extremity deep vein thrombosis and the role of superior vena cava filters: a review of the literature. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(6):779-87.

Prandoni P, Bernardi E, Marchiori A, et al. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. *BMJ* 2004;329(7464):484-5.

Savage KJ, Wells PS, Schulz V, et al. Outpatient use of low molecular weight heparin (Dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thromb Haemost* 1999;82(3):1008-10.

Zwicker JI, Connolly G, Carrier M, et al. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12(5):796-800.

6.9 Behandeling van bij toeval gevonden diepe veneuze trombose of longembolie

Inleiding

In toenemende mate worden beeldvormende onderzoeken verricht, zoals CT scans, bij patiënten met meestal kanker of soms andere ziekten. In een aanzienlijk deel van deze patiënten worden bij toeval veneuze trombo-embolie gezien (longembolie, diepe veneuze trombose in de been- of buikvaten). Het is niet duidelijk of voor deze bij toeval gevonden trombose antistolling nodig is en hoe lang dit moet worden voortgezet. Er is behoefte aan een duidelijk advies of antistolling moet worden gegeven of veilig kan worden onthouden. In de CBO richtlijn van 2008 werd hierover geen advies gegeven. De ACCP van 2012 doet hier uitspraken over. In deze module zal de literatuur die beschreven staat in de ACCP richtlijn worden overgenomen, en aangevuld met de meest recente literatuur. Op basis van deze literatuur en de expertise van de werkgroep zullen voor de Nederlandse situatie aanbevelingen worden gedaan over de behandeling van een bij toeval gevonden trombose.

15

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):

20 Wat zijn de effecten van antistolling in vergelijking met geen antistolling voor patiënten met bij toeval vastgestelde asymptomatische diepe veneuze trombose (DVT) of Longembolie (PE) op het recidiveren van DVT en longembolie, ernstige bloedingen, mortaliteit, kwaliteit van leven en post trombotisch syndroom?

25 *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte recidief DVT en longembolie, majeure bloedingen, mortaliteit, kwaliteit van leven en post trombotisch syndroom voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

30 De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

35 In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde studies en overig (niet vergelijkend) onderzoek vanaf 2009 (zoekdatum ACCP richtlijn 2012). De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 333 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studies waarin behandeling van incidenteel gevonden DVT of longembolie werd vergeleken met een afwachtend beleid. Op basis van titel en abstract werd in eerste instantie een studie voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werd deze studie vervolgens geëxcludeerd (zie exclusietabel). Er werden geen studies definitief geselecteerd.

45

Conclusies

Er werd geen nieuwe literatuur gevonden.

Overwegingen

In de ACCP van 2012 wordt de behandeling van asymptomatische DVT van het been beschreven in paragraaf 3.5. De behandeling van asymptomatische longembolie wordt beschreven in paragraaf 6.9. Er wordt in deze paragrafen geen vergelijkende literatuur beschreven. De overwegingen uit de ACCP zijn hier overgenomen en voor de Nederlandse situatie aangepast aan de overwegingen van de werkgroep.

Behandeling toevallig gevonden DVT

Als beeldvormend onderzoek om andere redenen worden uitgevoerd en per toeval een asymptomatische proximale DVT wordt gevonden, moet er rekening gehouden worden met de hoge frequentie vals-positieve resultaten in patiënten zonder klinische verdenking op DVT. Oorzaken van vals positieve resultaten zijn: 1) de techniek was mogelijk niet optimaal voor de diagnose van VTE, 2) incidenteel gediagnosticeerde DVT wordt vaak gevonden in het bekken waar DVT moeilijker in beeld te brengen is, 3) de prevalentie van DVT in asymptomatische patiënten is veel lager dan in symptomatische patiënten. Het wordt in het algemeen geadviseerd om aanvullende diagnostiek te doen om de aanwezigheid van DVT te bevestigen.

In de ACCP zijn geen vergelijkende onderzoeken beschreven die antitrombotische therapie in patiënten met incidentele VTE evalueren; daarom is er slechts lage bewijskracht op basis van indirect onderzoek. Verder zijn de mogelijke voordelen van antitrombotische therapie mogelijk lager dan in symptomatische patiënten omdat asymptomatische DVT chronisch en minder extensief zijn, en omdat de kans op een vals-positieve resultaat groter is in een asymptomatische patiënt. Factoren die een meer agressieve benadering rechtvaardigen zijn zekerheid van de diagnose, uitgebreide trombose die acuut lijkt (niet aanwezig op eerder beeldvormend onderzoek), progressie van de trombose in een vervolgonderzoek, blijvende risico factoren voor VTE (bijvoorbeeld kanker) en een laag risico op bloedingen.

Een minder agressieve benadering houdt mogelijk in: 1) onthouden van antistolling met monitoring van DVT uitbreiding 2) beperkte antitrombotische therapie tot drie maanden in patiënten met risico factoren voor VTE (bijvoorbeeld kanker). Veel patiënten hebben het ziekenhuis verlaten wanneer de incidenteel gevonden DVT bekend wordt. Indien het moeilijk is voor patiënten om dezelfde dag terug te komen is redelijk om verdere inschatting en antitrombotische therapie uit te stellen tot de volgende dag.

De ACCP raadt voor patiënten met een overtuigende verdenking voor asymptomatische longembolie, gebaseerd op een matige bewijskracht (indirect), de zelfde initiële en langetermijnantistolling aan als voor patiënten met symptomatische longembolie.

Behandeling toevallig gevonden longembolie

Wanneer longembolie onverwacht wordt vastgesteld bij patiënten met kanker, kan retrospectief de anamnese mogelijk symptomen onthullen die verergerd werden door de longembolie (bijvoorbeeld toename van vermoeidheid). Ongeveer de helft van de incidentele longembolie komen voor in lobaire of meer centraal gelokaliseerde longarteriën, terwijl de andere helft meer distaal is. Als er aanwijzingen zijn voor een asymptomatische longembolie is de eerste prioriteit het herzien van de CT scan om te bepalen of de huidige bevinding overtuigend is voor een acute longembolie. Eerdere CT scans zijn mogelijk beschikbaar voor vergelijking, of de huidige scan toont mogelijk ook

DVT in de centrale venen (subclavia, vena cava inferior, vena iliaca). Als er onzekerheid is over de aanwezigheid van een acute longembolie zijn additionele diagnostische testen nodig (compressie-echografie van de diepe beenvenen, CT pulmonalis angiografie, D-dimeer test).

5

Consistent met de aanbevelingen voor de behandeling van asymptomatische DVT, raadt de ACCP voor patiënten met een overtuigende verdenking voor asymptomatische longembolie, gebaseerd op een matige bewijskracht (indirect), de zelfde initiële en lange termijn antistolling aan als voor patiënten met symptomatische longembolie.

10

De indicatie voor anticoagulantia is het meest dwingend wanneer de aanwezigheid van longembolie ondubbelzinnig is, als de longembolie in een lobaire of meer centrale longarterie zit, als de longembolie nieuw gevonden wordt op een CT, als de compressie-echografie een proximale DVT laat zien, als er persisterende risicofactoren voor VTE zijn (zoals actieve kanker) en als de patiënt geen hoog risico op bloedingen heeft. Veel patiënten hebben het ziekenhuis al verlaten wanneer de toevallig gevonden longembolie wordt gerapporteerd. Als de longembolie minder uitgebreid is en het moeilijk is voor patiënten om dezelfde dag terug te keren is het vaak redelijk met verder onderzoek en antitrombotische therapie te wachten tot de volgende dag.

20

Aanbeveling

Overweeg om patiënten met bij toeval ontdekte DVT met dezelfde initiële en vervolghandeling te behandelen als patiënten met een symptomatische DVT (zie module 6.1 behandeling VTE).

Overweeg om patiënten met bij toeval ontdekte longembolie met dezelfde initiële en vervolghandeling te behandelen als patiënten met een symptomatische longembolie (zie module 6.1 behandeling VTE).

25

Literatuur

ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.

30

Zoekstrategie

Database	Zoektermen	Totaal 333
Medline (OVID) 2009-sept. 2014	1 "Venous thromboembolism".ti,ab,kw. (11948) 2 ("venous thrombo-embolism" or VTE).ti,ab,kw. (5543) 3 "deep vein thrombosis".ti,ab,kw. or exp Venous Thrombosis/ (49694) 4 DVT.ti,ab,kw. (6842) 5 ("thrombo-embolic" or thromboembolic).ti,ab,kw. (20558)	
Engels, Nederlands	6 exp VENOUS THROMBOEMBOLISM/ or exp THROMBOEMBOLISM/ (44511) 7 (thromboembolism or thromboembolism*).ti,ab,kw. (25622) 8 "pulmonary embolism".ti,ab,kw. or exp Pulmonary Embolism/ (40310) 9 ("blood clot*" or "blood coagulation").ti,ab,kw. or exp Blood Coagulation/ (61824) 10 thrombus.ti,ab,kw. or exp THROMBUS/ (156716) 11 exp THROMBOSIS/ or thrombosis.ti,ab,kw. (186398) 12 "post-thrombotic".ti,ab,kw. (978)	

	<p>13 ("postthrombotic syndrome*" or "post-thrombotic syndrom*").ti,ab,kw. (1119) 14 Thrombophlebitis/ (21241) 15 or/1-14 (282972) 16 "Vitamin K"/ai or "Vitamin K"/tu or VKA.ti,ab. or "vitamin K".ti,ab. (10761) 17 (DOAC* or anticoagulant* or anti-coagulant*).ti,ab. (43918) 18 (Coumarin* or 4-hydroxycoumarin* or warfarin* or heparin* or LMWH).ti,ab. (95312) 19 exp Anticoagulants/ (188640) 20 or/16-19 (244488) 21 15 and 20 (66583) 27 (occult or incidentally or unsuspected or asymptomatic*).ti,ab. (151327) 28 "Asymptomatic Diseases"/ (1865) 29 27 or 28 (151924) 30 21 and 29 (1451) 31 limit 30 to (yr="2009 -Current" and (dutch or english)) (394) 32 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (222723) 33 31 and 32 (34) – 31 uniek 34 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1421566) 35 31 and 34 (99) 36 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw,kw. or (cohort adj (study or studies)).tw,kw. or Cohort analy\$.tw,kw. or (Follow up adj (study or studies)).tw,kw. or (observational adj (study or studies)).tw,kw. or Longitudinal.tw,kw. or Retrospective.tw,kw. or Prospective.tw,kw. or Cross sectional.tw,kw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2074828) 37 registries/ (55397) 38 36 or 37 (2106575) 39 31 and 38 (140) 40 33 or 35 or 39 (207) 41 35 not 33 (80) – 77 uniek 42 39 not (33 or 35) (93)</p>	
<p>Embase (Elsevier)</p>	<p>'thromboembolism':ab,ti OR (venous NEAR/1 'thrombo embolism'):ab,ti OR vte:ab,ti OR 'deep vein thrombosis':ab,ti OR dvt:ab,ti OR 'thrombo-embolic':ab,ti OR thromboembolic:ab,ti OR thromboembolism:ab,ti OR thromboembolism*:ab,ti OR 'pulmonary embolism':ab,ti OR 'blood clot':ab,ti OR 'blood coagulation':ab,ti OR thrombus:ab,ti OR thrombosis:ab,ti OR 'post-thrombotic':ab,ti OR postthrombotic:ab,ti OR 'post thrombotic':ab,ti OR 'thromboembolism'/exp/mj</p> <p>AND ('heparin'/exp/mj OR 'heparin' OR heparin:ab,ti OR 'vitamin k antagonists' OR 'anticoagulant agent'/exp/mj OR warfarin*:ab,ti OR vka:ab,ti OR 'vitamin k antagonist':ab,ti OR 'vitamin k antagonists':ab,ti OR lmwh:ab,ti OR ('low molecular weight' NEAR/2 heparin*):ab,ti OR (antithrombin* NEAR/2 concentrate*):ab,ti OR anticoagulant*:ab,ti OR 'anti coagulant':ab,ti OR 'anti coagulants':ab,ti OR noac*:ab,ti)</p> <p>AND (occult:ab,ti OR incidentally:ab,ti OR unsuspected:ab,ti OR asymptomatic*:ab,ti OR 'asymptomatic disease'/exp)</p>	

	<p>AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2009-2014]/py</p> <p>AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2009-2014]/py</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND 'major clinical study'/exp AND [2009-2014]/py</p> <p>42 SR, 129 RCT, 70 MCS Uniek: 29 SR, 65 RCT uniek</p>	
Cochrane (Wiley)	<p>#1 'venous thromboembolism':ab,ti or (venous near/1 'thrombo embolism'):ab,ti or vte:ab,ti or 'deep vein thrombosis':ab,ti or dvt:ab,ti or 'thrombo-embolic':ab,ti or thromboembolic:ab,ti or thromboembolism:ab,ti or thromboembolism*:ab,ti or 'pulmonary embolism':ab,ti or 'blood clot':ab,ti or 'blood coagulation':ab,ti or thrombus:ab,ti or thrombosis:ab,ti or 'post-thrombotic':ab,ti or postthrombotic:ab,ti or 'post thrombotic':ab,ti</p> <p>#2 (heparin:ab,ti or 'vitamin k antagonists' or warfarin*:ab,ti or vka:ab,ti or 'vitamin k antagonist':ab,ti or 'vitamin k antagonists':ab,ti or lmwh:ab,ti or ('low molecular weight' near/2 heparin*):ab,ti or (antithrombin* near/2 concentrate*):ab,ti or anticoagulant*:ab,ti or 'anti coagulant':ab,ti or 'anti coagulants':ab,ti or noac*:ab,ti)</p> <p>#3 (occult:ab,ti or incidentally:ab,ti or unsuspected:ab,ti or asymptomatic*:ab,ti)</p> <p>#4 #1 and #2 and #3 Publication Year from 2009 to 2014</p> <p>8 SR, 6 niet uniek, 2 niet relevant,</p>	

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Dentali, 2010	Systematische review, maar beschrijft alleen prevalentie en natuurlijk beloop (beperkt). Er wordt geen vergelijking gemaakt tussen behandeling/ geen behandeling, de studie beantwoordt dus niet de uitgangsvraag.

Hoofdstuk 7 Kleppen en antistolling

Uitgangsvragen

- 5 7.1 Wat is de optimale antitrombotische behandeling van patiënten met mechanische hartklepprothesen?
- 7.2 Is er plaats voor DOACs voor de preventie van trombo-embolieën bij patiënten met een mechanische hartklepprothese?
- 7.3 Biologische hartklepprothesen
- 10 7.4 Arteriële preventie bij overige hartklepafwijkingen

Subvragen

- 7.3.1 Welke vorm van antistolling dient een patiënt te krijgen gedurende de eerste drie maanden na biologische mitralisklep dan wel mitralisklepreconstructie?
- 15 7.3.2 Hebben trombocytenuitremmers of vitamine K antagonisten de voorkeur bij de antitrombotische behandeling de eerste drie maanden na biologische aortaklep implantatie?
- 7.3.3 Wat is de optimale lange-termijn antitrombotische behandeling bij patiënten met een biologische hartklepprothese?
- 20 7.4.1 Wat is de optimale antitrombotische therapie voor patiënten met reumatische mitraalklepstenose?
- 7.4.2 Wat is de optimale antitrombotische therapie voor patiënten met mitraalklepprolaps?
- 7.4.3 Wat is de optimale antitrombotische behandeling bij patiënten met een aortaklep en/of aortaboogafwijkingen?
- 25 7.4.4 Wat is de optimale antitrombotische behandeling van patiënten met endocarditis (van mechanische prothese, natieve klep of bioprothese)?
- 7.4.5 Wat is de optimale antitrombotische behandeling van patiënten die een percutane aortaklepverving dan wel percutane sluiting mitraalklep ondergaan?
- 30 7.4.6 Wat is de optimale antistollingsbehandeling bij zwangere patiënten met een kunstklep?

7.1 Mechanische hartklepprothesen

35 Inleiding

Het is duidelijk dat het achterwege laten van therapie met VKA bij patiënten met een mechanische hartklepprothese leidt tot een onacceptabel hoog risico op trombo-embolische complicaties (Salem, 2004). Bij het opstellen van richtlijnen voor optimale antitrombotische profylaxe moet rekening worden gehouden met het feit dat de meeste studies niet-gerandomiseerde en ongecontroleerde series betreffen, dan wel retrospectieve patiënt-controlestudies. Daarbij maakt het feit dat in vrijwel alle studies de patiënten voor een niet onaanzienlijk deel van de tijd niet in de juiste therapeutische range zijn, een goede interpretatie van de studieresultaten lastig. De intensiteit van antistolling bij het gebruik van orale antistolling is hierbij van belang en bij mechanische kleppen afhankelijk van positie (high flow versus low flow). Orale directe trombineremmers zijn inmiddels beperkt in studieverband gebruikt bij mechanische kleppen en de resultaten hiervan worden ook in deze update meegenomen.

40

45

Zoeken en selecteren

Voor de evaluatie van de literatuur met betrekking tot de juiste antistolling voor patiënten met mechanische hartklepprothesen is gebruik gemaakt van de ACCP 2012, de Amerikaanse richtlijn voor “Valvular Heart Disease” van maart 2014, evenals de vigerende richtlijn vanuit de Europese vereniging van thoraxchirurgie (EACTS, 2008). Er is een aanvullende search gedaan (zie zoekverantwoording) naar studies (alle designs) over antitrombotisch beleid bij patiënten met kleppen (zowel mechanisch als biologisch). In totaal werden 524 referenties gevonden. Na selectie op basis van titel en abstract werd geen van deze studies geselecteerd. De ontwikkeling van DOACs - directe trombineremmers en factor Xa-remmers - heeft geleid tot een structurele wijziging in de wijze van antistolling bij diverse aandoeningen. Het gebruik van deze middelen bij patiënten met mechanische kleppen wordt ook meegenomen in deze update. Hierover wordt thans geen uitspraken gedaan in ACCP of ESC, maar wel in de ACC guideline 2014 Valvular Heart Disease uit maart 2014 (Nishimura, 2014).

Overwegingen

Therapeutische ranges van INR

In deze richtlijn zijn de therapeutische ranges van de INR gelijk gesteld aan de ranges die in internationale richtlijnen (ACCP, 2012; ACC, 2014; ESC, 2012) worden gehanteerd. Voor de routine patiëntenzorg maar ook voor wetenschappelijk onderzoek is het van groot belang dat in Nederland hetzelfde beleid wordt gevoerd als in het buitenland. De therapeutische ranges van de INR zijn nu conform internationale richtlijnen voor de lage intensiteit 2,0 tot 3,0 en voor de hoge intensiteit 2,5 tot 3,5.

In de vorige CBO richtlijn uit 2008 werden naast de therapeutische ranges van de INR (2,5 tot 3,5 en 3,0 tot 4,0) streefgebieden weergegeven (2,0 tot 3,5 en 2,5 tot 4,0). Deze streefgebieden zijn door de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) ingevoerd om te vermijden dat de INR-waarde onder de therapeutische range zou komen te liggen. Zowel de therapeutische range als ook het streefgebied van de FNT weken daarmee af van internationale richtlijnen. Deze incongruentie is met de huidige richtlijn komen te vervallen.

Sinds het verschijnen van de ACCP 2012, zijn er geen nieuwe publicaties verschenen over de wijze en intensiteit van antistolling van patiënten met een mechanoprothese. De positie van de mechanoprothese (aorta- of mitralispositie) blijft onverminderd van belang waarbij bij patiënten met een mechanoprothese in mitralispositie een hogere intensiteit wordt nagestreefd (voor mechanoprothese in aortapositie geldt een streef INR van 2,0 tot 3,0 en voor een mechanoprothese in mitraalkleppositie geldt een streef INR van 2,5 tot 3,5). Ook hierover zijn na het verschijnen van de ACCP-richtlijn 2012 geen nieuwe studies verschenen. Er zijn veel publicaties over de gewenste intensiteit van VKA bij patiënten met een mechanische hartklepprothese. Hoewel de uitkomsten van één retrospectieve patiënt-controle studie suggereert dat een hogere intensiteit van de antistolling gepaard gaat met minder trombo-embolie maar met meer bloedingen (Cannegieter, 1995), werd deze bevinding niet bevestigd in een prospectief gerandomiseerde studie waarin verschillende intensiteiten van antistolling werden vergeleken (Horstkotte, 1993). Een meta-analyse van alle studies met een totaal van 23.145 patiënten met een mechanische hartklep, welke voor een totaal van 108.792 patiëntjaren werden gevolgd, toonde een licht voordeel van behandeling met een hogere intensiteit van antistolling zonder een

significants verhoogd bloedingsrisico, hoewel het effect vooral duidelijk was in de groep van patiënten met een mitralisklepprothese (Vink, 2003).

- 5 De positie van de hartklepprothese lijkt inderdaad van belang. Een mitralisklepprothese heeft een hoger risico op een trombo-embolische complicatie dan een aortaklepprothese (Salem, 2004). Patiënten met een prothese zowel in de aorta- als in de mitraliskleppositie hebben een nog hoger risico. Andere risicofactoren voor trombo-embolische complicaties bij mechanische hartklepprothesen zijn leeftijd, de aanwezigheid van boezemfibrilleren en een vergroot linker atrium (Salem, 2004). Het type klep geeft bij de huidige generatie hartkleppen geen verschil in risico. Een aantal studies toont dat toevoeging van acetylsalicylzuur (of andere trombocytenuaggregatiemmers) aan de behandeling met VKA leidt tot een lagere incidentie van trombo-embolische complicaties, hoewel het bloedingsrisico toegenomen is (Cappelleri, 1995).
- 10
- 15 Hoewel definitieve data ontbreken zijn er aanwijzingen dat LMWH in therapeutische dosering effectief is bij de preventie van trombo-embolie bij patiënten met een mechanische hartklepprothese (Shapira, 2002). Dat is in het bijzonder van belang indien, bijvoorbeeld voor invasieve ingrepen, de therapie met VKA kortdurend moet worden onderbroken (Douketis, 2004).
- 20

Aanbevelingen

Geef aan alle patiënten met een mechanische hartklepprothese behandeling met vitamine K-antagonisten.

Houd bij patiënten met een moderne generatie hartklepprothese in de aortapositie, een normale grootte van het linker atrium en sinusritme een therapeutische INR range aan van 2,0 tot 3,0.

Houd bij patiënten met mechanische hartkleppen van een oudere generatie en alle mechanische hartkleppen in de mitralispositie een therapeutische INR range aan van 2,5 tot 3,5.

25

Houd bij patiënten met mechanische hartklepprothesen in combinatie met additionele risicofactoren, (boezemfibrilleren, een vergroot linker atrium, een voorgeschiedenis van myocardinfarct, of een lage ejectiefractie) een therapeutische INR range aan van 2,5 tot 3,5; overweeg daarnaast gelijktijdige behandeling met acetylsalicylzuur (80 tot 100 mg).

Houd bij patiënten met mechanische hartklepprothesen zonder additionele risicofactoren maar bij wie eerder een systemische embolie is opgetreden en onder behandeling zijn met goed ingestelde vitamine K-antagonisten, een therapeutische INR range aan van 2,5 tot 3,5 en voeg tevens acetylsalicylzuur (80 tot 100 mg) toe aan de behandeling.

7.2 Nieuwe orale antistollingsmiddelen en kunstkleppen

Zoeken en selecteren

- 5 Er is maar een beperkte studie verricht naar het gebruik van DOAC bij mechanische kleppen. Het gebruik van deze middelen wordt wel besproken in de ACC-guideline 2014 maar niet in ESC of ACCP guideline. Er is een aanvullende search gedaan (zie zoekverantwoording) naar studies (alle designs) over antitrombotisch beleid bij patiënten met kleppen (zowel mechanisch als biologisch). In totaal werden 524 referenties
10 gevonden. Na selectie op basis van titel en abstract werd geen van deze studies geselecteerd.

Overwegingen

- 15 In de RE-ALIGN studie werd onderzocht of dabigatran effectief en veilig is bij patiënten met mechanische klepprothesen. Deze gerandomiseerde fase-II-studie includeerde 252 patiënten die gepland waren voor implantatie van een mechanische aorta- of mitraliskunstklep (Van de Werf, 2012). Bij normale nierfunctie was de dosering dabigatran 300 mg 2dd. De controle-arm bestond uit warfarine (n=84) met een streef INR van 2,5 tot
20 3,5. De gemiddelde duur van behandeling met studiemedicatie was vijf maanden. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een hoger aantal trombo-embolische complicaties en bloedingen in de dabigatran behandelde groep. In de dabigatran behandelde groep waren negen ischemische CVA's (5%), drie myocardinfarcten (2%) en vijf kleptromboses (3%). Patiënten die met warfarine werden behandeld hadden geen
25 trombo-embolische complicaties. De incidentie van ernstige bloedingen was bij dabigatran 4% en bij warfarine 2%. Het totaal aantal bloedingen was significant hoger bij dabigatran (27 vs. 12%, p=0,01). De trombo-embolische complicaties en ernstige bloedingen bij dabigatran gebruik traden voornamelijk op bij recent geopereerde patiënten. Dabigatran is daarom niet geschikt als alternatief voor vitamine K antagonist
30 en leidt bij patiënten met een (recente) mechanische aorta- of mitraliskunstklep tot meer bloedingen en trombo-embolische complicaties. Andere DOACs zijn niet onderzocht op deze indicatie.

35 Aanbeveling

Geef bij patiënten met een mechanische hartklepprothese geen DOACs.

7.3 Biologische hartkleprothesen

7.3.1 Antistolling tijdens de eerste drie maanden na biologische mitraliskleplantatie en mitralisklepreconstructie

Inleiding

- 5 Bij het overwegen van antistollingsprofylaxe bij patiënten met een biologische hartklep–prothese moet onderscheid worden gemaakt tussen de eerste drie maanden na implantatie en de periode daarna.

10 Zoeken en selecteren

Deze module is gebaseerd op de oude CBO richtlijn. Er is een aanvullende search gedaan (zie zoekverantwoording) naar studies (alle designs) over antitrombotisch beleid bij patiënten met kleppen (zowel mechanisch als biologisch) die werden gepubliceerd na de zoekdatum van de ACCP richtlijn. In totaal werden 524 referenties gevonden. Na selectie op basis van titel en abstract werd geen van deze studies geselecteerd.

Samenvatting literatuur en overwegingen

- 20 Ook bij patiënten met een biologische hartkleprothese bestaat er een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, vooral in de direct postoperatieve periode. Indien geen antistolling wordt gebruikt is dit risico in de eerste drie maanden bij prothesen in de mitralispositie meer dan 5% (Salem, 2004; Ionescu, 1982). Derhalve wordt geadviseerd om bij patiënten met een biologische hartkleprothese in de mitralispositie de eerste drie maanden na kleplantatie te behandelen met VKA. Het blijkt van belang in de periode
- 25 dat de INR nog niet in de therapeutische range is, ter overbrugging LMWH te geven (Heras, 1995). Na drie maanden daalt het risico en vanaf dat moment biedt acetylsalicylzuur voldoende bescherming. Risicofactoren voor het krijgen van een trombo-embolische complicatie onder antistolling na implantatie van een bioprothese, zijn de aanwezigheid van stolsels in het linker atrium en een voorgeschiedenis van systemische tromboembolie,
- 30 linkerventriklejectiefractie <35%, atriumfibrilleren (Salem, 2004). In een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek naar de intensiteit van de antistolling in de eerste drie maanden na implantatie van een bio-mitralisklep prothese bleek dat een INR-streefwaarde van 2,0 tot 2,5 even effectief was als een INR van 2,5 tot 4,0, maar minder bloedingscomplicaties opleverde (Turpie, 1988). In een gerandomiseerd onderzoek bleek
- 35 acetylsalicylzuur 100 mg even effectief als LMWH gevolgd door VKA ter voorkoming van trombo-embolische complicaties in de eerste drie maanden na implantatie van een bioprothese in de aortapositie (Gherli, 2004).

40 Aanbevelingen

Geef bij patiënten in de eerste drie maanden na implantatie van een biologische mitraliskleprothese behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

Geef bij patiënten in de eerste drie maanden na mitralisklepreconstructie behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

Geef bij patiënten bij wie een biologische mitraliskleprothese is geïmplanteerd therapeutische doseringen LMWH totdat de INR in de therapeutische range is.

7.3.2 Antistolling de eerste drie maanden na biologische aortaklep implantatie

Zoeken en selecteren

5 Er is een aanvullende search gedaan (zie zoekverantwoording) naar studies (alle designs) over antitrombotisch beleid bij patiënten met kleppen (zowel mechanisch als biologisch) die werden gepubliceerd na de zoekdatum van de ACCP richtlijn. In totaal werden 524 referenties gevonden. Na selectie op basis van titel en abstract werd geen van deze studies geselecteerd.

10

Overwegingen

Aangezien er geen aanvullende literatuur is blijven de aanbevelingen voor het antistollingsbeleid gedurende de eerste drie maanden na implantatie van een bio prothese in essenties ongewijzigd ten opzichte van ACCP 2012 (Whitlock, 2012).

15

Aanbevelingen

Geef bij patiënten in de eerste drie maanden na implantatie van een biologische aortakleprothese acetylsalicylzuur 100 mg.

Geef bij patiënten met een voorgeschiedenis van systemische trombo-embolische complicaties en/of bij aanwezigheid van stolsels in het linker atrium orale antistolling met Vitamine K antagonisten voor tenminste een jaar na implantatie van een bioprothese met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

20

7.3.3 Lange termijn (vanaf drie maanden na implantatie bioprothese) antitrombotische behandeling bij biologische hartkleprothese

Zoeken en selecteren

25 Er is een aanvullende search gedaan (zie zoekverantwoording) naar studies (alle designs) over antitrombotisch beleid bij patiënten met kleppen (zowel mechanisch als biologisch) die werden gepubliceerd na de zoekdatum van de ACCP richtlijn. In totaal werden 524 referenties gevonden. Na selectie op basis van titel en abstract werd geen van deze studies geselecteerd.

30

Overwegingen

Het lange-termijn risico op een trombo-embolische complicatie na implantatie van een biologische hartkleprothese is 0,2 tot 3,3% per jaar (Salem, 2004; Gibson, 1981). Het laagste risico (0,2% per jaar) is er bij patiënten met een biokleprothese in de aortapositie en sinusritme (Cohn, 1981). Risicofactoren bij patiënten met een biologische hartkleprothese zijn een lage ejectiefractie of een groot linker atrium (Louagie, 1993). Gebruik van acetylsalicylzuur (of andere bloedplaatjesaggregatie-remmers) verlaagt het risico tot <0,8% per jaar (Salem, 2004), hoewel dit in een enkele studie niet wordt bevestigd (Blair, 1994). Bij patiënten met een biokleprothese en boezemfibrilleren is er een indicatie voor het gebruik van VKA vanwege het boezemfibrilleren, maar de

40

aanwezigheid van de biokleprothese in deze situatie lijkt ook bij te dragen aan het risico (Gonzalez-Lavin, 1984).

5 **Aanbeveling**

Geef bij patiënten met een biologische hartkleprothese en boezemfibrilleren behandeling met vitamine K antagonist met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

Geef bij patiënten met een biologische hartkleprothese en zonder andere indicaties voor antistolling, acetylsalicylzuur 1 dd 100 mg vanaf drie maanden na implantatie van een biologische hartkleprothese.

10 **7.4 Antitrombotische therapie bij overige hartklepafwijkingen**

Inleiding

Eén van de meest belangrijke complicaties van hartkleplijden is het risico op cerebrale of andere systemische embolie. Het is duidelijk dat antitrombotische therapie dit risico aanzienlijk kan doen afnemen maar dat risico's in de vorm van het optreden van bloedingen hier tegenover staat. Daarom moet in de verschillende klinische situaties een afweging worden gemaakt van de voor- en nadelen van deze therapie. Daarbij is het van belang de consequenties van trombo-embolische versus bloedingscomplicaties te laten meewegen, waarbij opvallend is dat uit initiële studies blijkt dat bij patiënten de vrees voor trombo-embolie groter is dan die voor bloedingscomplicaties bij gebruik van antistolling (Devereaux, 2001).

In deze module worden aanbevelingen gedaan voor patiënten met:

- reumatische mitraalklepstenose;
- mitralisklepprolaps;
- 25 - mitralisringcalcificatie;
- aortaklep- en boogafwijkingen;
- endocarditis;
- percutane aortaklep;
- kunstkleppen en zwangerschap.

30

7.4.1 Reumatisch mitraalklepstenose

Zoeken en selecteren

Deze module is een herziening van de CBO richtlijn van 2008 (CBO, 2008). De ACCP richtlijn van 2012 (Whitlock, 2012) is als uitgangspunt voor herziening genomen. Er is geen aanvullende systematische literatuursearch gedaan.

35

Overwegingen

De incidentie van trombo-embolische complicaties is relatief hoog bij een reumatische mitraalklepstenose indien geen antistolling wordt gebruikt en neemt dramatisch toe als er tevens sprake is van boezemfibrilleren (Szekely, 1964). Hoewel er nooit een gerandomiseerde studie is verricht, wijzen observationele studies op een drastische reductie van trombo-embolie bij gebruik van VKA (samengevat in (Salem, 2004)). Het is minder duidelijk of patiënten met een mitraalklepstenose zonder boezemfibrilleren baat hebben bij antistolling. Het risico lijkt daarbij vooral groot als er sprake is van een groot linker atrium (>55 mm) op een één-dimensionale meting (Pumphrey, 1982). Er zijn geen gegevens over een waarschijnlijk meer precieze linker atriumvolume index meting en het risico op embolieën.

Hoewel er aanwijzingen zijn dat toevoeging van acetylsalicylzuur of andere trombocytenaggregatieremmers aan de therapie met VKA toegenomen effectiviteit in het voorkomen van trombo-embolie geeft bij patiënten met hartklepprothesen (zie verder Turpie, 1993), is dit nog niet aangetoond voor patiënten met een mitraalklepstenose. Desalniettemin kan op grond van deze studies worden aanbevolen om bij patiënten met een reumatische mitraalklepstenose, die ondanks goed ingestelde therapie met VKA een episode van systemische embolie hebben doorgemaakt, acetylsalicylzuur (of een andere trombocytenaggregatieremmer) aan de therapie toe te voegen.

Aanbevelingen

Geef aan patiënten met reumatische mitraalklepstenose met boezemfibrilleren en/of een systemische embolie in de voorgeschiedenis behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

Geef bij patiënten met reumatische mitraalklepstenose met boezemfibrilleren, die een systemische embolie hebben doorgemaakt onder adequaat ingestelde therapie met VKA, daarnaast acetylsalicylzuur (80 tot 100 mg). Geef, indien gebruik van acetylsalicylzuur niet mogelijk is, clopidogrel als alternatief.

Overweeg bij patiënten met reumatisch mitraalklepstenose en normaal sinusritme maar met een groot linker atrium (LA diameter >55 mm) behandeling met VKA met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

Laat bij patiënten met reumatische mitraalklepstenose zonder boezemfibrilleren en normale linker atrium dimensies antistolling achterwege.

7.4.2 Antitrombotisch beleid bij mitraalklepprolaps

30 Zoeken en selecteren

Deze module is een herziening van de CBO richtlijn van 2008 (CBO, 2008). De ESC richtlijn geeft geen aanbevelingen over de antitrombotische behandeling van patiënten met mitraalklepprolaps. De ACCP richtlijn van 2012 (Whitlock, 2012) is als uitgangspunt voor herziening genomen. Er is geen aanvullende systematische literatuursearch gedaan.

35

Overwegingen

Mitraalklepprolaps is de meest voorkomende hartklepaandoening, hoewel studies met moderne echocardiografie een lagere prevalentie dan voorheen documenteren (ca. 2,5% van de populatie) (Freed, 1999). Er lijkt een minimaal toegenomen risico op trombo-embolie te zijn bij patiënten met een mitraalklepprolaps (ca. 1/6000/jaar) (samengevat in Salem, 2004). Dit betekent dat antistolling bij alle patiënten met een mitraalklepprolaps niet zinvol is maar dat bij patiënten met onverklaarde TIA's de daarvoor gangbare behandeling met bloedplaatjesremmers wordt aanbevolen (zoals bij alle patiënten met onverklaarde TIA's) en bij meer ernstige trombo-embolische aandoeningen, of indien acetylsalicylzuur onvoldoende effectief is therapie met VKA kan worden overwogen. In de conceptrichtlijn van de Neurologie met betrekking tot TIA en CVA wordt bij gebrek aan andere indicaties voor orale antistolling het gebruik van clopidogrel 1dd 75 mg ter preventie geadviseerd in plaats van acetylsalicylzuur. Bij het verschijnen van deze richtlijn was deze richtlijn van de Neurologie nog niet geautoriseerd. Bij autorisatie wordt derhave bij patiënten met onbegrepen TIA/CVA zonder indicatie voor orale antistolling, clopidogrel geadviseerd.

Aanbeveling

Geef bij patiënten met een mitraalklepprolaps zonder aanwijzingen voor trombo-embolische complicaties, onverklaarde TIA's, of boezemfibrilleren, geen antitrombotische profylaxe.

Geef bij patiënten met een mitraalklepprolaps met onverklaarde TIA's acetylsalicylzuur 80 tot 100 mg (clopidogrel 1dd 75 mg bij autorisatie van de richtlijn van de NVN).

Overweeg bij patiënten met een mitraalklepprolaps met systemische trombo-embolische complicaties of onverklaarde TIA's onder gebruik van acetylsalicylzuur, vitamine K-antagonisten met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

7.4.3 Antitrombotisch beleid bij aortaklep- en boogafwijkingen

25 Zoeken en selecteren

Deze module is een herziening van de CBO richtlijn van 2008 (CBO, 2008). De ESC richtlijn geeft geen aanbevelingen over de antitrombotische behandeling van patiënten met aortaklep afwijkingen of afwijkingen van de aortaboog. De ACCP richtlijn van 2012 (Whitlock, 2012) is als uitgangspunt voor herziening genomen. Er is geen aanvullende systematische literatuursearch gedaan.

35 Samenvatting literatuur en overwegingen

Trombo-embolische complicaties bij aortaklepstenose of -insufficiëntie zijn beschreven maar lijken zeer zeldzaam voor te komen en dan nog meestal het gevolg van tegelijkertijd bestaande afwijkingen, zoals boezemfibrilleren. Het lijkt dan ook weinig zinvol om bij aandoeningen van de aortaklep antistolling te starten. Er lijkt wel een toegenomen risico op cerebrale embolie te bestaan bij patiënten bij wie door middel van transoesophageale echografie (TEE) een mobiele atherotrombotische plaque van >4mm dikte in de aorta kan worden aangetoond (Amarenco, 1992). In een studie bij dergelijke patiënten waarin behandeling met acetylsalicylzuur werd vergeleken met VKA, bleek de met vitamine K-

antagonist behandelde groep een veel lagere kans op systemische trombo-embolie te hebben. Een dergelijk gunstig effect van VKA werd ook gezien in een niet-gerandomiseerde, vergelijkende studie bij patiënten met plaques in de aortaboog, die wel of geen VKA gebruikten, hoewel in deze studie het effect van plaquegrootte minder duidelijk was (Dressler, 1998).

Aanbevelingen

Overweeg om bij patiënten met aortaklepaandoeningen geen antistolling te gebruiken.

Overweeg bij patiënten met mobiele atherotrombotische plaques in de aorta van >4 mm bij TEE vitamine K-antagonisten met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

10

7.4.4 Antitrombotisch beleid bij endocarditis

Zoeken en selecteren

Deze module is een herziening van de CBO richtlijn van 2008 (CBO, 2008). De ACCP richtlijn van 2012 is als uitgangspunt voor herziening genomen (Whitlock, 2012). Er is geen aanvullende systematische literatuursearch gedaan.

Overwegingen

Embolieën komen frequent voor bij patiënten met endocarditis, met een gerapporteerde incidentie tussen de 12 en 40%. Het embolierisico is hoger bij acute endocarditis dan bij subacute vormen en hoger bij rechtszijdige endocarditis dan bij linkszijdige endocarditis (Salem, 2004; Lerner, 1966). Uit oudere studies komt een hoog risico op bloedingen of hemorrhagische transformatie van herseninfecties naar voren bij gebruik van antistolling, en dit wordt in de regel dan ook ontraden. Hoewel met echocardiografie patiënten met een verhoogd risico op een embolie kunnen worden geïdentificeerd (>10 mm of >15 mm grote of in grootte toenemende, mobiele vegetaties) (Di Salvo, 2001; Vilacosta, 2002), lijkt dit voor een individuele patiënt onvoldoende bruikbaar om een beslissing over het starten van antistolling te kunnen beïnvloeden. Uit een retrospectieve cohortstudie bij patiënten met endocarditis bleek dat vooral na het starten van antibiotica het embolierisico snel afnam, terwijl het al dan niet toevoegen van anticoagulantia hierop geen enkele invloed had (Paschalis, 1990).

Er bestaat controverse over de behandeling met antistolling bij patiënten met een endocarditis van een mechanische hartkleprothese. Deze patiënten hebben ook een hoger embolierisico dan patiënten met een endocarditis van een natieve hartklep en hebben bovendien het trombo-embolische risico dat gepaard gaat met de aanwezigheid van hun prothese (Wilson, 1978). Het risico op een bloedingscomplicatie, vooral een hemorrhagisch herseninfarct, lijkt echter zeer hoog (Lieberman, 1978). Toch wordt geadviseerd bij patiënten met een mechanische hartkleprothese en endocarditis de antistolling te continueren (Salem, 2004).

Tenslotte wijzen enkele kleine series op een indicatie voor toediening van intraveneuze heparine in therapeutische dosering bij patiënten met een non-bacteriële trombotische endocarditis (NBTE) in de context van uitgebreide kanker of fulminante sepsis, al dan niet in combinatie met diffuse intravasale stolling (Lopez, 1987). Naast behandeling van de

onderliggende ziekte lijkt heparine bij deze aandoening effectief; staken van heparine kan leiden tot recidiverende trombo-embolische complicaties (Rogers, 1987).

5 **Aanbevelingen**

Geef bij patiënten met een bacteriële endocarditis van een natieve hartklep geen antistolling.

Continueer bij patiënten met een endocarditis van een mechanische hartkleprothese zonder duidelijke contra-indicaties voor antistolling de behandeling met vitamine K-antagonisten.

Geef bij patiënten met een niet-bacteriële trombotische endocarditis naast behandeling van het onderliggende lijden, i.v. ongefractioneerde heparine in therapeutische doseringen.

10 7.4.5 Antitrombotisch beleid bij percutane aortaklepverving of percutane sluiting mitraalklep (mitraclip)

Zoeken en selecteren

In de voorgaande CBO-richtlijn wordt het antitrombotisch beleid bij percutane aortakleppen niet besproken. De huidige richtlijn baseert haar aanbevelingen vooral op de richtlijnen zoals vermeld in de Amerikaanse richtlijn van de ACC Valvular Heart Disease 2014 en de ACCP 2012.

Overwegingen

Bij de percutane behandeling van aortaklep afwijkingen wordt een biologische prothese op een metalen frame gemonteerd en percutaan aangebracht. Er zijn slechts enkele kleine prospectieve studies verricht waarbij acetylsalicylzuur en clopidogrel gecombineerd werden ter voorkoming van trombo-embolische complicaties (Holmes, 2012; Leon, 2010; Ussia, 2011; Taburino, 2011). In een studie van 79 patiënten die een percutane aortaklep vervanging ondergaan werd het effect van acetylsalicylzuur versus acetylsalicylzuur gecombineerd met clopidogrel bestudeerd. In deze kleine studie werd geen verschil gezien in het gecombineerde eindpunt overlijden, myocardinfarct, CVA, overgang naar spoedoperatie, of levensbedreigende bloedingen. Er zijn geen studies beschreven die een verschil beschrijven in antistolling voor de verschillende type percutane aortaklep.

Voor het gebruik van een zogenaamde mitraclip voor de behandeling van een ernstige mitralisklepinsufficiëntie gelden de EVEREST I en II als belangrijkste trials (Maisano, 2011; Feldman, 2009). In deze studies werden patiënten die geen orale antistolling gebruikten, behandeld met acetylsalicylzuur gedurende één jaar, nadat zij aanvankelijk gedurende de eerste maand na mitraclip acetylsalicylzuur in combinatie met clopidogrel gebruikten. Er zijn geen studies beschreven die verschillende regimes van antistolling hebben onderzocht bij patiënten die een percutane behandeling ondergingen van mitralisklepinsufficiëntie.

Aanbeveling

Overweeg na percutane aortaklepimplantatie gedurende de eerste maand clopidogrel 1dd 75 mg met 100 mg acetylsalicylzuur te geven. Geef levenslang acetylsalicylzuur 100 mg.

Overweeg na percutane aortaklepimplantatie bij patiënten die pre-existent orale antistolling gebruikten, om gedurende één maand clopidogrel aan de medicatie toe te voegen en gebruik daarnaast geen acetylsalicylzuur.

Overweeg na percutane behandeling van mitralisklepinsufficiëntie middels mitraclip om clopidogrel 1dd 75 mg met 100 mg acetylsalicylzuur te geven. Geef levenslang 100 mg acetylsalicylzuur.

Geef na behandeling van mitralisklepinsufficiëntie middels mitraclip bij patiënten die pre-existent orale antistolling gebruikten, geen tijdelijke plaatjesremmer.

7.4.6 Antistolling bij kunstkleppen tijdens de zwangerschap

30 Zoeken en selecteren

In de CBO-richtlijn uit 2008 wordt in het hoofdstuk Arteriële preventie aanbevelingen gedaan omtrent het gebruik van antistolling bij zwangere patiënten met een mechanische kunstklep. In de ESC richtlijnen van 2011, ACCP richtlijnen van 2012 en ACC richtlijnen van 2014 worden ook specifieke aanbevelingen gedaan.

35

Overwegingen

Patiënten met een mechanische hartklep die geen anticoagulantia gebruiken hebben een hoog risico op kleptrombose en systemische embolie of sterfte. Het risico op kleptrombose is nog sterker verhoogd tijdens de zwangerschap. Het gebruik van vitamine K antagonist (VKA) tijdens de zwangerschap brengt risico's met zich mee voor de foetus. Derhalve is frequente controle van patiënte in een tertiair centrum geïndiceerd. Behalve de kans op embryopathie is er ook een verhoogde kans op miskraam bij gebruik van VKA. Dit is niet alleen in het eerste trimester maar ook in het tweede en derde trimester. VKA zijn teratogeen. De kans op foetale embryopathie bedraagt ongeveer 6% als VKA worden gebruikt in de eerste zes tot negen weken van de zwangerschap. VKA kunnen in het eerste trimester vervangen worden door ongefractioneerde heparine (unfractionated heparin, UFH) of door laag moleculair gewicht heparine (LMWH). Deze middelen zijn niet teratogeen, omdat ze, in tegenstelling tot VKA, de placenta niet passeren. Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht die de effectiviteit van VKA in het voorkomen van trombo-embolische complicaties bij zwangere vrouwen met een mechanische hartklep hebben vergeleken met UFH of LMWH. Een systematische review uit 2000 van observationele studies van 1966 tot 1997 toonde een laag risico op kleptrombose of systemische embolie tijdens gebruik van VKA tijdens de gehele zwangerschap (3,9%), een hoger risico tijdens gebruik van UFH tijdens het eerste trimester (9,2%) en het hoogste risico tijdens gebruik van UFH tijdens de gehele zwangerschap (33%) (Chan, 2002). Vermeld dient te worden dat het aantal patiënten dat met alleen heparine werd behandeld klein was en dat sprake was van inadequate dosering van de UFH. Een systematische review uit 2004, waarin 81 zwangerschappen bij 75 zwangere patiënten met mechanische hartkleppen die met LMWH werden behandeld werden bestudeerd, toonde in 12% van de zwangerschappen een trombo-embolische complicatie (kleptrombose, CVA of embolie n.n.o.) en in 8,6% van de zwangerschappen een kleptrombose (Oran, 2004). Echter, zeven van de tien zwangere patiënten die een trombo-embolie ontwikkelden, werden behandeld met een vaste dosering LMWH (zonder monitoring van anti-Xa spiegels) en 2/10 met een vaste lage dosering LMWH.

Gezien de genoemde voor- en nadelen van VKA en UFH/LMWH en het gebrek aan gerandomiseerde studies, zijn volgens de ACCP richtlijn verschillende behandelstrategieën mogelijk, afhankelijk van eventuele additionele risicofactoren, zoals een eerste generatie kunstklep in mitraliskleppositie, het tevens aanwezig zijn van atriumfibrilleren of een eerder doorgemaakt trombo-embolisch event. Deze patiënten met een hoog embolierisico zouden VKA gedurende de gehele zwangerschap kunnen prefereren met het daarbij behorende risico op embryopathie en foetale bijwerkingen. De ACCP beveelt één van de volgende behandelstrategieën aan (graad 1A): LMWH 2dd in therapeutische dosering tijdens de gehele zwangerschap in dosering aangepast aan anti-Xa topspiegel afgenomen vier uur na toediening (de streefwaarde te bepalen door de bijsluiters van de fabrikant), UFH 2dd s.c. tijdens de gehele zwangerschap in dosering aangepast aan APTT (streefwaarde tweemaal uitgangswaarde APTT) of het vervangen van VKA door LMWH of UFH tot de 13de week en vlak voor de bevalling. De ACCP suggereert het continueren van VKA tijdens de zwangerschap (en het vervangen van VKA door UFH kort voor de bevalling) bij hoog risico patiënten (graad 2C). De ACCP vermeldt geen aanbevelingen ten aanzien van het antistollingsbeleid rondom de partus, behalve dat VKA kort voor de partus vervangen dienen te worden door UFH of LMWH en dat de gebruikelijke orale anticoagulantia bij adequate hemostase na de partus moet worden hervat.

De CBO-richtlijn uit 2008 beveelt het gebruik van LMWH tijdens de gehele zwangerschap dan wel VKA in het tweede trimester aan, net als de ACCP richtlijn. In uitzonderlijke gevallen, zoals bij vrouwen met een hoog embolierisico, zoals dubbele mechanische hartkleppen en/of een gestoord hartritme, kunnen vitamine K antagonisten tijdens de gehele zwangerschap worden geadviseerd.

De ESC richtlijn stelt dat, op basis van het beschikbare wetenschappelijke bewijs, het gebruik van VKA tijdens de gehele zwangerschap, onder strikte controle van de INR, de veiligste behandeloptie is voor de zwangere patiënte met een mechanische hartklep. De ESC beaamt dat goed opgezette, gerandomiseerde studies, waarin de verschillende behandelstrategieën vergeleken worden, ontbreken. De ESC raadt het gebruik van UFH of LMWH tijdens de gehele zwangerschap af. Het gebruik van VKA tijdens de gehele zwangerschap, zonder tijdelijke vervanging door LMWH, moet in overweging genomen worden, indien de dagelijkse dosering acenocoumarol <2 mg of fenprocoumon <3 mg is (level IIC). Het tijdelijk gebruik van UFH (streef APTT 2x uitgangswaarde APTT, s.c. of i.v.) of LMWH (2dd s.c., aangepast aan gewicht en anti-Xa topspiegel, afgenomen vier uur na toediening, streef anti-Xa 0,8-1,2 U/ml) in week zes tot en met week 12 van de zwangerschap moet worden overwogen indien de dagelijkse dosering acenocoumarol >2 mg of fenprocoumon >3 mg of meer is, aangezien de kans op embryopathie daarbij groter is (level IIC). De noodzaak tot het bepalen van anti-Xa dalspiegels is onvoldoende onderzocht om een specifieke aanbeveling te doen. De ESC richtlijn vermeldt dat alle antistollingsbehandelschema's een verhoogd risico op miskraam of hemorrhagische complicaties geven, zoals retroplacentaire bloeding leidend tot partus prematurus en foetale sterfte. Er wordt de voorkeur gegeven aan een geplande vaginale partus met voorafgaande vervanging van VKA of LMWH door UFH (level of evidence: C). Patiënten met een hoog embolierisico zouden in aanmerking kunnen komen voor een electieve sectio caesarea. Sectio caesarea zou verricht moeten worden indien de patiënt nog VKA gebruikt. Er wordt geen advies gegeven of en zo ja, op welke wijze de VKA gecoupeerd zouden moeten worden voorafgaand aan de sectio.

De ACC erkent dat er geen ideale antitrombotische behandelstrategie is voor zwangere patiënten met een mechanische kunstklep. De ACC beveelt het gebruik van warfarine aan in het tweede en derde trimester van de zwangerschap (klasse I, level of evidence: B). Het vervangen van VKA door LMWH (2dd, dosering aangepast aan anti-Xa topspiegel, streef anti-Xa 0,8 tot 1,2 U/ml, afgenomen vier uur na toediening) of UFH s.c. (2dd, dosering aangepast aan APTT, streef APTT tweemaal uitgangswaarde APTT) wordt, indien de dagelijkse dosis VKA >5 mg is, redelijk bevonden (risico op embryopathie: >8%) (klasse IIA, level of evidence: B). Het vervangen van VKA door LMWH of UFH kan ook overwogen worden bij dosis VKA ≤5 mg (klasse IIA, level of evidence: B). De ACC beschrijft dat warfarine (net als de andere VKA) de placenta passeert en dat de foetus zodoende een hoger risico op intracraniale bloeding heeft als de moeder VKA gebruikt tijdens de partus. Opname in het ziekenhuis voorafgaand aan een geplande partus, het vervangen van VKA door UFH i.v. (met een streefwaarde van de APTT van tweemaal de uitgangswaarde APTT) en het staken van de UFH kort voor de partus wordt aanbevolen (level of evidence: C). Het is van belang om voorafgaand aan de partus, afhankelijk van de soort antistolling, de optimale partus modus in multidisciplinair verband te bespreken. Vaak is dit een electieve partus. Er wordt doorgaans voor UFH gekozen, omdat hiermee de onderbrekingsduur rondom de partus zo kort mogelijk is. Omdat het risico op bloedingen bij snelle herstart

postpartum hoger is, is een bijkomend voordeel dat het antistollingseffect bij bloedingen volledig kan worden gecoupeerd. Hiertegenover staan praktische nadelen, met name het in de juiste therapeutische range krijgen en houden van de aPTT. Echter, er is geen bewijs dat LMWH s.c. 2dd in therapeutische dosering minder effectief is dan UFH i.v. in therapeutische dosering. Daarom kan eventueel ook gekozen worden voor therapeutische LMWH 2dd, waarbij de laatste dosis LMWH 24 uur voor de verwachte bevalling wordt toegediend en 12 uur na de bevalling weer wordt herstart tenzij na de bevalling overvloedig bloedverlies aanwezig is (zie ook de module “Welke specifieke maatregelen zijn nodig bij de bevalling bij gebruik van anticoagulantia?”).

5

10

Aanbevelingen

Verwijs zwangere vrouwen met een mechanische hartklep naar een tertiair centrum voor behandeling door een multidisciplinair team.

Geef antistollingsbehandeling in therapeutische dosering aan zwangere vrouwen met een mechanische hartklep, gezien de hoge mortaliteit en morbiditeit zonder behandeling met antistolling.

Geef VKA gedurende de hele zwangerschap aan vrouwen met een kunstklep met een hoog embolierisico, zoals bijvoorbeeld een kunstklep in de mitralispositie, een kunstklep met tevens atriumfibrilleren, of een kunstklep met een eerdere arteriële trombo-embolie.

15

Overweeg tijdelijke vervanging van de VKA door LMWH (2dd, therapeutische dosering aangepast aan anti-Xa topspiegel, streef anti-Xa 0,8 tot 1,2 U/ml, afgenomen vier uur na toediening) tot de 13^{de} week van de zwangerschap bij zwangere vrouwen met een laag embolierisico, om zodoende het risico op embryopathie ten gevolge van VKA te minimaliseren.

Bespreek, afhankelijk van de soort antistolling (VKA of LMWH) in multidisciplinair overleg de optimale partus modus.

Onderbreek tijdens de partus de antistolling zo kort mogelijk.

Stop bij het gebruik van UFH rond de partus de UFH zes uur voorafgaand aan de partus; herstart de UFH bij adequate hemostase zes uur postpartum en uiterlijk 12 uur postpartum, bij goede hemostase postpartum.

Geef bij het gebruik van LMWH rond de partus, de laatste gift 24 uur voor de verwachte bevalling; herstart bij adequate hemostase 12 uur postpartum bij goede hemostase postpartum.

20

Voer een sectio caesarea uit, indien een vrouw tijdens gebruik van VKA in partu raakt; dit in verband met het risico op intracranieële bloeding van de foetus tijdens een vaginale baring.

Literatuur

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- 5 Amarencu P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Eng J Med* . 1992;326:221-225.
- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Eng J Med* . 1992;327:374-379.
- 10 Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. *Circulation*. 1994;90:II214-II219.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995;333:11-17.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and Safety of Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Versus Anticoagulant Monotherapy After Mechanical Heart-Valve Replacement - A Metaanalysis. *Am Heart J*. 1995;130:547-552.
- 15 CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 2002;162:1170-5.
- 20 Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, et al. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. *N Eng J Med* . 1981;304:258-262.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. *BMJ*. 2001;323:1218.
- 25 Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1069-1076.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. *Arch Intern Med*. 2004;164:1319-1326.
- 30 Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:134-138.
- EACTS: Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jul;34(1):73-92.
- 35 Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:686-94.
- Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *N Eng J Med* . 1999;341:1-7.
- 40 Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing Warfarin With Aspirin After Biological Aortic Valve Replacement: A Prospective Study. *Circulation*. 2004;110:496-500.
- Gibson PR, Dudley FJ, Jakobovits AW, et al. Disseminated intravascular coagulation following peritoneo-venous (LeVeen) shunt. *Austr N Z J Med*. 1981;11:8-12.
- Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;87:340-351.
- 45 Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High Risk of Thromboemboli Early After Bioprosthetic Cardiac Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1111-1119.
- Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoun JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 27;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001. Epub 2012 Jan 31.
- 50 Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U. German experience with low intensity anticoagulation (GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve. *J Heart Valve Dis*. 1993;2:411-419.
- 55 Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg*. 1982;34:265-277.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22.
- 60

- Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med.* 1966;274:388-393.
- Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke.* 1978;9:18-24.
- 5 Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J.* 1987;113:773-784.
- Louagie YA, Jamart J, Eucher P, et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:931-936.
- Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(8):1155-64. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8. Epub 2011 Apr 19.
- 10 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost.* 2004;92(4):747-51.
- 15 Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol.* 1990;30: 87-89.
- Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1982;51: 131-136.
- 20 Rogers LR, Cho ES, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med.* 1987;83:746-756.
- Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease--Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:457S-482.
- Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clinical Cardiology.* 2002;25:323-327.
- 25 Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ.* 1964;1:209-212.
- Tamburino C1, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 2011 Jan 25;123(3):299-308.
- 30 Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. *N Eng J Med.* 1993;329: 524-529.
- Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet.* 1988;1:1242-1245.
- 35 Ussia GP1, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistritto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2011 Dec 15;108(12):1772-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.049. Epub 2011 Sep 10.
- Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J.* 2012;163(6):931-937.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.011.
- Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1489-1495.
- 45 Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2042-2048.
- Whitlock RP1, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S. doi: 10.1378/chest.11-2305.
- 50 Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation.* 1978;57:1004-1007.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Anticoagulants/ (179330) 2 "Vitamin K"/ai or "Vitamin K"/tu or VKA.ti,ab. or "vitamin K".ti,ab. (10941) 3 (4-hydroxycoumarin* or warfarin*).ti,ab. (17180)	524
Engels, Nederlands	4 (heparin* or LMWH* or dalteparin* or enoxaparin* or nadroparin* or tinzaparin* or pentasaccharide* or aspirin* or 'acetylsalicylic acid').ti,ab. or aspirin/ (128003) 5 (Rivaroxaban* or Dabigatran* or Apixaban* or Edoxaban* or ("New Oral Anticoagulant*" or "Novel Oral Anticoagulant*" or DOAC*).ti,ab. (3710) 6 ("Direct Oral Anticoagulant*" or DOAC*).ti,ab. (155)	

<p>2007-mrt 2015</p>	<p>7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (267213) 8 limit 7 to (yr="2007 -Current" and (dutch or english)) (61544) 9 Bioprosthesis/ (9015) 10 Heart Valve Prosthesis/ (28806) 11 (((mechanical or artificial or implant* or replacement*) adj3 valve*) or (prosthe* adj3 valve*).ti,ab. (35580) 12 (bio-prosthes?s or bioprosthes?s).ti,ab. (3603) 13 9 or 10 or 11 or 12 (49091) 14 8 and 13 (955) 15 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (229168) 16 14 and 15 (41) 17 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1428300) 18 14 and 17 (179) 19 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw,kw. or (cohort adj (study or studies)).tw,kw. or Cohort analy\$.tw,kw. or (Follow up adj (study or studies)).tw,kw. or (observational adj (study or studies)).tw,kw. or Longitudinal.tw,kw. or Retrospective.tw,kw. or Prospective.tw,kw. or Cross sectional.tw,kw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2096016) 22 20 not (16 or 18) (206) – 202 uniek 23 16 or 18 or 20 (407) 24 16 or 18 (201) -197 uniek</p>	
<p>Embase (Elsevier)</p>	<p>'anticoagulant agent'/mj OR 'blood clotting inhibitor'/mj OR 'low molecular weight heparin'/exp/mj OR 'low-molecular-weight heparin':ab,ti OR lmwh*:ab,ti OR dalteparin*:ab,ti OR enoxaparin*:ab,ti OR nadroparin*:ab,ti OR tinzaparin*:ab,ti OR pentasaccharide*:ab,ti OR 'acetylsalicylic acid'/mj OR aspirin*:ab,ti OR 'acetylsalicylic acid':ab,ti OR rivaroxaban*:ab,ti OR dabigatran*:ab,ti OR apixaban*:ab,ti OR edoxaban*:ab,ti OR 'new oral anticoagulant':ab,ti OR 'new oral anticoagulants':ab,ti OR DOAC*:ab,ti OR 'novel oral anticoagulant':ab,ti OR 'novel oral anticoagulants':ab,ti OR 'blood clotting factor 10a inhibitor'/exp/mj OR 'vitamin k antagonists' OR 'anticoagulant agent'/exp/mj OR warfarin*:ab,ti OR coumarin*:ab,ti OR vka:ab,ti OR 'vitamin k antagonist':ab,ti OR 'vitamin k antagonists':ab,ti</p> <p>AND ('bioprosthesis'/exp/mj OR 'heart valve prosthesis'/exp/mj OR ((mechanical OR artificial OR prosthe* OR implant* OR replacement*) NEAR/3 valve*):ab,ti OR 'bio prosthesis' OR 'bio prostheses' OR bioprosthes?s)</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2007-2015]/py</p> <p>AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)</p> <p>OR (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it) (178) – 77 uniek</p> <p>'major clinical study'/de) (130) – 48 uniek</p>	

Hoofdstuk 8 Perioperatief beleid

Uitgangsvragen

- 5 8.1 Wat is het optimale perioperatieve beleid bij patiënten die vitamine K antagonisten (VKA) gebruiken en een electieve invasieve procedure ondergaan?
- 8.2 Hoe is het perioperatieve beleid rondom patiënten die één van de Directe Orale Anticoagulantia (DOACs) gebruikt in therapeutische dosering:
- overbrugging noodzakelijk?
10 - wanneer stoppen pre-operatief?
- wanneer herstarten post-operatief?
- 8.3 Hoe is het perioperatieve beleid rondom patiënten die trombocytenuitremmers (TAR) gebruiken?

15

Inleiding

Patiënten die, in het kader behandeling of preventie van arteriële of veneuze trombo-embolie worden behandeld met enige vorm van antistolling en een ingreep dienen te ondergaan, lopen risico's op bloedingen. Bij het tijdelijk staken van de verschillende wijze van antistolling bestaat er risico op trombo-embolische complicaties. De bloedingsrisico's zijn gerelateerd aan de aard van de ingreep enerzijds en de wijze van antistolling anderzijds (vitamine K-antagonisten [VKA], directe orale anticoagulantia [DOACs] of trombocytenuitremmers (TAR) of een combinatie van deze middelen). Bij een selecte groep van ingrepen bestaat geen klinisch significant bloedingsrisico; hierbij kan de antistolling in principe worden gecontinueerd en is tijdelijk staken en/of overbruggen met laag-moleculair gewichtsheparine (LMWH) niet noodzakelijk.

20

25

Bij een ingreep met laag bloedingsrisico geldt dat wanneer het bijbehorende trombose- en trombocytenuitremmersrisico laag is, de antistolling tijdelijk kan worden gestaakt; het tijdstip van staken is afhankelijk van de wijze van antistolling en is terug te vinden in de bijbehorende hoofdstukken.

30

Bij een ingreep met een hoog bloedingsrisico dient dit risico te worden afgewogen tegen de risico's op trombo-embolische complicaties welke afhankelijk zijn van de initiële indicatie van de antistolling, de duur van de onderbreking en de wijze van antistolling. Bij de afweging tussen de verschillende risico's kan worden besloten tot overbrugging van antistolling met LMWH. In dit hoofdstuk worden voor de verschillende manieren van antistolling aanbevelingen gegeven over de vraag wanneer antistolling kan/moet worden gestaakt, wanneer deze kan worden hervat en wanneer overbrugging is geïndiceerd.

35

Hiervoor wordt verwezen naar de modules:

40

- peri-operatief beleid VKA;
- peri-operatief beleid TARs;
- peri-operatief beleid DOACs.

Bij patiënten met een veneuze trombo-embolie (VTE) die worden behandeld met VKA wordt het risico op een nieuwe VTE bepaald door het interval tussen de laatste VTE en de geplande ingreep. Zonder tromboseprophylaxe is het risico op een nieuwe trombose het hoogst in de eerste maand na de doorgemaakte trombose, na drie maanden is dit risico

45

minder dan 10% en na zes maanden ongeveer 2%. Een hoog recidiefrisico is gedefinieerd als een maandelijks risico van >10% en een laag recidiefrisico als <10%.

Trombo-embolie risico

- 5 Voor het bepalen van het trombo-embolie risico zijn met name studies beschreven met betrekking tot het gebruik van vitamine K antagonisten (zie tabel 8.1 en 8.2). Er wordt onderscheid gemaakt in een hoog (>10%), en laag (<10 %) risico.

Arteriële trombo-embolie

10 **Tabel 8.1 Trombo-embolie risico**

Risico	Jaarlijks risico	Klinische status
Hoog	>10%	<ul style="list-style-type: none"> - geïsoleerd atriumfibrilleren, zonder klepgebrek, CHA₂DS₂-VASC: 8-9 (zie voor CHA₂DS₂-VASC score: http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/21/2719.full.pdf) - geïsoleerd atriumfibrilleren met reumatische hartziekte - atriumfibrilleren met MHV of recent (<6 maanden) herseninfarct/TIA ongeacht de CHA₂DS₂-VASC-score - MHV in mitraalpositie - hartkleprothese recent geplaatst (<3 maanden) - hartkleprothese met extra risicofactor - MHV oud model: caged ball, tilting disc (Starr-Edwards, Björk Shiley) - intracardiale trombus
Laag	<10%	<ul style="list-style-type: none"> - geïsoleerd atriumfibrilleren, CHA₂DS₂-VASC: 0-7 - MHV in aortapositie zonder extra risicofactoren* - Recidiverend TIA/herseninfarct zonder cardiale emboliebron - eenmalig TIA/herseninfarct

* Risicofactoren zijn: atriumfibrilleren, linkerventrikel ejectiefraction < 35%, voorgeschiedenis van tromboembolie.
Afkortingen:
MHV: mechanical heart valve
TIA: transient ischemic attack

Tabel 8.2 Risico Veneuze trombo-embolie

1 maand Risico	
Hoog (>10%)	<p>< 3 maanden na eerste VTE</p> <p>< 3 maanden na recidiverende idiopathische VTE</p>
Laag (<10%)	<p>≥ 3 maand na eerste VTE</p> <p>≥ 3 maanden na recidiverende idiopathische VTE</p>

Perioperatief bleedingsrisico

- 15 Voor het bepalen van het bleedingsrisico wordt verwezen naar ACCP 2012, de conceptrichtlijn van de NVMDL (momenteel in commentaarfase, nog niet geautoriseerd) en de vigerende richtlijn over antistolling vanuit de ACTA (ACCP, 2012; NVMDL, 2015; ACTA, 2012). De verdeling in bleedingsrisico is samengevat in onderstaande tabel 8.3.

20 **Tabel 8.3 Perioperatief bleedingsrisico**

Hoog bleedingsrisico	Laag bleedingsrisico	Klinisch niet significant bleedingsrisico
Thoraxchirurgie <ul style="list-style-type: none"> - Longoperatie - Mediastinoscopie - Hartoperatie Cardiologie <ul style="list-style-type: none"> - Pacemaker/ICD (streef INR maximaal 3.0) 	Longziekten/cardiologie <ul style="list-style-type: none"> - Bronchoscopie met biopt 	MDL <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostische endoscopie(gastroscopie, colonoscopie, inclusief bipten) - ERCP met endoprothese zonder papillotomie - Video capsule endoscopie - Stentplaatsing (zonder dilatatie)

Gynaecologie – Sectie caesarea – Abortuscurettagage – Partus	Gynaecologie – Laparotomie – Reconstructies – Bekkenbodenchirurgie – Voor/achterwand plastiek	
KNO/kaakchirurgie – Orbita/oorchirurgie – Kaakreconstructie	KNO/kaakchirurgie – Mond(bodem) chirurgie – Osteotomieën – Septumcorrectie – (Adeno) tonsillectomie – Kiesextracties tot 3 kiezen	Tandheekunde – Kiesextracties tot 3 kiezen*
Neurochirurgie – Intracraniale chirurgie – Open wervelchirurgie	Oogheekunde – Netvlieschirurgie	
Orthopedie – Open wervelchirurgie – Heupchirurgie/THP	Orthopedie – Kniechirurgie/TKP – Schouderchirurgie	
Traumatologie – Bekkenchirurgie – Heup/femur chirurgie		
Heelkunde – Vaatchirurgie – Niertransplantatie – Halschirurgie – Open resecties van: oesophagus/maag/darm – lever/pancreas/milt	Heelkunde – Open cholecystectomie – Adrenalectomie – Mamma amputatie – Onco/trauma amputatie – Laparoscopische chirurgie	
Urologie – Open nefrectomie – Blaaschirurgie – Prostatectomie – Percutane steen-verwijdering	Plastische chirurgie – Alle grote reconstructies – Vaatmalformaties	
Interne geneeskunde/MDL – Lever en nierbiopsie – Poliepectomie – Papillotomie (bilair of pancreas) – Dilatatie – PEG-plaatsing – Endo-echografie – Endoscopische coagulatie – Ablatietechnieken – Rubberbandligatie bij slokdarmvarices en hemorroiden		
Neurologie – Lumbaalpunctie		
Anesthesiologie – Epiduraal (zie richtlijn neuraxisblokkade: http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/neuraxisblokkade_en_antistolling/samenvatting_stollingssysteem.html)		

*Voorwaarden voor het continueren van de VKA bij een aantal tandheelkundige ingrepen: de patiënt spoelt de mond met 10 ml 5% tranexaminezuur mondspoeling (50 mg/ml), 4 maal daagsgedurende 5 dagen. Hiervoor is dus 200 ml nodig. De apotheken kunnen deze mondspoeling bereiden (Acta richtlijn).

Werkwijze rondom de ingreep

Indien de indicatie is gesteld voor een bepaalde ingreep en patiënt gebruikt enige vorm van antistolling, is tijdige afstemming rondom antistolling een vereiste. De Landelijke Standaard Keten zorg Antistolling 2.0, biedt in dit kader een handleiding over de zorg rondom patiënten die antistolling gebruiken (LSKA, 2014). Er dienen lokale afspraken te worden gemaakt en vastgelegd wie verantwoordelijk is voor het instellen, eventuele tijdelijk onderbreken/overbruggen en herstarten van antistolling. In dit kader is het van belang dat patiënten die antistolling gebruiken en een electieve ingreep dienen te ondergaan, uiterlijk 10 dagen voorafgaand aan de ingreep, worden gezien door de specialist die lokaal verantwoordelijk is voor het perioperatieve antistollingsbeleid. Hierover dienen lokaal afspraken te worden gemaakt en hierbij dient de huidige richtlijn als basis om deze afspraken te implementeren.

15 **Literatuur**

- ACTA. ACTA-richtlijn: Beleid bij tandheelkundige ingrepen tijdens antitrombotische behandeling. 2012.
- Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or Defibrillator Surgery without Interruption of Anticoagulation. *New Eng J Med* 2013; 368: 2084-93.
- 20 Daniels PR, McBane RD, Litin SC, et al. Peri-procedural anticoagulation management of mechanical prosthetic heart valves. *Thromb Research* 2009;124:300-5.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin. Assesment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004;164:1319-1326.
- 25 Kovacs M, Kearon C, Rodger M, et al. Single arm study of bridging therapy with low molecular weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004;110:1658-1663.
- LSKA. Landelijke Standaard Keten Antistolling 2.0. 2014.
- Nederlandse Vereniging van Maag-, Darm- en Leverartsen in samenwerking met leden van de Nederlands Vereniging voor Cardiologie en Nederlandse Internisten Vereniging. Nederlandse Richtlijn. Beleid antitrombotische therapie rondom endoscopische procedures. 2015.
- 30 Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al. Standardized Low-Molecular-Weight Heparin Bridging Regimen in Outpatients on Oral Anticoagulants Undergoing Invasive Procedure or Surgery: An Inception Cohort Management Study. *Circulation* 2009;119:2920-2927.

8.1 Perioperatief beleid bij patiënten die worden behandeld met vitamine K antagonisten

Inleiding

5 Wanneer patiënten die behandeld worden met VKA een invasieve ingreep moeten ondergaan, zal eerst gekeken moeten worden of het noodzakelijk is vanwege het
bloedingsrisico de antistolling te onderbreken (zie stroomdiagram). Als er een klinisch niet
10 significant bloedingsrisico is dient de VKA te worden voortgezet (Tabel 8.3 Perioperatief
bloedingsrisico bij de algemene inleiding bij het hoofdstuk perioperatief beleid
(bovenstaand). Als het bloedingsrisico normaal of hoog is moet de VKA tijdelijk worden
15 onderbroken. Als deze onderbreking geassocieerd is met een hoog risico op trombo-
embolie, moet een overbruggingsbehandeling (“bridging”) met
laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) of ongefractioneerde heparine worden
overwogen. De periode zonder antistolling is dan korter en het trombo-embolie risico dus
lager. Een nadeel van perioperatief toediening van heparine is de kans op bloedingen. De
20 beslissing of er rondom een invasieve ingreep overbrugd moet worden betreft dus een
afweging van het risico op (recidief) trombo-embolie zonder antistollingsbehandeling
versus het bloedingsrisico als gevolg van de behandeling met heparine.

20 Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden, is geen systematische literatuuranalyse verricht.
Er is gebruik gemaakt van de ACCP- richtlijn uit 2012 (Douketis, 2012).

25 Samenvatting literatuur

Sinds 2004 zijn er enkele prospectieve niet gerandomiseerde cohortstudies verschenen
die de overbruggingsbehandeling met LMWH hebben geëvalueerd. De eerste studie
uitgevoerd door Douketis betrof 650 patiënten, die langdurig VKA gebruikten en een
30 chirurgische of invasieve ingreep ondergingen (Douketis, 2004). Enkele dagen voor de
ingreep werd de behandeling met VKA gestaakt en gestart met LMWH in therapeutische
dosering (dalteparine 100 IE/kg, 2 dd). De laatste preoperatieve gift was 12 uur voor de
ingreep. Afhankelijk van het vooraf ingeschatte postoperatieve bloedingsrisico vond
herstart van LMWH plaats: bij hoog-risico op postoperatieve bloedingen werd er geen
LMWH herstart, maar wel hervatten van de VKA (dezelfde avond of volgende dag). Bij een
35 lager ingeschat bloedingsrisico werd 24 uur postoperatief LMWH herstart (100 IE/kg, 2
dd), totdat met VKA het INR-streefniveau weer was bereikt. Stratificatie van het
bloedingsrisico vond plaats door de operateur, en dus niet op basis van vooraf opgestelde
criteria. Tijdens een gemiddelde follow-up van 13 dagen trad bij 0,62% een trombo-
embolische gebeurtenis op en bij 0,92% een bloedings-complicatie. Deze uitkomsten
40 impliceren een veilige en effectieve strategie; bedenk echter dat slechts 215 van de 650
patiënten een kunsthartklep had. Van deze groep van patiënten betrof het in meer dan
de helft van de gevallen een kunstklep in de aortapositie, met derhalve een laag trombo-
embolierisico. Een gevreesde complicatie van onderbreking van de anticoagulante
behandeling is het optreden van kunstkleptrombose. De gemiddelde follow-up periode
45 van 13 dagen is te kort om deze complicatie waar te nemen; doorgaans treedt
kunstkleptrombose pas op na enkele weken.

Kovacs evalueerde het gebruik van LMWH (dalteparine) in 224 patiënten, waarvan 112
met een kunstklep en 112 met atriumfibrilleren. Het antistollingsprotocol verschilt op een

belangrijk punt met de eerstgenoemde studie (Kovacs, 2004). Eén dag voor de operatie kreeg de patiënt slechts een halve therapeutische dosis LMWH toegediend. Een dag na de operatie werd weer gestart met een therapeutische dosis LMWH. Bij een tevoren ingeschat hoog risico op postoperatieve bloeding werd postoperatief gestart met een

5 vaste dosis van 5000 IE LMWH per dag. Ook in deze studie waren er geen vooraf opgestelde criteria voor de indeling van het bloedingsrisico. Het overige studieprotocol komt overeen met dat van de eerst genoemde studie. Tijdens de follow-up van drie maanden trad bij acht patiënten (3,6%) een trombo-embolische complicatie op. Echter bij vijf patiënten betrof het een myocardinfarct en bij één patiënt diep veneuze trombose;

10 een cardiale emboliebron is dan minder waarschijnlijk, respectievelijk uitgesloten. Tevens dient vermeld te worden dat zes van de acht genoemde trombo-embolische complicaties postoperatief plaatsvonden, nadat VKA was gestopt of nog niet was herstart in verband met perioperatieve bloedingsproblemen. Er traden 15 (6,7%) majeure bloedingscomplicaties op, waarvan acht peroperatief of binnen zes uur na afloop van de

15 ingreep, nog voordat LMWH was herstart. Twee bloedingscomplicaties ontstonden vier weken na de ingreep; een relatie met LMWH lijkt niet waarschijnlijk. Overigens werd in beide studies werd niet gestratificeerd naar trombo-embolierisico.

Spyropoulos beschreef in 2006 een cohort van 901 patiënten die een invasieve ingreep onderging (Spyropoulos, 2006). Bij 720 patiënten werd rondom de ingreep overbrugd met LMWH, de overige 121 patiënten kregen intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH). De overbruggingsprotocollen voor LMWH en UFH worden niet beschreven. Er zijn dus geen gegevens over de tijdsintervallen van starten en stoppen van de LMWH of UFH.

20 Majeure bloedingen traden op in 5,5% van de patiënten die werden overbrugd met UFH versus 3,3% van de patiënten die LMWH kregen toegediend. De timing van de eerste postoperatieve gift heparine was niet voorspellend voor het optreden van bloedingen. De bloedingen traden gemiddeld zeven dagen na de interventie op. Trombo-embolische events traden op bij geen van de 164 patiënten die UFH kregen en bij zes van de 668

25 patiënten die LMWH kregen. Echter de patiënten die overbrugd werden met UFH hadden vaker een arteriële indicatie voor de antistolling, zoals mechanische hartkleppen.

30

In 2009 verscheen een cohort studie van Pengo. Risicostratificatie vond plaats op basis van het vooraf ingeschatte trombo-embolie risico (Pengo, 2009). Patiënten met een mechanische mitralisklep, mono-leaflet aortaklepprothese, aortaklepprothese met

35 eerdere trombo-embolie of boezemfibrilleren en veneuze trombose in de voorafgaande drie maanden werden geclassificeerd als hoog risico. Alle andere patiënten werden geclassificeerd als laag of intermediair risico, dus ook de patiënten met een bi-leaflet aortaklep. De patiënten met hoog risico werden overbrugd met therapeutische doseringen LMWH (70 anti-factor Xa eenheden per kg lichaamsgewicht, 2dd); patiënten

40 met intermediair of laag risico kregen een lagere dosering LMWH (57 anti factor Xa eenheden per kg lichaamsgewicht, 1dd). De laatste preoperatieve gift LMWH werd ten minste 12 uur voor de ingreep toegediend. De dag ná de ingreep (of tenminste 12 uur daarna) werd de LWMH herstart. Er werden 1262 procedures geanalyseerd; een kwart van de patiënten werd geclassificeerd als hoog risico en werd overbrugd met

45 therapeutische dosering LMWH. In deze groep trad bij 0,4% een majeure bloedingscomplicatie op en bij 2,7% een mineure bloedingscomplicatie. Driekwart van de patiënten werd vooraf ingeschat als laag of intermediair risico en kreeg laag gedoseerd LMWH toegediend. In deze groep trad gedurende de follow up geen trombo-embolische complicatie op en bij 0.7% een bloedingscomplicatie.

In 2009 werd een studie van Daniels gepubliceerd (Daniels, 2009). De patiëntenpopulatie bestond uit 556 patiënten met een mechanische hartklep (372 aortaklep, 136 mitralisklep en 48 dubbelklep). De patiënten met een bileaflet aortaklep werden niet overbrugd. Bij alle andere patiënten werd bij voorkeur overbrugd met LMWH. Een klein deel (6%) kreeg ongefractioneerde heparine. Indien LMWH werd gebruikt, werd de laatste preoperatieve gift 24 uur voor de ingreep toegediend. De eerste postoperatieve gift werd na 24 uur toegediend. Binnen de follow up periode van drie maanden trad bij vijf patiënten (0,9%) een trombo-embolie op. Majeure bloeding trad op bij 3,6% van de patiënten; de incidentie van deze bloedingen verschilde niet significant tussen de overbrugging strategieën met ongefractioneerde heparine, LMWH of geen overbrugging.

Birnie publiceerde in 2013 een gerandomiseerde studie die twee antistollingsregimes rondom pacemakerimplantatie of -wissel vergeleken (Birnie, 2013). De patiënten die vitamine K antagonisten door gebruikten tijdens de implantatie hadden een streef-INR kleiner dan 3,0. De patiënten bij wie de VKA werd onderbroken, werden overbrugd met LMWH of ongefractioneerde heparine. Het interval tussen de laatste gift LMWH en de pacemakerimplantatie bedroeg 24 uur; de ongefractioneerde heparine werd vier uur tevoren gestaakt. Na de procedure werd de LMWH of ongefractioneerde heparine na 24 uur weer hervat. De INR van de patiënten die VKA door gebruikten, bedroeg 2,3; de INR van de patiënten die overbrugde met een heparine bedroeg 1,2. De primaire uitkomstmaat (het ontstaan van een pocket hematoom) trad op bij 12 van de 343 patiënten (3,5%) die VKA door gebruikten en bij 54 van de 338 patiënten (16%) bij wie de antistolling onderbroken was en tijdelijk heparine was toegediend. Deze studie laat zien dat het veilig is om VKA te continueren bij een pacemakerwissel of -implantatie, indien de streef-INR kleiner is dan 3,0.

In 2015 is de BRIDGE-trial gepubliceerd, waarin 1884 patiënten met boezemfibrilleren die VKA gebruikten en een geplande ingreep ondergingen, gerandomiseerd werden voor perioperatieve overbrugging met LMWH of placebo (Douketis, 2015). De LMWH werd drie dagen voor de ingreep gestart; de laatste gift werd 24 uur voorafgaand aan de ingreep toegediend. Bij een ingreep met een laag bloedingsrisico werd de LMWH na 12 tot 24 uur herstart. Bij ingrepen met een hoog bloedingsrisico werd de LMWH na 48 tot 72 herstart. Meer dan 60 % van de patiënten had een CHADS-score van 0 tot 2 en slechts 3% van de patiënten had een CHADS-score van 5 of hoger. Het aantal trombo-embolische complicaties verschilde niet tussen de twee groepen (0,3% in de overbruggingsgroep en 0,4% in de placebogroep). Wel was er een significant verschil in het aantal majeure bloedingscomplicaties; 3,2% in de overbruggingsgroep versus 1,3% bij de patiënten die niet overbrugd werden. Deze studie laat zien dat voor patiënten met een laag en intermediair risico op trombo-embolie, die perioperatief overbrugd worden met LMWH er geen daling optreedt van het aantal trombo-embolieën. Deze strategie gaat wel gepaard met een verhoogd aantal bloedingen. De patiënten met het hoogste trombo-embolierisico (CHADS-score 5 en 6) waren ondervertegenwoordigd in de studie; wellicht heeft deze groep wel baat bij een overbruggingsstrategie met LMWH.

45

Overwegingen

Is het noodzakelijk om de VKA te onderbreken bij een electieve invasieve procedure?

Patiënten die worden behandeld met VKA hebben een verhoogde kans op een bloedingscomplicatie. Indien een patiënt een invasieve ingreep moet ondergaan, zal
5 gekeken moeten worden of het noodzakelijk is de antistolling te onderbreken. In geval van een ingreep met een vooraf verondersteld klinisch niet significant bloedingsrisico, zal dit niet nodig zijn. Voorbeelden zijn endoscopische ingrepen, zoals gastro-, sigmo- en coloscopieën met of zonder biopsie, en ERCP met stentplaatsing. Ook voor veel tandheelkundige ingrepen geldt dat de antistolling niet routinematig gestaakt hoeft te
10 worden, waarbij de grens ligt bij extractie van drie elementen. In Tabel 8.3 Perioperatief bloedingsrisico bij de inleiding van dit hoofdstuk staan ingrepen vermeld met een klinisch niet significant bloedingsrisico.

Hoe ziet het perioperatieve antistollingsbeleid eruit bij patiënten die VKA gebruiken en een electieve invasieve procedure moeten ondergaan met een normaal of hoog bloedingsrisico?

In geval van een invasieve procedure met een hoger bloedingsrisico, moet de antistolling worden onderbroken om goede hemostase tijdens de ingreep te waarborgen en excessief bloedverlies te voorkomen. Tijdens deze onderbreking bestaat er echter een verhoogd
20 risico op trombo-embolieën. Er zijn diverse mogelijkheden voor overbrugging met alternatieve antistollingsmedicatie tijdens onderbreking van VKA. Het stoppen van de antistolling enige dagen voor de ingreep en het hervatten na de ingreep is een frequent toegepaste methode. Een andere mogelijkheid is de tijdelijke toediening van ongefractioneerde of laagmoleculairgewichtheparine, dat kort voor en na de operatie kan
25 worden gestopt en herstart. Door dit zg overbruggen met een alternatief antistollingsmiddel wordt de periode zonder antistolling verkort; wel brengt deze overbruggingsbehandeling een verhoogd bloedingsrisico met zich mee. Er dient bij de keuze voor een overbruggingsstrategie rekening gehouden te worden met zowel het vooraf ingeschatte trombo-embolierisico als het bloedingsrisico van de ingreep.

30

Bij welke patiënten moet overbrugging (bridging) worden toegepast?

De beslissing om rondom een operatieve ingreep te overbruggen met antistollingsbehandeling hangt af van het perioperatieve trombo-embolie risico. Omdat er geen betrouwbare gegevens voorhanden zijn over dit perioperatieve trombo-embolie
35 risico, is het van belang om op een andere manier dit risico te stratificeren.

Voor patiënten met een VTE is het mogelijk om een inschatting te maken van het recidief risico na staken van antitrombotische behandeling. Het risico op een trombo-embolie bij patiënten met boezemfibrilleren (BF) is te stratificeren met behulp van de CHA2DS2-VASC-score (Gage, 2001; Lip, 2010) en voor patiënten met een mechanische hartklepprothese is dit mogelijk op grond van eigenschappen van kleptype en patiëntkarakteristieken (Cannegieter, 1994; Vongpatanasin, 1996). Na inventarisatie van dit trombo-embolierisico kan een pragmatische indeling in hoog en laag risico op worden
40 gemaakt.

45

Patiënten met een vooraf geschat hoog risico op perioperatieve trombo-embolie lijkt het zinvol om te overbruggen met LMWH of ongefractioneerde heparine. Bij patiënten met een laag risico lijkt een overbruggingsschema met een therapeutische dosering LMWH of ongefractioneerde heparine niet zinvol, aangezien het bloedingsrisico bij therapeutische

dosering hoger lijkt dan het trombo-embolische risico. VKA kan voor de ingreep worden gestaakt en na de ingreep weer worden herstart. In de perioperatieve periode wordt wel geadviseerd om patiënten met een laag risico te behandelen met profylactische dosering antistollingsmedicatie.

5

Veneuze trombo-embolie

Bij patiënten met een veneuze trombo-embolie wordt het risico op een nieuw event bepaald door het interval tussen de laatst doorgemaakte trombose en de operatieve ingreep. Zonder antistollingsprofylaxe is het risico op een nieuwe (asymptomatische) trombose het hoogst in de eerste maand na de doorgemaakte trombose (40%), na drie maanden is dit risico minder dan 10% en na zes maanden ongeveer 2% (Douketis, 2000; van Dongen, 2003; Kearon, 1997). Een hoog risico wordt gedefinieerd als een recidief risico van meer dan 10% per maand. In dit geval wordt aangeraden om de perioperatieve periode zonder antistolling te overbruggen met therapeutische dosering LMWH. Indien het risico op een recidief trombose kleiner is dan 10% per maand, wordt gesproken van een laag risico. Overbruggen met LMWH is dan niet nodig.

10

15

Boezemfibrilleren

Bij patiënten met boezemfibrilleren is dit risico vooraf in te schatten met de zogenaamde CHA₂DS₂-VASC-score. Op grond van verschillende kenmerken, namelijk de aanwezigheid van hartfalen, hypertensie, leeftijd >75 jaar, diabetes mellitus, geslacht en een doorgemaakte ischemische beroerte (ischemisch CVA) of 'transient ischaemic attack' (TIA) kan men het trombo-embolie risico schatten. Patiënten met nul tot en met vier punten hebben een jaarlijks risico van 1 tot 4%; bij patiënten met vijf tot zeven punten bedraagt dit jaarlijks 5 tot 9%. Patiënten met een score van acht of negen punten hebben een trombo-embolierisico van meer dan 10% per jaar (Gage, 2001; Lip, 2010). Een hoog risico wordt gedefinieerd als een embolierisico van meer dan 10% per jaar. In dit geval wordt aangeraden om de perioperatieve periode zonder antistolling te overbruggen met therapeutische dosering LMWH. Indien het risico op een trombo-embolie kleiner is dan 10% per jaar, wordt gesproken van een laag risico. Overbruggen met LMWH is dan niet nodig. Patiënten met boezemfibrilleren, *zonder* een doorgemaakt TIA/CVA kunnen geen CHA₂DS₂-VASC-score van 8 of 9 hebben, dus zullen niet in de hoog-risico categorie vallen.

20

25

30

Hartklepprotheses

Bij patiënten met een mechanische hartklepprothese hangt het trombo-embolie risico af van verschillende factoren. De positie van de klepprothese (mitralis- of tricuspidalisklep versus aortaklep), het type klepprothese (mechanische of biologische klep), het klepontwerp (bal- in-kooi of kantelschijf), de aanwezigheid van meer dan één kunstklep, een linker ventrikel-ejectiefractie van <30%, een gedilateerd linker atrium en een eerder doorgemaakte trombo-embolie (beroerte, TIA of arteriële embolie). De aanwezigheid van boezemfibrilleren verhoogt de kans verder (Cannegieter, 1994; Vongpatanasin, 1996). Het risico op een trombo-embolie bij mechanische hartkleppen wordt meestal als 'hoog' geschat. Een uitzondering vormt de mechanische 'dubbele deur'- of 'bi-leaflet'-hartklep in aortapositie, die in de groep met laag risico valt, wanneer er geen extra (hierboven vermelde) risicofactoren aanwezig zijn. Het perioperatieve trombo-embolie risico staat omschreven in Tabel 8.1 Perioperatief trombo-embolie risico, waarbij men 2 categorieën onderscheidt: patiënten met een laag risico hebben een geschat trombo-embolie risico van minder dan 10% per jaar; overbruggen met LMWH in de perioperatieve periode is niet nodig. Bij patiënten met een hoog trombo-embolie risico is dit meer dan 10% per jaar. In

40

45

dit geval wordt aangeraden om de perioperatieve periode zonder antistolling te overbruggen met therapeutische dosering LMWH.

Moet ik overbruggen met intraveneuze ongefractioneerde heparine of met LMWH?

- 5 Voor vrijwel alle indicaties voor de preventie en behandeling arteriële en veneuze trombo-
embolie blijkt LMWH minstens zo effectief en veilig te zijn als intraveneuze
ongefractioneerde heparine. Lange tijd is intraveneuze heparine het middel van eerste
keus geweest voor de perioperatieve toediening. Echter LMWH heeft ongefractioneerde
10 heparine grotendeels vervangen. De voordelen van LMWH bestaan uit gemakkelijke
subcutane toediening en de mogelijkheid van thuisgebruik. Voorts is er goede opname in
bloed en een voorspelbare farmacokinetiek, zodat laboratoriumcontrole van de
intensiteit van antistolling niet nodig is. Het uitgebreide gebruik van ongefractioneerde
heparine in de dagelijkse praktijk komt waarschijnlijk voort uit een traditie, echter, het is
15 belangrijk te realiseren dat er geen betrouwbare studies voorhanden zijn die de veiligheid
van ongefractioneerde heparine bevestigen en dat de eerder genoemde cohort-studies
en de BRIDGE-trial LMWH gebruikte in de perioperatieve periode.

Indien ik overbrug, wanneer stop ik preoperatief met heparine?

- 20 Het gebruik van ongefractioneerde heparine of LMWH in de perioperatieve periode gaat
gepaard met een verhoogde kans op bloedingen. Dit risico kan gereduceerd worden
indien er een veilige marge rondom de chirurgische interventie wordt gehanteerd. Met
inachtneming van de halfwaardetijd van het gebruikte antistollingspreparaat kan gesteld
worden dat de laatste preoperatieve gift LMWH 24 uur preoperatief wordt toegediend,
indien een tweemaal daags preparaat wordt gebruikt. Indien er gekozen wordt om
25 intraveneuze heparinepomp te gebruiken, dient deze ten minste vier uur preoperatief
gestopt te worden; beter is om dit interval te verlengen tot zes uur. Een verkorting van dit
interval verhoogt het risico op bloedingen (Douketis, 2005; Hirsh, 2004). Zie figuur 1
stroomdiagram: Advies voor perioperatief beleid bij patiënten die vitamine K
antagonisten gebruiken (onderstaand).

30

Wanneer herstart ik na de operatie met heparine?

- Allereerst dient er adequate hemostase bereikt te zijn. Over het tijdstip van herstart van
de heparine is nauwelijks literatuur voorhanden. Doorgaans wordt een interval van 24 uur
gehanteerd, dus herstart op de dag na de operatiedag. Bij een sterk verhoogd trombo-
35 embolie risico (dubbele mechanische hartklep of bijkomend boezemfibrilleren) kan dit
interval worden verkort tot 12 uur. Verdere verkorting leidt tot een verhoogd risico op
postoperatieve bloedingen en dient dus vermeden te worden. Bij chirurgische ingrepen
met een verhoogd bloedingsrisico, wordt geadviseerd om 48 uur na de ingreep te
herstarten.

40

Aanbevelingen

Onderbreek de VKA behandeling niet bij patiënten met een vooraf geschat klinisch niet significant risico op bloedingen.

Bepaal het tromboembolierisico voorafgaand aan een operatie of interventie: laag of hoog risico (zie tabel 8.3 bij de inleiding van het hoofdstuk perioperatief beleid)

Geef patiënten met een vooraf geschat laag risico op trombo-embolie geen overbruggingsbehandeling.

Geef patiënten met een vooraf geschat hoog risico op trombo-embolie overbruggingsbehandeling met therapeutische dosering LMWH

Continueer bij patiënten die VKA gebruiken en een pacemaker of ICD wissel of-implantatie ondergaan, de VKA behandeling, mits de therapeutische INR lager is dan 3,0.

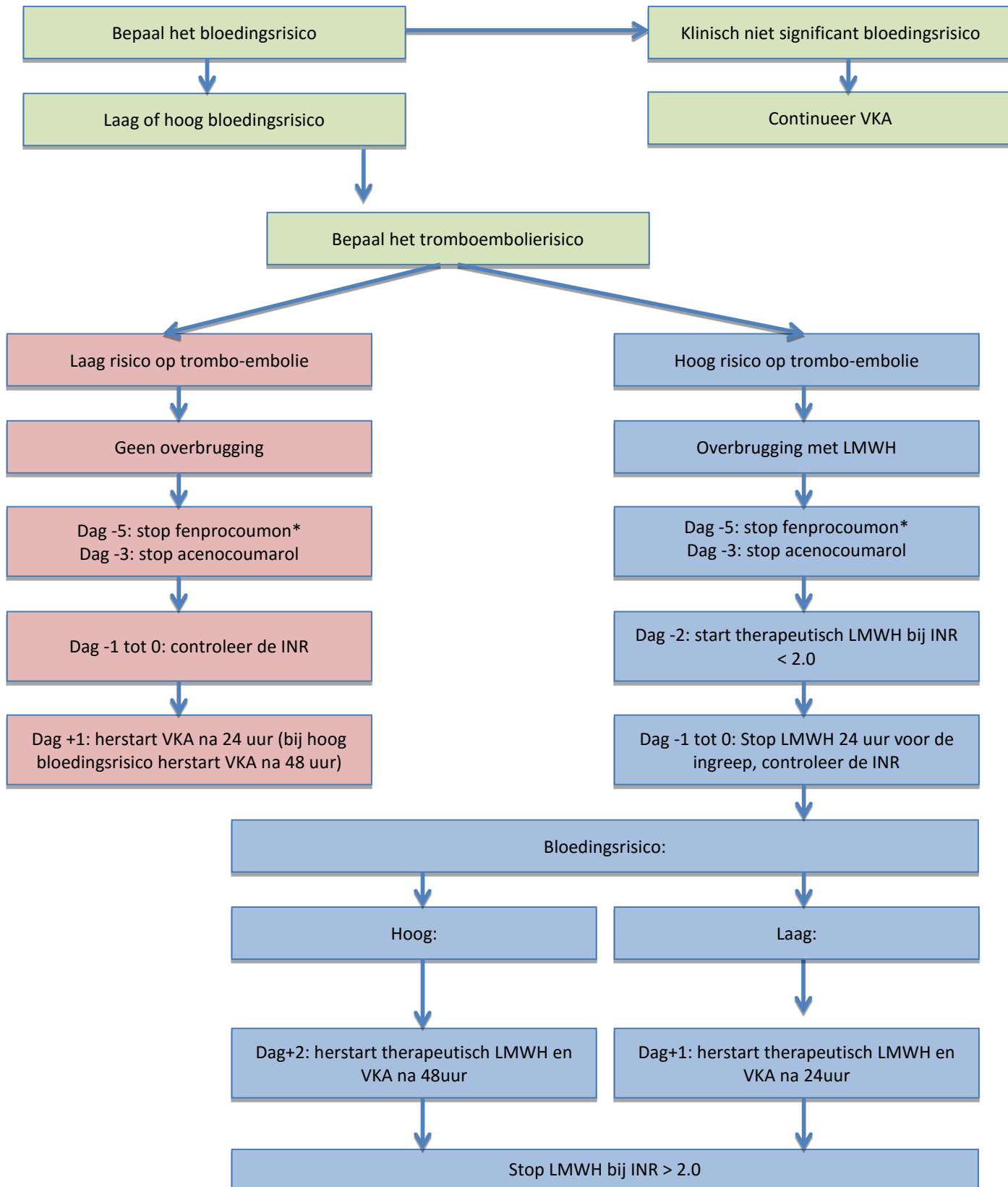
Geef een patiënt die in aanmerking komt voor perioperatieve overbruggingsbehandeling LMWH in therapeutische doseringen.

Houd bij overbrugging met therapeutische doseringen LMWH een interval van minimaal 24 uur aan tussen de laatste gift en de interventie.
Staak de heparinepomp minimaal vier uur preoperatief indien men kiest voor intraveneuze ongefractioneerde heparine.

5

Geef bij overbrugging met therapeutische doseringen LMWH de eerste gift postoperatief tenminste 24 uur na de ingreep.
Geef bij ingrepen met een verhoogd bloedingsrisico de eerste gift therapeutische dosering LMWH postoperatief na tenminste 48 uur.
Houd, indien voor intraveneuze ongefractioneerde heparine wordt gekozen, een interval tussen de ingreep en het herstarten van de ongefractioneerde heparine van ten minste 24 uur aan.

Figuur 1 stroomdiagram: Advies voor perioperatief beleid bij patiënten die vitamine K antagonisten gebruiken.



*Fenprocoumon kan ook op dag -2 worden gestaakt. Dan op geleide van INR toedienen van 5 tot 10 mg vitamine K. Zie ook Richtlijn van Federatie van Trombosediensten Kunst van het doseren uitgave juli 2015 (www.fnt.nl) .

Literatuur

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- 5 Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or Defibrillator Surgery without Interruption of Anticoagulation. *New Eng J Med* 2013;368:2084-93.
- Cannegieter SC, Rosendaal F, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valves. *Circulation* 1994;94(2):635-41.
- 10 Daniels PR, McBane RD, Litin SC, et al. Peri-procedural anticoagulation management of mechanical prosthetic heart valves. *Thromb Research* 2009;124:300-5.
- Dongen van CJJ, Vink R, Hutten BA, et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 2003;163(11):1285-93.
- 15 Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med*. 2000;160(22):3431-3436.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin. Assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004;164:1319-1326.
- 20 Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:326S-350S.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2015;373:823-833.
- 25 Douketis JD, Woods K, Foster GA, et al. Bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin after interruption of warfarin therapy is associated with a residual anticoagulant effect prior to surgery. *Thrombosis and Haemostasis* 2005;94:528-31.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
- 30 Hirsh J, Raschke R. Heparin and low molecular weight heparin: the seventh ACCP conference on antitrombotic and thrombotic therapy. *Chest* 2004; 126: 188S-203S.
- Kearon C, Hirsh J. Managing anticoagulation before and after surgery in patients who require oral anticoagulants. *N. Engl J Med* 1997;336:1506-1511.
- Kovacs M, Kearon C, Rodger M, et al. Single arm study of bridging therapy with low molecular weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004;110:1658-1663.
- 35 Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137;263-72.
- Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al. Standardized Low-Molecular-Weight Heparin Bridging Regimen in Outpatients on Oral Anticoagulants Undergoing Invasive Procedure or Surgery: An Inception Cohort Management Study. *Circulation* 2009;119: 2920-2927.
- 40 Spyropoulos AC, Turpie AGG, Dunn AS, et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low molecular weight heparin as bridging therapy in patients on long term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006;4:1246-52.
- 45 Vongpatanasin W, Hilles LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;335:407-416.

8.2 Perioperatief beleid bij patiënten die worden behandeld met DOACs

Inleiding

Onder Directe Orale Anticoagulantia (DOACs) vallen de factor Xa remmers (rivaroxaban, apixaban en edoxaban en de directe trombineremmer (dabigatran).

5

Voor patiënten die een operatie of interventie ondergaan moet allereerst worden vastgesteld of het stoppen van een DOAC noodzakelijk is; hierbij wordt rekening gehouden met enerzijds het risico op (re)trombose door staken van de antistolling en anderzijds het risico van een bloeding.

10

Indien er sprake is van een verwaarloosbaar bloedingsrisico (link naar tabel 8.3 in de inleiding bij het hoofdstuk perioperatief beleid) met tevens beperkte potentiële nadelige gevolgen van een bloedingcomplicatie dan dient de DOAC behandeling te worden voortgezet.

15

Aanbeveling

Operatie of interventie met een verwaarloosbaar bloedingsrisico met tevens beperkte potentiële nadelige gevolgen van een bloedingcomplicatie: continueer de antistollingsbehandeling met DOACs.

20

Als het bloedingsrisico niet verwaarloosbaar is moet de DOAC behandeling wel worden onderbroken. Zowel de status van de patiënt (nierfunctie, leeftijd, voorgeschiedenis van bloedingscomplicaties en comedatie) als de operatie (hoog en laag bloedingsrisico link naar tabel 8.3) bepalen het moment van stoppen en herstarten van een DOAC.

25

Tot op heden is er beperkte klinische ervaring met gebruik van DOACs in de perioperatieve fase. Bij patiënten die een DOAC gebruiken moeten de volgende punten overwogen worden:

30

- er zijn momenteel kwalitatieve (screenende) en kwantitatieve (bevestigende) laboratoriumtesten voor de detectie van de verschillende DOAC. Er zijn nog geen gegevens over bij welke waarde van een kwantitatieve laboratoriumtest een ingreep of interventie “veilig” is; daarom worden deze kwantitatieve laboratoriumtest voor DOAC (nog) niet geadviseerd;
- DOACs worden in verschillende mate renaal geklaard; de nierfunctie moet preoperatief bekend zijn.

35

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht omdat een recente richtlijn beschikbaar is. De EHRA richtlijn uit 2013 wordt gebruikt als uitgangspunt (EHRA, 2013).

40

Overwegingen

45

De EHRA richtlijn uit 2013 wordt gebruikt als uitgangspunt (expert opinion). Voor edoxaban worden op basis van de farmacokinetiek aanbevelingen gedaan voor patiënten met een verminderde nierfunctie (Hankey, 2011; Samama, 2014). De adviezen in deze module zijn afgestemd met de inhoud van de richtlijn “Nederlandse Richtlijn

Neuraxisblokkade en Antistolling (Inclusief: perifere zenuw en interventionele pijntechnieken)” uit 2014.

5 Voor het bepalen van noodzaak van staken en een tijdsinterval voor het staken van therapeutische dosering DOAC wordt uitgegaan van de volgende overweging: op basis van de farmacotherapeutische kinetiek, inclusief effect van verminderde nierfunctie, en het bloedingsrisico wordt een tijdsinterval aangehouden van ongeveer tweemaal de halfwaardetijd (bij ingrepen met laag bloedingsrisico) tot viermaal de halfwaardetijd (ingrepen met hoog bloedingsrisico).

10

De renale klaring per DOAC middel en de halfwaardetijd per DOAC bij verschillende nierfuncties in (8.2.1.)

Tabel 8.2.1 Halfwaardetijd DOAC bij verschillende nierfuncties (Hankey, 2011; Samama, 2014)

Renale klaring (eGFR)	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
	~ 80%	~25%	~33%	~30 tot 50%
≥ 80	~ 13 uur	12 uur *	~ 8,5 uur	10~14 uur*
≥50-80	~ 15 uur	Geen gegevens	~ 9 uur	Geen gegevens
≥30-50	~ 18 uur	Geen gegevens	~ 9,5 uur	Geen gegevens
≥ 15-30	~ 27 uur	Geen gegevens #	Geen gegevens #	Geen gegevens #
* alleen in gezonde vrijwilligers data bekend				
# Niet aanbevolen bij ernstige nierschade of insufficiëntie (stadium IV of V; kreat klaring <30 ml/min)				

15

Noodzaak tot overbrugging perioperatief?

In tegenstelling tot vitamine K antagonisten is pre-operative overbruggingstherapie met LMWH niet rationeel bij gebruik van een DOAC. De reden hiervoor is dat een DOAC een even korte halfwaardetijd heeft als LMWH.

20

Preoperatieve evaluatie patiënt DOAC

Het perioperatieve beleid is afhankelijk van de DOAC, bloedingsrisico ingreep/interventie (inclusief eventuele anesthesietechniek) en nierfunctie.

25

Indien er geen recente nierfunctie bekend is (maximaal 12 maanden bij gezonde patiënten, maximaal zes maanden bij oudere patiënten of patiënten met een verminderde nierfunctie) moet deze preoperatief bepaald worden.

Aanbeveling

30

Geef geen overbruggingstherapie bij staken DOAC gebruik.

Bepaal voorafgaand aan een operatie of interventie de nierfunctie, en bepaal het bloedingsrisico voor het tijdsinterval van staken van de DOAC.

Tijdstip stoppen DOAC voorafgaand aan ingreep/interventie

Ingrepen met laag bloedingsrisico

Voor het onderscheid van het bloedingsrisico per ingreep wordt verwezen naar tabel 8.3 in de algemene inleiding van dit hoofdstuk.

5

Bij normale nierfunctie DOAC ten minste 24 uur van te voren staken (~2 keer de halfwaardetijd van de DOAC). Zie tabel 8.2.2 voor de tijdsintervallen bij afgenomen nierfunctie.

10 **Tabel 8.2.2 Laag bloedingsrisico en preoperatief tijdsinterval stoppen DOAC bij verschillende nierfuncties**

eGFR	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
≥80	24 uur	24 uur	24 uur	24 uur
≥50 tot 80	36 uur	24 uur	24 uur	minimaal 24 uur
≥30 tot 50	48 uur	24 uur	24 uur	minimaal 24 uur
<30	*	36 uur	36 uur	minimaal 36 uur

* Dabigatran is gecontraïndiceerd bij een klaring van < 30 mL/min.

Ingrepen met hoog bloedingsrisico

Voor het onderscheid van het bloedingsrisico per ingreep wordt verwezen naar tabel 8.3 in de algemene inleiding van dit hoofdstuk.

15

Voor ingrepen met een hoog bloedingsrisico en normale nierfunctie wordt de DOAC 48 uur preoperatief gestaakt (~4 keer de halfwaardetijd van de DOAC). Zie tabel 8.2.3 voor de tijdsintervallen bij afgenomen nierfunctie.

20 **Tabel 8.2.3 Hoog bloedingsrisico en preoperatief tijdsinterval staken DOAC bij verschillende nierfuncties**

eGFR	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
≥80	48 uur	48 uur	48 uur	48 u
≥50-80	72 uur	48 uur	48 uur	minimaal 48 uur
≥30-50	96 uur	48 uur	48 uur	minimaal 48 uur
< 30	*	48 uur	48 uur	minimaal 48 uur

* Dabigatran is gecontraïndiceerd bij een klaring van < 30 ml/min.

Aanbeveling

Ingrepen met laag bloedingsrisico

Operatie of interventie met een laag bloedingsrisico en een normale nierfunctie: stop de DOAC 24 uur voorafgaand aan de operatie of interventie.

Operatie of interventie met een laag bloedingsrisico en een verminderde nierfunctie (eGFR <80 mL/min): zie tabel 8.2.2 voor tijdstip stoppen DOAC voorafgaand aan de operatie of interventie.

Ingrepen met hoog bloedingsrisico

Operatie of interventie met een hoog bloedingsrisico en een normale nierfunctie: stop de DOAC 48 uur voorafgaand aan de operatie of interventie.

Operatie of interventie met een hoog bloedingsrisico en een verminderde nierfunctie (eGFR <80 mL/min): zie tabel 8.2.3 voor tijdstip stoppen DOAC voorafgaand aan de operatie of interventie.

Herstarten DOAC

Overwegingen

5 *Ingrepen met laag bloedingsrisico*

Bij herstarten van een DOAC in therapeutische dosering moet een afweging worden gemaakt tussen het risico op trombo-embolie en het risico op nabloedingen. Rekening houdend met het feit dat er (nog) geen specifiek antidotum beschikbaar is in geval van een bloeding of noodzaak tot re-interventie wordt geadviseerd de DOAC pas 24 uur na de operatie te hervatten, mits adequate hemostase is bereikt. Indien er een noodzaak is voor preventie van trombo-embolie na de ingreep (bijvoorbeeld bij immobilisatie) kan de gebruikelijke tromboseprofylaxe met laag of intermediair gedoseerd LMWH worden toegepast tot hervatten van de DOAC.

15 Er zijn geen data die het effect en de veiligheid van een profylactische dosering van een DOAC postoperatief aantonen voor preventie van tromboembolie bij patiënten met atriumfibrilleren en al pre-operatief DOAC gebruik; geef een alternatief anticoagulans voor tromboseprofylaxe.

20 *Ingrepen met hoog bloedingsrisico*

Bij herstarten van een DOAC in therapeutische dosering moet een afweging worden gemaakt tussen risico op trombo-embolie en risico op nabloedingen. Hervatten van volledige antistolling binnen 48 uur na hoog bloedingsrisico ingrepen is geassocieerd met een 3 tot 20% incidentie van majeure bloedingen (Spyropoulos, 2006; Jaffer, 2005; Dunn, 2007).

25 Rekening houdend met het feit dat er geen antidotum beschikbaar is in geval van een bloeding of noodzaak tot re-interventie wordt geadviseerd de DOAC pas na 48 tot 72 uur te hervatten, mits adequate hemostase is bereikt. Indien er een noodzaak is voor preventie van trombo-embolie na de ingreep (bijvoorbeeld immobilisatie) kan gedurende de periode tot hervatten van de DOAC de gebruikelijke tromboseprofylaxe met laag of intermediair gedoseerd LMWH worden toegepast

30 Er zijn geen data die het effect en de veiligheid van een profylactische dosering van een DOAC postoperatief aantonen voor preventie van trombo-embolie bij patiënten met atrium fibrilleren en al pre-operatief DOAC gebruik; geef een alternatief anticoagulans voor tromboseprofylaxe.

Aanbeveling

Ingrepen met laag bloedingsrisico

Herstart therapeutische dosering DOAC 24 uur na einde operatie of interventie met een laag bloedingsrisico mits adequate hemostase is bereikt.

Geef de gebruikelijke tromboseprofylaxe zolang de DOAC niet is herstart.

Ingrepen met hoog bloedingsrisico

Herstart therapeutische dosering DOAC 48 tot 72 uur na einde operatie of interventie met een hoog bloedingsrisico mits adequate hemostase is bereikt.

Geef de gebruikelijke tromboseprofylaxe zolang de DOAC niet is herstart.

5 Spoed interventie en/of operatie tijdens DOAC gebruik

Overwegingen

Indien een spoed interventie of ingreep indicatie bestaat moet de DOAC direct gestopt worden. Indien de medische noodzaak het toelaat moet de interventie en/of operatie tot 12 uur - en bij voorkeur tot 24 uur na de laatste gift worden uitgesteld.

10

Routinematig bepalen van kwalitatieve en kwantitatieve laboratoriumtesten wordt bij een spoedinterventie, die geen uitstel toelaat, niet geadviseerd. APTT en PT geven geen absolute betrouwbaarheid over de mate van antistollend effect van de DOACS, terwijl de kwantitatieve testen te lang tijd in beslag nemen.

15

Er wordt verwezen naar module 9.3: Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding/ingreep bij DOACs.

Aanbeveling

Bij medische noodzaak tot een spoed interventie of ingreep (laag en hoog bloedingsrisico): stop de DOAC en stel de operatie of interventie *indien mogelijk* 12 uur – en bij voorkeur minimaal 24 uur – uit.

Er wordt verwezen naar module 9.3: Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding/ingreep bij DOACs.

20

Spinaal/epiduraal anesthesie en DOAC

Hiervoor wordt verwezen naar de richtlijn “Richtlijn Neuraxisblokkade en Antistolling Inclusief: perifere zenuw en interventionele pijntechnieken” (NVA, 2014):

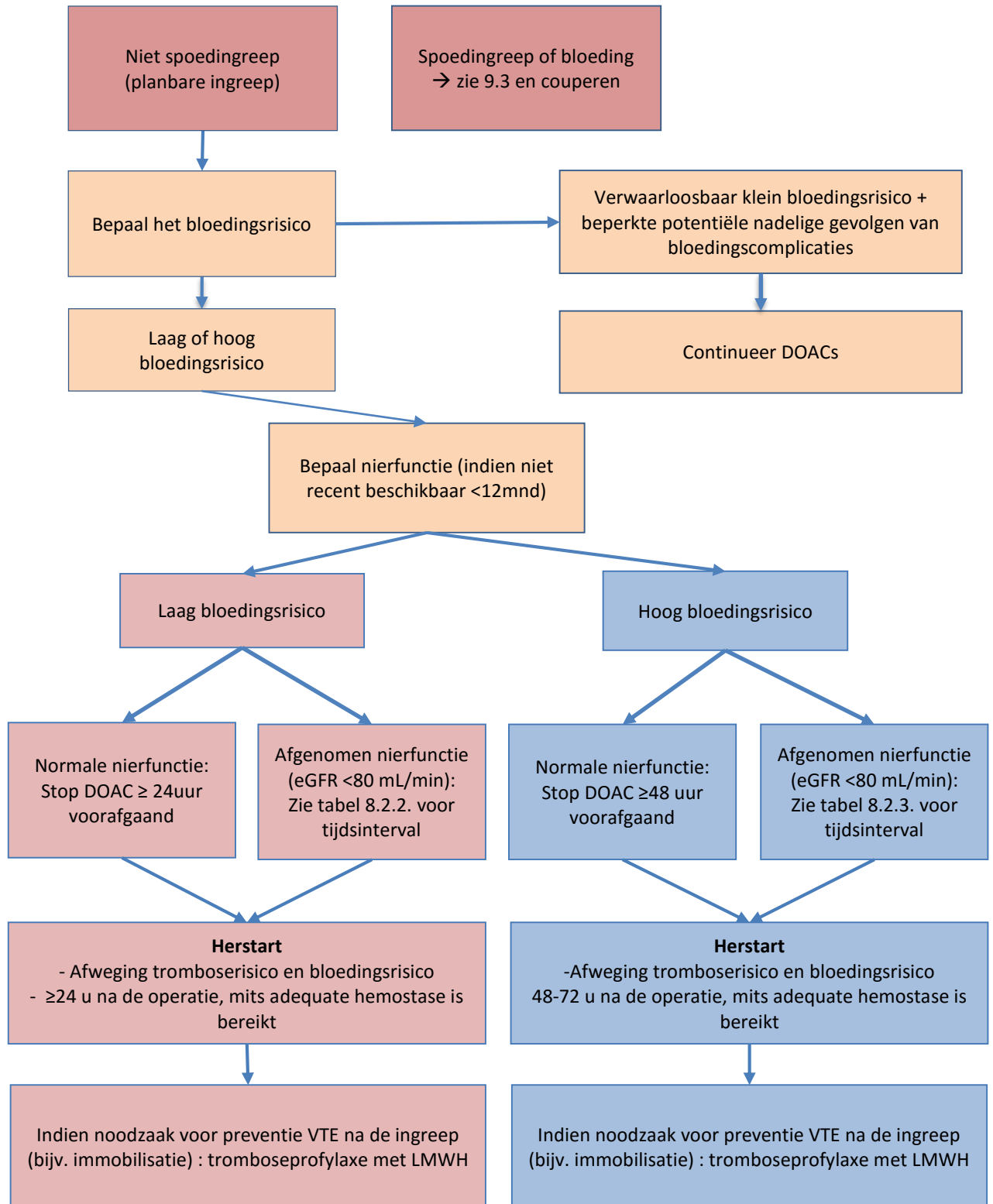
25

http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/neuraxisblokkade_en_antistolling/factor_iiia_remmers/dabigatran.html

http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/neuraxisblokkade_en_antistolling/directe_orale_factor_xa_remmers.html

Figuur 2 stroomdiagram: Advies voor perioperatief beleid bij patiënten die DOACs gebruiken

5



Literatuur

- Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the prospective peri-operative enoxaparin cohort trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2211–8.
- 5 EHRA, Heidbuchel H, Verhamme P, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European Heart Journal.* 2013;34(27):2094–2106;DOI: 10.1093/eurheartj/ehs134.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation.* 2011;123(13):1436–50.
- 10 Jaffer AK, Ahmed M, Brotman DJ, et al. Low-molecular-weight-heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term warfarin therapy: a standardized bridging therapy protocol. *J Thromb Thrombolysis.* 2005;20(1):11–6.
- NVA. Richtlijn Neuraxisblokkade en Antistolling inclusief perifere zenuwblokkaden en pijn-interventies. 2014.
- Samama MM, Meddahi S, Samama CM. Pharmacology and laboratory testing of the oral xa inhibitors. *Clin Lab Med.* 2014;34(3):503–17.
- 15 Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1246–52.
- Pollack CV et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-20.

8.3 Perioperatief beleid bij patiënten die trombocytenuitremmers gebruiken

Inleiding

Onder de bloedplaatjesremmers vallen de irreversibele remmers: acetylsalicylzuur, clopidogrel, ticlopidine en prasugrel. Onder de reversibele remmers vallen dipyridamol en NSAID's, zoals ibuprofen, naproxen en piroxicam. In deze richtlijn wordt alleen ingegaan op de middelen als bloedplaatjesremmer die worden toegepast (tabel 1).

Tabel 1. Orale bloedplaatjesaggregatieremmers, werkingsmechanisme en enkele eigenschappen

Groepsnaam	Stofnaam	Aangrijpingspunt	Binding en werkingsduur
COX-remmers	Acetylsalicylzuur (aspirine) of carbasalaatcalcium (ascal)(in document algemene term: ASA)	Remmer prostaglandine tromboxaan A ₂	Irreversibel
Remmer fosfodiesterase	Dipyridamol (Persantin)	verhoogt onder andere cAMP/cGMP in bloedplaatje	Reversibel T ½ 2 - 3 uur (zeer zwak effect op bloedplaatjesaggregatie)
ADP receptor/P2Y12 remmer	Clopidogrel (Grevid, Iscover, Plavix, Votoud)	Remmer ADP-afhankelijke activatie GPIIb/IIIa-complex	Irreversibel
	Prasugrel (Efient)	Remmer ADP-afhankelijke activatie GPIIb/IIIa-complex	Irreversibel
	Ticagrelor (Brilique)	P2Y ₁₂ receptorantagonist; remt ADP-gefaciliteerde P2Y ₁₂ afhankelijke bloedplaatjes activatie en – aggregatie	Reversibel T ½ 7 – 8,5 uur
GPIIb/IIIa receptorantagonist	Tirofiban (Aggrastat)	GPIIb/IIIa-receptorantagonist	Reversibel

De laatste twee zijn parenteraal toe te dienen plaatjesremmers.

10

Acetylsalicylzuur/carbasalaatcalcium (ASA) wordt vaak als monotherapie gebruikt maar afhankelijk van de indicatie tevens in combinatie met een van de andere genoemde bloedplaatjesremmers. De combinatie met een APD receptor/P2Y12 remmer is geïndiceerd na percutane coronaire interventies met stentplaatsing. Dan wordt gesproken van DAPT, dual anti-platelet therapy. Clopidogrel monotherapie of de combinatie van ASA met dipyridamol zijn de voorkeursbehandelingen na een herseninfarct of TIA van arteriële origine (niet-cardiaal).

15

20

Voor patiënten die een operatie of interventie ondergaan moet allereerst worden vastgesteld of staken noodzakelijk is, rekening houdende met het risico van een perioperatieve bloeding. De indicatie voor de bloedplaatjesaggregatieremmers en het hieraan gerelateerde risico op trombose, tezamen met het soort chirurgie (hoog en laag bloedingsrisico) bepalen het beleid.

25

In 2014 verscheen de Poise-2 studie met 10.010 patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergingen in ziekenhuizen in de Verenigde Staten en Canada (Devereaux, 2014). Opzet was evaluatie van de effectiviteit van perioperatief gebruik van ASA in het voorkomen van trombose. Van de patiënten die acetylsalicylzuur kregen, kregen 351 (7%) een myocardinfarct postoperatief in vergelijking met 355 (7,1%) in de placebogroep. Patiënten op acetylsalicylzuur hadden iets meer kans op belangrijke postoperatieve bloedingen dan degenen die een placebo kregen (hazard ratio, 1,23; p=0,04). Een uitspraak over

30

perioperatief beleid met betrekking tot ASA (continueren of staken) is gezien de vraagstelling en opzet van de studie niet gerechtvaardigd.

5 Zoeken en selecteren

In de vorige richtlijn (2008) werd het perioperatieve beleid met betrekking tot het gebruik van trombocytenaggregatieremmers niet genoemd. In de ESC richtlijn uit 2014 (Kristensen, 2014) en de ACCP richtlijn uit 2012 (Douketis, 2012) worden deze middelen wel besproken. Deze worden gebruikt als uitgangspunt. Er is geen aanvullende systematische literatuuranalyse verricht.

8.3.1 Wel of niet stoppen?

Overwegingen

15 De ESC richtlijn uit 2014 (Kristensen, 2014) en de ACCP richtlijn uit 2012 (Douketis, 2012) zijn gebruikt.

Preoperatief stoppen of niet stoppen

20 Na onderbreking van niet reversibele trombocytenaggregatieremmers herstelt zich dagelijks 10 tot 14% van de normale bloedplaatjesfunctie. Na zeven tot tien dagen heeft de bloedplaatjesfunctie zich weer volledig hersteld. Bij reversibel bindende remmers is herstel sneller. De indicatie voor een bloedplaatjesaggregatieremmer kan zodanig zijn dat staken voor een dergelijke periode gecontra-indiceerd is, zoals in de eerste periode na een TIA of herseninfarct of een stentplaatsing (zie onder) (Mohan, 2011; Montalescot, 2015). Anderzijds kunnen de potentiële gevolgen van een bloeding zo ernstig zijn dat staken geïndiceerd is.

30 Studies geven geen eenduidig antwoord. Zowel de ACCP (2012) als de ESC richtlijn (2014) adviseren afweging op individuele basis waarbij perioperatief bloedingsrisico versus kans op trombose meegewogen moeten worden. Hierbij worden het gebruik van ASA als monotherapie en “dual antiplatelet therapy” (ASA in combinatie met een APD receptor/P2Y12 remmer) onderscheiden. De indicaties hiervoor zijn verschillend evenals het risico van staken. Onderbreking van ASA en DAPT worden daarom hieronder apart besproken.

35 Het effect van dipyridamol op de trombocytenfunctie is geringer dan de combinaties van ASA met een APD receptor/P2Y12 remmer (DAPT) (ESPRIT study group, 2015). De combinatie van ASA met dipyridamol is geassocieerd met een toegenomen bloedingsrisico ten opzichte van alleen ASA (Diener, 1996).

40 Clopidogrelmonotherapie wordt nog niet apart genoemd in de ACCP en ESC richtlijn. In de secundaire preventie van TIA en herseninfarct is clopidogrelmonotherapie waarschijnlijk even effectief als acetylsalicylzuur in combinatie met dipyridamol, maar het is eenvoudiger in gebruik en geeft minder vaak bijwerkingen. Het perioperatief bloedingsrisico van clopidogrel lijkt iets groter dan dat van ASA (Jorgensen, 2014; Zuurbier, 2013). Hoewel hiervoor geen (internationale) richtlijn of direct bewijs beschikbaar is, lijkt het zinvol zeven tot tien dagen preoperatief clopidogrel monotherapie te staken en tijdelijk te vervangen door ASA.

Wanneer staken clopidogrel monotherapie of ASA?

Clopidogrel monotherapie kan zeven tot tien dagen preoperatief gestaakt worden en tijdelijk vervangen door ASA, tenzij clopidogrel monotherapie niet gecontra-indiceerd is voor de ingreep of interventie (bijvoorbeeld cardiale chirurgie, carotis endarteriectomie).

- 5 ASA kan afhankelijk van het type operatie en het risico op cardiovasculaire complicaties ge(dis)continueerd worden volgens tabel 2 Indicatie en tijdsinterval van preoperatief staken van ASA bij ASA monotherapie.

Tabel 2. Indicatie en tijdsinterval van preoperatief staken van ASA bij ASA monotherapie

	Laag trombosrisico	Hoog trombosrisico
Niet-cardiale chirurgie (met uitzondering van *)		
- laag bloedingsrisico	Continueren	Continueren
- hoog bloedingsrisico	vijf tot zeven dagen voor ingreep onderbreken	Continueren
*) Neurochirurgische en oogheekundige ingrepen of spinale chirurgie met potentieel belangrijke negatieve gevolgen bij bloeding	zeven tot tien dagen voor ingreep onderbreken	zeven tot tien dagen voor ingreep onderbreken
Cardiale chirurgie en *) bepaalde vaatchirurgische ingrepen (bijvoorbeeld carotis endarteriectomie)	Continueren	Continueren

10

Aanbeveling

Stop ASA of clopidogrel monotherapie vijf tot zeven dagen voorafgaand aan neurochirurgische, oogheekundige of spinale chirurgie met potentieel belangrijke negatieve gevolgen bij bloeding.

Continueer ASA bij cardiale chirurgie en sommige vaatchirurgische ingrepen (bijvoorbeeld carotis end-arteriectomie).

Stop ASA bij overige chirurgische ingrepen preoperatief alleen als het risico op cardiovasculaire complicaties laag is en het bloedingsrisico van de operatie groot.

15

Overweeg clopidogrel monotherapie vijf tot zeven dagen preoperatief te staken en tijdelijk te vervangen door ASA, tenzij clopidogrel monotherapie niet gecontra-indiceerd is rondom de ingreep of interventie (bijvoorbeeld cardiale chirurgie, carotis end-arteriectomie).

8.3.2 Wanneer staken “dual antiplatelet therapy” (DAPT)?

Overwegingen

- 20 *Beleid bij cardiale indicatie (tabel 3)*

Dual antiplatelet therapie (DAPT) bestaat uit ASA in combinatie met een APD receptor/P2Y12 remmer. Dit is geïndiceerd na percutane coronaire interventies (PCI) met stentplaatsing en bij een acuut coronair syndroom (ACS: instabiele angina pectoris en myocardinfarct). Na plaatsing van een bare metal stent (BMS) bij stabiele angina pectoris voor een duur van drie maanden, na plaatsing van een (nieuwe generatie) drug-eluting stent (DES) zes maanden en bij het acuut coronair syndroom voor de duur van een jaar. Het te vroeg staken van DAPT heeft een hoog risico op in-stent-trombose of coronaire events en wordt dan ook afgeraden vanwege de hoge mortaliteit, die tot 20% kan bedragen, indien zonder DAPT geopereerd wordt in de eerste weken na stentplaatsing.

25

Bij een geplande ingreep bij patiënten die DPAT gebruiken dient altijd vooraf te worden overlegd met de voorschrijver omtrent het beleid van tijdelijk staken van DAPT.

5

Tabel 3. Onderbreken Dual AntiPlatelet (DAPT) Therapy met cardiale indicatie onder verschillende omstandigheden.

Ingreep/omstandigheid	Onderbreken DAPT (bij voorkeur wordt ASA gehandhaafd)		
		Gebruiksduur sinds interventie minimaal:	Gebruiksduur sinds interventie bij voorkeur:
Ingrepen met laag bloedingsrisico	Niet onderbreken maar continueren		
Electieve niet-cardiale chirurgie:			
- Bare metal stent		één maand	drie maanden
- Drug eluting stent		drie maanden	zes maanden
- Acut coronair syndroom (+/- interventie)		12 maanden	
Semispoed interventie		ASA continueren; clopidogrel/ticagrelor 5 dagen stop of prasugrel 7 dagen stop (ESC 2014)	
Spoedoperatie	Niet onderbreken maar continueren (ACCP 2012)		
Cardiale chirurgie		ASA continueren; clopidogrel/ticagrelor 5 dagen stop of prasugrel 7 dagen stop	

Bij een spoedingreep met een hoge kans op stenttrombose zou overbrugging met een intraveneuze reversibele IIb-IIIa antagonist, zoals eptifibatide of tirofiban, kunnen worden overwogen. Overbruggen met heparine moet worden vermeden.

10

Beleid bij CVA/TIA (tabel 4)

Na een ischemisch herseninfarct / TIA dient TAR (clopidogrel, ASA met dipyridamol of ASA) bij voorkeur minimaal drie maanden gecontinueerd te worden.

15

- In geval zich een spoedindicatie voordoet moet een individuele afweging worden gemaakt; carotis endarterectomie vindt bij voorkeur binnen twee weken na een herseninfarct / TIA plaats, echter bij deze operatie worden de TAR(s) niet gestaakt.
- Electieve, niet-urgente ingrepen die op medische gronden uitgesteld kunnen worden, worden bij voorkeur pas minimaal negen maanden na CVA/TIA (Zuurbier, 2013).

20

Tenzij het bloedingsrisico te groot is, wordt ASA gecontinueerd. Als clopidogrel gestaakt moet worden is overbrugging met ASA te overwegen. ASA met dipyridamol heeft een verhoogd bloedingsrisico ten opzichte van ASA als monotherapie; zo nodig kan dipyridamol 24 uur preoperatief gestaakt worden.

25

Tabel 4. Gebruiksduur tot onderbreken ASA/clopidogrel monotherapie voor ischemisch herseninfarct/TIA indien staken gewenst (zie tabel 2).

	Gebruiksduur sinds TIA/herseninfarct tot onderbreken minimaal:	Gebruiksduur sinds TIA/herseninfarct tot onderbreken bij voorkeur:
Operatieve ingreep	drie maanden	negen maanden

Aanbeveling

Bij een geplande ingreep bij patiënten die DPAT gebruiken dient altijd vooraf te worden overlegd met de voorschrijver omtrent het beleid van tijdelijk staken van DAPT.

Stop dual antiplatelet therapy (DAPT) perioperatief **niet** tenzij na bepaald minimaal interval na coronaire interventie waarbij een stent wordt geplaatst, acuut coronair syndroom of na TIA/herseninfarct (zie tabel 3).

Stel de operatie zo mogelijk uit tot de optimale termijn van gebruik van trombocytenuitremmers (TARs) verstreken is (zie tabel 3 en 4).

5

Overweeg bij de combinatie ASA met dipyridamol, om de dipyridamol 24 uur preoperatief tijdelijk te staken.

8.3.3 Wanneer herstarten van trombocytenuitremmers?

Zoeken en selecteren

10 Het herstarten van trombocytenuitremmers staat niet beschreven in de ESC en APPT richtlijnen. Dit stuk is geschreven op basis van expert opinion.

Overwegingen

15 Indien preoperatief gestaakt, kan ASA na 24 uur bij laag bloedingsrisico tot 48 uur bij hoog bloedingsrisico weer worden hervat mits goede hemostase is bereikt. DAPT zo snel mogelijk postoperatief weer hervatten, in elk geval binnen 48 uur, dit in verband met het hoge risico van langduriger staken ervan. Het bloedplaatjesremmend effect ontstaat direct na inname in geval van ASA terwijl het maximale effect bij clopidogrel pas wordt bereikt na vijf tot tien dagen. Omdat het lang duurt voor weer een therapeutische spiegel is bereikt wordt, is een adequate oplaaddosis clopidogrel aan te raden.

20

Aanbeveling

Hervat na ingreep/interventie ASA, dipyridamol of clopidogrel monotherapie na 24 uur bij laag bloedingsrisico 48 uur bij hoog bloedingsrisico, mits adequate hemostase is bereikt.

25

Hervat DAPT binnen 48 uren na operatie, mits adequate hemostase is bereikt.

Hervat ASA/clopidogrel/ticagrelor/prasugrel of andere plaatjesremmer met een adequate oplaaddosis die past bij het voorgeschreven middel.

Literatuur

30 ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med. 2014;370:1494-503.

- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143(1-2):1-13.
- Douketits JD, Spyronopulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic Therapy. Antithrombotic Therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e326S-e350S.
- 5 Jorgensen ME, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Time Elapsed After Ischemic Stroke and Risk of Adverse Cardiovascular Events and Mortality. Following Elective Noncardiac Surgery *JAMA.* 2014;312(3):269-77.
- Kristensen, SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *EHJ* 2014; 35:2382-2431.
- 10 Mohan KM, Wolfe CDA, Rudd AG, et al. Risk and Cumulative Risk of Stroke Recurrence. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2011;42:1489-94.
- Montalescot G, Brieuer D, Dalby AJ, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a review of the evidence. *JACC* 2015;66:832-47.
- 15 The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1665–1673.
- Zuurbier SM, Vermeer SE, Hilken PHE, et al. Secundaire preventie met clopidogrel na TIA of herseninfarct. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013;157:A5836.
- 20

Literatuur

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- 5 Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med. 2014;370:1494-503.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci. 1996;143(1-2):1-13.
- 10 Douketits JD, Spyronopulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic Therapy. Antithrombotic Therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e326S-e350S.
- Jorgensen ME, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Time Elapsed After Ischemic Stroke and Risk of Adverse Cardiovascular Events and Mortality. Following Elective Noncardiac Surgery JAMA. 2014;312(3):269-77.
- 15 Kristensen, SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). EHJ 2014; 35:2382-2431.
- Mohan KM, Wolfe CDA, Rudd AG, et al. Risk and Cumulative Risk of Stroke Recurrence. A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke 2011;42:1489-94.
- 20 Montalescot G, Brieuer D, Dalby AJ, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a review of the evidence. JACC 2015;66:832-47.
- The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:1665–1673.
- 25 Zuurbier SM, Vermeer SE, Hilkens PHE, et al. Secundaire preventie met clopidogrel na TIA of herseninfarct. Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A5836.

Hoofdstuk 9 Strategie in geval van bloeding of ingrepen

Uitgangsvragen

- 5 9.1 Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding/ingreep bij VKA
- 9.2 Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding/ingreep bij parenterale antistollingsmiddelen
- 9.3 Farmacologische strategie voor het couperen van DOAC in geval van ernstige bloeding of een spoed een ingreep
- 10 9.4 Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding bij trombocytenaggregatieremmers
- 9.5 Indicaties herstarten antistollingstherapie na een bloeding?

9.1 Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding/ingreep bij VKA

15 Inleiding

Strategieën om het effect van vitamine-K antagonisten (VKA) te couperen kunnen nodig zijn voor asymptomatische patiënten met excessief verhoogde INR waarden, patiënten met bloedingen of waarbij een urgente invasieve procedure nodig is. Therapeutische opties zijn het stoppen van VKA behandeling en het toedienen van vitamine K, bloed derivaten (zoals vers bevroren plasma) en protrombine complex concentraten (vier factoren concentraat (PCC)) (Garcia, 2009; Ageno, 2009).

25 Interruptie van VKA kan voldoende zijn voor patiënten die een electieve ingreep moeten ondergaan, of voor asymptomatische patiënten met een verhoogde INR en laag risico op bloedingen. De daling van de INR is afhankelijk van het gebruikte antistollingsmiddel: Acenocoumarol heeft een halfwaarde tijd van ongeveer 11 uur, terwijl dit voor fenprocoumon 160 uur bedraagt (Fondevila, 2001; Ageno, 2002). Toediening van vitamine K resulteert in een meetbare daling van de INR vanaf zes uur, met een maximaal effect na 24 uur. Intraveneuze toediening heeft een sneller effect dan oraal. In de meeste gevallen 30 volstaat een dosis van 1 tot 5 mg vitamine K om de INR te normaliseren.

Gepooled plasma bevat alle stollingsfactoren in de concentraties, zoals die bij gezonde donoren worden gevonden. Daardoor kan plasma worden gebruikt bij het acuut couperen van VKA (Ageno, 2009). Belangrijk nadeel van het geven van plasma is de volumebelasting, 35 het (zeer kleine) risico op bloed overdraagbare infecties en de relatief lange duur van de infusie. Urticaria komt vaak voor met plasma transfusie, anafylaxie is minder gebruikelijk en treedt op bij 1 op 20.000 transfusies (Contreras, 1992). Transfusie-gerelateerde acute long schade is de meest gevreesde complicatie na transfusie en komt naar schatting voor bij 1 op de 5.000 plasma-bevattende transfusies (Popovsky, 2008). Gegeven de lange 40 halfwaardetijd van met name fenprocoumon, en de korte halfwaardetijd van de relevante stollingsfactoren uit plasma, is toediening van vitamine K (soms meerdere dagen) naast plasma geïndiceerd om rebound te voorkomen.

45 Niet geactiveerde protrombine complex concentraat (PCC) bevat de vier vitamine K afhankelijke procoagulante factoren (II, VII, IX, X), naast proteïne C en proteïne S. PCC heeft een direct effect op de door VKA veroorzaakte stollingsstoornis. In Nederlandse ziekenhuizen worden twee doseringsstrategieën voor PCC gebruikt om VKA te couperen. De eerste is de dosis die wordt geadviseerd door de leverancier, afhankelijk van de initiële INR, lichaamsgewicht en/of de streef INR (variabele dosis regime). De tweede is een vaste

dosis, onafhankelijk van het lichaamsgewicht en de INR. Bij het gebruik van PCC is het risico op trombose mogelijk verhoogd; dit is in de praktijk echter zeldzaam (Leissing, 2008) Tevens bestaat ook bij dit bloedproduct de (theoretische) kans op bloed verdraagbare infecties.

5

Praktische voordelen van PCC boven plasma zijn dat voor PCC geen bloedgroepbepaling nodig is, dat het geen risico op volume overload geeft en kan worden toegediend in 15 tot 30 minuten.

10 Aangezien 3-factor PCC in Nederland niet gebruikt wordt, wordt dit middel hier niet behandeld.

Zoeken en selecteren

15 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):

Wat zijn de effecten van plasma vs. PCC fixed dose vs. PCC gewichtsaafhankelijk, bij patiënten met een indicatie tot acuut couperen van VKA vanwege een bloeding op het stoppen van de bloeding, mortaliteit, cardiovasculaire complicaties of trombose, en bijwerkingen (transfusion related acute lung injury (trali))?

20

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en het stoppen van de bloeding voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en het optreden van cardiovasculaire complicaties of trombose en bijwerkingen voor de besluitvorming als belangrijke uitkomstmaten.

25

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

30 *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en klinisch vergelijkend onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. Er werd gezocht na de zoekdatum van de ACCP richtlijn van 2012. De literatuurzoekactie leverde 388 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: RCT's of vergelijkend onderzoek over 4F-PCC en/of plasma, bij patiënten, in het Nederlands of Engels met een van de volgende (klinische) uitkomstmaten: stoppen van de bloeding, optreden van beroerte (stroke), trombose of longembolie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 66 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 59 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en zeven studies definitief geselecteerd.

35

40

Zeven onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in bijlage vinden.

45

Samenvatting literatuur

In de ACCP richtlijn van 2012 wordt in hoofdstuk 9.3 (treatment of anticoagulant-related bleeding) de behandeling van VKA gerelateerde bloedingen beschreven (ACCP, 2012). De literatuur voor deze paragraaf is niet systematisch weergegeven. Hieronder volgt een beschrijving van de studies die in deze paragraaf worden beschreven. Daarnaast zijn de studies die gevonden werden met de systematische search (na zoekdatum ACCP) toegevoegd aan de literatuuranalyse.

PCC + plasma vs. plasma alleen

In de ACCP richtlijn van 2012 wordt een studie beschreven die PCC plus plasma vergeleek met enkel plasma bij 13 patiënten (vijf in PCC en acht in plasmagroep (Boullis, 1999). PCC plus plasma corrigeerde de INR sneller dan plasma alleen (2,95 vs. 8,9 uur, $p < 0,01$). Vijf van de acht patiënten in de plasmagroep hadden een significante volume overbelasting, ondanks monitoren van CVD en het gebruik van furosemide, in vergelijking met geen complicaties in de combinatiegroep.

Er werden geen additionele studies gevonden.

Conclusies

	Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden waarin PCC + plasma werd vergeleken met plasma alleen.
--	--

Plasma versus 4-factor PCC

Er werden vier vergelijkende studies gevonden waarin 4-factoren PCC werd vergeleken met plasma (Majeed, 2014; Sarode, 2013; Karaca, 2014; Hickey, 2013).

In de studie van Majeed werden retrospectief opeenvolgende patiënten ($n=135$) in drie centra (Canada, Zweden en Nederland) met radiologisch geverifieerde intracerebrale bloedingen onder VKA behandeling met een INR van $>1,5$ bij het optreden van de bloeding geïnccludeerd. Patiënten met multitrauma, of secundaire hemorragie na CVA werden geëxcludeerd. Alle patiënten kregen een standaard dosis 5 tot 10 mg vitamine K IV bij de diagnose van de bloeding. Tijdens de studie periode was PCC het meest voorgeschreven middel in Zweden en Nederland (Mediane aantal units: (IU/kg) 1750 (23) (range: 250 (3) – 4000 (53)). In Canada was PCC niet geregistreerd en ontvingen de meeste patiënten plasma (mediaan aantal units: 4 (range 1 tot 20). In totaal werden de gegevens van 135 patiënten geanalyseerd (PCC: 100, plasma: 35 patiënten) (Majeed, 2014).

De studie van Sarode is een multicenter noninferiority RCT. Patiënten ($n=212$) ouder dan 18 jaar met VKA therapie met een INR >2 en een acute majeure bloeding werden geïnccludeerd. Patiënten in de interventiegroep kregen 4F-PCC gebaseerd op INR en gewicht in een enkele intraveneuze dosis, patiënten in de controlegroep kregen plasma. In beide groepen kregen patiënten vitamine K middels trage IV infusie (5 tot 10mg) of volgens de lokale klinische praktijk indien anders (niet nader omschreven). In deze studie wordt het aantal patiënten met een goed hemostatisch effect beschreven. Deze zijn gemeten door van een onafhankelijke adjudicatie commissie aan de hand van een hemostatische effectiviteitschaal, ontwikkeld in samenwerking met de Amerikaans Voedsel en Warenautoriteit (FDA). De definities die bij deze schaal gebruikt zijn, zijn te vinden in het online data-supplement bij dit artikel (Sarode, 2013).

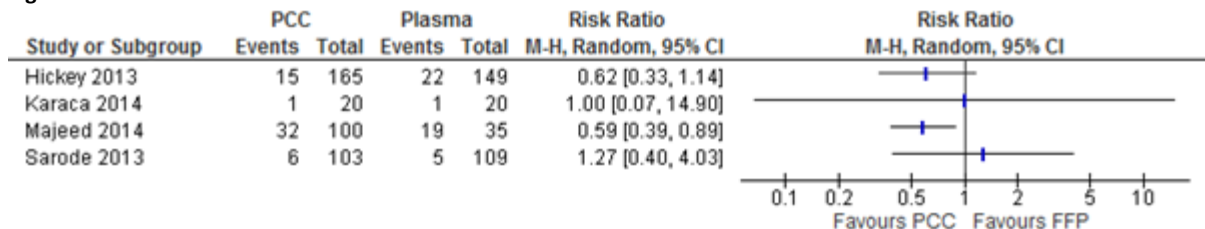
In de studie van Karaca werden patiënten (n=40) met gastrointestinale bloedingen die warfarine gebruiken geïnccludeerd. De patiënten ontvingen PCC volgens doseringsschema (op basis van INR en lichaamsgewicht) of plasma. Patiënten werden ingedeeld in de groepen door de auteurs, de criteria en wijze waarop dit gebeurde zijn echter niet beschreven. Patiënten kregen een endoscopie wanneer de INR waarde was gedaald onder 2,1. Dit was in de PCC-groep na gemiddeld acht uur (range 6 tot 12 uur) en in de plasmagroep na 12h (range 8 tot 24 uur) (Karaca, 2014). In deze studie “upper endoscopy” uitgevoerd om actieve bloedingen op te sporen op het moment dat de INR was gedaald naar 2,1 of lager.

In de in de retrospectieve cohort studie van Hickey werd in twee tertiaire spoedeisendehulp afdelingen PCC met plasma vergeleken. Alle volwassen patiënten (n=314) die warfarine gebruikten, met INR>1,5, die plasma of PCC kregen, werden geïnccludeerd. De dosering van beide middelen wordt in de studie niet duidelijk beschreven (PCC 40ml ≈ 1000IU, plasma onduidelijk). In totaal kregen 149 patiënten plasma en 165 patiënten PCC. Voornaamste redenen voor couperen waren gastro-intestinale bloedingen (37% in PCC-groep versus 42,3% in plasmagroep), intracranieële bloedingen (21,2% versus 29,5%) en pre-procedure (22,4% vs. 14,1%) respectievelijk (Hickey, 2013).

Mortaliteit

De mortaliteit wordt in vier studies beschreven (Majeed, 2014; Sarode, 2014; Karaca, 2014; Hickey, 2013) (figuur 9.1). In de studie van Majeed overleden 32 (32%) van de patiënten na PCC in vergelijking met 19 (54%) patiënten na plasma (OR: 0,4 ((95%CI 0,18 tot 0,87), p=0,021). Wanneer er echter middels een stepwise logistic regressie model werd gecorrigeerd voor significante voorspellers (intracerebraal hematoom volume, locatie van de bloeding en leeftijd) was dit verschil niet meer statistisch significant (OR 0,49 (0,19 tot 1,24), p=0,13). In de studie van Sarode waren na 30 dagen zes patiënten (5,8%) in de PCC-groep en vijf patiënten (4,6%) in de plasmagroep overleden. Na 45 dagen waren dit tien (9,7%) vs. vijf (4,6%) patiënten respectievelijk (p>0.05). In de studie van Karaca overleed één patiënt (5%) na PCC in vergelijking met één patiënt (5%) na plasma (p>0.05). Er wordt in deze studie niet duidelijk beschreven hoe lang de follow-up was. In de studie van Hickey overleden 15 (9,1%) patiënten na PCC in vergelijking met 22 (14,8%) patiënten na plasma (p=0,120). De resultaten zijn in verband met verschillen in studie opzet en methodologische kwaliteit niet gepoold.

Figuur 9.1 mortaliteit na PCC vs. Plasma



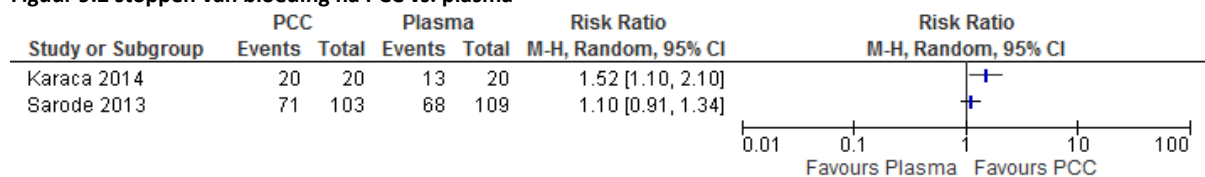
Stoppen van bloeding

Het stoppen van de bloeding wordt in twee studies beschreven (Sarode, 2014; Karaca, 2014) (figuur 9.2). In de studie van Sarode werd een schaal voor het beoordelen van hemostatische effectiviteit ontwikkeld (deze is te vinden in de data supplement bij deze

studie). Het aantal patiënten waarbij binnen 24 uur na het starten van de infusie excellente of goede hemostase werd bereikt was 71 (72,4%) na PCC in vergelijking met 68 (65,4%) na plasma, waarmee aan de gestelde criteria voor non-inferioriteit werd voldaan (Sarode, 2014). In de studie van Karaca werd een “upper endoscopy” uitgevoerd om actieve bloedingen op te sporen op het moment dat de INR was gedaald naar 2,1 of lager. Na PCC werd bij 20 patiënten (100%) geen actieve bloeding gevonden in vergelijking met 13 (65%) van de patiënten na plasma (p=0,008) (Karaca, 2014).

De resultaten zijn in verband met verschillen in studie opzet en methodologische kwaliteit niet gepoold.

Figuur 9.2 stoppen van bloeding na PCC vs. plasma



15 *Beroerte cardiovasculaire complicaties en VTE*

In geen van de studies werd het voorkomen van beroerte en VTE apart gerapporteerd. Wel werd bij een aantal studies het aantal serieuze adverse events (SAE) gerapporteerd (waaronder beroerte), zie hiervoor de uitkomstmaat bijwerkingen.

20 *Bijwerkingen*

In de studie van Sarode werd het voorkomen van “adverse events” na 30 dagen gerapporteerd. Bij 32 van 103 (31,1%) van de patiënten na PCC en 26 van 109 (23,9%) na plasma trad er een SAE op. Naar inschatting van de onderzoekers waren van deze nadelige effecten twee (1,9%) in de PCC-groep en vier (3,7%) in de plasmagroep gerelateerd aan de behandeling.

In de studie van Hickey werden het aantal SAE’s (overlijden, ischemische beroerte, myocard infarct, hartfalen, VTE, perifere arteriële trombo-embolie) binnen zeven dagen na toediening van het middel gerapporteerd. Na PCC hadden 16 (9,7%) patiënten een SAE in vergelijking met 29 (19,5%) patiënten na plasma (p=0,014).

De bewijskracht voor alle uitkomstmaten begint op matig, omdat de studies van Majeed, Karaca, en Hickey retrospectieve (niet gerandomiseerde) studies zijn. Alleen de studie van Sarode is een gerandomiseerde studie. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit en bijwerkingen zijn met twee niveaus verlaagd naar zeer laag, gezien het zeer geringe aantal patiënten voor een zeldzame uitkomst (imprecisie). Tevens waren de groepen in de studie van Majeed op baseline niet gelijk (groter hematoomvolume in de controlegroep, vaker intra ventriculaire bloedingen in de en controlegroep) (beperking in studieopzet). Voor de uitkomstmaat stoppen van bloedingen is er sprake van heterogeniteit. Dit zou mogelijk kunnen worden verklaard door de verschillende meetmomenten: in de studie van Sarode wordt gemeten na een periode van 24 uur, terwijl in de studie van Karaca gemeten wordt op het moment dat de INR daalt onder 2.1. Omdat het effect in beide studies voordeel van PCC op het stoppen van bloedingen laten zien is voor de heterogeniteit niet gedowngrade (geen onzekerheid over de richting van het effect).

Conclusies

Zeer laag GRADE	Het is mogelijk dat de mortaliteit lager is na toediening van PCC in vergelijking met plasma bij ernstige bloedingen of noodzaak tot spoedoperaties, bij patiënten die behandeld worden met VKA. <i>Bronnen (Majeed, 2014; Sarode, 2014; Karaca, 2014; Hickey, 2013)</i>
------------------------	---

Matig GRADE	Het is onduidelijk of PCC voordelen heeft ten opzichte van plasma voor het stoppen van bloedingen bij patiënten die behandeld worden met VKA <i>Bronnen (Sarode, 2014; Karaca, 2014)</i>
--------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of PCC voordelen heeft ten opzichte van plasma voor het optreden van serieuze nadelige effecten bij bloedingen of noodzaak tot spoedoperatie bij patiënten die VKA gebruiken. <i>Bronnen (Sarode, 2014; Hickey, 2013)</i>
------------------------	---

5 Hoge versus lage dosis PCC

In de gerandomiseerde studie van Kerebel werden patiënten met objectief gediagnosticeerde VKA-geassocieerde intracraniale bloedingen (CT of MR) in 22 centra in Frankrijk gerandomiseerd naar 25 of 40 IU/kg PCC infusie (Kerebel, 2013). Indien geen INR van <1,5 werd bereikt, kregen de patiënten een tweede dosis met PCC 10 minuten na het einde van de infusie. Alle patiënten kregen tevens 5mg vitamine K IV toegediend. Patiënten werden tot 30 dagen na infusie gevolgd. In totaal werden 59 patiënten geïncludeerd. Bij 14 patiënten (zes in de interventiegroep en acht in de controlegroep) was geen complete data beschikbaar voor de complete follow-up duur. Redenen hiervoor waren overlijden (n=8), overplaatsing (n=3), lost-to-follow-up (n=2) en ontslag uit het ziekenhuis (n=1).

Mortaliteit

In totaal overleden vier (13,8%) van de patiënten in de 25 IU/kg 4-factor PCC-groep in vergelijking met zes patiënten (20,0%) in de 40 IU/kg 4-factor PCC-groep (p=0,731). De redenen voor overlijden waren intracerebrale hematoomexpansie (n=3), cerebrale bloeding (n=3), verhoogde intracraniale druk (n=1), hersenstam ischemie (n=1), longontsteking (n=1) en hyperthermie (n=1) (Kerebel, 2013).

Stoppen van bloeding

Het stoppen van de bloeding werd gemeten aan de hand van het gemiddelde hematoom volume na 48 uur (in 19 patiënten). Na de lagere dosis was het gemiddelde volume 33,2±33,9 in vergelijking met 28,7±31,4 na de hogere dosis PCC (p=0,713) (Kerebel, 2013).

Cardiovasculaire complicaties en VTE

In de interventiegroep hadden twee patiënten (6,9%) ten minste één trombotisch event, in vergelijking met twee patiënten (6,7%) in de controlegroep (p=1,0) (Kerebel, 2013).

Bijwerkingen

- Het voorkomen van Adverse Events – inclusief overlijden, tromboembolische complicaties, recidief intracranieel hematoom, allergische reacties, neurochirurgie nodig – werden gemonitord gedurende 30 dagen. In totaal hadden 24 patiënten (82,8%) in de lage dosis groep ten minste een AE in vergelijking met 25 (83,3%) patiënten in de hoge dosis groep ($p=1,0$). Van deze AE's werden er 23 gedefinieerd als SAE (niet verder gedefinieerd): 11 (37,9%) in de 25 IU/kg groep in vergelijking met 12 (40,0%) in de 40IU/kg groep ($p=0,871$) (Kerebel, 2013).
- 5
- 10 De bewijskracht voor de uitkomstmaten mortaliteit, stoppen bloeding, beroerte/VTE en bijwerkingen is met twee niveaus verlaagd gezien het zeer geringe aantal patiënten en events (imprecisie), en met een niveau gezien beperkingen in de studie opzet (onduidelijke allocation concealment, geen blinding en hoge loss-to-follow-up). De bewijskracht voor alle uitkomstmaten komt hiermee uit op zeer laag.
- 15

Conclusies

Ze er laag GRADE	Het is mogelijk dat de mortaliteit gelijk is na het toedienen van 25 IU/kg PCC en 40 IU/kg PCC bij patiënten met intracranieële bloedingen. <i>Bronnen (Kerebel, 2013)</i>
-------------------------------------	---

Ze er laag GRADE	Het is mogelijk dat het optreden van trombo-embolische complicatie gelijk is na het toedienen van 25 IU/kg PCC en 40 IU/kg PCC bij patiënten met intracranieële bloedingen. <i>Bronnen (Kerebel, 2013)</i>
-------------------------------------	---

Ze er laag GRADE	Het is mogelijk dat het optreden van adverse events gelijk is na het toedienen van 25 IU/kg PCC en 40 IU/kg PCC bij patiënten met intracranieële bloedingen. <i>Bronnen (Kerebel, 2013)</i>
-------------------------------------	--

20

Ze er laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over het stoppen van de bloeding bij 25 IU/kg PCC en 40 IU/kg bij patiënten met intracranieële bloedingen. <i>Bronnen (Kerebel, 2013)</i>
-------------------------------------	---

Vaste vs. Variabele dosis PCC

- De studie van Khorsand uit 2011 is een deels historische, deels prospectieve cohort studie. Indicatie voor het couperen van VKA was een majeure non-craniale bloeding of benodigde urgente invasieve procedure. In de historische cohort kregen patiënten die coupering van VKA nodig hadden tussen december 2005 en mei 2006 PCC (Cofact®) volgens een doseringsschema (op basis van INR en lichaamsgewicht). De data voor dit cohort werd retrospectief verzameld. In oktober 2006 ging het ziekenhuis over tot vaste dosering van PCC, de gegevens van alle patiënten in de zes maanden hier opvolgend werden prospectief verzameld. De vaste dosis bestond uit een initiële dosis van 1040 IU F IX per
- 25
- 30

patiënt voor majeure of klinisch relevante niet-craniale bloedingen, of een initiële dosis van 520 IU F IX voor een urgente invasieve procedure. In de historische cohort was de dosis afhankelijk van het doseringsschema van de fabrikant. In beide cohorten kregen patiënten 10mg vitamine K samen met PCC infusie. In totaal kregen 32 patiënten een variabele dosis PCC, en 35 patiënten een vaste dosis.

In de studie van Khorsand uit 2012 werd data van twee cohorten patiënten (twee ziekenhuizen) prospectief verzameld. In de interventiegroep (patiënten uit ziekenhuis 1) kregen patiënten een lage vaste dosis van 1.040 IU F IX in combinatie met 10mg vitamine K intraveneus. In de controlegroep (patiënten uit ziekenhuis 2) kregen patiënten een variabele dosis op basis van gewicht, baseline INR en target INR in combinatie met 10 mg vitamine K. Indien nodig (naar oordeel van de arts) kon in beide groepen meer PCC worden toegediend. In totaal werden 240 patiënten met majeure of klinisch relevante, niet intracranieële bloedingen geïncludeerd en gevolgd tijdens ziekenhuisopname (gemiddeld 6 dagen). De mediane ontvangen dosis was 1,040 (260 tot 1560) in de interventiegroep, in vergelijking met 1560 (520 tot 3120) in de controlegroep ($p < 0,001$).

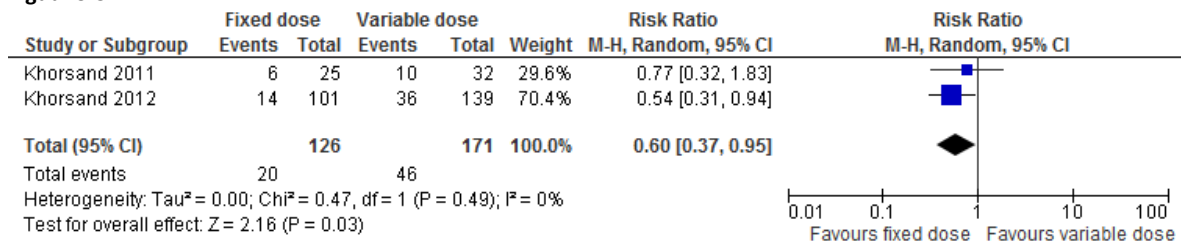
Resultaten

Mortaliteit

De mortaliteit werd in de beide studies van Khorsand gerapporteerd (Khorsand, 2011; Khorsand, 2012). In de studie van 2011 overleden 6 van 25 (17%) patiënten na vaste dosis en 10 van 32 (31%) na variabele dosis PCC ($p = 0,25$). In de studie van 2012 waren dit 14 van 101 (14%) versus met 36 van 139 (26%) van de patiënten respectievelijk. De gepoolde resultaten (figuur 9.3) van deze studies tonen een significant lager risico op mortaliteit na een vaste dosis dan na een variabele dosis (RR 0,60 [0,37 tot 0,95], $I^2 = 0\%$).

In de studie van 2012 wordt beschreven dat de oorzaak voor overlijden fatale bloeding was bij twee van de 14 overleden patiënten (14%) na vaste dosis PCC in vergelijking met acht van de 36 (22%) van de overleden patiënten na variabele dosis ($p = 0,70$).

Figuur 9.3

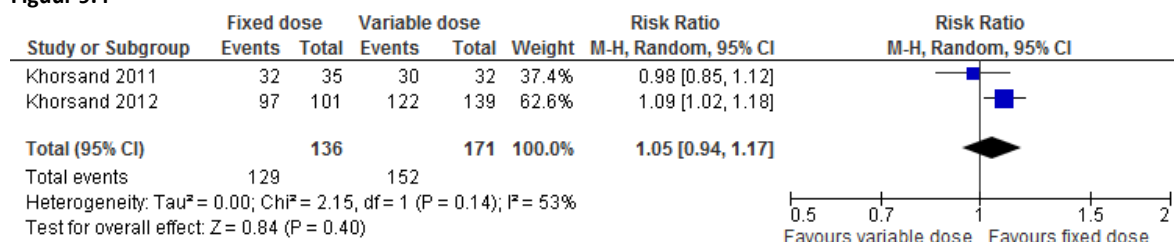


Stoppen van bloeding

In de studies van Khorsand werd succesvolle klinische uitkomst gerapporteerd als uitkomstmaat. De definitie van succesvolle klinische uitkomst bij bloedingen was het stoppen van de bloeding, stoppen van daling van de hemoglobine, normaliserende bloeddruk en/of geen verdere noodzaak voor bloedtransfusie; na invasieve procedures werd een succesvolle klinische uitkomst gedefinieerd als een procedure zonder bloedingscomplicaties. In de groep die een vast dosis PCC kreeg, hadden 32 van de 35 (91%) van de patiënten een succesvolle uitkomst, in vergelijking met 30 van 32 (94%) na variabele dosis PCC ($p = 1.0$) (Khorsand, 2011). In de studie uit 2012 hadden 97/101 (96%) na vaste dosis versus 122/139 (88%) na variabele dosis een succesvolle klinische uitkomst ($p < 0.001$). De gepoolde resultaten (figuur 9.4) van deze twee studies tonen geen

significant verschil voor het stoppen van bloedingen na een vaste of variabele dosis PCC (RR=1.05 [0.94-1.17], I²=53%).

Figuur 9.4



5

Cardiovasculaire complicaties en VTE

In de studie uit 2011 werd na vaste dosis PCC één trombo-embolische complicatie gerapporteerd (fatale MI) in vergelijking met twee complicaties na variabele dosis (twee fatale vermoedde longembolie). In de studie uit 2012 werden na vaste vs. variabele dosis PCC respectievelijk één versus nul DVT en één vs. één trombo-embolische complicatie gerapporteerd.

10

Bijwerkingen

Het optreden van TRALI (ernstige longschade) werd in geen van de studies beschreven.

15

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met twee niveaus verlaagd naar zeer laag, omdat het niet-gerandomiseerde studies betreft, omdat de aantallen patiënten voor het aantonen van een zeldzame gebeurtenis laag zijn (imprecisie). De bewijskracht voor de uitkomstmaat stoppen van bloeding is met twee niveaus verlaagd naar zeer laag gezien het kleine aantal patiënten (imprecisie) en heterogeniteit (I²=53%). Tevens is van belang om op te merken dat bij beide studies patiënten met intracraniale bloedingen niet geïncludeerd zijn. Voor deze patiëntengroep is er daarom geen direct bewijs (indirectheid).

20

25

Conclusies

Zeer laag GRADE	Het is mogelijk dat de mortaliteit na een vaste dosis PCC bij patiënten met bloedingen lager is dan na een variabele dosis PCC. <i>Bronnen (Khorsand, 2011; Khorsand, 2012)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het is mogelijk dat een vaste dosis PCC bij patiënten leidt tot een gelijk aantal gestopte bloedingen als na een variabele dosis PCC. <i>Bronnen (Khorsand, 2011; Khorsand, 2012)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over het optreden van trombose/embolie en bijwerkingen na een vaste dosis PCC versus een variabele dosis PCC bij patiënten met een bloeding.
------------------------	---

30

Overwegingen

PCC vs. plasma

De literatuur geeft onvoldoende duidelijkheid of toediening van PCC een beter effect geeft op het stoppen van VKA-gerelateerde bloedingen dan plasma. Mogelijk is wel de mortaliteit lager na toediening van PCC in vergelijking met plasma bij ernstige bloedingen of noodzaak tot spoedoperaties, bij patiënten die behandeld worden met VKA. Over een verschil in ernst van bijwerkingen is te weinig bekend bij direct vergelijkend onderzoek. Gezien het gebruikersgemak, lage volume, en snel effect bestaat er ene duidelijke voorkeur voor PCC boven plasma bij het couperen van VKA.

Verder is het mogelijk dat een vaste dosis PCC (1.040 IU F IX) de mortaliteit verlaagt ten opzichte van een gewichtsafhankelijke dosis. Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over het effect op bloedingen en bijwerkingen. Tenslotte is er geen verschil in uitkomsten bij 25 IU/kg PCC en 40 IU/kg PCC.

Combinatie met 5 tot 10 mg vitamine K iv is aan te bevelen.

Aanbeveling

Geef patiënten met VKA-gerelateerde ernstige bloedingen en acute interventies vier factoren concentraat (PCC) (vaste dosis of gewichtsafhankelijk) en geen plasma (fresh frozen plasma (FFP)). Geef daarbij ook vitamine K 5 tot 10 mg IV.

Literatuur

ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.

Agno W, Crowther M, Steidl L, et al. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2002;881:48-51. [PubMed].

Agno W, Garcia D, Aguilar MI, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: Treatment. *Am J Hematol.* 2009;849:584-588. [CrossRef] [PubMed].

Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery.* 1999;455:1113-1119.

Contreras M, Ala FA, Greaves M, et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Transfus Med.* 1992;21:57-63. [CrossRef] [PubMed].

Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, et al. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarine discontinuation. A prospective, randomized, open study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;121:9-16. [CrossRef] [PubMed].

Garcia D, Agno W, Bussey H, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, Part 1: Prevention. *Am J Hematol.* 2009;849:579-583. [CrossRef] [PubMed].

Hickey M, Gatien M, Taljaard M, et al. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. *Circulation* 2013;128(4):360-4.

Karaca MA, Erbil B, Ozmen MM. Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates vs fresh frozen plasma in gastrointestinal hemorrhage due to warfarin usage in the ED. *Am J Emerg Med* 2014;32(6):660-4.

Kerebel D, Joly LM, Honnart D, et al. A French multicenter randomised trial comparing two dose-regimens of prothrombin complex concentrates in urgent anticoagulation reversal. *Critical care* 2013;17.

Khorsand N, Veeger NJ, Muller M, et al. Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy. *Transfus Med* 2011;21(2):116-23.

Khorsand N, Veeger NJ, van Hest RM, et al. An observational, prospective, two-cohort comparison of a fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies. *Haematologica* 2012;97(10):1501-6.

Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, et al. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol.* 2008;832:137-143.

Majeed A, Meijer K, Larrazabal R, et al. Mortality in vitamin K antagonist-related intracerebral bleeding treated with plasma or 4-factor prothrombin complex concentrate. *Thrombosis & Haemostasis* 2014;111(2):233-9.

Popovsky MA. Transfusion-Related Acute Lung Injury: Incidence, Pathogenesis and the Role of Multicomponent Apheresis in Its Prevention. *Transfus Med Hemother*. 2008;352:76-79

Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013;128(11):1234-43.

5

9.2 Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding/ingreep bij LMWH/ongefractioneerde heparine

10 Inleiding

De huidige situatie is dat protamine geregistreerd is voor het couperen van heparine, inclusief de laagmoleculaire vormen. Voor ongefractioneerde heparine wordt protamine routinematig gebruikt. Er zijn geen data over het daadwerkelijk gebruik van protamine voor couperen van LMWH, de indruk is dat dit niet op grote schaal toegepast wordt. Voor fondaparinux is geen antidotum beschikbaar. In deze module worden de mogelijkheden voor het couperen in geval van een bloeding of ingreep bij parenterale antistollingsmiddelen beschreven.

15

20 Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht. Er is uitgegaan van de ACCP richtlijn (paragraaf 2.2) en bij de werkgroep bekende meer recente literatuur (ACCP, 2012). In de ACCP worden geen klinische vergelijkende studies beschreven. De inschatting van de werkgroep is dat er geen recent klinisch onderzoek van goede kwaliteit is gepubliceerd. Het heeft voor deze richtlijn daarom geen prioriteit gekregen een systematische search te verrichten.

25

Samenvatting literatuur

30 LMWH

In de ACCP richtlijn worden twee niet-vergelijkende studies in gezonde vrijwilligers beschreven. Protamine coupeert in gezonde vrijwilligers volledig het anti-trombine effect van LMWH, maar slechts ten dele het anti-Xa effect (Holst, 1994; Wolzt, 1995). Mogelijk is de mate waarin het anti-Xa effect in vitro coupeerbaar is niet gelijk voor alle LMWH preparaten (Crowther, 2002; Holst, 1994; Wolzt, 1995), het is niet duidelijk of dit verschil klinisch relevant is.

35

Er zijn beperkte gegevens over de effectiviteit van protamine in patiënten die bloeden bij LMWH gebruik. In een kleine single-arm trial in patiënten aan de hart-long machine, was protamine effectief in 2/3 patiënten met een bloeding (Massonnet-Castel, 1986). In een retrospectief cohort van 12 patiënten die zich presenteerden met een ernstige bloeding onder LMWH, stopte de bloeding na toediening van protaminesulfaat in acht (66,7%). Er leek geen relatie tussen klinische effectiviteit en effect op antiXa spiegel (Van Veen, 2011).

40

45 Er zijn geen klinische data over de effectiviteit van andere middelen.

Fondaparinux

Voor fondaparinux zijn geen klinische data beschikbaar. De ACCP bespreekt het couperen van fondaparinux niet. Een systematische review (search tot september 2010) heeft beschikbare in vitro, ex vivo en in vivo data samengevat (Elmer, 2012). Er werden vijf

50

5 studies geïnccludeerd: twee waren placebo gecontroleerde of cross-over studies, drie waren ex vivo of in vitro modellen. Eén studie beschreef het effect van rVIIa in gezonde vrijwilligers die fondaparinux toegediend hadden gekregen. In deze studie werd normalisatie van trombine generatie gezien na toediening van rVIIa. De andere studies lieten soortgelijke effecten van rFVIIa zien, met uitzondering van één in vitro studie die geen effect op verlengde TGT liet zien. Diezelfde studie liet wel een effect zien van aPCC, dat niet werd getest in andere studies.

10 **Conclusies**

-	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over de veiligheid en effectiviteit van protamine voor het couperen van LMWH.
---	--

-	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over de veiligheid en effectiviteit van rVIIa voor het couperen van fondaparinux.
---	--

Overwegingen

15 De ACCP richtlijn adviseert voor het couperen van heparine protamine sulfaat in een dosering van 1 mg per 100 eenheden heparine te geven. Voor LMWH wordt aangegeven dat het effect incompleet en variabel is. De ACCP raadt in de tekst het gebruik van protamine voor couperen van LMWH aan, maar geeft geen formele aanbeveling. Geadviseerd wordt om 1 mg per 100 aXa eenheden LMWH te geven, met een maximum van 50 mg, als de LMWH minder dan acht uur tevoren is gedoseerd. Bij aanhoudend bloeden kan nogmaals 0,5 mg per 100 aXa eenheden LMWH worden gegeven. Als de LMWH meer dan acht uur geleden is gedoseerd, kan een kleinere dosis protamine worden gegeven. Voor fondaparinux wordt aangegeven dat protamine niet werkzaam is. Mogelijk is bij oncontroleerbare bloeding rVIIa wel effectief.

25 Op grond van beschikbare data over het couperen van LMWH, het ontbreken van andere antidota en de klinische ervaring met protamine is de werkgroep van mening dat toediening van protamine bij klinisch relevante bloedingen onder LMWH waarbij couperen gewenst is, aangewezen is.

30 De werkgroep is van mening dat de onderbouwing van rFVIIa voor ernstige bloedingen onder fondaparinux zeer beperkt is. Toepassing is te overwegen in noodsituaties.

35 **Aanbeveling**

Gebruik voor het couperen van ongefractioneerde heparine bij een klinisch relevante bloeding of spoedingreep protamine.

Overweeg protamine voor het couperen van LMWH bij een klinisch relevante bloeding.
--

Overweeg protamine bij spoedingrepen onder LMWH. Houd er rekening mee dat het effect onvolledig is.

Literatuur

- 5 ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2012;141(2_suppl):e227S-e277S. doi:10.1378/chest.11-2297.
- Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, et al. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002;116:178-86.
- 10 Elmer J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literature. *Transfusion Medicine* 2012;22:108-115.
- Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, et al. Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, LogiparinTM). An experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:795-803.
- 15 Massonnet-Castel S. Partial reversal of low molecular weight heparin (PK 10169) anti-Xa activity by protamine sulfate: in vitro and in vivo study during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Haemostasis* 1986;16:139-46.
- Van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, et al. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22:565-70.
- 20 Wolzt M, Weltermann A, Nieszpaun-Los M, et al. Studies on the neutralizing effects of protamine on unfractionated and low molecular weight heparin (Fragmin) at the site of activation of the coagulation system in man. *Thromb Haemost* 1995;73:439-43.

9.3 Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding/ingreep bij DOACs

Inleiding

- 25 Couperen van antistollingstherapie is vaak nodig in het geval van bloedingen of acute ingrepen. Het stoppen van een DOAC en ondersteunende zorg bieden is meestal voldoende als de bloeding niet ernstig is, of als de ingreep kan worden uitgesteld. Echter, als een patiënt zich met een ernstige acute bloeding gerelateerd aan deze middelen presenteert, of als acute chirurgie nodig is, moet er op een andere manier worden
- 30 ingegrepen. In de wetenschappelijke literatuur is er op dit gebied nog weinig gepubliceerd.

Zoeken en selecteren

- 35 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht omdat de auteurs goed overzicht hebben over de literatuur, en weten wat er aan recent klinisch onderzoek beschikbaar is. De ACCP richtlijn 2012 is als basis genomen.

Overwegingen

- 40 Onderzoek naar het couperen van DOACs heeft zich gefocust op gebruik van protrombine complex concentraat (PCC; merknamen Cofact en Beriplex), geactiveerd protrombinecomplex (aPCC; merknaam Feiba) en recombinant geactiveerd factor VII (rFVIIa; merknaam Novoseven). Er is nog weinig informatie over het klinische effect van deze middelen.
- 45

- De ACCP richtlijn vat samen dat er preklinische data zijn die suggereren dat rVIIa of PCC het antistollingseffect van dabigatran zouden kunnen tegengaan en dat in een diermodel PCC effectief was bij rivaroxaban. Voor beide middelen wordt aangegeven dat geactiveerde kool de opname kan remmen. Dabigatran kan via hemodialyse voor 2/3 worden verwijderd, voor rivaroxaban is dialyse niet zinvol. De ACCP richtlijn doet geen
- 50 aanbevelingen (ACCP, 2012).

Studies waarin plasma van met DOAC behandelde proefpersonen of patiënten wordt behandeld met PCC, aPCC en/of rFVIIa laten sterk wisselende resultaten zien: verschillende middelen laten correctie van verschillende laboratoriumtesten zien. Er zijn

5 twee in vivo studie in mensen uitgevoerd. In één daarvan herstelde PCC 50E/kg de PT en het endogene trombine potentieel in gezonde proefpersonen die rivaroxaban gebruikten. In diezelfde proefpersonen had PCC geen invloed op de verlengde aPTT, TT en ecarine clotting tijd als zij dabigatran gebruikten (Eerenberg, 2011). In de andere liet PCC 50E/kg een gedeeltelijke correctie van de PT en trombinegeneratie zien in gezonde

10 proefpersonen die rivaroxaban gebruikten (Levi, 2014). (In de tweede studie werd ook een driefactoren PCC getest. Dat blijft hier buiten beschouwing, omdat dit middel in Nederland niet beschikbaar is.) Bovenstaande informatie is lastig te interpreteren, zolang we niet weten of deze laboratoriumtesten inderdaad correleren met het bloedingsrisico.

15 Het effect van prohemostatica in patiënten met ernstige bloedingen terwijl zij DOACs gebruiken is beperkt tot een klein aantal kleine, retrospectieve studies (Ross, 2014; Díaz, 2013). Ross en collega's beschrijven 11 patiënten die bloeden bij gebruik van dabigatran. Het beleid was niet uniform, 2/11 patiënten kregen rFVIIa, er werd geen PCC of aPCC gebruikt. 3/7 patiënten met een intracerebrale bloeding overleden, versus 0/4 patiënten

20 met een gastro-intestinale bloeding. Díaz en collega's beschrijven drie patiënten met een gastro-intestinale bloeding onder dabigatran, die werden behandeld met PCC. Er was in die groep geen sterfte.

In een groot cohort van rivaroxaban gebruikers werd het gebruik van PCC (18-47E/kg)

25 beschreven in zes patiënten met een majeure bloeding (Beyer-Westendorf, 2014). Vier patiënten met een extracraniële bloeding herstelden restloos. Twee patiënten met een intracraniële bloeding overleden, ondanks stabilisatie van de bloeding.

Onderzoek concentreert zich momenteel op specifieke remmers van de DOACs (Lu, 2013; Schiele, 2013). Zowel idarucizumab, een specifiek antidotum tegen dabigatran, als andexanet, een specifiek antidotum tegen Xa remmers, zijn in klinisch onderzoek. Voor idarucizumab zijn de eerste resultaten van een niet-vergelijkende studie (case-series) gepubliceerd (Pollack, 2015). Het primaire eindpunt was herstel van laboratoriumtesten (dTT en/of ecarine clotting tijd). Dit werd in alle evalueerbare patiënten gezien. 51

30 patiënten kregen idarucizumab voor een acute bloeding. Bij slechts 35 van hen was het klinisch effect evalueerbaar, met controle van de bloeding na gemiddeld 11.4 uur. 39 patiënten kregen idarucizumab vanwege een spoedingreep. 36 werden daadwerkelijk geopereerd, met goede hemostase in 33/36 patiënten. Trombotische gebeurtenissen (werden gezien in 5 patiënten, die allen nog niet herstart waren met antistollingsbehandeling (2-26 dagen na toediening idarucizumab). Vanwege het ongecontroleerde karakter van deze studie, gecombineerd met een onderzoekspopulatie met een a priori slechte prognose, is het effect van idarucizumab moeilijk te beoordelen. De commissie is daarom van mening dat idarucizumab alleen moet worden toegepast bij

40 patiënten met levensbedreigende bloedingen. Ook bij spoedingrepen moet het alleen worden toegepast als uitstel van de ingreep leidt tot een levensbedreigende situatie, en dus niet vanwege logistieke redenen.

45

Voor het couperen van de anti-Xa remmers met prohemostatica zijn weinig gegevens op basis van klinische studies van voldoende kwaliteit beschikbaar. Alleen voor rivaroxaban

zijn data beschikbaar. Voor PCC is nog de meeste onderbouwing. De werkgroep is daarom van mening dat indien er sprake is van ernstige bloedingen, bij gebrek aan bewijs en andere bewezen effectieve en veilige methoden, PCC de voorkeur heeft. Er is geen ondersteuning voor het geven van aPCC of rFVIIa. Het ligt in de rede dat het effect van PCC op apixaban en andere Xa remmers gelijk is aan dat op rivaroxaban.

Er is geen goede onderbouwing welke dosering van PCC in deze setting effectief en veilig is. Op grond van de bovenvermelde studies zou 50E/kg geadviseerd kunnen worden. Echter, vergelijkingen met lagere doseringen ontbreken, en een dergelijke hoge dosis brengt aanzienlijke kosten en mogelijk een verhoogd tromboserisico met zich mee. Vanwege deze overwegingen wordt in de klinische praktijk bij niet direct levensbedreigende bloedingen ook wel 25E/kg gegeven.

Aanbeveling

Overweeg om bij een levensbedreigende bloeding onder Xa remmers PCC 50^E/kg te geven

Overweeg om bij niet levensbedreigende maar wel ernstige bloedingen PCC 25^E/kg of PCC 50^E/kg te geven.

15

Overweeg om bij een levensbedreigende bloeding onder dabigatran idarucizumab 5 gram te geven

Stel spoedingrepen bij patiënten die DOACs gebruiken, tenminste één halfwaardetijd van het desbetreffende middel uit.

Indien uitstel tot een levensbedreigende situatie leidt, overweeg dan bij gebruik van Xa remmers om PCC 50e/kg te geven. Houd in dat geval bij de ingreep rekening met een aanhoudend verhoogde bloedingsneiging.

Indien uitstel tot een levensbedreigende situatie leidt, overweeg dan bij gebruik van dabigatran om idarucizumab 5 g te geven.

Literatuur

- 20 ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Beyer-Westendorf J, Förster K1, Pannach S2, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. Blood 2014;124:955-62.
- 25 Díaz MQ, Borobia AM, Núñez MA, et al. Use of prothrombin complex concentrate for urgent reversal of dabigatran in the Emergency Room. Haematologica 2013;98:e143-4.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011;124:1573-9.
- 30 Levi M, Moore KT, Castillejos CF, et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. J Thromb Haemost 2014;12(9):1428-36.
- Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. Nat Med 2013;19:446-51.
- 35 Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med 2015;373(6):511-20.

Ross B, Miller MA, Ditch K, et al. Clinical experience of life-threatening dabigatran-related bleeding at a large, tertiary care, academic medical center: a case series. *J Med Toxicol* 2014;10:223-8.
Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121:3554-62.

5

9.4 Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding bij trombocytenaggregatieremmers

Inleiding

10 Trombocytenaggregatieremmers (TARs: acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, clopidogrel, dipyridamol, ticagrelor, prasugrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab) vormen een groep medicijnen die op verschillende wijze de aggregatie van trombocyten tegengaat, meestal op irreversibele wijze. Het gebruik van TARs gaat gepaard met een verhoogd bloedingsrisico. Resultaten over in welke mate pre-existent TAR gebruik de uitkomst van een ernstige bloeding beïnvloedt, zijn niet eenduidig. Een specifiek
15 antidotum voor TARs is niet beschikbaar. Potentiële behandelopties bij een ernstige bloeding onder TAR-gebruik zijn lokale hemostase maatregelen, trombocytentransfusie en behandelen met medicijnen die de functie van trombocyten beïnvloeden.

20 Zoeken en selecteren

De ACCP richtlijn (ACCP, 2012) geeft geen advies over therapie bij bloedingen onder TAR gebruik. Er is geen aanvullende systematische literatuuranalyse uitgevoerd van de studies. Dit zijn er naar inschatting van de werkgroep maar weinig. Er is gekozen voor een expert
25 opinie.

25

Samenvatting literatuur

Relevante uitkomstmaten

30 De relevante uitkomstmaat is afhankelijk van de locatie van de bloeding. De meest relevante bloedingsfoci (gezien frequentie en impact) zijn gastro-intestinaal, intracranieel en secundair aan trauma. De werkgroep achtte overlijden bij gastro-intestinale en traumatische bloedingen en overlijden en ernstige handicap bij intracraniele bloedingen (ICB) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

35 Trombocyten transfusie

Een Nederlandse gerandomiseerde open label trial naar het effect van trombocytentransfusie bij intracerebrale bloedingen onder TAR gebruik met als primaire uitkomst dood of ernstige handicap loopt nog (de Gans, 2010). Geen eerder gerandomiseerd klinisch onderzoek werd verricht naar trombocytentransfusie bij
40 intracraniele bloeding onder trombocytenaggregatieremmers. Een meta-analyse van observationele studies en een systematische review van deels overlappende literatuur toonden beide geen effect van trombocyten transfusie bij spontane en traumatische ICB tijdens TAR gebruik op overlijden (Batchelor, 2012; Kumar, 2015). De American Heart Association / American Stroke Association richtlijn over ICB geeft aan dat de rol van trombocytentransfusie bij ICB tijdens TAR gebruik onzeker is en daarom als experimenteel wordt beschouwd (Morgenstern, 2010). De American Association of Blood Banks (AABB) geeft aan dat op grond van de beschikbare informatie geen aanbeveling te doen is over al dan niet geven van trombocytentransfusie bij TAR geassocieerde ICB (Kumar, 2015). Experts geven trombocytentransfusie (4 tot 8 U) als behandelingsmogelijkheid bij ernstige
45 intracraniele bloedingen (Mayer, 2005). Voor de behandeling van gastro-intestinale
50

bloedingen onder TAR wordt in de richtlijnen geen melding gemaakt van trombocytentransfusie. Lokale hemostatische therapie heeft de voorkeur.

Conclusie

-	Er is onvoldoende bewijs dat trombocytentransfusie effectief is in het verbeteren van de uitkomst bij ernstige en levensbedreigende gastro-intestinale, traumatische of intracerebrale bloeding onder TAR gebruik.
---	--

Overwegingen

- 5 Er is consensus dat bewijs over het effect van trombocytentransfusie op klinische uitkomsten ontbreekt bij patiënten met bloedingen onder TAR gebruik. Er is geen alternatieve behandeling voorhanden. Naar verwachting is over enkele jaren wel beschikking over data uit een gerandomiseerde studie. Experts vinden het op pathofysiologische gronden wel aannemelijk dat trombocytentransfusie een positief effect heeft op de uitkomst bij ernstige en levensbedreigende bloedingen, zoals ernstige
- 10 gastro-intestinale, traumatische of intracerebrale bloeding onder TAR gebruik.

Aanbeveling

Overweeg om bij ernstige en levensbedreigende gastro-intestinale, traumatische of intracerebrale bloedingen onder TAR gebruik een trombocytentransfusie te geven.

15

Trombocytenuitwerking beïnvloedende medicatie

- DDAVP (de-amino d-arginine vasopressine of desmopressine) bevordert de primaire hemostase door bevorderen van plaatjesaggregatie en plaatjesadhesie (Kaufmann, 2003). Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit van DDAVP bij
- 20 patiënten met gastro-intestinale, intracerebrale of ernstige posttraumatische bloedingen. Een Europese Taakgroep voor "Advanced Bleeding Care in Trauma" adviseert DDAVP bij ernstige traumatische bloedingen onder TAR (Spahn, 2013). De ACCP (2012) en de American Heart Association / American Stroke Association richtlijn over ICB doen geen melding over DDAVP bij TAR gerelateerde ICB (Morgenstern, 2010). Expert opinion geeft
- 25 DDAVP (0,3 tot 0,4 ug/kg in 100ml NaCl in 30 min, eenmalige dosis) als behandelmogelijkheid bij patiënten met een ernstige of intracraniale bloeding (Mayer, 2005; Levi, 2011). DDAVP heeft een vasoconstrictieve werking, waardoor het gecontra-indiceerd is bij patiënten met coronairlijden.

30

Conclusie

-	Er is onvoldoende bewijs dat DDAVP effectief is in het verbeteren van de uitkomst bij ernstige en levensbedreigende gastro-intestinale, traumatische of intracerebrale bloeding onder TAR gebruik.
---	--

Overwegingen

- 35 Er is consensus dat bewijs over het effect van DDAVP ontbreekt voor de indicatie ernstige bloeding onder TAR. Het gebruik van DDAVP wordt in deze context in de meeste richtlijnen niet besproken.

- 40 DDAVP is relatief gecontra-indiceerd voor de patiëntengroep die een indicatie heeft voor een TAR.

Aanbeveling

Geef geen DDAVP bij ernstige en levensbedreigende gastro-intestinale, traumatische of intracerebrale bloeding onder TAR gebruik.

Literatuur

- 5 ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Batchelor JS, Grayson A. A meta-analysis to determine the effect on survival of platelet transfusions in patients with either spontaneous or traumatic antiplatelet medication-associated intracranial haemorrhage. BMJ Open 2012;2(2).
- 10 De Gans K, de Haan RJ, Majoie CB, et al. PATCH: platelet transfusion in cerebral haemorrhage: study protocol for a multicentre, randomised, controlled trial. BMC neurology 2010;18;10:19.
- Kaufmann JE, Vischer UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). J Thromb Haemost. 2003;1(4):682-9.
- 15 Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, et al. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. Transfusion. 2015;55(5):1116-27.
- Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. Journal of thrombosis and haemostasis. 2011;9(9):1705-12.
- Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. The Lancet Neurology 2005;4(10):662-72.
- 20 Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke; a journal of cerebral circulation 2010;41(9):2108-29.
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2013;19;17(2).
- 25

9.5 Herstarten antistollingstherapie

Inleiding

5 Bij een patiënt die een bloeding krijgt tijdens antistollingsbehandeling is het de vraag of en wanneer de antistolling moet worden herstart. Er is een aantal duidelijke indicaties en
10 contra indicaties, maar in het tussenliggende gebied is het lastiger (afhankelijk van veel factoren, en daarmee per individu verschillend). Mogelijk kunnen predictiemodellen voor deze groep van nut zijn. Voor veel zorgverleners is dit een knelpunt. Er zal geen literatuur zijn waarin patiënten met dezelfde indicatie wel- of geen herstart van de antistolling zullen krijgen. Een dergelijke PICO heeft daarom geen meerwaarde. Een vraag waarop aan de hand van de literatuur mogelijk wel antwoord geeft, en die kan helpen bij het doen van een aanbeveling over het herstarten van antistolling die bruikbaar is voor de specialist in de praktijk, is:

- Wat is het risico op recidief bloeding (majeure bloedingen volgens ICTH definitie) bij herstarten na een bloeding (intracerebraal, gastro-intestinaal, overig)?

15 Indien er wordt herstart na bloedingen is het onduidelijk of snel starten in vergelijking met laat starten resulteert in verschillen in recidief bloedingen, het optreden van trombotische event en mortaliteit. De volgende vraag speelt dus:

- Op welk moment in de tijd na een bloedingsevent zou antistolling moeten worden herstart?

Zoeken en selecteren

25 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):

Wat is het risico op recidief bloeding (majeure bloedingen volgens ICTH definitie), mortaliteit en trombotische events bij herstarten na een bloeding (stratificatie soorten bloedingen: intracerebraal, gastro-intestinaal, overig) in vergelijking met niet herstarten (of laat herstarten)?

30

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte recidief bloeding, mortaliteit en het optreden van een trombotisch event (trombose) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

35 De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren

40 In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar studies over het herstarten van antistolling na een bloeding (onder andere gastro-intestinaal, intracraniaal), gepubliceerd in het Engels of Nederlands vanaf 2010. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 196 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studie (incl. cohort studies) bij patiënten die een ernstige bloeding kregen tijdens het gebruik van antistolling, waarbij herstarten van anticoagulantia werd vergeleken met niet herstarten, met voldoende data presentatie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 11 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens vijf studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en zes studies definitief geselecteerd.

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar studies over het herstarten van antistolling na een bloeding (onder andere gastro-intestinaal, intracraniaal), gepubliceerd in het Engels of Nederlands vanaf 2010. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 196 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studie (incl. cohort studies) bij patiënten die een ernstige bloeding kregen tijdens het gebruik van antistolling, waarbij herstarten van anticoagulantia werd vergeleken met niet herstarten, met voldoende data presentatie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 11 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens vijf studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en zes studies definitief geselecteerd.

Zes onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in bijlage vinden.

Samenvatting literatuur

Gastro-intestinale bloedingen

Er werden drie (niet gerandomiseerde) vergelijkende studies geïnccludeerd waarin patiënten die gastro-intestinale bloedingen hadden doorgemaakt werden geïnccludeerd (Witt, 2012; Sengupta, 2015; Qureshi, 2014).

De studie van Witt is een retrospectieve cohort studie waarvoor gebruik werd gemaakt van in databases geregistreerde informatie. Patiënten die een gastro-intestinale bloeding kregen tijdens warfarine gebruik werden geïnccludeerd. Patiënten worden verdeeld in twee categorieën: warfarine therapie herstart en warfarine niet herstart. De follow-up duur was 90 dagen. Variabelen over de behandeling en de index gastro-intestinale bloeding werden verzameld. Kaplan-Meier curves werden opgesteld (cox proportional hazards modeling om te corrigeren voor mogelijke confounders). In totaal werden 442 patiënten geïnccludeerd in de studie. Na de index gastro-intestinale bloeding werd voor 260 patiënten (58,8%) de warfarine therapie herstart (inclusief 41 patiënten voor wie warfarine therapie nooit werd gestopt). De gemiddelde duur tot herstarten was vier dagen (twee tot negen dagen). Hartklep indicatie voor warfarine, en gastro-intestinale bloeding bij de rectum-anus (vooral hemorroïdale bloedingen) kwam vaker voor bij de patiënten die warfarine herstartten. Ook waren patiënten die herstartten in vergelijking met patiënten bij wie warfarine niet werd herstart gemiddeld jonger (71,8 versus 77,7, $p < 0,001$) en was de bron van de gastro-intestinale bloeding vaker onbekend (16,9% vs. 26,9%, $p = 0,01$) (Witt, 2012).

De studie van Sengupta is een prospectieve observationele cohort studie over opeenvolgende patiënten die in een ziekenhuis werden opgenomen voor gastro-intestinale bloeding tijdens antistollingsbehandeling. Patiënten werden geclassificeerd in twee groepen: patiënten voor wie antistolling herstart werd, en patiënten waarvoor antistolling niet herstart werd. Patiënten werden 90 dagen na ontslag gebeld om de volgende uitkomsten te verzamelen: trombo-embolische events, ziekenhuis heropnamen in verband met gastro-intestinale bloeding en mortaliteit. Univariate en cox proportionele hazards werden gebruikt om de factoren die geassocieerd waren met trombotische events, opnieuw bloeden en sterfte in kaart te brengen. In totaal werden 197 patiënten geïnccludeerd. Antistolling werd gestopt bij 76 (39%) van de patiënten (stoppen werd

gedefinieerd als het onthouden van antistolling voor tenminste 72 uur na ontslag). Na exclusie van patiënten waarvoor antistolling werd herstart in verband met een trombo-embolische episode in de follow-up, herstatten 15 (20%) van de 76 patiënten gedurende de follow-up periode van 90 dagen alsnog met antistolling. In de analyses werd gecorrigeerd voor de volgende factoren: leeftijd, geslacht, Charlson comorbiditeitsindex, transfusie nodig en actieve maligniteit (Sengupta, 2015).

De studie van Qureshi is een retrospectieve cohort studie waar patiënten die een gastro-intestinale bloeding kregen tijdens het gebruik van anticoagulantia werden geïnccludeerd (n=1.329). Voor deze studie werden gegevens gebruikt uit de database van een ziektekostenverzekering (Henry Ford Health System). Een gastro-intestinale bloeding werd gedefinieerd als een daling van hemoglobine met 3.2 mmol/l, zichtbare bloeding of positieve endoscopische evaluatie. Warfarine werd herstart bij 653 patiënten (49,1%) na een mediane duur van 50 dagen. In deze studie werden ook gestratificeerde analyses voor de duur van warfarine interruptie gedaan (Qureshi, 2014). Bij blanken, patiënten met gelijktijdige hoge en lage tractus digestivus bloeding, diabetes, patiënten met nierziekten, eerder coronair vaatlijden en valhistorie werden minder vaak herstart ($p < 0,05$). Gemiddeld waren er meer comorbiditeiten in de groep waarin niet werd herstart. De belangrijkste redenen om niet te herstarten waren de voorkeur van de arts (18%) en onvermogen van patiënten om naar de antistollingskliniek te komen (19%).

De uitkomstmaten mortaliteit, recidief bloeding (GIB) en trombotische events werden in alle drie de geïnccludeerde studies gerapporteerd. De resultaten van de studies konden gezien verschillen in studie-opzet en verschillen in de factoren waarvoor in de multivariate analyses gecorrigeerd werd niet gepoold worden.

Mortaliteit

In de studie van Witt overleden tijdens de 90-dagen follow-up periode 52 (11,8%) patiënten. Het herstarten van warfarine was geassocieerd met een lager risico op overlijden (HR: 0,31; 95%-BI: 0,15 tot 0,62) in multivariabele analyse gecorrigeerd voor propensity score, CDS, leeftijd, geslacht, locatie GIB, IC-opname, hypertensie, eerdere beroerte, pre-GIB percentage INR in range, gebruik LMWH, duur van opname, acute GIB behandeling (bloed transfusie). Deze associatie bleef bestaan in post-hoc analyses waarbij alle patiënten die overleden binnen een week na de eerste (index) GIB werden geëxcludeerd. De mortaliteitsratio was het laagst wanneer warfarine werd hervat negen 15 dagen na de index DIB (2,3%, $p=0,04$ vergeleken met alle andere patiënten). De auteurs geven aan dat dit overlevingsverschil mogelijk samen kan hangen met vaker herstart van warfarine in patiënten met een betere levensverwachting, ondanks de correcties die zij hebben uitgevoerd.

In de studie van Sengupta overleden tijdens de 90-dagen follow-up periode in totaal 16 (8%) patiënten. Geen van de overlijdens in dit cohort waren gerelateerd aan recidief GIB of trombotische events. In multivariate analyse was er geen significant verschil in het risico op overlijden tussen patiënten die herstarten en patiënten die niet herstarten met anticoagulantia (HR=0,632, (95% BI: 0,216 tot 1,89) $p=0,40$).

In de studie van Qureshi overleden in een periode van twee jaar in totaal 463 patiënten. Het herstarten van warfarine was onafhankelijk geassocieerd met een lagere mortaliteit (adjusted hazard ratio: 0,66 (95%-BI: 0,55 tot 0,80, $p < 0,001$) in vergelijking met de groep

die warfarine stopte. Er werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, etniciteit, Charlson co-morbiditeitsindex, aantal bloed product transfusies, INR tijdens opname, CHADS2 en HAS-BLED scores (Qureshi, 2014).

5 *Recidief bloeding*

In de studie van Witt hadden 36 van 442 (8,4%) een recidief GIB. Vergeleken met de groep die niet herstartte met warfarine, had een hoger percentage patiënten die wel herstartten met warfarine een recidief GIB, dit verschil was echter niet statistisch significant (10% in de herstartte groep vs. 5,5% in de niet herstart-groep, $p=0,09$). Multivariate analyse, gecontroleerd voor propensity score, CDS, leeftijd, geslacht, indicatie voor warfarine gebruik, diagnose hartfalen, locatie GIB, pre-GIB streef-INR, pre-GIB percentage INR binnen de range, gebruik LMWH, duur van de opname, acute GIB behandeling (bloedtransfusie) vond geen significant verhoogd risico op recidief bloedingen met herstarten van warfarine (HR 1,32; 95%-BI: 0,50 tot 3,57). Vergeleken met alle andere patiënten, hadden de patiënten die herstartten tussen één en zeven dagen na de GIB een hogere kans op recidief GIB (6,23% vs. 12,4%, $p=0,03$).

In de studie van Sengupta werden in de 90 dagen follow-up 27 patiënten (14%) heropgenomen met een recidief GIB (gemiddelde tijd tot admisie 13 dagen). In multivariate regressie analyse was het herstarten van anticoagulantia bij ontslag uit het ziekenhuis gerelateerd aan een hoger risico op heropname in verband met recidief GIB binnen 90 dagen, hoewel deze relatie niet statistisch significant was (HR=2,17, (95%- BI 0,861 tot 6,67), $p=0.10$) (Sengupta, 2015).

In de studie van Qureshi waren 90 patiënten die een recidief ernstige GIB ontwikkelden binnen 90 dagen. Het herstarten van warfarine was niet geassocieerd met een hoger risico op terugkerend bloedverlies (adjusted hazard ratio: 1,18 (95%-BI: 0,94 tot 1,10, $p<0,47$) in vergelijking met de groep die warfarine stopte. De groep die herstartte binnen 7 dagen had een hoger risico had op GIB, echter de cumulatieve incidentie van de rest van de groepen was vrijwel gelijk aan die van de groep die herstartte na 30 dagen (Qureshi, 2014).

Tromboembolie

De uitkomstmaat trombo-embolie werd gerapporteerd in drie studies (Witt, 2012; Sengupta, 2015; Qureshi, 2014).

In de studie van Witt werd trombose in de eerste 90 dagen follow-up gerapporteerd. In totaal hadden 11 patiënten (2,5%) een trombotisch event (zes arterieel (vijf beroertes en één systemische embolie) en vijf veneus (drie pulmonaire embolie en twee DVT)). Drie van de beroertes waren fataal. Van de 260 patiënten die warfarine herstartten had er één (0,4%) een trombolisch event (DVT) in vergelijking met 10 van de 182 patiënten (5,5%) die niet herstartten ($p=0,001$). Het herstarten van warfarine na GIB was geassocieerd met een lager risico op trombose (HR: 0,05, 95%-BI: 0,01 tot 0,58) in een multivariate analyse waarin propensity scoring was gebruikt voor CDS, leeftijd en geslacht. Het voorkomen van trombose bij patiënten die warfarine herstartten was niet afhankelijk van de duur van warfarine interruptie.

In de studie van Sengupta ontwikkelden in de 90-dagen follow-up periode zeven (4%) patiënten een trombo-embolisch event. In totaal had één van de 121 (0,8%) van de

5 patiënten in de groep die herstartte een trombotisch event, in vergelijking met zes van 76 (8%) patiënten in de groep die anticoagulantia niet her vatten ($p=0,003$). In multivariate analyse was het herstarten van anticoagulantia bij ziekenhuisontslag geassocieerd met een lager risico op trombo-embolische (HR=0,121 (95-BI: 0,006 tot 0,812)) (Sengupta, 2015).

10 In de studie van Qureshi ontwikkelden 221 (16,6%) patiënten een trombo-embolische episode binnen één jaar na interruptie van warfarine. Het risico was lager voor patiënten die herstartten met warfarine (hazard ratio: 0,71 (95%-BI): 0,54 tot 0,93, $p=0.01$). De tijd-tot-event analyse curve voor deze uitkomstmaat is te zien in figuur 9.5.1 Kaplan-meier overlevingsanalyse, waarin te zien is dat er een trend richting een lager risico op trombo-embolische events indien anticoagulantia eerder gestart werd (Qureshi, 2014).

15 De bewijskracht voor de uitkomstmaten mortaliteit, recidief bloeding en trombotische events is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag. De bewijskracht startte op laag, gezien het gaat om niet gerandomiseerd (retrospectief) onderzoek. Daarnaast is in verband beperkingen in de studieopzet (verschil in patiëntkarakteristieken waarvoor onvoldoende gecorrigeerd kon worden) met een extra niveau verlaagd.

20

Ze er laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op overlijden met herstarten van antistollingstherapie in vergelijking met niet herstarten na een gastro-intestinale bloeding tijdens het gebruik van antistolling. <i>Bronnen (Witt, 2012; Sengupta, 2015; Qureshi, 2014)</i>
-------------------------------------	--

Ze er laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op trombose van het herstarten van antistollingstherapie ten opzichte van niet-herstarten. <i>Bronnen (Witt, 2012; Sengupta, 2015; Qureshi, 2014)</i>
-------------------------------------	---

Ze er laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op recidief bloedingen van het herstarten van antistollingstherapie ten opzichte van niet-herstarten. <i>Bronnen (Witt, 2012; Sengupta, 2015; Qureshi, 2014)</i>
-------------------------------------	--

Intracranieële bloedingen
 25 Er werden drie (niet gerandomiseerde) vergelijkende studies geïnccludeerd waarin patiënten met intracranieële bloedingen werden geïnccludeerd (Majeed, 2010; Gathier, 2013; Yung, 2012).

30 In de studie van Majeed werd een multicenter (drie centra) cohort beschreven (Majeed, 2010). Patiënten met een warfarine-geassocieerde intracranieële bloeding (radiologisch bevestigd) die een INR van >1,5 hadden op het moment dat de bloeding optrad werden geïnccludeerd. Het optreden van terugkerende bloedingen, trombo-embolische complicaties en mortaliteit in patiënten die na een week nog in leven waren werden geanalyseerd. De analyse richtte zich op patiënten met een matig- tot hoog risico op een

5 herseninfarct (inclusief patiënten met boezemfibrilleren, mechanische hartkleppen, linker ventriculaire trombus of eerdere herseninfarct). In totaal voldeden 234 patiënten aan de inclusiecriteria. Voor de 177 patiënten die de eerste week overleefden was de mediane follow-up duur 69 weken. Van deze patiënten herstartte 59 (33%) warfarine. De patiënten die warfarine herstarten waren jonger en hadden een langere follow-up dan de patiënten die dit niet deden.

10 De studie van Yung is een cohort studie waarvoor opvolgende patiënten met warfarine gerelateerde ICH (intracerebraal of subarachnoïdaal) in een van 13 beroerte-centra in Canada werden geïncludeerd (n=284). De belangrijkste indicaties voor anticoagulantia waren atrium fibrileren (67,3%), klepprotheses (13,0%) en VTE (10,9%). De studie van Yung is een cohort studie waarvoor opvolgende patiënten met warfarine gerelateerde ICH (intracerebraal of subarachnoïdaal) in een van 13 beroerte-centra in Canada werden geïncludeerd (n=284). De belangrijkste indicaties voor anticoagulantia waren AF (67,3%), klepprotheses (13,0%) en VTE (10,9%). Patiënten voor wie warfarine werd herstart (n=91 (32%)) werden vergeleken met patiënten voor wie warfarine niet werd herstart (n=193 (68%)). Bij patiënten met plaatjes remmende therapie werd warfarine minder vaak herstart. Patiënten met een (qua neurologische uitval) minder ernstig herseninfarct of met mechanische hartklepprothesen herstartten vaker. Er wordt niet duidelijk of de 15 20 indicaties voor de groepen verschillend waren. Zowel ruwe data als de resultaten van een logistische regressie analyse worden gepresenteerd. In de multivariate analyse worden de volgende variabelen geanalyseerd: leeftijd, geslacht, herstart van warfarine, Canadian Neurological Scale (CNS), aanwezigheid van intraventriculair bloed, systolische bloeddruk, diabetes, eerdere beroerte of TIA, INR >3.0 en het gebruik van plaatjesremmers.

25 In de studie van Gathier werden patiënten met een ICH tijdens behandeling met acenocoumarol of fenprocoumon met een INR van ten minste 1,1 geïncludeerd. In totaal werden de resultaten van 38 patiënten geanalyseerd. Hiervan startten 12 (32%) patiënten antiplaatjes therapie (TAR) en 15 (39%) patiënten binnen 2 maanden na de ICH met orale antistolling, Van deze laatste patiënten stopte echter 10 (67%) de orale antistolling op een later moment. Redenen voor stoppen waren dat de behandelend arts van mening was dat VKA niet langer geïndiceerd was (n=4), opnieuw ICH (n=1), subduraal hematoom (n=1), cerebraal infarct met secundaire bloeding (n=1), terugkerende hematurie (n=1), eigen keuze patiënt (n=1), onbekend (n=1) (Gathier, 2013).

35 De uitkomstmaten mortaliteit werd alleen in de studie van Yung gerapporteerd (Yung, 2012). De uitkomstmaten recidief bloeding (ICH) werd in twee studies gerapporteerd (Majeed, 2010; Yung, 2012) en trombotische events werden in alle drie de geïncludeerde studies gerapporteerd (Majeed, 2010; Yung, 2012; Gathier, 2013). De resultaten van de 40 studies konden gezien verschillen in studie-opzet en verschillen in de factoren waarvoor in de multivariate analyses gecorrigeerd werd niet gepoold worden.

Mortaliteit

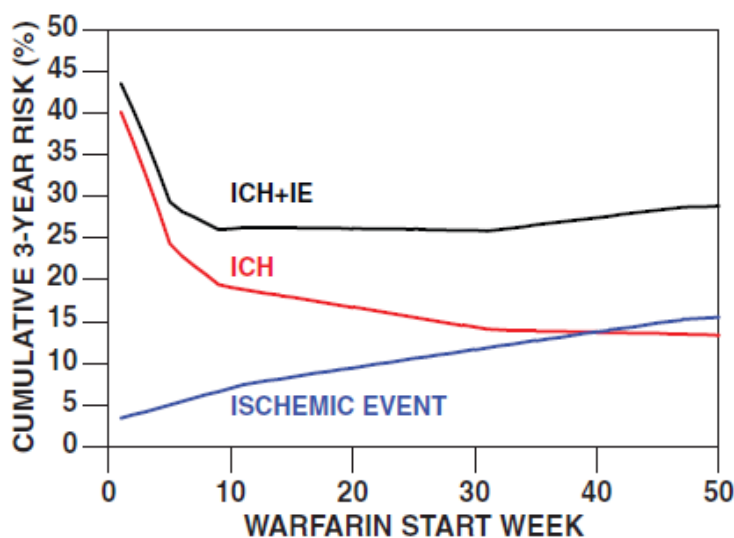
45 In de studie van Yung was de unadjusted mortaliteit hoger voor patiënten die niet herstartten dan voor patiënten die herstartten (50,8% versus 30,8%). Na multivariabele analyse waarin werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ernst van de beroerte, initieel INR en comorbiditeit was herstarten met warfarine niet geassocieerd met een hoger risico op overlijden binnen 30 dagen (aOR 0,49 (0,26 tot 0,93), p=0,03) of één jaar (aOR: 0,79 (0,43 tot 1,43) p=0,43). Er was wel een correlatie met de ernst van de beroerte (CNS score

<7 op drie maanden aOR (ten opzichte van CNS>7): 6,04 (3,32 tot 10,97) p=0,001; één jaar 4,22 (2,38 tot 7,50) p=0,001), intraventriculaire bloeding (drie maanden: aOR: 2,19 (1,09 tot 4,40) p=0,03; één jaar: aOR 2,04 (1,02 tot 4,07) p=0,04) en presentatie met een INR>3 (ten opzichte van INR<3, drie maanden: aOR 3,28 (1,66 tot 6,49) p=0,001, één jaar: 3,32 (1,67 tot 6,60) p=0,003) (Yung, 2012).

Recidief bloeding

In de studie van Majeed werd op basis van de gerapporteerde intracraniële bloedingen en ischemische events (IE) een (Cox) model opgesteld. Het model is gebaseerd op patiënten met een cardiale indicatie voor anticoagulantia en/of met eerdere ischemische beroerte die de eerste week overleefden zonder recidief. Herstarten van warfarine verhoogde het risico op recidief intracraniële bloedingen significant (HR: 5,57 95%-BI: 1,80 tot 17,25; p=0,0029). Het dagelijkse risico op een intracraniële bloeding was kleiner voor de patiënten die niet herstartten dan voor patiënten die wel herstartten (dag één tot 35: 0,18% vs. 0,75%; dag 36 tot 63: 0,044% vs. 0,20%; dag 64 tot 217: 0,0% vs. 0,20%; >218 dagen: 0,0% vs. 0,0069%), en nam af met de tijd. Het risico wordt per patiënt-dag berekend (tot een risico per dag). Het risico op ischemische events was hoger voor patiënten die niet herstartten in vergelijking met patiënten die herstartten (dag één tot 77: 0,068% vs. 0,0%; dag 78 tot 329: 0,039% vs. 0,0%; >330 dagen: 0,017% vs. 0,0035%). Met deze getallen werd een figuur opgesteld waarin het cumulatieve risico op intracraniële bloedingen en ischemische events (IE) tegenover elkaar worden gezet (zie figuur 9.5.2).

Figuur 9.5.2. "totaal" risico voor een behandelhorizon van 3 jaar op "recurrent intracranial hemorrhage (ICH)" en ischemische events (IE) afhankelijk van de timing van herstarten van anticoagulantia



- 5 In de studie van Yung kwam ICH expansie of recidief niet vaker voor in de groep die herstartte met warfarine dan in de groep die niet herstartte (ongecorrigeerd: 14 van 91 (15,4%) vs. 29 van 193 (15,0%), $p=0,94$) (Yung, 2012).

Trombose

- 10 De beschrijving van de resultaten voor de uitkomstmaat trombose van de studie van Majeed is samengevat in figuur 1, en bijbehorende tekst (bovenstaand). Herstarten met warfarine verlaagde risico op een trombotisch event significant (HR 0,11; 95%-BI: 0,14 tot 0,87; $p=0,036$).
- 15 In de studie van Yung wordt in de tekst gemeld dat er geen trombose binnen één jaar optrad in de groep patiënten die herstartten met warfarine, en een nominaal statistisch insignificant aantal in de groep patiënten die niet herstartten. Er worden geen getallen genoemd.
- 20 In de studie van Gathier werden uitkomsten per patiënt jaar (op basis van in totaal 38 patiënten) berekend. De primaire uitkomstmaat CVA kwam in de controlegroep twee keer voor in 35,4 patiëntjaren, in vergelijking met zeven per 63,8 patiënt jaren met TARs en drie per 19,5 patiënt jaren met orale anticoagulantia. De incidentieratio van TARs versus controlegroep was 2,7 (95%-BI: 0,5 tot 16,3), OAC versus controlegroep 1,9 (0,4 tot 9,4)
- 25 (Gathier, 2013).

- 30 De bewijskracht voor de uitkomstmaten trombotische events, bloedingen en gecombineerde uitkomstmaat beroerte is zeer laag (gezien het gaat om een niet gerandomiseerd onderzoek is gestart op bewijskracht laag, daarnaast is in verband beperkingen in de studieopzet (verschil in patiëntkarakteristieken waarvoor onvoldoende gecorrigeerd kan worden)) met een niveau verlaagd.

De gevonden studies geven onvoldoende informatie over de subgroepen van indicaties (AF versus mechanische hartklep) en contra-indicaties (hypertensieve intracerebrale

bloeding versus bloeding ten gevolge van een waarschijnlijke amyloïde angiopathie. Hier is plaats voor expert opinion.

Zeer laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op overlijden met herstarten van antistollingstherapie in vergelijking met niet herstarten na een intracraniale bloeding tijdens het gebruik van antistolling. <i>Bronnen (Yung, 2012)</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op recidief bloedingen met herstarten van antistollingstherapie in vergelijking met niet herstarten na een intracraniale bloeding tijdens het gebruik van antistolling. <i>Bronnen (Majeed, 2010; Yung, 2012)</i>
------------------------	--

5

Zeer laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op trombotische events met herstarten van antistollingstherapie in vergelijking met niet herstarten na een intracraniale bloeding tijdens het gebruik van antistolling. <i>Bronnen (Majeed, 2010, Yung, 2012, Gathier, 2013)</i>
------------------------	---

Traumatisch hersenletsel

In de studie van Albrecht werden bloedingen en trombotische events na ontslag uit het ziekenhuis na opname voor TBI (“traumatic brain injury”) onderzocht op basis van verzekeringsgegevens (medicare). Patiënten ouder dan 64, die werden opgenomen voor TBI die warfarine (of andere anticoagulantia) gebruikten (in de periode voor de TBI) werden geïnccludeerd. Patiënten die na ontslag herstartten met warfarine (n=5811) werden vergeleken met patiënten die niet herstartten (n=4971). Veel patiënten hebben atriumfibrilleren (n= 8843 (82%)). De patiëntkarakteristieken van deze twee groepen waren niet gelijk, waarbij patiënten die niet herstarten gemiddeld langer in het ziekenhuis verbleven, vaker naar een gespecialiseerde verpleeg afdeling werden overgeplaatst (n (%): C:4282 (40%), I: 1924 (33%)), vaker een CHADS2 score >2 hadden (n (%) C:4223 (85%) vs. I:4774 (82%), en vaker een aangepaste HEMORR2HAGES score >3 (N (%): C:2994 (60%) vs. I:3234 (56%)) (Albrecht, 2014).

20

In de analyse werden twee “vroege herstart” groepen (<3 maanden na ontslag en <6 maanden na ontslag hervatten van anticoagulantia) vergeleken met twee “late herstart” groepen (>3 en >6 maanden na ontslag hervatten). Ook werden interacties tussen de tijd van herstarten, risico op beroerte (CHADS2 >2), bloedingsrisico (aangepaste HEMORR2HAGES >3) onderzocht.

25

Mortaliteit

Mortaliteit wordt in de studie van Albrecht niet gerapporteerd.

30 *Recidief bloedingen*

Het risico op hersenbloedingen was hoger met warfarine (RR 1,51 [95%-BI: 1,29 tot 1,78]).

Trombotisch event

In de aangepaste regressie modellen reduceerde warfarine in een gegeven periode het risico op trombotische events (RR 0,77 [95%-BI: 0,67 tot 0,88]). De gecombineerde uitkomst hemorragische of ischemische beroerte was lager met warfarine (RR 0,83 (95%-BI: 0,72 tot 0,96)). Er was geen verschil tussen vroege herstart en lage herstart.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten trombotische events, bloedingen en gecombineerde uitkomstmaat beroerte is zeer laag (gezien het gaat om een niet gerandomiseerd onderzoek is gestart op bewijskracht laag, daarnaast is in verband beperkingen in de studieopzet (verschil in patiëntkarakteristieken waarvoor onvoldoende gecorrigeerd kan worden) met een niveau verlaagd. Daarnaast waren in de studie met name patiënten met atriumfibrilleren geïnccludeerd. Het is onduidelijk in hoeverre de resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar andere patiëntpopulaties.

-	Er werden geen studies geïnccludeerd die mortaliteit na herstarten of niet herstarten van anticoagulantia na een traumatisch hersenletsel beschreven.
---	---

Zeer laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op recidief bloedingen met herstarten van antistollingstherapie in vergelijking met niet herstarten na traumatisch hersenletsel. <i>Bronnen (Albrecht, 2014)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op trombotische events met herstarten van antistollingstherapie in vergelijking met niet herstarten na traumatisch hersenletsel. <i>Bronnen (Albrecht, 2014)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op trombotische events met herstarten van antistollingstherapie in vergelijking met niet herstarten na traumatisch hersenletsel. <i>Bronnen (Albrecht, 2014)</i>
------------------------	--

Overwegingen

Er is geen bewijs uit gerandomiseerde klinische trials met betrekking tot de vraag of en wanneer orale anticoagulantia hervat dienen te worden bij patiënten die een gastro-intestinale bloeding, hersenbloeding, of traumatisch hersenletsel hebben doorgemaakt en een blijvende indicatie voor deze medicatie hebben. Het kantelpunt van voor- en nadelen is op basis van de beschikbare literatuur niet aan te wijzen.

De belangrijkste vraag die uit de bovenstaande studies naar voren komt is of herstart van antistolling inderdaad de mortaliteit verlaagt, of dat dit een artefact is dat voortkomt uit selectie (confounding by (contra-) indication) van patiënten in deze observationele studies. Hierop kan nu geen antwoord worden gegeven.

In de patiënten met een gastro-intestinale bloeding is er een aanzienlijk risico op trombose als niet met antistolling wordt herstart (voor deze uitkomstmaat geldt dat als er selectie bias is, daarmee het aantal tromboses zou zijn onderschat). Het risico op bloedingen lijkt vooral groot als er snel (binnen een week, voor ontslag) wordt herstart met antistolling. Het lijkt in deze situatie dus reëel om, als er een aanhoudende indicatie is voor antistolling, wel te herstarten maar daarmee wat langer te wachten. Er is geen onderbouwing voor welke termijn moet worden gekozen, in de praktijk lijkt twee weken redelijk.

Majeed et al., concluderen dat herstarten na 10 tot 30 weken vanaf de intracranieële bloeding optimaal lijkt op basis van het gecombineerde cumulatieve risico op bloedingen of ischemische events voor een behandelhorizon van drie jaar. Dit is veel later dan in Nederland gebruikelijk.

In ieder geval moet het optreden van een ernstige bloeding aanleiding zijn om de indicatie voor antistolling te heroverwegen, en om een individuele inschatting van het risico op een herhaalde bloeding te maken. Daarnaast moeten, als gekozen wordt voor herstart van antistolling, risicofactoren voor bloeding zoveel mogelijk gecorrigeerd worden. Hierbij moet gedacht worden aan slechte instelling van VKA en ernstige hypertensie.

Aanbeveling

Bij iedere patiënt die een ernstige bloeding (intracranieële bloedingen, gastro-intestinale bloedingen) heeft doorgemaakt tijdens het gebruik van antistollingstherapie, dient het risico op een infarct of trombose te worden afgewogen tegen een nieuwe bloeding wanneer antistollingstherapie wordt hervat.

35

Maak in multidisciplinair overleg de afweging of en wanneer antistollingstherapie na een gastro-intestinale bloeding, intracraniale bloeding of traumatisch hersenletsel onder antistollingstherapie moet worden hervat.

Overweeg de antistolling niet te snel te hervatten: twee weken na een ernstige gastro-intestinale bloeding, één tot tien weken na een intracraniale bloeding.

Literatuur

- 5 Albrecht JS, Liu X, Baumgarten M, et al. Benefits and risks of anticoagulation resumption following traumatic brain injury. *JAMA Intern Med.* 2014;174(8):1244-51.
- Gathier CS, Algra A, Rinkel GJ, et al. Long-term outcome after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage with or without restarting antithrombotic therapy. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(1):33-7.
- 10 Majeed A, Kim YK, Roberts RS, et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke.* 2010;41(12):2860-6. BACKGROUND AND PURPOSE: The optimum timing of resumption of anticoagulation after warfarin-related intracranial hemorrhage in patients with indication for continued anticoagulation is uncertain. We performed a large retrospective cohort study to obtain more precise risk estimates.
- Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;113(4):662-8.
- 15 Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, et al. The risks of thromboembolism vs. Recurrent gastrointestinal bleeding after interruption of systemic anticoagulation in hospitalized inpatients with gastrointestinal bleeding: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):328-35.
- Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med.* 2012;172(19):1484-91.
- 20 Yung D, Kapral MK, Asllani E, et al. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol.* 2012;28(1):33-9.

Zoekverantwoording

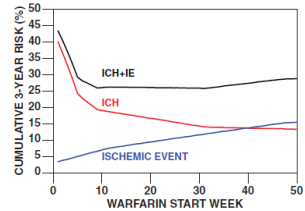
Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2010-feb. 2015	<p>1 exp Anticoagulants/ (178764)</p> <p>2 "Vitamin K"/ai or "Vitamin K"/tu or VKA.ti,ab. or "vitamin K".ti,ab. (10879)</p> <p>3 (4-hydroxycoumarin* or warfarin*).ti,ab. (17077)</p> <p>4 (heparin* or LMWH* or dalteparin* or enoxaparin* or nadroparin* or tinzaparin* or pentasaccharide* or aspirin* or 'acetylsalicylic acid').ti,ab. or aspirin/ (127490)</p> <p>5 (Rivaroxaban* or Dabigatran* or Apixaban* or Edoxaban* or ("New Oral Anticoagulant*" or "Novel Oral Anticoagulant*" or NOAC*).ti,ab. (3645)</p> <p>6 ("Direct Oral Anticoagulant*" or DOAC*).ti,ab. (149)</p> <p>7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (266252)</p> <p>8 exp Hemorrhage/ (263928)</p> <p>9 (H?emorrhage* or bleed*).ti,ab. (267496)</p> <p>10 8 or 9 (410003)</p> <p>11 7 and 10 (34250)</p> <p>12 limit 11 to (yr="2010 -Current" and (dutch or english)) (8623)</p> <p>17 (resum* or restart* or recommenc* or reinitiat*).ti,ab. (29302)</p> <p>18 12 and 17 (158)</p>	196
Embase (Elsevier)	<p>'anticoagulant agent'/exp/mj OR 'blood clotting inhibitor'/exp/mj OR 'low molecular weight heparin'/exp/mj OR heparin:ab,ti OR lmwh*:ab,ti OR dalteparin*:ab,ti OR enoxaparin*:ab,ti OR nadroparin*:ab,ti OR tinzaparin*:ab,ti OR pentasaccharide*:ab,ti OR 'acetylsalicylic acid'/mj OR aspirin*:ab,ti OR 'acetylsalicylic acid':ab,ti OR rivaroxaban*:ab,ti OR dabigatran*:ab,ti OR apixaban*:ab,ti OR edoxaban*:ab,ti OR 'new oral anticoagulant':ab,ti OR 'new oral anticoagulants':ab,ti OR noac*:ab,ti OR 'novel oral anticoagulant':ab,ti OR 'novel oral anticoagulants':ab,ti OR 'direct oral anticoagulants':ab,ti OR 'direct oral anticoagulant':ab,ti OR doac*:ab,ti OR 'blood clotting factor 10a inhibitor'/exp/mj OR 'vitamin k antagonists' OR warfarin*:ab,ti OR coumarin*:ab,ti OR vka:ab,ti OR 'vitamin k antagonist':ab,ti OR 'vitamin k antagonists':ab,ti</p> <p>AND ('bleeding'/exp/mj OR bleed*:ab,ti OR h?emorrhag*) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim)</p> <p>AND [embase]/lim AND [2010-2015]/py AND (resum*:ab,ti OR restart*:ab,ti OR recommenc*:ab,ti OR reinitiat*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it, 155, 41 uniek</p>	

Evidence tabellen

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

Research question: herstarten antistolling na bloeding

Study referenc e	Study characterist ics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
ICH							
Majeed, 2010	Type of study: Retrospective cohort Setting: Multicentre Country: Sweden, Canada Source of funding: S.S. received consulting fees from many pharma, H.M. has received lecture fees from pharma, others have no potential conflicts of interest.	<u>Inclusion criteria:</u> Patients treated with warfarin, diagnosis (radiologically confirmed) of intracranial haemorrhage (ICD-10: 1600-1629), INR>1.5 <u>Exclusion criteria:</u> haemorrhage caused by severe accidents with multi-trauma or haemorrhagic transformation of ischemic stroke, death <1week after bleeding <u>N total at baseline:</u> 234 (first week survivors n=177) <u>Important prognostic factors:</u> <u>median ± IQR:</u> <i>total: 75 (65-80)</i> <i>I: 70 (63-77)</i> <i>C: 78 (70.5-72)*</i> <u>Sex male, n (%):</u> <i>Total: 112 (63)</i> <i>I: 31 (69)</i> <i>C:56 (64)</i> <u>Indication for anticoagulation</u> <i>Total; I; C, n(%)</i> <i>AF: 102 (58); 22 (49); 79 (91)</i> <i>VT: 30 (17); 0; 0</i>	No resumption of warfarin	Resumption of warfarin (different time periods) (n=59, 33%)	<u>Length of follow-up:</u> Median 69 weeks (IQR 19-144) <u>Loss-to-follow-up:</u> 113 (48%) of the patients died during follow up, with median survival of 4.5 years. <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention : N (%) Reasons (describe) Control: N (%)	I vs. C Cox proportional hazards model at different time intervals without (I) and with (C) resumption of warfarin: <u>Risk of recurrent intracranial haemorrhage per day</u> 1-35 days: 0.18%vs. 0.75% HR: 4.13 36-63 days: 0.044% vs. 0.20% HR: 4.46 64-217 days: 0.0% vs. 0.20% HR: ∞ >218 days: 0.0% vs. 0.0069% HR: ∞ <u>Risk of ischemic event per day</u> 1-77 days: 0.068%vs. 0.0%	The modelling of risk for recurrent intracranial haemorrhage vs. ischemic stroke in patients with or without resumption of warfarin therapy is based on the population with cardiac indication for anticoagulation and/or with previous ischemic stroke and who had survived the first week without a recurrent event (n=132). Resumption of warfarin at any given time point will increase the subsequent risk of recurrent intracranial haemorrhage and reduce the risk of a thromboembolic event. The optimal restart time must balance these 2 competing cumulative risks over the entire warfarin “treatment horizon”. To determine the optimal restart time, we varied warfarin resumption between 1 and 50 weeks after the index intracranial bleed and calculated the total risk (before + after selected time point of resumption) of recurrence IH and of thromboembolic event through to the end of treatment. The calculation of cumulative risks used the rated

		<p><i>Mechanical aortic valve:19 (11); 15 (33); 4 (5)</i> <i>Mechanical mitral valve:9 (5); 7 (16); 2(2)</i> <i>Other 17 (10); 1(2); 2(2):</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Patients who did not resume warfarin were significantly older.</p>			<p>Reasons (describe)</p> <p>HR: 0.00</p> <p>78-329 days: 0.039% vs. 0.0% HR: 0.0</p> <p>>330 days: 0.017% vs. 0.0035% HR: 0.21</p>	<p>displayed left (outcome). Given that it is implausible that the actual risk of intracranial bleed or thromboembolic event is 0, we have not used the observed daily risks directly, but instead we have blended the observed rates and cox model hazard ratio.</p>  <p>Figure 2. The "total" risk for a treatment horizon of 3 years of recurrent intracranial hemorrhage and of ischemic stroke according to the time point of resumption of anticoagulation.</p> <p>The results (figure) demonstrate how the total risk of intracranial haemorrhage and an ischemic event for the whole treatment period varies according to when warfarin is restarted. Based on this combined risk the optimal period of resumption of warfarin seems to be between 10 and 30weeks from the index intracranial haemorrhage over a survival- and treatment-horizon of 3 years.</p>	
Yung, 2012	<p>Type of study:</p> <p>Setting: Cohort</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Warfarin related ICH (intracerebral or subarachnoid) submitted to 13 stroke centres, >18 years, who were or were not restarted on warfarin after hospitalization.</p>	<p>Warfarin was restarted (n=91) in hospital</p>	<p>Warfarin not restarted (n=193)</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 1 year</p>	<p>Unadjusted outcomes I vs. C, n (%) Death: In hospital: 30 (33.0) vs. 98 (50.8) p=0.005</p>	<p>Data was collected from the registry of the Canadian stroke network (includes audit information prospectively collected on all consecutive patients with acute stroke or TIA evaluated in the ER and</p>

	<p>Country: Canada</p> <p>Source of funding: none</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u> previous ICH of any type, other concurrent active bleeding process, pregnancy, bleeding diathesis precluding reinitiation of warfarin, recent trauma, hemorrhagic conversion from ischemic stroke, neurosurgical instrumentation, intracranial neoplasia, were palliative, or if thrombolysis was administered.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 284 Intervention: 91 Control: 193</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> age ± SD: I: 71.8 (12.9) C: 74.4 (11.9) P=0.11</p> <p>Sex: I: 46 (50.5) C: 110 (57.0) P=0.31</p> <p>Stroke type: Intracerebral hemorrhage I: 78 (85.7) C: 174 (90.2) Subarachnoid hemorrhage I: 13 (14.3) C: 19 (9.8) P=0.27</p> <p>GCS score: I: 10.2 (3.9) C: 7.2 (3.6) P=0.001</p>			<p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention : N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention : N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p>	<p>1 month: 29 (31.9) vs. 105 (54.4) p=0.001 6 months: 38 (41.8) vs. 114 (59.1) p=0.006 1 year: 44 (48) vs. 118 (61) P=0.04</p> <p>ICH expansion or recurrence (haemorrhage of recurrence confirmed on serial CT or MRI): 14 (15.4) vs. 29 (15.0) P=0.94</p> <p>Death or intracranial bleeding: 1 month: 32 (35.2) vs. 106 (54.9) p=0.002 1 year: 46 (50.5) vs. 118 (61.1) p=0.09</p> <p>Death, bleeding, or thrombotic complication at 1 year: 47 (51.60) vs. 119 (61.7) p=0.11</p> <p>Multivariate analysis Mortality (30 days): aOR: 0.49 (0.26-0.93) p=0.03</p> <p>mortality (1 year) aOR: 0.79 (0.43-1.43)</p>	<p>admitted to hospital at acute institutions; combined with data from the registered persons database.</p> <p>Multivariate logistic regression model was performed including potential clinical variables with p<0.25 on univariate analysis.</p> <p>Variables examined in multivariable analysis for warfarin reinitiation included: age, gender, CNS score, mechanical valve prosthesis, hypertension, previous stroke or TIA, and antiplatelet use on admission.</p> <p>Variables considered in multivariable analysis of all-cause mortality and bleeding included: age, gender, warfarin reinitiation, CNS score, presence of intraventricular haemorrhage, systolic BP, diabetes, previous stroke or TIA, INR >3.0 and antiplatelet use.</p> <p>In multivariable analysis, patients receiving concurrent antiplatelet therapy on admission were less likely to be restarted on warfarin (adjusted odds ratio [aOR], 0.34; 95% confidence interval [CI], 0.16-0.74; P 0.007). Warfarin was more likely to be restarted in those with less severe stroke (CNS score < 7; aOR, 2.07; 95% CI, 1.20-3.57; P 0.009) or with valve prostheses in situ (aOR</p>
--	---	--	--	--	---	--	---

		<p>Atrial fibrillation at admission: I: 46 (50.5) C: 89 (46.1) P=0.49</p> <p>Prosthetic valve: I: 19 (20.9) C: 18 (9.3) P=0.007</p> <p>Antiplatelet use: I: 12 (13.2) C:45 (23.3) P=0.047</p> <p>The main indications for anticoagulation included atrial fibrillation or flutter (67.3%), valve prosthesis (13.0%), and venous thromboembolic disease (10.9%).</p> <p>Groups comparable at baseline? No</p>				<p>p=0.43</p>	<p>3.07; 95% CI, 1.29-7.27; P 0.011). Prior stroke or TIA, gastrointestinal bleeding, cirrhosis, renal disease, hypertension, CHADS2 score, presentation INR (</p> <hr/> <p>3.0), BP, stroke location, and age were not associated with warfarin reinitiation.</p> <p>Our findings suggest that patients with mild-to-moderate stroke severity (ie, CNS score <7) without intraventricular involvement and admission INR</p> <hr/> <p>3.0 may be restarted on warfarin without an excess risk of hemorrhage expansion or death. Patients that are high thrombotic risk with indications for long-term warfarin may be considered for reinitiation in-hospital, although the exact timing of reinitiation warrants further evaluation. Conversely, patients at high risk for thrombosis with either severe stroke (CNS score >7), intraventricular hemorrhage, or supratherapeutic INR on presentation should be carefully evaluated on an individual basis as they are more prone to poor outcomes. The routine use of</p>
--	--	--	--	--	--	---------------	--

							neuroimaging to rule out intracranial hematoma expansion prior to reinitiating therapy may be reasonable. Finally, all decisions should be made in the context of each patient's unique clinical circumstances and comorbidities. Patients who are not at high thrombotic risk may not derive net clinical benefit from early reinitiation of warfarin if the potential for in-hospital hematoma expansion or recurrent intracranial bleeding remains high.
Gathier, 2013	Type of study: retrospective follow-up study Setting: Hospital Country: Netherlands Source of funding: H.B. van der Worp has served as a consultant to Bristol-Meyers Squibb.	<u>Inclusion criteria:</u> ICH while treated with acenocoumarol or phenprocoumon at time of ICH, INR ≥ 1.1 , discharge from hospital <u>Exclusion criteria:-</u> <u>N total at baseline:</u> 40 I1 (OAC): 12 I2 (APM): 13 Control (No ATM): 13 <u>Important prognostic factors²:</u> <u>age \pm SD:</u> I1 (OAC): 70 (54-86) I2 (APM): 74 (44-87) Control (No ATM): 69 (48-85) Reason for OAC Atrial fibrillation: I1 (OAC): 4 (33) I2 (APM): 8 (62)	I1 (OAC): oral anticoagulation was restarted within 2 months after ICH I2 (APM): antiplatelet therapy was restarted within 2 months after ICH	No antithrombotic medication was started within 2 months after ICH	<u>Length of follow-up:</u> Median: 3.5 years <u>Loss-to-follow-up:</u> 2, 1 reason unknown, 1 declined responding to questionnaire <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention : N (%)	Any stroke n I1 (OAC): 3 I2 (APM): 7 Control (No ATM): 2 Incidence per patient year: I1 (OAC): 15.4 I2 (APM): 11.0 Control (No ATM): 5.6 Incidence ratio (when compared to no ATM): (95%CI) I1 (OAC): 2.7 (0.5-16.3) I2 (APM): 1.9 (0.4-9.4) Cerebral infarction, n I1 (OAC): 2 I2 (APM): 6 Control (No ATM): 2	Data were obtained by reviewing medical records and mailed questionnaires APM: antiplatelet therapy ATM: antitrombotic medication OAC: oral anticoagulation The total of patient-years (PY) on OAC, antiplatelet therapy, and no antithrombotic medication after the ICH was calculated until the occurrence of an event or – in case no event occurred – until the date the questionnaire was administered or the date of death, whichever came first.

		Control (No ATM): 6 (46) Heart valve replacement: I1 (OAC): 2 (17%) I2 (APM): 0 Control (No ATM):0 Myocardial infarction I1 (OAC): 0 I2 (APM): 2 (15) Control (No ATM): 2 (15) DVT/PE: I1 (OAC): 4 (33) I2 (APM): 0 Control (No ATM): 2 (15) Cerebral infarction I1 (OAC): 0 I2 (APM): 2 (15) Control (No ATM): 1 (8) Other I1 (OAC): 2 (17) I2 (APM): 1 (8) Control (No ATM): 2 (15) Groups comparable at baseline? no			Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	Incidence per patient year: I1 (OAC): 10.2 I2 (APM): 9.4 Control (No ATM): 5.6 Incidence ratio (when compared to no ATM): (95%CI): I1 (OAC): 1.8 (0.3-12.9) I2 (APM): 1.7 (0.3-8.3)	
GIB							
Witt, 2012	Type of study: Retrospective cohort study Setting: hospital	<u>Inclusion criteria:</u> hospitalized/emergency care encounter for GIB , outpatient purchase of warfarin and INR in 60 days before GIB, KPCO membership, no GIB during 6 months before index GIB	Resumption of warfarin (or continuation)	No resumption warfarin	<u>Length of follow-up:</u> 90 days <u>Loss-to-follow-up:</u> -	I vs. C <u>Thrombotic event</u> (arterial: stroke (n=5), systemic embolus (n=1), venous: PR (n=3), DVT (2):	Patients who never stopped warfarin are included in the reinitiation group (n=41) Median time to resumption of warfarin was 4 days (2-9 days)/

	<p>Country: US</p> <p>Source of funding: CSL Behring LLC provided funding for the study</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> -</p> <p><u>N total at baseline:</u> 442 Intervention: 260 Control: 182</p> <p><u>Important prognostic factors:</u></p> <p><u>age ± SD:</u> I: 71.8±12.0 C: 77.7±11.3</p> <p><u>Sex:</u> I: 49.6% M C: 51.1% M</p> <p><u>Indication for anticoagulation therapy:</u></p> <p>AF: I: 46.2% C: 56.6%, p=0.03</p> <p>VTE: I: 25.8% C: 22.5%, [p=0.44]</p> <p>Prosthetic heart valve: I: 15.4% C: 1.1%, p<0.001</p> <p>Other: I: 12.7% C: 19.8%, p=0.04</p> <p><u>GIB location</u></p> <p>Large intestine: I: 28.1% C: 23.6%, p=0.26</p> <p>Mouth-esophagus: I: 7.7% C: 5.5%, p=0.37</p> <p>Rectum-anus:</p>			<p><u>Incomplete outcome data:</u></p> <p>-</p>	<p>1 (0.04%) vs. 10 (5.5%), p<0.001</p> <p>HR 0.05 95%-CI: 0.01-0.58</p> <p><u>Recurrent GIB</u> 26 (10.0%) vs. 10 (5.5%), p=0.09</p> <p>Multivariable analysis: HR 1.32 95%-CI: 0.50-3.57]</p> <p><u>Deceased</u> 15 (5.8%) vs. 37 (20.3%) P<0.001</p> <p>Multivariable analysis: HR 0.31 95%-CI 0.15-0.62)</p> <p>Analysis excluding deceased within 1 week: association remained</p>	<p>Multivariate analysis was corrected for: controlled for propensity score, CDS, age, sex, indication for warfarin use, prior heart failure diagnosis, location of GIB, pre-FIB target INR, pre-GIB percentage of INR in range, reception of LMWH, length of ED/inpatient stay, acute GIB treatment</p> <p>Compared with all other patients the rate of recurrent GIB was significantly increased when warfarin therapy was resumed between 1 and 7 days after GIB (6.23% vs. 12.4%, p=0.03).</p> <p>Most common causes of death: related to malignancy (28.8%), infection (19.2%), cardiac disease (17.3%). No recurrent GIB resulted in death</p>
--	--	--	--	---	---	--

		<p>I: 19.6% C: 7.1%, p<0.01 Small-intestine: I: 2.7% C: 3.9%, p=0.50 Stomach-duodenum: I: 25.0% C: 32.7%, p=0.07 Not identified: I: 16.9% C: 26.9%, p=0.01</p> <p>Groups comparable at baseline? No, prosthetic heart valve and GIB localized to rectum-anus were more common in I group</p>					
Sengupta, 2015	<p>Type of study: prospective observational cohort</p> <p>Setting: Single setting (hospital)</p> <p>Country: US</p> <p>Source of funding: none</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> GIB while on systemic anticoagulation (clinically significant GIB: overt hematochezia, hematemesis, melena, guaiac-positive stools, with sign. Drop in haemoglobin).</p> <p><u>Exclusion criteria:-</u> N total at baseline: 208 (excluded: 11) Intervention: 121 Control:76</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age, median (IQR), years: I: 75 (64,82) C:77 (66,84), p=0.32</p> <p>Sex: I: 55% M</p>	Anticoagulation Resumed (n=121)	Anticoagulation Stopped (n=76)	<p><u>Length of follow-up:</u> 90 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> 12%</p> <p>I: 8171 (11%) person-days C: 4295 (14%) person-days of follow-up P=0.50</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u></p>	I vs. C <u>Thromboembolic event</u> venous thromboembolism (pulmonary embolism or deep vein thrombosis (DVT)), arterial thromboembolism, stroke, or transient ischemic attack. 1 (0.8%) vs, 6 (8%), p=0.003 HR multivariate analysis controlling for propensity score: 0.121, 95%-CI=0.006–0.812	<p>At hospital discharge, the decision to resume or discontinue anticoagulation was made by the physicians directly responsible for patient care, depending on clinician and patient preferences. We categorized patients into whether anticoagulation was resumed or whether there was interruption of anticoagulation. Interruption of anticoagulation was defined as holding systemic anticoagulation for 72 h or more after discharge.</p> <p>Analyses were adjusted for the following factors included in the propensity score: age, gender, Charlson comorbidity index, transfusion requirements, and active malignancy.</p>

	<p>C: 62% M, p=0.38</p> <p><i>Indication for anticoagulation</i></p> <p>I vs. C, p</p> <p>Atrial fibrillation: I: 71 (59%) C: 44 (58%), p=1.00</p> <p>History DVT: I: 23 (19%) C: 13 (17%), p=0.85</p> <p>History PE: I: 17 (14%) C: 5 (7%), p=0.16</p> <p>Prosthetic valve: I: 18 (15%) C: 0 (0%), p=0.000</p> <p>Portal vein thrombosis: I: 2 (2%) C: 4 (5%), p=0.21</p> <p>Post surgical procedure: I: 1 (1%) C: 3 (3%), p=0.56</p> <p><i>Cause of GIB</i></p> <p>Esophagitis I: 4 (3%) C: 2 (3%), p=1.00</p> <p>Gastric ulcer I: 8 (7%) C: 7 (9%), p=0.58</p> <p>Gastritis I: 8 (7%) C: 3 (4%), p=0.53</p> <p>Dieulafoy's I: 5 (4%) C: 2 (3%), p=0.71</p> <p>AVMs I: 15 (12%)</p>			<p>Patients who died during initial hospitalization were excluded from statistical analysis n=11 (5%)</p>	<p><u>Recurrent GIB</u></p> <p>readmission to any hospital in the 90-day follow-up period because of another episode of GIB</p> <p>HR=2.17, 95% CI=0.861–6.67, P =0.10</p> <p>Importantly, there were no deaths in this group of patients readmitted with GIB.</p> <p><u>Mortality:</u></p> <p>HR multivariate analysis: HR=0.632, 95% CI=0.216–1.89, P =0.40</p>	<p>After excluding the patients who restarted systemic anticoagulation because of having a thromboembolic episode in follow-up, 15 (20%) of the original 76 patients in the anticoagulation interruption cohort had restarted anticoagulation by the 90-day follow-up call. In these patients, anticoagulation was restarted at a median of 25 days from initial discharge. None of the 15 patients who restarted anticoagulation in follow-up were readmitted to the hospital within 90 days because of recurrent GIB.</p> <p>No raw data for recurrent GIB and mortality</p> <p>In summary, we found that resuming anticoagulation after hospitalization for GIB was associated with a significantly decreased adjusted risk of major thromboembolic events over 90 days, without a significantly increased risk of recurrent GIB. These data support the recommendation that anticoagulation should be continued after an episode of GIB whenever possible.</p>
--	---	--	--	---	---	--

		<p>C: 3 (4%), p=0.07 Duodenal ulcer I: 5 (4%)</p> <p>C: 6 (8%), p=0.34 Diverticulosis I: 6 (5%)</p> <p>C: 10 (13%), p=0.06 Colonic ulcer I: 3 (2%)</p> <p>C: 2 (3%), p=1.0 Hemorrhoids I: 5 (4%)</p> <p>C: 1 (1%), p=0.41 Other (ischemic colitis 3, Mallory Weiss Tear 3,GAVE 1 duodenitis 3) I: 6 (5%)</p> <p>C: 4 (5%), p=1.00 Colitis I: 2 (2%)</p> <p>C:4 (5%), p=0.21 Post polypectomy I: 6 (5%)</p> <p>C: 2 (3%), p=0.71 Radiation proctitis I: 4 (3%)</p> <p>C: 2 (3%), p=1.00 Source not identified I: 45 (37%) C: 27 (36%), p=0.88</p> <p><i>Management</i></p> <p>No blood transfusion I: 49 (40%) C: 24 (32%), p=0.23 No vitamin K I: 66 (55%) C: 46 (61%), p=0.46</p>				
--	--	--	--	--	--	--

		<p>No FFP I: 74 (61%) C: 48 (63%), p=0.88</p> <p>ICU care I: 54 (45%) C: 37 (49%), p=0.66</p> <p>Endoscopic intervention I: 26 (21%) C: 13 (17%), p=0.58</p> <p>Groups comparable at baseline? Intervention group: more prosthetic valves, prior stroke or TIA, or prior GIB. C group: more likely to have history of active malignancy.</p>						
Qureshi, 2014	<p>Type of study: Retrospective cohort</p> <p>Setting: Hospital</p> <p>Country: US</p> <p>Source of funding: department of internal medicine of Henry Ford Health System</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients who developed major GIB while taking warfarin and then had evidence of resolution of major GIB (defined as stability of hemoglobin levels with <1 g decrease of hemoglobin for 48 hours)</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> pts who died <72h of GIB, hospice, postoperative or valvular AF, patients in whom primary indication for anticoagulation was any reason other than nonvalvular AF, warfarin was not interrupted for at least 48h</p> <p><u>N total at baseline:</u> 1329 Intervention: 653 Control: 676</p>	Restarting warfarin	Warfarin cessation (or starting >6 months)	<p>Length of follow-up: 2 years</p> <p>Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Incomplete outcome data:</p>	I vs. C	<p><u>Recurrent major GIB (<90 days)</u> defined as any of the following: (1) >2 g of hemoglobin decrease from the last known hemoglobin level warranting hospitalization, (2) need for blood transfusion of at least 2 units, and (3) visible bleeding by health personnel or endoscopic evidence of stigmata of recent bleeding in the form of visible bleeding or clot.</p>	<p>GIB was defined as a decrease in hemoglobin of 2 g/dl and/or transfusion of 2 units of packed red blood cells with at least one of the following: hematemesis, melena, hematochezia, bright red blood per rectum, blood in nasogastric aspirate, or bleeding documented during an endoscopic procedure.</p> <p>Restarting warfarin was defined as prescription of warfarin with objective evidence of increase in international normalized ratio to 2.0 with evidence of at least 2 days of discontinuation of warfarin as observed by chart review. Patients who interrupted warfarin after 1 month of restarting warfarin (54; 4.1%) were included in the group that restarted warfarin. Patients who started warfarin after 6 months of</p>

		<p><u>Important prognostic factors</u>²:</p> <p>age ± SD: I: 74.8±10.7 C: 75.3±10.7, p=0.43</p> <p>Sex: I: 55.7% M C: 49.7% M, p=0.03</p> <p>Groups comparable at baseline? Caucasians, patients with concomitant upper and lower sources for GIB, diabetics, patients with renal disease, history of coronary artery disease, and history of falls were less likely to be restarted on warfarin (p <0.05). Overall, there were greater co-morbidity burdens in the patients who were not restarted on warfarin. Major reasons for not restarting warfarin were physician preference (18%) and patient's inability to follow up with the anticoagulation clinic (19%).</p>			<p>Intervention : N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p>	<p>Adjusted Hazard Ratio (95% CI): 0.71 (0.54-0.93), p=0.01</p> <p><u>Thromboembolism (1 year)</u> defined as venous thromboembolism (pulmonary embolism and deep venous thrombosis), arterial thromboembolism, or stroke or transient ischemic attack.</p> <p>Adjusted Hazard Ratio (95% CI): 0.71 (0.54-0.93), p=0.01</p> <p><u>Mortality</u> Adjusted hazard ratio 0.66, 95% confidence interval 0.56 to 0.81, p <0.0001</p>	<p>interruption (39, 2.9%) were included in the group that did not restart warfarin (warfarin cessation group). Patients who interrupted warfarin within the first month (12; 0.9%) were included in the warfarin cessation group.</p> <p>Multivariate analysis were adjusted for age, gender, race, Charlson co-morbidity index, number of blood product transfusions, international normalized ratio on admission, and CHADS2 and HAS-BLED scores</p>
Traumatisch hersenletsel							
Albrecht, 2014	Type of study: Retrospective analysis insurance beneficiaries Setting: hospital	<p><u>Inclusion criteria</u>: medicare beneficiaries, >65yrs, hospitalized for traumatic brain injury (2006-2009) who received warfarin in the month prior to the injury (for: AF).</p> <p><u>Exclusion criteria</u>:</p> <p><u>N total at baseline</u>: 10 782 I1: 1877</p>	Warfarin (or other anticoagulant) resumption I1: for 1-6 months I2: 7-12 months	No resumption	<u>Length of follow-up</u> : Mean (SD) length of follow-up after discharge from hospitalization	Trombotic event, n, incidence rate (per 1000) I: n=400, 113.5 (95%CI: 102.9-125.2) C: 562, 155.9 (143.5-169.3) RR 0.77 [0.67-0.88]	The final model for hemorrhagic outcomes included the following time-invariant and time-varying variables: age, sex, race, pre-TBI hemorrhagic event, lagged warfarin use, period (continuous), other anticoagulant use in the period, length of hospital stay (categorical), discharge to SNF, atrial fibrillation, liver disease,

	<p>Country: USA</p> <p>Source of funding: none reported</p> <p>I2: 3934 C: 4971</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u></p> <p><u>age ± SD:</u> I1: 81.0 (7.4) I2: 80.1 (7.2) C: 82.4 (7.3)</p> <p><u>Sex: n male (%)</u> I1: 691 (37) I2: 1323 (34) C: 1836 (37)</p> <p><u>Atrial fibrillation:</u> I1:1532 (82) I2:3333 (85) C: 3978 (80) p<.001 CHADs2 score >2, No. (%) I1: 1577 (84) I2: 3197 (81) C: 4223 (85) p<.001</p> <p><u>Modified HEMORR2HAGES score >3, No. (%)</u> I1: 1141 (61) I2: 2093 (53) C: 2994 (60) p<.001</p> <p><u>Groups comparable at baseline? No, Beneficiaries differed by warfarin use categories (Table 1). Beneficiaries who used warfarin for 7 to 12months (mean [SD] age, 80.1 [7.2] years) were younger than those who used warfarin</u></p>			<p>for TBI was 594.9 (405.6) days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> -</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> I1: 719 (38%) I2: 1205 (31%) C: 2358 (47%)</p> <p><u>Control: N (%)</u> Reasons (describe) Patients transferred to skilled nursing facility (SNF) have missing values for warfarin use (other payment):</p>	<p>Hemorrhagic event, n, incidence rate (per 1000): I: 422, 119.8 (108.9-131.8) C: 309 85.7 (76.7-95.8) RR: 1.51 (1.29-1.78)</p> <p>Hemorrhagic or ischemic stroke, n, incidence rate (per 1000): I: 339, 96.2 (87.5-105.8) C: 494, 137.0 (122.6-153.2) RR: 0.83 (0.72-0.96)</p> <p>The interaction between period and lagged warfarin use was not statistically significant; therefore, the regression results are interpreted as the effect of the lagged warfarin use variable on outcomes averaged over the first 12 periods following discharge from hospitalization for TBI.</p>	<p>chronic kidney disease, ethanol abuse, malignant neoplasm, hypertension, anemia, coagulation defect, neurological disease, and thrombotic event in the period.</p> <p>The final model for thrombotic outcomes included the following time-invariant and time-varying variables: age, sex, race, pre-TBI thrombotic event, lagged warfarin use, hemorrhagic event in the period (continuous), other anticoagulant use in the period, length of hospital stay (categorical), discharge to SNF, stroke or transient ischemic attack, hypertension, diabetes mellitus, and heart failure.</p> <p>Restricting our analyses to patients with atrial fibrillation did not significantly affect estimates of the effect of warfarin receipt.</p>
--	--	--	--	---	--	---

		for 1 to 6 months (mean [SD] age, 81.0 [7.4] years) and those who did not use warfarin (mean [SD] age, 82.4 [7.3] years; analysis of variance $P < .001$). They were less likely to have a hospital stay of 9 or more days (15% vs 17% vs 28%; $P < .001$). Beneficiaries who used warfarin for 7 to 12 months were less likely to have Alzheimer disease and related dementias (27% vs 35% vs 39%; $P < .001$).					
--	--	---	--	--	--	--	--

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
- 5 2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Quality assessment table: herstarten antistolling na bloeding

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴ (unlikely/likely/unclear)
ICH				
Majeed, 2010	Likely (reasons for restarting therapy are not described, but likely that the factors for restarting are also prognostic factors; therefore likely to cause bias).	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Gathier, 2013	Likely (reasons for restarting therapy are likely also prognostic factors; therefore likely to cause bias).	Unlikely	Unlikely	Likely (not all relevant prognostic factors were corrected for / available)

Yung, 2012	Likely (reasons for restarting therapy are likely also prognostic factors; therefore likely to cause bias).	Unclear (retrospective, not fully clear how long follow-up was)	Unlikely	Likely (not all relevant prognostic factors were available from registration)
GIB				
Witt, 2012	Likely (reasons for restarting therapy are likely also prognostic factors; therefore likely to cause bias).	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Sengupta, 2015	Likely (reasons for restarting therapy are likely also prognostic factors; therefore likely to cause bias).	Unlikely (relatively high loss-to-follow-up, however comparable in both groups)	Unlikely	Unlikely
Qureshi, 2014	Likely (reasons for restarting therapy are likely also prognostic factors; therefore likely to cause bias).	Unlikely	Unlikely	Likely (not all relevant prognostic factors were corrected for / available)
TBI				
Albrecht, 2014	Likely (reasons for restarting therapy are likely also prognostic factors; therefore likely to cause bias).	Likely, patients transferred to skilled nursing facility (SNF) have missing values for warfarin use (other payment). Incomplete data differs for groups.	Unlikely	Unlikely

Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.

2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.

5 Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.

Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

Exclusietabel

Poli D, Antonucci E, Dentali F, Erba N, Testa S, Tiraferri E, et al. Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study. <i>Neurology</i> . 2014;82(12):1020-6	Exclusie: geen vergelijkingsgroep. Tevens alleen recurrence als uitkomstmaat meegenomen.
Pasquini M, Charidimou A, van Asch CJ, Baharoglu MI, Samarasekera N, Werring DJ, et al. Variation in restarting antithrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral hemorrhage. <i>Stroke</i> . 2014;45(9):2643-8	Exclusie: beschrijft wat er in de 5 centra wordt gedaan, niet wat de uitkomsten hiervan zijn voor de patiënt.
Chari A, Clemente Morgado T, Rigamonti D. Recommencement of anticoagulation in chronic subdural haematoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Br J Neurosurg</i> . 2014;28(1):2-7.	Exclusie: andere patiëntpopulatie.
Hawryluk GW, Austin JW, Furlan JC, Lee JB, O'Kelly C, Fehlings MG. Management of anticoagulation following central nervous system hemorrhage in patients with high thromboembolic risk. <i>J Thromb Haemost</i> . 2010;8(7):1500-8	Exclusie: review van alle studiedesigns (ook case reports).

Hoofdstuk 10 Laboratoriumtesten bij antistollingsmiddelen

Uitgangsvragen

- 10.1 Hoe kan het effect van acenocoumarol en fenprocoumon gemeten worden?
- 5 10.2 Hoe kan het effect van LMWH, pentasaccharide of heparinoïden gemeten worden?
- 10.3 Hoe kan het effect van ongefractioneerde heparine gemeten worden?
- 10.4 Hoe kan het effect van fondaparinux gemeten worden?
- 10.5 Hoe kan het effect van bivalirudine gemeten worden?
- 10.6 Hoe kan het effect van argatroban gemeten worden?
- 10 10.7 Hoe kan het effect van dabigatran gemeten worden?
- 10.8 Hoe kan het effect van rivaroxaban gemeten worden?
- 10.9 Hoe kan het effect van apixaban gemeten worden?
- 10.10 Hoe kan het effect van edoxaban gemeten worden?
- 10.11 Hoe kan het effect van cyclo-oxygenase 1 (COX-1)-remmers gemeten worden?
- 15 10.12 Hoe kan het effect van de P2Y12-remmers clopidogrel, prasugrel en ticagrelor gemeten worden?

Algemene inleiding:

- 20 Er zijn veel verschillende antistollingsmiddelen beschikbaar, zie tabel 10.1. Ze zijn onder te verdelen in vitamine K-antagonisten, heparines, heparinoïden, pentasacchariden, directe trombineremmers, directe factor Xa-remmers en trombocytenaggregatieremmers. De mogelijkheid om de aanwezigheid van de antistollingsmiddelen aan te tonen en/of hun concentratie te meten, is onder andere
- 25 afhankelijk van de wijze waarop deze middelen aangrijpen in het stollingsproces. Deze richtlijn beschrijft de situaties waarbij het vaststellen van de concentratie van antistollingsmiddelen geïndiceerd kan zijn en de laboratoriumtesten die daarvoor gebruikt kunnen worden. Het is daarnaast raadzaam te overleggen met het lokale laboratorium omdat elk ziekenhuis zijn eigen mogelijkheden, apparatuur en reagentia ter
- 30 beschikking heeft. De keuze van apparatuur en reagentia kan een groot effect hebben op de meetbaarheid van het effect van antistollingsmiddelen.

Tabel 10.1 Antistollingsmiddelen beschikbaar in Nederland in 2015

Soort	Merknaam	Generiek
VKA	Acenocoumarol	Acenocoumarol
VKA	Marcoumar®	Fenprocoumon
UFH	Leo®	Heparine
LMWH	Fragmin®	Dalteparine
LMWH	Fraxiparine®	Nadroparine
LMWH	Fraxodi®	Nadroparine
LMWH	Clexane®	Enoxaparine
LMWH	Innohep®	Tinzaparine
Heparinoïde	Orgaran®	Danaparoïde
Pentasaccharide	Arixtra®	Fondaparinux
DTI	Angiox®	Bivalirudine
DTI	Arganova®	Argatroban
DTI	Pradaxa®	Dabigatran
DXI	Xarelto®	Rivaroxaban
DXI	Eliquis®	Apixaban
DXI	Lixiana®	Edoxaban
Fosfodiesterase remmers	Persantin®	Dipyridamol
COX-1 remmer	Ascal®	Carbasalaatcalcium
COX-1 remmer	Aspirine®	Acetylsalicylzuur
ADP receptor antagonist	Plavix®	Clopidogrel
ADP receptor antagonist	Efient®	Prasugrel
ADP receptor antagonist	Brilique®	Ticagrelor
GP IIB/IIIa remmer	Aggrastat®	Tirofiban
GP IIB/IIIa remmer	Reopro®	Abciximab

Let op:

- 1) de vergelijkbaarheid van resultaten is het beste als bij monitoring telkens dezelfde test met hetzelfde reagens gebruikt wordt;
- 2) een vaste tijd tussen toediening van het middel en bloedafname is van belang voor reproduceerbare en daarmee goed interpreteerbare uitslagen;
- 3) bij een combinatie van antistollingsmiddelen is het van belang te beseffen welke testen beïnvloed worden. De individuele effecten kunnen het beste gemeten worden met een specifieke test die gebruik maakt van kalibratie met het betreffende antistollingsmiddel;
- 4) het is belangrijk te beseffen dat antistollingsmiddelen diverse stollingstesten kunnen beïnvloeden. Dit betekent dit dat elk laboratorium dat hemostasetesten uitvoert in het kader van patiëntenzorg, inzicht moet vergaren over de invloed van de antistollingsmiddelen op deze testen.

10.1 Meten effecten acenocoumarol en fenprocoumon

Trefwoorden

Acenocoumarol, fenprocoumon, Marcoumar, vitamine K-antagonisten.

5

Inleiding

Acenocoumarol en fenprocoumon zijn vitamine K-antagonisten die oraal ingenomen worden.

10

Overwegingen

Wanneer meten, indicatie?

- 15 - bij patiënten die acenocoumarol en/of fenprocoumon gebruiken als antistollingsmiddel wordt in verband met het smalle therapeutische gebied en de individuele gevoeligheid regelmatig de INR gecontroleerd; de maximaal vastgestelde controletermijn is zes weken. Bij schommelingen van de INR wordt frequente controle aanbevolen. De streefwaarden en duur van de therapie zijn verschillend voor de verschillende indicaties (zie hiervoor het document: de kunst van het doseren (FNT).
- 20 - bij gebruik van interacterende medicatie (voor lijst zie internet: <http://www.fnt.nl/behandeling/cumarine-interacties.html>);
- bij intercurrente ziekten die gepaard gaan met koorts, diarree, braken, heftige pijn;
- bij bloedingen en recidieftrombose;
- bij wijzigingen van dieet.

25

Overwegingen

- 30 - de halfwaardetijd van acenocoumarol is 8 tot 11 uur en die van fenprocoumon is 160 uur. De INR weerspiegelt de halfwaardetijd. Dit betekent dat bij de meting altijd rekening moet worden gehouden met de innametijd. Landelijk is het advies om 's avonds rond het avondeten de medicatie in te nemen en het antistollingseffect 's ochtends met een INR te controleren;
- 35 - een oplaaddosis is nodig door de verschillende halfwaardetijden van de stollingsfactoren. De eerste therapeutische INR meting is pas zinvol vanaf dag drie van therapie;
- polymorfismen van de genen voor de enzymen P-450 2C9 (CYP2C9) en vitamine K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) beïnvloeden de gevoeligheid van het lichaam voor acenocoumarol en fenprocoumon. Slechts bij bewezen ongevoeligheid voor de vitamine K-antagonisten is het zinvol deze polymorfismen te onderzoeken;
- 40 - er bestaat een goede lineariteit tussen INR-metingen in het gebied van één tot zes, daarboven neemt de lineariteit af;
- bij therapie met acenocoumarol en fenprocoumon daalt ook de proteïne S en C activiteit (deze daalt sterker dan het antigeen) .

45

Hoe meten?

Meting van de antistollende werking van acenocoumarol en fenprocoumon verloopt via de protrombinetijd (PT) uitgedrukt in de INR (International Normalized Ratio).

Acenocoumarol en fenprocoumon werken door inhibitie van de vitamine K-afhankelijke gamma-carboxylatie van glutaminezuur van de stollingsfactoren II, VII, IX en X. De PT is gevoelig voor de verminderde activiteit van stollingsfactor II, VII en X.

5 Om de PT wereldwijd te standaardiseren is een internationaal standaard referentiepreparaat gemaakt van het reagens tromboplastine. Alle overige PT-reagentia zijn hier tegen gekalibreerd, waardoor het mogelijk is om de laboratorium specifieke PT te rapporteren als een INR.

10 De PT kan uit veneus bloed bepaald worden, maar ook uit capillair bloed middels een vingerprik en point-of-care apparatuur (POCT). De meting van de INR uit veneus bloed en met POCT apparatuur mag maximaal 15% verschillen.

15 De veneuze meting vindt veelal plaats in klinisch chemische laboratoria of bij trombosediensten.

De POCT kan door de patiënt zelf of door een getraind medewerker van een laboratorium, trombosedienst, verzorgingstehuis of thuiszorginstelling uitgevoerd worden. Apparatuur, informatie en scholing kan verkregen worden bij lokale en regionale laboratoria en trombosediensten

20

Aanbeveling

Meet het effect van acenocoumarol en fenprocoumon met INR, de therapeutische waarde is afhankelijk van de indicatie voor antistolling.

25

In Nederland wordt een lage therapeutische waarde aangehouden van INR 2,0 tot 3,0 en een hoge therapeutische waarde van 2,5 tot 3,5.

10.2 Meten effect van LMWH , pentasaccharide of heparinoïde

Trefwoorden

30 Dalteparine (Fragmin), nadroparine (Fraxiparine, Fraxodi), enoxaparine (Clexane), tinzaparine (Innohep), danaparoïde (Orgaran), laagmoleculair-gewicht heparinen, LMWH.

Inleiding

35 De laagmoleculair-gewicht heparines worden subcutaan toegediend. De spuiten zijn commercieel verkrijgbaar in verschillende dosis.

Overwegingen

Wanneer meten?

- 40
- standaard monitoring van de LMWH wordt niet aanbevolen, met de dosering moet echter rekening gehouden worden met het lichaamsgewicht en de nierfunctie;
 - de meting moet vier uur na de gift gemeten worden, men meet dan de piekwaarde, de dalwaarde moet direct voor de gift gemeten worden;
 - meten van het effect is te overwegen bij:
- 45
- o extreem overgewicht (BMI >50 kg/m²);

- patiënten met nierinsufficiëntie;
 - trombose tijdens therapie;
 - reden tot couperen van antistollingstherapie, zoals bij een ernstige bloeding of een noodzaak tot een acute interventie/ chirurgische ingreep;
- 5
- zwangerschap;
 - neonaten en kinderen.

Hoe meten?

- het effect van de laagmoleculairgewicht heparines kan worden gemeten middels een antifactor Xa activiteitsmeting;
- 10
- de meting wordt gerapporteerd als een anti-Xa spiegel, uitgedrukt in IU/ml;
 - door gebruik van verschillende anti-Xa testen op laboratoria komen de uitslagen niet altijd met elkaar overeen, raadpleeg het laboratorium voor interpretatie;
 - sommige laboratoria gebruiken voor iedere LMWH een andere getitreerde test;
- 15
- de gebruikte streefwaarde kan daardoor verschillen tussen laboratoria, de meeste laboratoria adviseren voor een therapeutisch effect een topspiegel van 1,0 tot 2,0 IU/ml bij eendaagse dosering en een topspiegel van 0,6 tot 1,0 IU/ml bij een tweedaagse dosering. Hogere steefwaarden kunnen gekozen worden naarmate het tromboserisico groter is;
- 20
- de antifactor Xa-spiegel wordt beïnvloed door gebruik van een vitamine K-antagonist.
 - leverziekte beïnvloedt de antifactor Xa-spiegel, de spiegel wordt hoger en blijft langer hoog. Bij een ernstige levercirrose is de anti-Xa spiegel vals verlaagd. Dit komt door de lage antitrombinespiegel. Meting van de anti-Xa spiegel bij een levercirrose is daardoor niet betrouwbaar. (Lisman, 2013).
- 25

Aanbeveling

Monitor een LMWH niet routinematig. Een spiegelbepaling, middels een anti-factor Xa spiegel, kan overwogen worden bij obesitas, kreatinine klaring < 30 ml/min, zwangerschap, neonaten en kinderen.

Literatuur

- 30 Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG et al. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - possibilities and caveats. J Hepatol 2013 Aug;59(2):358-366.

10.3 Meten van het effect van ongefractioneerde heparine

Trefwoorden

Heparine, ongefractioneerde heparine, Heparine Leo

5

Inleiding

Ongefractioneerde heparine wordt per infuus continu toegediend in een dosis die afhankelijk is van het lichaamsgewicht.

10

Overwegingen

Wanneer meten?

- therapie met ongefractioneerde heparine moet altijd gemonitord worden. In het begin van de therapie is frequente monitoring a zes uur nodig en zes uur na iedere dosisaanpassing.

15

De concentratie van ongefractioneerde heparine en de waarde van de aPTT wordt sterk beïnvloed door:

- antitrombine deficiëntie, kan zowel erfelijk zijn als verworven;
- een verhoogde heparine klaring via lever en nier;
- hoog factor VIII gehalte verkort de aPTT;
- aanwezigheid van het lupus anticoagulans (LAC) kan de aPTT verlengen;
- bij fibrinolyse, onder andere bij gebruik van fibrinolytica.

20

Hoe meten?

- het effect van ongefractioneerde heparine wordt indirect gemeten via de activated partial thromboplastin time (aPTT);
- de aPTT meet stollingsfactoren van de intrinsieke stollingscascade: factoren XII, XI, IX en VIII en van de uiteindelijke gezamenlijke cascade: factoren II, V, X en fibrinogeen);
- ongefractioneerde heparine is een indirecte trombineremmer die aan antitrombine bindt. Het inactieveert vooral trombine en factor Xa, in mindere mate ook XIIIa, XIa en IXa;
- de waarde van de aPTT wordt uitgedrukt in seconden;
- laboratoria gebruiken verschillende methoden en reagentia. De aPTT uitslagen tussen laboratoria kunnen daardoor verschillen. Daarom verschillen de therapeutische ranges tussen laboratoria;
- om voor de verschillen in aPTT te corrigeren moet de gebruikte aPTT gekalibreerd worden tegen een protaminesulfaat titratie of een anti-factor Xa assay. De therapeutische streefwaarde voor de protamine sulfaat titratie is 0,2 tot 0,4 U/ml en voor de anti-factor Xa assay 0,3 tot 0,7 units/ml. Dit moet overeenkomen met een aPTT van 1,5 tot 2,5 keer de basiswaarde voor de aPTT;
- bij een continue infusie therapie met heparine wordt een streefwaarde aangehouden van 1,5 tot 2,5 keer de basiswaarde van de aPTT. Overleg met de laboratoriumspecialist of deze streefwaarde overeenkomt met de hierboven genoemde therapeutische streefwaarde voor de protaminesulfaat titratie of de anti-factor Xa assay.

30

35

40

45

Aanbeveling

Meet het effect van ongefractioneerde heparine met de aPTT.
Overweeg een anti-Xa activiteitsmeting indien de aPTT onbetrouwbaar is

10.4 Meten fondaparinux

Trefwoorden

5 Fondaparinux (Arixtra)

Inleiding

10 Fondaparinux is een synthetisch pentasaccharide dat structureel lijkt op de laagmoleculair-gewicht heparinen. Fondaparinux wordt subcutaan toegediend en er zijn verschillende toedieningsconcentraties.

Overwegingen

15 *Wanneer meten?*

Standaard monitoring van fondaparinux is niet nodig.

Meten van het effect is te overwegen bij:

- 20 - extreem overgewicht (BMI >50 kg/m²);
- patiënten met nierinsufficiëntie (overwegen bij GFR 30 - 50 ml/min, in elk geval bij GFR <30ml/min);
- trombose tijdens therapie;
- ernstige bloeding of bij een acute interventie of chirurgische ingreep.

25 De aanbevolen profylactische streefwaarde is 0,2 tot 0,4 mg/L en de aanbevolen therapeutische streefwaarde is 0,5 tot 1,5 mg/L. Deze waarden zijn echter nooit met studies onderbouwd.

Hoe meten?

- 30 - het effect van fondaparinux kan gemeten worden met een anti-factor Xa activiteitsmeting;
- laboratoria gebruiken verschillende assays voor de anti-Xa meting, voor de bepaling van een profylactische of therapeutisch concentratie moet een referentiestandaard meegenomen worden in de assay;
- 35 - bij langdurig gebruik van fondaparinux moet met vaste perioden de nierfunctie gemeten worden.

Aanbeveling

40 Monitor fondaparinux niet standaard, controleer alleen bij hoge uitzondering met een anti-factor Xa bepaling.

10.5 Meten effect bivalirudine

Trefwoorden

Bivalirudine, angiox, directe trombineremmer, laboratoriumtest, DTI.

5

Inleiding

Bivalirudine (Angiox®) is een directe trombineremmer die intraveneus toegediend wordt.

10 Overwegingen

Wanneer meten?

Meten van het effect van bivalirudine is te overwegen bij:

- extreem overgewicht (BMI >50 kg/m²);
- patiënten met nierinsufficiëntie;
- 15 – trombose tijdens therapie;
- vermoeden van overdosering;
- reden tot couperen van antistollingstherapie, zoals bij een ernstige bloeding of een noodzaak tot een acute interventie/ chirurgische ingreep;
- antitrombine deficiëntie;
- 20 – (werkgroep hemostase, VHL, 2012; Funk, 2012).

Hoe meten?

Voor het vaststellen van de concentratie bivalirudine in bloed wordt de dTT (diluted thrombin time) aangeraden, gebruikmakend van een bivalirudine kalibrator (Curvers, 2012). Ook de Ecarine Clotting Assay (ECA) en de point of care uitvoerbare Activated Clotting Time (ACT) zijn mogelijk. ACT kan zowel gebruikt worden bij intensieve ontstolling als bij percutane coronaire interventie (PCI) of extracorporele circuits. Ook de PT is gevoelig voor bivalirudine. Het meten van bivalirudine kan vanaf vijf minuten na de gift, er is dan al een lineaire dosis effect met therapeutische concentratie met ACT. De halfwaardetijd is 25 tot 60 minuten. De streefwaarde met dTT is 1,5 tot 4,0 mg/L, met ECT 2,3 tot 4,8 mg/L en met ECA 1,5 tot 3,2 mg/L; op basis van PT 1,5 tot 2,5 keer de uitgangswaarde (Curvers, 2012). De streefwaarde met ACT is 300 tot 450s (NVA, 2014).

35 Overwegingen

Het is belangrijk te beseffen dat dit antistollingsmiddel diverse stollingstesten beïnvloedt. Voor het meten van de concentratie wordt de dTT aanbevolen (Curvers, 2012). Ook PT (protrombine tijd), aPTT (activated partial thromboplastin time), TT (trombine tijd), ECT en ECA (ecarine clotting time respectievelijk assay) geven een stijging bij toename van de

40 dosis.

De diverse testen hebben elk voor- en nadelen. Zo heeft de dTT een goede dosis respons curve en is de test makkelijk uitvoerbaar (Curvers, 2012). Echter, nog niet alle diagnostische laboratoria kunnen deze test 24 uur per dag bieden en ook niet alle

45 laboratoria beschikken continu over een bivalirudine kalibrator die nodig is voor een juiste uitslag. Datzelfde geldt voor de ECT en ECA test. De aPTT geeft geen rechte dosis-respons curve en ook PICT (protrombin induced clotting time) wordt niet geschikt geacht (Lind, 2014). De ACT, die gebruikt kan worden als screeningstest, heeft als nadeel een zeer breed referentiewaardegebied.

De individuele effecten kunnen het beste gemeten worden met een specifieke test die gebruik maakt van kalibratie met het betreffende antistollingsmiddel. Bij gebruik van dTT en ECT/ECA is kalibratie mogelijk.

5

Aanbeveling

Meet indien nodig het effect van bivalirudine bij voorkeur met de dTT/ECT/ECA, de streefwaarde is resp. 1,5 tot 4,0 mg/L; 2,3 tot 4,8 mg/L; 1,5 tot 3,2 mg/L. Meet bij PCI met de ACT, de streefwaarde is 300 tot 450 seconden.

Indien deze testen niet beschikbaar zijn in het lokale laboratorium, overweeg een PT met als streefwaarde 1,5 tot 2,5 keer de uitgangswaarde. Het effect van bivalirudine kan gemeten worden vanaf vijf minuten na toediening.

10

Literatuur

Curvers J, van de Kerkhof D, Stroobants AK, et al. Measuring direct thrombin inhibitors with routine and dedicated coagulation assays: which assay is helpful? *Am J Clin Pathol.* 2012;138(4):551-8.

15

Lind SE, Boyle ME, Fisher S, et al. Comparison of the aPTT With Alternative Tests for Monitoring Direct Thrombin Inhibitors in Patient Samples. *Am J Clin Pathol.* 2014;141:665-74. doi: 10.1309/AJCPGTCEX7K4GXQO. PMID:24713737

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, richtlijn neuraxisblokkade en antistolling, 2014.

VHL werkgroep hemostase, subwerkgroep nieuwe antistollingsmiddelen. Aanbeveling monitoring nieuwe antistollingsmiddelen, Juni 2012.

20

10.6 Meten effect argatroban

Trefwoorden

Argatroban, arganova , directe trombineremmer, laboratoriumtest, DTI

5

Inleiding

Argatroban (Arganova®) is een directe trombineremmer die intraveneus toegediend wordt.

10

Overwegingen

Wanneer meten?

Na aanvang van de infusie en bij goede instelling minstens eenmaal per dag bepalen (Farmacotherapeutisch Kompas, 2015).

15

Hoe meten?

Voor het vaststellen van de concentratie argatroban in bloed wordt de dTT (diluted thrombin time) aangeraden, waarbij gebruik gemaakt wordt van een argatroban calibrator (Curvers, 2012). Ook de Ecarine Clotting Assay (ECA) en de Point of Care uitvoerbare Activated Clotting Time (ACT) zijn mogelijk.

20

Metten op vaste tijd na de gift wordt aanbevolen, twee uur na infusie (Farmacotherapeutisch compas, 2015). De halfwaardetijd is 25 tot 60 minuten, terwijl steady state wordt bereikt na één tot drie uur. De streefwaarde van dTT is 0,8 tot 3,5 mg/L, deze is gebaseerd op een aPTT van 1,5 tot drie keer de uitgangswaarde (Curvers, 2012). De streefwaarde van aPTT is 1,5 tot drie keer de uitgangswaarde, maar niet hoger dan 100 seconden (Farmacotherapeutisch Kompas, 2015). Bij percutane coronaire interventie is de streefwaarde van ACT 300 tot 450 s.

25

30

Overwegingen

Voor het meten van de concentratie wordt de dTT aanbevolen (Curvers, 2012). Ook PT, aPTT, ACT, TT (trombine tijd), ECT en ECA (ecarine clotting time resp. assay) geven een stijging bij toename van de dosis. Een vaste tijd tussen infusie van het middel en bloedafname is van belang voor reproduceerbare en daarmee goed interpreteerbare uitslagen.

35

De diverse testen hebben elk voor- en nadelen. Zo heeft de dTT een goede dosis respons curve en is de test makkelijk uitvoerbaar (Curvers, 2012). Echter, nog niet alle diagnostische laboratoria kunnen deze test 24 uur per dag bieden en ook niet alle laboratoria beschikken continu over een argatroban kalibrator die nodig is voor een juiste uitslag. Datzelfde geldt voor de ECT en ECA test. De aPTT geeft geen rechte dosis-respons curve en ook PICT wordt niet geschikt geacht (Lind, 2014). De ACT welke gebruikt kan worden als screeningstest heeft als nadeel een zeer breed referentiewaardegebied.

40

45

De individuele effecten kunnen het beste gemeten worden met een specifieke test die gebruik maakt van kalibratie met het betreffende antistollingsmiddel. Bij gebruik van dTT en ECT/ECA is kalibratie mogelijk.

Aanbeveling

Meet het effect van argatroban met de dTT, de streefwaarde is 0,8 tot 3,5 mg/L, twee uur na de laatste toediening. Indien deze test niet beschikbaar is in het lokale laboratorium, kan een aPTT met als streefwaarde 1,5 tot drie keer de uitgangswaarde gemeten worden. Bij PCI kan ACT gemeten worden, waarbij de streefwaarde 300 tot 450 seconden is.

Literatuur

- 5 Curvers J, van de Kerkhof D, Stroobants AK, et al. Measuring direct thrombin inhibitors with routine and dedicated coagulation assays: which assay is helpful? *Am J Clin Pathol.* 2012;138(4):551-8.
VHL werkgroep hemostase, subwerkgroep nieuwe antistollingsmiddelen. Juni 2012.
Lind SE, Boyle ME, Fisher S, et al. Comparison of the aPTT With Alternative Tests for Monitoring Direct Thrombin Inhibitors in Patient Samples. *Am J Clin Pathol.* 2014;141(5):665-74. doi: 10.1309/AJCPGTCEX7K4GXQO. PMID:24713737
- 10 Farmacotherapeutisch compas, Zorginstituut Nederland, april 2015.

10.7 Meten effect dabigatran

Trefwoorden

Dabigatran, pradaxa, directe trombineremmer, laboratoriumtest, DOAC, DTI

5

Inleiding

Dabigatran is een directe trombineremmer die oraal toegediend wordt in de vorm van dabigatran etexilaat (Pradaxa®).

10

Overwegingen

Wanneer meten?

In principe hoeft geen laboratorium monitoring plaats te vinden bij gebruik van DOACs onder normale omstandigheden. In bepaalde situaties, zoals hieronder beschreven, kan het meten van het effect van deze DOAC overwogen worden.

15

Metten van het effect van dabigatran is te overwegen bij:

- extreem overgewicht (BMI >50 kg/m²);
- patiënten met nierinsufficiëntie (overwegen bij GFR 30 - 50 ml/min, in elk geval bij GFR <30ml/min);
- trombose tijdens therapie;
- vermoeden van overdosering;
- twijfel aan therapietrouw;
- reden tot couperen van antistollingstherapie, zoals bij een ernstige bloeding of een noodzaak tot een acute interventie/chirurgische ingreep;
- gestoorde darmfunctie;
- (werkgroep hemostase VHL, 2012; Funk, 2012; Garcia, 2013).

20

25

Hoe meten?

Voor het vaststellen van de concentratie dabigatran in bloed wordt de dTT (diluted thrombin time) aangeraden, gebruikmakend van een dabigatran kalibrator. Alternatieven zijn een anti-IIa activiteitstest, ECT (ecarine clotting time), ECA (ecarine clotting assay), LC-MS/MS (liquid chromatography tandem mass spectrometry), dRVVT (diluted Russel Viper venom time) screen of confirm test of PICT (prothrombin induced clotting time) (Van Rijn, 2010; Garcia, 2013; Exner, 2014).

35

Voor screeningsdoeleinden zijn aPTT (activated partial thromboplastin time), mits er gebruik gemaakt wordt van een reagens dat gevoelig is voor dabigatran en TT (trombine tijd) geschikt omdat deze testen gevoelig zijn voor de aanwezigheid van het antistollingsmiddel, maar geen bruikbare dosis respons curve vertonen. Er is momenteel nog geen geschikte point of care apparatuur beschikbaar voor het meten van dabigatran.

40

Het meten van een topspiegel dabigatran gebeurt op een vaste tijd na inname, dit kan zijn twee tot vier uur na de inname. Bloed voor analyse van de dalspiegel wordt vlak voor een nieuwe inname afgenomen, dit is na ca. 12 uur bij tweemaal daags gebruik (Van Ryn, 2010). De te verwachten waarden bij gebruik van dabigatran zijn weergegeven in tabel 10.7.1.

45

Tabel 10.7.1

Te verwachten waarden bij gebruik van dabigatran (Van Ryn, 2010; Freyburger, 2011)	piek	dal
eenmaal daags gebruik van 220 mg	30 tot 450 µg/L	10 tot 100 µg/L
tweemaal daags gebruik van 150 mg	60 tot 450 µg/L	30 tot 225 µg/L
tweemaal daags gebruik van 110 mg	80 tot 300 µg/L	40 tot 150 µg/L

5 Het is belangrijk te beseffen dat dit antistollingsmiddel diverse stollingstesten beïnvloedt (Funk, 2012). Een vaste tijd tussen inname van het middel en bloedafname is van belang voor reproduceerbare en daarmee goed interpreteerbare uitslagen.

10 De diverse testen hebben elk voor- en nadelen. Zo heeft de dTT een goede dosis respons curve en is de test makkelijk uitvoerbaar (Van Ryn, 2010). Echter, nog niet alle diagnostische laboratoria kunnen deze test 24 uur per dag bieden. Met LC-MS/MS wordt enkel één vorm van dabigatran gemeten, andere actieve metabolieten worden niet gemeten en er is speciale expertise nodig om deze techniek goed te beheersen, wat moeilijk haalbaar is in een 24-uurs laboratorium setting. Ook de PICT lijkt minder geschikt (Lind, 2014). De aPTT is een relatief goedkope test, welke echter geen lineaire dosis
15 respons curve vertoont met dabigatran en de TT is zeer gevoelig, waardoor concentratiebepaling bemoeilijkt wordt (Agar, 2013).

20 De individuele effecten kunnen het beste gemeten worden met een specifieke test die gebruik maakt van kalibratie met het betreffende antistollingsmiddel. Kalibratie is mogelijk met dabigatran bij dTT, ECT, ECA, anti-IIa en dRVVT.

25 Er wordt nog onderzoek gedaan naar de effecten van dit antistollingsmiddel op diverse laboratoriumtesten. Het is mogelijk dat in de nabije toekomst andere testen aanbevolen zullen worden (Favaloro, 2011; Lind, 2014).

Aanbeveling

Meet indien nodig het effect van dabigatran met dTT, anti-IIa assay, ECT of ECA. De piekwaarde wordt op een vast moment na toediening bepaald, dit kan zijn binnen twee tot vier uur na toediening. De te verwachten waarden zijn dosisafhankelijk, zie tabel 10.7.1.

Voor screening op de aanwezigheid van dabigatran, bijvoorbeeld voor een invasieve ingreep, is de TT zeer gevoelig. Een waarde boven de referentiewaarde van de gebruikte test geeft aanwezigheid van dabigatran in het monster aan. Bij niet beschikbaar zijn van de TT, kan de aPTT overwogen worden, een normale aPTT sluit een klinisch relevante dosis dabigatran nagenoeg uit. Echter, gevoeligheid is reagens afhankelijk, raadpleeg daarom het lokale laboratorium bij gebruik van deze test.

30

Literatuur

- 35 Ađar Ç, v d Dool E-J, Stroobants AK. Het effect van orale directe inhibitors op routine hemostase screeningstesten. Ned Tijdsch Hematologie 2013;10:306-12.
- Exner T, Ellwood L, Rubie J, et al. Testing for new oral anticoagulants with LA-resistant Russells viper venom reagents. An in vitro study. Thrombosis and Haemostasis, 2013;762-65.
- Favaloro EJ, et al Laboratory testing of anticoagulants: the present and the future. Pathology 2011;682-92.

- Funk DM. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. *Hematology* 2012;460-65.
- Garcia D, Barrett YC, Ramacciottie E, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11:245–252.
- 5 Lind SE, Boyle ME, Fisher S, et al. Comparison of the aPTT With Alternative Tests for Monitoring Direct Thrombin Inhibitors in Patient Samples. *Am J Clin Pathol*. 2014;141:665-74.
- Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-27.
- 10 VHL werkgroep hemostase, subwerkgroep nieuwe antistollingsmiddelen. Aanbeveling monitoring nieuwe antistollingsmiddelen, juni 2012.

10.8 Meten effect rivaroxaban

Trefwoorden

- 15 Rivaroxaban, xarelto, directe Xa-remmer, laboratoriumtest, DOAC, DXI, anti-Xa

Inleiding

- 20 Rivaroxaban (Xarelto®) is een directe Xa-remmer die oraal toegediend wordt.

Overwegingen

Wanneer meten?

- 25 In principe hoeft geen laboratoriummonitoring plaats te vinden bij gebruik van DOACs onder normale omstandigheden. In bepaalde situaties, zoals hieronder beschreven, kan het meten van het effect van deze DOAC overwogen worden.

Metten van het effect van rivaroxaban is te overwegen bij:

- 30 – extreem overgewicht (BMI >50 kg/m²);
- patiënten met nierinsufficiëntie (GFR <30 mL/min);
- vermoeden van overdosering;
- trombose tijdens therapie;
- twijfel aan therapietrouw;
- 35 – reden tot couperen van antistollingstherapie, zoals bij een ernstige bloeding of een noodzaak tot een acute interventie/ chirurgische ingreep;
- (werkgroep hemostase van de VHL, 2012; Funk, 2012; Garcia, 2013).

Hoe meten?

- 40 Voor het vaststellen van de concentratie rivaroxaban in bloed wordt een anti-Xa activiteitstest (anti-Xa) aangeraden, gebruikmakend van een rivaroxaban kalibrator. Alternatieven zijn LC-MS/MS (liquid chromatography mass spectrometry), dRVVT (diluted Russel Viper venom time) screen of confirm test, PICT (prothrombin induced clotting time) (Exner, 2013), Heptest of tromboelastografie.

- 45 Voor screeningsdoeleinden is PT (protrombine tijd) geschikt omdat de meeste PT reagentia gevoelig zijn voor de aanwezigheid van het antistollingsmiddel, een nadeel is dat deze geen bruikbare dosis respons curve vertonen. Er is momenteel nog geen geschikte point of care apparatuur beschikbaar voor het meten van rivaroxaban.

- 50 Het meten van een topspiegel rivaroxaban op een vaste tijd na inname, dit kan zijn twee tot vier uur na de inname. Bloed voor analyse van de dalspiegel wordt vlak voor een

nieuwe inname afgenomen, dit is na ca. 24 uur bij eenmaal daags gebruik. De te verwachten waarden bij gebruik van rivaroxaban zijn weergegeven in tabel 10.8.1.

5 Tabel 10.8.1

Te verwachten waarden bij gebruik van rivaroxaban (Mueck, 2013)	piek	dal
10 mg	91 tot 195 µg/L	1 tot 37 µg/L
20 mg	177 tot 361 µg/L	9 tot 147 µg/L

Het is belangrijk te beseffen dat dit antistollingsmiddel diverse stollingstesten beïnvloedt (Funk, 2012). Een vaste tijd tussen inname van het middel en bloedafname is van belang voor reproduceerbare en daarmee goed interpreteerbare uitslagen.

10

De diverse testen hebben elk voor- en nadelen. Zo heeft de anti-Xa test een goede dosis respons curve en is de test relatief eenvoudig uitvoerbaar (Van den Dool, 2008). Echter, nog niet alle diagnostische laboratoria kunnen deze test 24 uur per dag bieden. Voor LC-MS/MS is speciale expertise nodig om deze techniek goed te beheersen, wat moeilijk haalbaar is in een 24-uurs laboratorium setting. Ook de PICT lijkt minder geschikt (Lind, 2014). De PT is een relatief goedkope test, welke echter geen lineaire dosis respons curve vertoont met rivaroxaban, waardoor concentratiebepaling bemoeilijkt wordt (Agar, 2013).

15

20

De individuele effecten kunnen het beste gemeten worden met een specifieke test die gebruik maakt van kalibratie met het betreffende antistollingsmiddel, dit is mogelijk met de anti-Xa test.

25

Er wordt nog onderzoek gedaan naar de effecten van dit antistollingsmiddel op diverse laboratoriumtesten. Het is mogelijk dat in de nabije toekomst andere testen aanbevolen zullen worden (Favaloro, 2011; Lind, 2014).

Aanbeveling

Meet indien nodig de hoeveelheid rivaroxaban met een anti-Xa assay, gekalibreerd met rivaroxaban. De piekwaarde wordt op een vast moment na toediening bepaald, dit kan zijn binnen twee tot vier uur na toediening. De te verwachten waarden zijn dosisafhankelijk, zie tabel 10.8.1.

30

Voor screening op de aanwezigheid van rivaroxaban is PT de gevoeligste in de meeste laboratoria beschikbare test. Echter, gevoeligheid is reagens afhankelijk, raadpleeg daarom het lokale laboratorium bij gebruik van deze test. Een normale PT uitslag sluit de aanwezigheid van rivaroxaban niet uit.

Literatuur

35

- Ağar Ç, v d Dool E-J, Stroobants AK. Het effect van orale directe inhibitoren op routine hemostase screeningstesten. Ned Tijdsch Hematologie 2013;10:306-12.
- Exner T, Ellwood L, Rubie J, et al. Testing for new oral anticoagulants with LA-resistant Russell's viper venom reagents. An in vitro study. Thrombosis and Haemostasis. 2013;762-65.
- Mueck W, Schwes S, Stampfuss J. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. Thromb J 2013; 11(1): 10

- Favaloro EJ, et al. Laboratory testing of anticoagulants: the present and the future. *Pathology* 2011, 682-92.
- Funk DM. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. *Hematology* 2012;460-65.
- Garcia D, Barrett YC, Ramacciottie E, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11:245–252.
- 5 Lind SE, Boyle ME, Fisher S, et al. Comparison of the aPTT With Alternative Tests for Monitoring Direct Thrombin Inhibitors in Patient Samples. *Am J Clin Pathol*. 2014 May;141(5):665-74.
- Van den Dool EJ, Henskens YMC, Stroobants AK. Anti-factor-Xa-activiteitbepaling voor verschillende heparines, heparinoïde en pentasaccharide. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008;33:244-246.
- 10 VHL werkgroep hemostase, subwerkgroep nieuwe antistollingsmiddelen. Aanbeveling monitoring nieuwe antistollingsmiddelen, juni 2012.

10.9 Meten effect apixaban

Trefwoorden

Apixaban, eliquis, directe Xa-remmer, laboratoriumtest, DOAC, DXI, anti-Xa

5

Inleiding

Apixaban (Eliquis®) is een directe Xa-remmer die oraal toegediend wordt.

10

Overwegingen

Wanneer meten?

In principe hoeft geen laboratoriummonitoring plaats te vinden bij gebruik van DOACs onder normale omstandigheden. In bepaalde situaties, zoals hieronder beschreven, kan het meten van het effect van deze DOAC overwogen worden.

15

Meten van het effect van apixaban is te overwegen bij:

- extreem overgewicht (BMI >50 kg/m²);
- vermoeden van overdosering;
- trombose onder therapie;
- twijfel aan therapietrouw;
- reden tot couperen van antistollingstherapie, zoals bij een ernstige bloeding of een noodzaak tot een acute interventie/ chirurgische ingreep;
- (werkgroep hemostase van de VHL, 2012; Funk, 2012; Garcia, 2013).

25

Hoe meten?

Voor het vaststellen van de concentratie apixaban in bloed wordt een anti-Xa activiteitstest (anti-Xa) aangeraden, waarbij gebruik gemaakt wordt van een apixaban kalibrator. Alternatieven zijn LC-MS/MS (liquid chromatography mass spectrometry), dRVVT (diluted Russel Viper venom time) screen or confirm test of PICT (prothrombin induced clotting time) (Exner, 2013).

30

Ook voor screeningsdoeleinden wordt de anti-Xa assay aangeraden. Daarnaast lijkt de dRVVT test gevoelig te zijn voor de aanwezigheid van apixaban. Er is momenteel nog geen geschikte point of care apparatuur beschikbaar voor het meten van apixaban.

35

Het meten van een topspiegel apixaban op een vaste tijd na inname, dit kan zijn twee tot vier uur na de inname. Bloed voor analyse van de dalspiegel wordt vlak voor een nieuwe inname afgenomen, dit is na ca. 12 uur bij tweemaal daags gebruik (European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics : PEliquis 2.5 mg film-coated tablets). De te verwachten waarden bij gebruik van apixaban zijn weergegeven in tabel 10.9.1.

40

Tabel 10.9.1

Te verwachten waarden bij gebruik van apixaban	Piek	Dal
2,5 mg tweemaal daags	30-153 µg/L	11-90 µg/L
5 mg tweemaal daags	59-302 µg/L	22-177 µg/L
10 mg tweemaal daags	111-572 µg/L	41-335 µg/L

45

Het is belangrijk te beseffen dat dit antistollingsmiddel diverse stollingstesten beïnvloedt (Funk, 2012). Een vaste tijd tussen inname van het middel en bloedafname is van belang voor reproduceerbare en daarmee goed interpreteerbare uitslagen.

- 5 De diverse testen hebben elk voor- en nadelen. Zo heeft de anti-Xa test een goede dosis respons curve en is de test relatief eenvoudig uitvoerbaar (Van den Dool, 2008). Echter, nog niet alle diagnostische laboratoria kunnen deze test voor apixaban 24 uur per dag bieden. Voor LC-MS/MS is speciale expertise nodig om deze techniek goed te beheersen, wat moeilijk haalbaar is in een 24-uurs laboratorium setting. Ook de PICT lijkt minder geschikt (Lind, 2014). De momenteel in Nederland in gebruik zijnde aPTT en PT reagentia zijn te ongevoelig om de aanwezigheid van dit antistollingsmiddel vast te stellen en kunnen daarom niet gebruikt worden voor screening of concentratiebepaling (Agar, 2013).
- 10
- 15 De individuele effecten kunnen het beste gemeten worden met een specifieke test die gebruik maakt van kalibratie met het betreffende antistollingsmiddel. Bij gebruik van de anti-Xa en dRVVT test is kalibratie mogelijk.

- 20 Op dit moment wordt er nog veel onderzoek gedaan naar de effecten van dit antistollingsmiddel op diverse laboratoriumtesten. Het is daarom mogelijk dat in de nabije toekomst andere testen aanbevolen zullen worden (Favaloro, 2011; Lind, 2014).

Aanbeveling

25 Meet indien nodig de hoeveelheid apixaban met een anti-Xa assay, gekalibreerd met apixaban. De piekwaarde wordt op een vast moment na toediening bepaald, dit kan zijn binnen twee tot vier uur na toediening. De te verwachten waarden zijn dosisafhankelijk, zie tabel 10.9.1.

Voor screening op de aanwezigheid van apixaban is nog geen goede test beschikbaar, dRVVT lijkt het gevoeligste. Gebruik de anti-Xa assay om aanwezigheid van apixaban uit te sluiten.

Literatuur

- 30 Ağar Ç, v d Dool E-J, Stroobants AK. Het effect van orale directe inhibitoren op routine hemostase screeningstesten. Ned Tijdsch Hematologie 2013;10:306-12.
- Exner T, Ellwood L, Rubie J, et al. Testing for new oral anticoagulants with LA-resistant Russells viper venom reagents. An in vitro study. Thrombosis and Haemostasis. 2013;762-65.
- Favaloro EJ, et al. Laboratory testing of anticoagulants: the present and the future. Pathology 2011, 682-92.
- Funk DM. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. Hematology 2012;460-65.
- 35 Garcia D, Barrett YC, Ramacciottie E, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:245–252.
- Lind SE, Boyle ME, Fisher S, et al. Comparison of the aPTT With Alternative Tests for Monitoring Direct Thrombin Inhibitors in Patient Samples. Am J Clin Pathol. 2014 May;141(5):665-74.
- 40 Van den Dool EJ, Henskens YMC, Stroobants AK. Anti-factor-Xa-activiteitbepaling voor verschillende heparines, heparinoïde en pentasaccharide. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008;33:244-246.
- VHL werkgroep hemostase, subwerkgroep nieuwe antistollingsmiddelen. Aanbeveling monitoring nieuwe antistollingsmiddelen, juni 2012.
- European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics : PEliquis 2.5 mg film-coated tablets.

10.10 Meten effect edoxaban

Trefwoorden

Edoxaban, Lixiana, directe Xa-remmer, laboratoriumtest, DOAC, DXI, anti-Xa

5

Inleiding

Edoxaban (Lixiana®) is een directe factor Xa-remmer die oraal ingenomen wordt (Camm, 2011).

10

Overwegingen

Wanneer meten?

In principe hoeft geen laboratoriummonitoring plaats te vinden bij normaal gebruik van DOACs, in bepaalde situaties, zoals hieronder beschreven, kan het meten van het effect van deze DOAC overwogen worden.

15

Metten van het effect van edoxaban is te overwegen bij:

- extreem overgewicht (BMI >50 kg/m²);
- patiënten met nierinsufficiëntie (GFR <30 mL/min);
- 20 – vermoeden van overdosering;
- trombose onder therapie;
- twijfel aan therapietrouw;
- reden tot couperen van antistollingstherapie, zoals bij een ernstige bloeding of een noodzaak tot een acute interventie/ chirurgische ingreep;
- 25 – (werkgroep hemostase van de VHL, 2012; Funk, 2012).

Hoe meten?

Voor het vaststellen van de concentratie edoxaban in bloed is nog weinig literatuur beschikbaar. Het ligt voor de hand dat een edoxaban specifieke anti-Xa activiteits assay eenvoudig op te zetten en te gebruiken is zodra er een kalibrator beschikbaar komt. Een LC-MS/MS methode is wel beschreven en ook is er effect op PT en aPTT aangetoond (Gous, 2014; Camm, 2011).

30

Het meten van een topspiegel edoxaban gebeurt twee uur na de inname. Bloed voor analyse van de dalspiegel wordt vlak voor een nieuwe inname afgenomen, dit is na ca. 24 uur bij eenmaal daags gebruik. De streefwaarde is nog onbekend, te verwachten is: 5,8 tot 10,7 µg/L (bij enkele dosis van 10 tot 150 mg) of 8,75 tot 10,4 µg/L (bij multiple doses 90 tot 120 mg per dag) (Gous, 2014).

35

Het is belangrijk te beseffen dat dit antistollingsmiddel mogelijk diverse stollingstesten beïnvloedt. Een vaste tijd tussen inname van het middel en bloedafname is van belang voor reproduceerbare en daarmee goed interpreteerbare uitslagen.

40

De diverse testen hebben elk voor- en nadelen. Zo heeft de anti-Xa test een goede dosis respons curve voor andere directe Xa remmers en is de test relatief eenvoudig uitvoerbaar (van den Dool, 2008). Echter, nog niet alle diagnostische laboratoria kunnen deze test 24 uur per dag bieden. Voor LC-MS/MS is speciale expertise nodig om deze techniek goed te beheersen, wat moeilijk haalbaar is in een 24-uurs laboratorium setting.

45

De individuele effecten kunnen het beste gemeten worden met een specifieke test die gebruik maakt van kalibratie met het betreffende antistollingsmiddel.

- 5 Er wordt nog onderzoek gedaan naar de effecten van dit antistollingsmiddel op diverse laboratoriumtesten. Het is mogelijk dat in de nabije toekomst andere testen aanbevolen zullen worden (Favaloro, 2011; Lind, 2014).

Aanbeveling

10 Meet indien nodig de hoeveelheid edoxaban met een anti-Xa assay, gekalibreerd met edoxaban. De piekwaarde wordt twee uur na toediening bepaald. De te verwachten waarden zijn nog onbekend.

10 Voor screening op de aanwezigheid van edoxaban kunnen aPTT en PT geschikt zijn, echter de gevoeligheid is reagens afhankelijk, raadpleeg daarom het lokale laboratorium bij gebruik van deze test.

Literatuur

- 15 Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor xa inhibitor. *Drugs*. 2011 Aug 20;71(12):1503-26.
- 15 Favaloro EJ, et al. Laboratory testing of anticoagulants: the present and the future. *Pathology* 2011, 682-92.
- Funk DM. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. *Hematology* 2012;460-65.
- Gous T, Couchman L, Patel JP, Paradzai C, Arya R, Flanagan RJ. Measurement of the Direct Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in Human Plasma Using Turbulent Flow Liquid Chromatography With High-Resolution Mass Spectrometry. *Ther Drug Monit*. 2014 Apr 1.
- 20 Lind SE, Boyle ME, Fisher S, et al. Comparison of the aPTT With Alternative Tests for Monitoring Direct Thrombin Inhibitors in Patient Samples. *Am J Clin Pathol*. 2014 May;141(5):665-74.
- Van den Dool EJ, Henskens YMC, Stroobants AK. Anti-factor-Xa-activiteitbepaling voor verschillende heparines, heparinoïde en pentasaccharide. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008;33:244-246.
- 25 VHL werkgroep hemostase, subwerkgroep nieuwe antistollingsmiddelen. Aanbeveling monitoring nieuwe antistollingsmiddelen, juni 2012.

10.11 Meten effect COX-1-remmers (COX-1)

Trefwoorden

Ascal, carbasalaatcalcium, calciumureumzout van acetylsalicylzuur, aspirine, Aspirin, acetylsalicylzuur, Verify Now Aspirin test, Multiplate-ASPItest, Licht Transmissie A, aggregometrie, LTA, Platelet Function Analyser, PFA,-200, arachidonzuur.

Inleiding

Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium, ook wel COX-1-remmers genoemd, remmen in lage dosering, irreversibel, de trombocytenaggregatie. Deze middelen hebben een werkingsduur tot zeven dagen na het staken van de behandeling.

Overwegingen

15 *Wanneer meten?*

Het is onbekend wat het beste meetmoment is voor het effect van COX1-remmers op trombocyten. Het routinematig controleren van het effect van COX-1 remmers in patiënten wordt niet aanbevolen. Er zijn incidentele indicaties voor het meten van deze antistollingsmiddelen en deze worden mogelijk na gedegen onderzoek uitgebreid.

20

Metten van het effect van COX-1 remmers is te overwegen bij:

- trombose onder therapie, mogelijk ten gevolge van acetylsalicylzuur resistentie;
- twijfel aan therapietrouw;
- ernstige, onverwachte bloedingen.

25

Hoe meten?

Voor het vaststellen van het effect van een COX-1-remmers op de bloedplaatjesfunctie kunnen laboratoriumtesten ingezet worden die de aggregatiefunctie van trombocyten testen. In aanwezigheid van COX-1 remmers is de tromboxaansynthese gestoord en wordt trombocytenaggregatie belemmerd. Er zijn een aantal testen beschikbaar die gebaseerd zijn op meting van trombocytenaggregatie. Bij de testen wordt een agonist gebruikt om de trombocyten te activeren zoals arachidonzuur of epinefrine. De testen waarbij in volbloed gemeten wordt zijn de Verify Now-Aspirin test, de Multiplate-ASPI test en de PFA-collageen-epinefrine test. Ook kan trombocytenaggregatie gemeten worden in plaatjes rijk plasma, het volbloedmonster wordt dan zodanig gecentrifugeerd dat de trombocyten in het supernatant blijven. De methode die vervolgens gebruikt wordt is licht transmissie aggregometrie, ook wel LTA genaamd, met arachidonzuur als agonist. De hier genoemde testen zijn echter niet in alle ziekenhuislaboratoria beschikbaar.

40

De te verwachten waarden bij het gebruik van COX-1-remmers zijn:

- Verify Now Aspirin test ≤ 550 ARU of 419 mean (63 SD) (Karon, 2014; Bijsluiter Verify Now test);
- Multiplate ASPItest < 40 U (Bijsluiter, Multiplate);
- LTA < 15 % van de maximale aggregatie na stimulatie met 1 mM arachidonzuur;
- 45 – voor de PFA-100 of 200 sluitingstijd zijn geen te verwachten waarden bekend. Bij adequaat gebruik van COX-1 remmers zal de sluitingstijd vaak verlengd zijn (langer dan de bovengrens van het referentiewaarden gebied). De gevoeligheid van de PFA collageen-epinefrine test voor COX-1-remmers is beperkt.

Aanbeveling

Het routinematig controleren van het effect van COX-1-remmers in patiënten wordt niet aanbevolen.

Meet indien nodig de werkzaamheid van acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium met een trombocytenuitstroomtest (de Verify Now aspirin test, de Multiplate-ASPI test, de PFA-epinefrine of LTA).

5

Literatuur

Bijsluiter VerifyNow Aspirin test.

Bijsluiter Multiplate ASPI test.

Bijsluiter PFA-100 of 200, collageen-epinefrine (C-EPI) test.

10 Karon BS, Tolan NV, Koch CD, et al. Precision and reliability of 5 platelet function tests in healthy volunteers and donors on daily antiplatelet agent therapy. Clin Chemistry 2014;60:12:1-12.

10.12 Meten effect P2Y12-remmers (clopidogrel, prasugrel en ticagrelor)

Trefwoorden

5 Clopidogrel, Plavix, prasugrel, Efixent, ticagrelor, Brilique, P2Y12 remmer, ADP receptor remmer, Verify Now, Multiplate, LTA, licht transmissie aggregometrie, Platelet Function Analyser, PFA.

Inleiding

10 P2Y12 remmers, clopidogrel, prasugrel en ticagrelor, zijn trombocytenaggregatieremmers die de binding van ADP aan de ADP-receptor, P2Y12, op de trombocyt voorkomen. Clopidogrel en prasugrel worden pas werkzaam nadat ze in de lever zijn omgezet tot een actieve metaboliet, die vervolgens irreversibel bindt aan de P2Y12 receptor. Hierdoor hebben deze middelen een werkingsduur tot zeven dagen na het staken van de
15 behandeling. Ticagrelor daarentegen bindt direct en reversibel aan de ADP-receptor.

Overwegingen

Wanneer meten?

20 Het is onbekend wat het beste moment is voor het meten van het effect van P2Y12-remmers op trombocyten. Het routinematig controleren van het effect van P2Y12-remmers in patiënten wordt niet aanbevolen. Er zijn incidentele indicaties voor het meten van deze antistollingsmiddelen en deze worden mogelijk uitgebreid nadat gedegen onderzoek wordt uitgevoerd naar de noodzaak van het meten van het effect van deze
25 middelen. Er is discussie gaande of patiënten in bepaalde risicogroepen, bijvoorbeeld hoge leeftijd, vrouw zijn, het bestaan van co-morbiditeit én het gebruik van twee of drie antistollingsmiddelen, enkele malen gemonitord moeten worden om enerzijds therapieresistentie te controleren en anderzijds een bloedingscomplicatie voor te zijn (1, 2).

30 Meten van het effect van P2Y12 remmers is te overwegen bij:

- trombose onder therapie;
- twijfel aan therapietrouw;
- ernstige, onverwachte bloedingen.

Hoe meten?

35 Voor het vaststellen van het effect van een P2Y12-remmer op de trombocytenfunctie, kunnen laboratoriumtesten ingezet worden die de aggregatiefunctie van trombocyten testen. In aanwezigheid van P2Y12-remmers wordt trombocytenaggregatie die plaatsvindt via de ADP-receptor belemmerd. Er zijn een aantal testen beschikbaar die
40 gebaseerd zijn op meting van trombocytenaggregatie. Bij de testen wordt een agonist gebruikt om de trombocytenaggregatie te activeren, in het geval van P2Y12 remmers is dat ADP. De testen waarbij in volbloed gemeten wordt zijn de Verify Now test, de PFA-200 P2Y test en de Multiplate test. Ook kan trombocytenaggregatie gemeten worden in plaatjes rijk plasma, het volbloedmonster wordt dan zodanig gecentrifugeerd dat de
45 trombocyten in het supernatant blijven. De methode die vervolgens gebruikt wordt is licht transmissie aggregometrie, ook wel LTA genaamd. De hier genoemde testen zijn echter niet in alle ziekenhuislaboratoria beschikbaar.

Daarnaast is het mogelijk om op DNA niveau te controleren of de patiënt, bij gebruik van clopidogrel of prasugrel, deze medicatie kan omzetten naar de actieve metabooliet (CYP450: CYP2C19*2).

- 5 De te verwachten uitslagen bij het gebruik van P2Y12 remmers zijn:
- Verify Now P2Y12 test: <208 PRU (Tantry, 2013; Siller-Matula, 2014);
 - Multiplate ADP test: <46 U (Tantry, 2013; Siller-Matula, 2014);
 - LTA 20 uM ADP: <59 % (Kerneis, 2013).

10

Aanbeveling

Het routinematig controleren van het effect van P2Y12-remmers in patiënten wordt niet aanbevolen.

Controleer indien nodig de werkzaamheid van de P2Y12-remmer met behulp van een trombocytenuitstroomtest (Verify Now P2Y12 test, Multiplate ADP test, PFA-200 P2Y test of LTA).

15 Literatuur

Kerneis M, Silvain J, Abtan J, et al. Switching acute coronary syndrome patients from prasugrel to clopidogrel. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(2):158-65. doi: 10.1016/j.jcin.2012.09.012.

Siller-Matula JM, Trenk D, Schrör K, et al. How to improve the concept of individualised antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors- is an algorithm the answer? *Thromb Haemost.* 2014;112(6).

- 20 Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(24):2261-73. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.101. Epub 2013 Sep 27.

Bijlage 1 Tabel profylactische en therapeutische doseringen anticoagulantia.

Bijlage 1: Tabel profylactische en therapeutische doseringen anticoagulantia.				
Middel	Profylactisch		Intermediair <i>Nergens geregistreerd; onderstaande doses op basis van studies</i>	Therapeutisch
	Niet hoog risico chirurgie	Hoog risico chirurgie zoals orthopedische chirurgie of medical profylaxe <i>Geen aanpassing dosis aan lichaamsgewicht in SmPC/IB1-tekst</i>		
Dalteparine	2500 IE	5000 IE	~ 80% van therapeutische dosis	<55 kg: 1 dd 10.000 EH 55 tot 65 kg: 1 dd 12.500 EH 65 tot 85 kg: 1 dd 15.000 EH >85 kg: 1 dd 18000 EH
Enoxaparine	20 mg	40 mg	1 dd 50% van dosis	<60 kg: 2 dd 60 mg of 1 dd 100 mg 60 tot 80 kg: 2 dd 80 mg of 1 dd 120 mg 80 tot 100 kg: 2 dd 100 mg of 1 dd 150 mg
Nadroparine	2850 IE	2850 IE Sommige ziekenhuizen gebruiken 5.700 IE voor hoog risico chirurgie. Nergens als dusdanig geregistreerd.	1 dd 50% van therapeutische dosis	<50 kg: 2 dd 3.800 EH of 1 dd 7.600 IE 50 tot 70 kg: 1 dd 10.400 IE of 2 dd 5.700 IE 70 tot 90 kg: 1 dd 15.200 IE of 2 dd 7600 IE >90 kg: 1 dd 19.000 IE of 2 dd 9.500 IE
Tinzaparine	Geen profylactische dosis (3500-4500 IE) in NL beschikbaar		60 tot 70% van therapeutische dosis	<60 kg: 1 dd 10.000 IE 60 tot 80 kg: 1 dd 14.000 IE >80 kg: 18.000 IE
Fondaparinux	N.v.t.	2.5 mg		

Bijlage 2 Verslag invitational conference

Kennisinstituut van Medisch Specialisten

verslag “Invitational conference antitrombotisch beleid”

Datum : 25-6-2013

Tijd : 18.00-20:00 uur

Locatie : C6 domus medica te Utrecht

Genodigde partijen:

Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF), De Hart&Vaatgroep, College voor Zorgverzekeringen (CVZ), Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), VWS,

Trombosedienst (FNT), Nefarma, Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlands Huisartsgenootschap (NHG), Nederlands Genootschap voor Interventie radiologie (NGIR), Vereniging voor artsen, tandartsen en apothekers werkzaam bij (zorg)verzekeraars (VAGZ), Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), wetenschappelijke verenigingen die deelnemen in de richtlijncommissie.

Aanwezig:

Teus van Barneveld (KiMS), Michiel Coppens (NIV), Peter Go (NVVH), Ewoud van Dijk (NVN), Eric Dubois (NVvC), Joke Eggermont (Nefarma), Margriet Helder (Achmea), Annemieke Horikx (KNMP), Menno Huisman (NIV, voorzitter werkgroep herziening Antitrombotisch beleid), Samara Jaber (NIV), Jip de Jong (NHG), P.W. Kamphuisen (NIV), Hans van Laarhoven (De Hart&Vaatgroep), Sjef van de Leur (VAL), F.J.M. van der Meer (FNT), Wim Opstelten (NHG), Jan Oltvoort (Nefarma), An Stroobants (NVKC), Karina Meijer (NIV), Saskia Middeldorp (NIV), Frank Leebeek (NIV), Marieke Kruij (NVvH), Heleen van Ommen (NVK), Kim Ran (AMC), Eva Volmeijer (KiMS), Wim Lucassen (NHG).

1. Opening en kennismaking

Menno Huisman, voorzitter van de werkgroep, opent de vergadering en heet iedereen welkom.

2. Toelichting

De richtlijn antitrombotisch beleid is een herziening van de CBO richtlijn van 2008. Het ontwikkelen van die richtlijn heeft erg lang geduurd. Daarom streeft de werkgroep er naar om het proces efficiënt te houden door de onderwerpen goed af te bakenen, en de grootte van de werkgroep te beperken. Uitgangspunt van de werkgroep is daarnaast om niet over te doen wat al goed gedaan is. De basis van de nieuwe richtlijn zal de CBO richtlijn zijn. Naast de oude CBO richtlijn, worden ook Europese en Amerikaanse richtlijnen meegenomen.

Doel van de invitational conference is om knelpunten uit het veld te horen, zodat de richtlijn onderwerpen behandelt die in praktijk leven. De ervaring leert dat de focus vanuit het veld belangrijk is voor de uiteindelijke implementatie. Ook is de werkgroep geïnteresseerd in welke knelpunten geen prioriteit hebben.

Verslag van deze vergadering zal worden rondgestuurd ter commentaar, en uiteindelijk door de werkgroep worden gebruikt bij het formuleren van de uiteindelijke vragen waar de richtlijn op in

zal gaan. Wanneer de richtlijn in concept klaar is zullen alle partijen deze ontvangen en in de gelegenheid zijn om commentaar te geven.

3. Samenstelling van de werkgroep

Naar aanleiding van de uiteindelijke onderwerpen van de richtlijn kunnen nog additionele werkgroepleden worden gevraagd.

NHG geeft aan dat het antitrombotische beleid bij uitstek transmuraal is, en dat daarom afstemming met de huisarts (en NHG standaarden) erg belangrijk is. Er loopt een separaat project voor het ineenschuiven van de landelijke standaard ketenzorg antistolling (LSKA) en de DOACs leidraad. De richtlijn is met name een tweedelijns richtlijn. Uiteraard moet deze goed aansluiten op de LSKA/DOACs en zal afgestemd worden met de NHG. De onderwerpen die waarschijnlijk behandeld zullen worden in de richtlijn noodzaken deelname van NHG in de werkgroep niet.

4. Bespreken knelpunten

Onderbreking antistolling

Het probleem omtrent onderbreking van antistolling wordt herkend: er is veel praktijkvariatie en soms gaan er dingen fout. Deze praktijkvariatie wordt bepaald door het gebrek gezamenlijk beleid. Ook is er weinig wetenschappelijk bewijs.

Aandachtspunten zijn:

- praktische / logistieke uitvoering staat in LSKA, richtlijn moet zich richten op medische aspect;
- aansluiting andere richtlijnen en afstemming NHG

Hartkleppen

De combinatie van plaatjesremmers en antistolling is riskant. De aanbevelingen die over dit onderwerp bestaan worden niet altijd goed gevolgd, mogelijk omdat de aanbevelingen niet duidelijk genoeg zijn. Dit zou een knelpunt kunnen zijn om mee te nemen.

Kindertrombose

Preventie van trombose kinderen in het ziekenhuis: er is veel praktijkvariatie en het beleid is onduidelijk. Voor de behandeling is al een richtlijn in ontwikkeling waar naar verwezen kan worden. Dit punt heeft voor de meeste genodigden een lagere prioriteit dan andere onderwerpen.

Armvenetrombose

Rondom de behandeling van armvenetrombose is onduidelijkheid: in de vorige richtlijn is de werkgroep hier niet helemaal uitgekomen.

Preventie VTE

Met betrekking tot zwangeren zijn er in de Amerikaanse richtlijn, die als basis heeft gediend voor de CBO richtlijn, grote wijzigingen aangebracht die het herzien van de aanbevelingen indiceren. Ook de DOACs zijn een nieuwe ontwikkeling die in de richtlijn moeten worden opgenomen.

Aandachtspunten zijn verder:

- de ACCP richtlijn komt niet overeen met de orthopedische richtlijnen, daarom dat deel niet overnemen;
- de ACCP richtlijn en CBO richtlijn geven weinig concrete adviezen waardoor toepassing in praktijk lastig is. Graag in deze richtlijn heldere concrete aanbevelingen formuleren;

- medical patients (bedlegerige patiënten) worden in de ACCP richtlijn wel beschreven, maar voor de Nederlandse situatie moeten hier keuzen over gemaakt worden. De ACCP is daarnaast niet goed implementeerbaar;
- preventie van VTE is een groot en belangrijk onderwerp, de ACCP richtlijn kan zeker niet zonder meer overgenomen worden.

Therapie VTE

Aandachtspunten zijn:

- plaatsbepaling DOACs;
- plaats trombolysie (stent plaatsing). Voor deze onderwerpen interventieradioloog en vaatchirurg uitnodigen voor deelname aan de werkgroep;
- patiënten voor wie thuisbehandeling van longembolie geschikt is;
- duur van antistolling. Drie tot zes maanden? In de ACCP richtlijn staat dat voor bepaalde groepen levenslange therapie geïndiceerd is. Punt van aandacht in de richtlijn;
- therapietrouw is belangrijk, zeker ten aanzien van de DOACs. Cardiologen nemen deze overweging bij alle patiënten serieus. Vanuit de NVvC wordt reeds aandacht besteed aan het schrijven van protocollen waarin staat beschreven hoe met problemen ten aanzien van DOACs om te gaan. De richtlijn kan hier mogelijk een handreiking voor geven;
- recidief trombose onder behandeling met antistolling (maligniteiten).

Couperen/behandeling bloedingen

Dit is een belangrijk onderwerp, waar de richtlijn aandacht aan zou moeten besteden. Over het couperen van DOACs is nog weinig bekend. Over VKA is meer bekend. Beide middelen beschrijven in de richtlijn. De beschrijving die in de DOACs leidraad staat is bruikbaar, maar dient aangevuld te worden.

NVN geeft aan dat het eventueel herstarten van therapie na een hevige bloeding, of na onderbreking ook aandacht behoeft.

Laboratoriumdiagnostiek

De NVKC heeft voorgesteld om in een apart hoofdstuk laboratoriumdiagnostiek te beschrijven. Belangrijk onderwerp is de zin- en onzin van bepaalde tests. Door een apart hoofdstuk te maken van dit onderwerp is het beter leesbaar en vindbaar.

Aandachtspunten:

- rondom tests om resistentie aan te tonen is in den lande veel discussie. Er is weinig bewijs uit studies, maar het is voor het veld belangrijk dit wel te benoemen;
- genetisch polymorfisme bij keuze van behandeling zal niet worden beschreven;
- resistentie plaatjesremmers zal niet worden beschreven.

Rondvraag en sluiting

- titel van de richtlijn is onduidelijk: welke richtlijn wordt herzien, en wat wordt de werktitel: antitrombotische therapie of antitrombotisch beleid?
- Nefarma: zijn verplicht voor elk product (ook DOACs) risk management materiaal op te leveren: folders voor zowel patiënt als arts. De tekst hiervan komt vanuit CBG & Europa. Het zou goed zijn in de verplechting van LSKA/DOACs mee te nemen;
- wordt er een patiëntenversie van deze richtlijn gemaakt? Nee, deze richtlijn is voor de medisch specialist, en geen organisatie richtlijn of iets dergelijks. Voor overige gebieden kan wel naar bestaande documenten worden verwezen;

- Achmea: belangrijk om in de richtlijn aandacht te besteden aan wat wel moet, maar zeker ook aan wat er niet moet. De compliantie is bij antitrombotisch beleid belangrijk, en zou in de overwegingen meegenomen moeten worden;
- kosteneffectiviteit en QALY's zullen in de richtlijn niet meegenomen worden. Het kostenaspect is belangrijk, maar de werkgroep heeft er voor gekozen hier niet op in te gaan. Dit dient in hoofdstuk 1 beschreven te worden;
- NVKG: bij elk onderwerp is het belangrijk aandacht te geven aan de geriatrische patiënt.

Bijlage 3 Afkortingen en begrippenlijst

Afkortingen

AABB	American Association of Blood Banks
ACA's	anticardiolipine-antistoffen
ACS	acuut coronair syncroom
ACT	Activated Clotting Time
anti-Xa	anti-Xa activiteit
aPCC	geactiveerde protrombine complex concentraat
APS	antifosfolipiden syndroom
aPTT	activated partial thromboplastin time
BMS	bare metal stent
CABG	coronary artery bypass grafting
CAD	coronary artery disease
CCU	coronary care unit
CDT	katheter geleide trombolysen
CV katheter	centraal veneuze katheter
DES	drug-eluting stent
DOACs	Directe Orale Anticoagulantia
dRVVT	diluted Russel Viper venom time
DTI	directe trombine inhibitor
dTT	diluted thrombin time
DVT	diepe veneuze trombose
DXaI	directe Xa inhibitor
ECA	Ecarine Clotting Assay
ES	elastic stockings
GFR	glomerular filtration rate;
HST	hormonale suppletie therapie
ICU	intensive care unit;
INR	International Normalized Ratio
IPC	intermittent pneumatic compression
IV	intraveneus
IVC	inferior vena cava
LAC	lupus anticoagulans
LMWH	laagmoleculairgewichtheparine
LSKA	landelijke standaard ketenzorg antistolling
LTA	licht transmissie aggregometrie
NNT	Number Needed to Treat
NOACs	non-vitamin K orale anticoagulantia (in deze richtlijn wordt term DOACs gebruikt)
OR	Odds Ratio
Os	oral
PCC	protrombine complex concentraat
PCI	percutane coronaire interventies
PE	longembolie
PFA	Platelet Function Analyser
PT	protrombinetijd
PTS	post-trombotisch syndroom
rFIIa	recombinant activated factor VII

RR	Relatief Risico
Sc	subcutaan
SVT	superficiële veneuze trombose (oppervlakkige tromboflebitis)
TARs	trombocyten aggregatieremmers
TEE	transoesophageale echografie
THP	Totale Heup Prothese
TIA	transient ischemic attack
TKP	Totale Knie Prothese
TRALI	transfusion related acute lung injury
UFH	unfractionated heparin
VKA	vitamine K antagonisten
VTE	veneuze trombose

Begrippen

- **ernstige bloeding:** (vertaling van “Major Bleeding” (ACCP, 2012)): *Dodelijke bloeding of bloeding waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk is, of intracraniële bloeding als ook bloeding met transfusiebehoefte.*
- **ernstige trombocytopenie:** $<50 \times 10^9$
- **kleine bloeding:** vertaling van “Minor bleeding” (ACCP, 2012)
- **levonorgestrel spiraal** = Mirena.
- **nierfalen:** kreatinine klaring $<30 \text{ ml/min}$
- **NOACS:** non-vitamin K orale anticoagulantia, ook wel eens aangeduid met de afkorting DOACs (directe orale anticoagulantia).
- **profylactische dosering – therapeutische dosering LMWH:** zie bijlage 1: tabel profylactische en therapeutische doseringen
- **Idiopathische trombose:** een VTE die zonder duidelijke oorzaak optreedt

Bijlage 4 Belangenverklaringen

<i>Naam</i>	<i>Functie</i>	<i>Nevenfuncties</i>	<i>Persoonlijk e financiële belangen</i>	<i>Persoonlijke relaties</i>	<i>Reputatie-management</i>	<i>Extern gefinancierd onderzoek</i>	<i>Kennisvalorisatie</i>	<i>Overige belangen</i>	<i>Oordeel ten aanzien van besluitvorming DOACs</i>
Struijk-Mulder (Deelname tot januari 2014)	Orthopedisch chirurg	geen	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt
Dubois	Lid werkgroep tbv richtlijn antitrombotisch beleid, Cardioloog, stafid Erasmus MC	geen	nvt	nvt	gemeld in 2013, 2015 niet meer van toepassing: Voorzitter commissie kwaliteit NVVC	nvt	nvt	nvt	deelname besluitvorming
Van Erven	Cardioloog, senior stafid, Leids Universitair Medisch Centrum	geen	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	deelname besluitvorming
Huisman	Internist, voorzitter werkgroep	nvt	nvt	nvt	nvt	unrestricted grant voor wetenschappelijk onderzoek (GSK, Boehringer Ingelheim)	nvt	nvt	geen deelname besluitvorming

Middelorp	staf afdeling Vasculaire Geneeskunde AMC	<p>gemeld in 2013 Onbetaald NVTH - bestuurlids Sectie vasculaire geneeskunde NIV - secretaris Kopgroep hart en vaatziekten bij vrouwen - NSH - lid Wetenschappelijke Adviesraad Trombosestichting NL - lid Scientific Subcommittee ISTH 2013 - Chair American College of Chest Physics Guidelines - Prgnacy Chapter 2012 - writing panelist Adjudicatie Committees div farmaceuten - geen honorarium</p> <p>Betaald: Steering committee Calisto Study 2006-2010 - honorarium naar LUMC en AMC Writing committee Hokusai 2013 - honorarium naar AMC Diverse honoraria van GSK, Leo Pharma, Bayer Healthcare, BMS/Pfizer,</p>	nvt	nvt	nvt	<p>gemeld in 2013 - ALIFE Studie: Zon MW € 125.000/GSK €45.000/Medapharma, studie medicatie -Etiologie van veneuze trombose: dekker grant NHS/Beleids Aio Onderzoeksinstituut Rembrandt (AMC/LUMC). -Sanquin, financiering voor vrijwilligersstudie naar reversal van DOACs in gezonde vrijwilligers, wordt gestort op AMR Medical Research BV. - BMS/Pfizer, financiering voor vrijwilligersstudie naar reversal van DOACs in gezonde vrijwilligers, wordt gestort op AMR Medical Research BV. gemeld in 2015 -Etiologie van veneuze trombose: Rembrandt grant .Beleids Aio Onderzoeksinstituut Rembrandt (AMC/LUMC). -Sanquin, financiering voor vrijwilligersstudie naar reversal van DOACs in gezonde vrijwilligers. - BMS/Pfizer, financiering voor vrijwilligersstudie naar reversal van DOACs in gezonde vrijwilligers. - Mariner study patient recruitment fees, naar AMR Medical Research BV./ Janssen - HighLow study, grant voor</p>	nvt	nvt	geen deelname besluitvorming
-----------	--	--	-----	-----	-----	---	-----	-----	------------------------------

		<p>Boehringer Ingelheim en Sanofi voor lezingen/onderwijs - honoraria naar AMC gemeld in 2015: Onbetaald Member advisory board van JTH (Journal of Thrombosis and Haemostasis); Editor of the Cochrane Collaborative Review Group on Peripheral Vascular Diseases; Lid Adviesraad Dutch Cochrane Centre; Lid Scientific Board van de Nederlandse Trombose Stichting; Lid selectie commissie voor Stipendium E. Dekker programma, Nederlandse Hartstichting; Lid Research Council AMC; Lid ISTH Governance Committee; Voorzitter NVTH Nederland; Lid ASH Venous Thrombosis Guideline</p>				<p>een investigator-initiated study; GSK overgenomen door ASPEN. - Andexanet Alfa study; patient recruitment fees naar AMR Medical Research BV/ Portola Site investigator; REVERSE- AD study. Patient recruitments fees betaald aan AMR Medical Research BV / Boehringer Ingelheim Site investigator Einstein Choice study. Patient recruitment fees, betaald aan AMR Medical Research BV / Bayer</p> <p>- Site investigator, VTE treatment trial in VTE patients with cancer. Patient recruitment fees naar AMR Medical Research BV/ Daiichi Sankyo</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

		<p>Coordination Panel</p> <p>Betaald: Writing committe Hokusai 2013 - honorarium naar AMC</p> <p>Aspen: Educational Grant voor jaarlijkse Thrombosis Masterclass, honorarium naar AMC.</p> <p>Consultancy Mariner Study; Janssen, honorarium naar AMR Medical Research BV</p> <p>Consultancy Andexanet Alfa Study; Portola, honorarium naar AMR Medical Research BV</p> <p>Diverse honoraria van GSK, Bayer Healthcare, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim , Astra Zeneca, Daiichi Sankyo en Sanofi voor lezingen/onderwijs - honoraria naar AMC</p>							
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Van Dijk	Neuroloog, UMC st Radboud	gemeld in 2013 Bestuurslid Stafconvent, UMC st Radboud Op contractbasis advies gegeven aan firma Boehringer Ingelheim over gebruik Dabigatran bij patienten met herseninfarct en atriumfibrillatie. Financiële tegemoetkoming voor werkgever (UMC st Radboud in 2011 en 2012). Eenmalig onderwijs gegeven aan neurologen en cardiologen in de regio op uitnodiging van Boehringer Ingelheim. Financieel;e tegemoetkoming voor werkgever (UMC St Radboud in 2012) Totale tegemoetkoming <5Keuro voor werkgever. gemeld in 2015: geen			Bestuurslid Stafconvent, UMC st radboud	gemeld in 2013 Onderzoek voor ZonMw (GGG/VWS) naar effectiviteit en veiligheid van DOACs in Nederland; niet waarschijnlijk dat financier belangen heeft. Gemeld in 2015: geen	nvt	nvt	deelname besluitvorming
Snijder	longarts	voorzitter vereniging medische staf, st. Anthoniusziekenhuis nieuwegein	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	deelname besluitvorming

Van de Leur	laboratorium arts	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	Lid adviescommissie STIZAN, Bestuurslid FNT	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	deelname besluitvorming
Van Ommen	Kinderarts-hematoloog EUZ AMC, Erasmus MC (vanaf 2015)	1 - PI PIP-Edoxaban (daiichi-sankyo) 2- Lid PediatricDMC Dabigatran fase IIB/III trail (Boehringer-Ingelheim) Beide onbetaald	n.t.v.	n.t.v.	n.t.v.	Unrestricted grant voor wetenschappelijk onderzoek (Daiichi-Sankyo)	n.t.v.	n.t.v.	deelname besluitvorming
Henskens	klinisch chemicus MUMC+, clusterhoofd Hemostase en Transfusie	Alle functies zijn onbetaald: Voorzitter Regionale (ZO) en lokale gebruikersraad (Limburg) Sanquin Voorzitter NVKC cluster Bedrijf en Beroep (Ned Ver Klinische Chemie) Bestuurslid VHL/NVKC (Ver Hem Lab) Secretaris werkgroep Hemostase VHL Commissie Bedrijfsvoering NVKC Klankbordgroep Eerstelijnsdiagnostiek NZa Landelijke gebruikersraad Sanquin (lid) Tijdschrift voor Bloedtransfusie	nvt	nvt	nvt	Validatie van laboratoriumtesten voor DOACs, reagentia worden vaak gratis geleverd doorverschillende firma's. Deelname aan internationale studies m.b.t. anti-trombitica en invloed op laboratoriumtesten.	nee	nee	deelname besluitvorming

		(redactielid) Kennisplatform Transfusiegenesku nde Zuid-Oost (lid)							
Renes	Anesthesiol oog- pijnbestrijde r UMCN St. Radboud, full-time	Deelname NVA richtlijn "neuraxisblokkade en antistolling"	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	deelname besluitvorming
Vink	Internist- intensivist	Redactielid A&I, Nascholingtijdschri ft voor anesthesiologen en intensivisten. Onbetaald. Eenmalig getuige- deskundige Rechtbank Maastricht. Betaald.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	deelname besluitvorming
Faaij	Klinisch geriater, Diakonessen huis Utrecht- Zeist-Doorn (full-time)		n.v.t.	n.v.t.	Vml. Voorzitter geneesmiddele ncommissie van ons ziekenhuis.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	deelname besluitvorming

Meijer	Internist-hematoloog	Alle onbetaald: <i>secretaris</i> Nederlandse Vereniging voor Hematologie lid wetenschappelijke adviesraad Trombose Stichting Nederland lid subcommissie Thrombosis & Heamostasis, organiseren promovendi-cursus Hartstichting <i>Voorzitter Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaren, onbetaald</i>	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	gemeld in 2013 Eerdere deelname aan fase 3 onderzoek met rivaroxaban (Einstein studie, lokale PI en lid steering committee), dabigatran (Resonate studie, lokale PI) en edoxaban (Hokusai studie, lokale PI en lid steering committee). Eerdere en lopende unrestricted grants voor uitvoering van onderzoek gerelateerd aan hemofilie door Bayer (tevens producent van rivaroxaban) gemeld in 2015: <i>deelname aan fase drie onderzoek met rivaroxaban (Einstein Choice studie) en edoxaban (Hokusai maligniteit). unrestricted grant Sanquin voor PCC dosering bij couperenVKA.</i>	n.v.t.	Organisator van tweejaarlijks Groninger Stollingsymposium, dat gesponsord wordt door de meeste fabrikanten van antistollingsmiddelen. Als onderdeel daarvan de uitreiking van de tweejaarlijks e Jan van der Meer prijs, die gesponsord wordt door Bayer. <i>Pilotstudie VKA vs DOAC in setting Trombosedienst, zonder extra financiering.</i>	deelname besluitvorming
Kamphuisen	Internist-vasculair geneeskundige UMCG	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t	Betrokken bij door farmacie gesponsord onderzoek (lipiden). Verder 1 investigator initiated onderzoek met financiële ondersteuning van farmaceutische industrie. Alle inkomsten gaan naar het UMCG.	n.v.t.	n.v.t.	geen deelname besluitvorming

Reekers	Staf afdeling Radiologie AMC	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	deelname besluitvorming
Leebeek	Internist Hematoloog en internist vasculair geneeskundige	Klankbordgroep Dasigatran 2013 (opstellen leidraad voor gebruik in bijzondere situaties) 2 vergaderingen betaald, onkostenvergoeding naar Erasmus MC - afgesloten Klankbordgroep Revaroxasan 2012 (opstellen leidraad voor gebruik in bijzondere situaties door beroepsbeoefenaren (2 vergaderingen) betaald, onkostenvergoeding naar Erasmus MC - afgesloten Klankbordgroep Revaroxasan 2012 (opstellen leidraad voor gebruik in bijzondere situaties door beroepsbeoefenaren (2 vergaderingen) betaald, onkostenvergoeding naar Erasmus MC - afgesloten	n.v.t.	n.v.t.	gemeld in 2013 id van bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Hemtaologie secretaris van de Nederlandse Vereniging van Hemoïtstase en Trombose gemeld in 2015 voorzitter antistollingscommissie ErasmusMC	gemeld in 2013 Onderzoek gefinancierd door CSI Bekring, Baxter, Trombose stichting, Hstichting Haemophilia Geen betrokkenheid bij trombose gerelateerde studies van bovengenoemde bedrijven Deelname steering committe van studie naar gebruik van Rivaroxasch bij PCI gemeld in 2015 Onderzoek naar ziekte van von Willebrand gefinancierd door CSL Behring, Onderzoek naar rol ADAMTS13 bij arteriele trombose gefinancierd door Baxter; verder financiering van onderzoek door Trombose stichting Nederland en stichting Haemophilia Betrokken bij studie naar implementatie van LSKA, deels gefinancierd door DOAC (Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Bayer en Pfizer). Deelname steering committe van studie naar gebruik van Rivaroxaban bij PCI (2013-2014).	n.v.t.	n.v.t.	deelname besluitvorming

Stroobants	Klinisch chemicus	n.v.t	n.v.t.	n.v.t.	bestuurslid VHL (Vereniging Hematologisch Laboratorium onderzoek), voorzitter werkgroep Hemostase van de VHL, werkgroep DOACs 'leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmid delen', presentaties op symposia georganiseerd door diverse gremia (onder andere FNT, instrumentatio n laboratory, Roche Diagnostics, Stag, VHL, Boehringer Ingelheim Pradaxa	Gratis levering aan het LAKC van reagentia, consumables, apparatuur voor het evalueren van stollingstesten met name in aanwezigheid van DOACs door diverse diagnostische firma's (oa Roche Diagnostics, Siemens, Instrumentation Laboratory en Stago)		n.v.t.	deelname besluitvorming
------------	----------------------	-------	--------	--------	--	---	--	--------	----------------------------

Kruip	internist-hematoloog Erasmus MC (0,8 FTE) medisch adviseur thrombosedienst van Star-MDC (0,2 FTE)	gemeld in 2015: sprekers- en onkostenvergoeding van Janssen-Cilag, GlaxoSmithKline, gelden naar ErasmusMC	n.v.t.	n.v.t.	secretaris antistollingscommissie ErasmusMC	gemeld in 2015: onderzoek naar DDAVP en stollingsfactoren bij hemofilie patiënten gefinancierd met ZonMW-GGG grant en unrestricted grant van Ferring Pharmaceuticals, unrestricted grant Pfizer naar looppatronen bij hemofiliepatiënten, FondsNutsOhra grant voor onderzoek onverklaarde bloedingsneiging, unrestricted grant Star-MDC naar behandeling met Vitamine K antagonisten, unrestricted grants voor onderzoek naar implementatie LSKA van DSW Zorgverzekeraar Daiichi Sankyo, Boehringer Ingelheim, Bayer Nederland, Pfizer Nederland	n.v.t.	n.v.t.	geen deelname besluitvorming
-------	--	---	--------	--------	---	--	--------	--------	------------------------------

Coppens	Internist-vasculaire geneeskunde, AMC	Heeft de afgelopen 2 jaar vergoedingen ontvangen (sprekers- en reiskostenvergoeding) allen < 2000 euro van Bayer, Boehringer Ingelheim en Glaxo SmithKline voor presentaties betreffende nieuwe orale antistollingsmiddel en de behandeling van veneuze thrombo-embolie. - "Heeft de afgelopen 2 jaar vergoedingen ontvangen (sprekers- en reiskostenvergoeding), allen < 2000 euro, van Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, de alliantie van BristolMyers Squibb en Pfizer en Sanquin Blood Supply voor consultancy en presentaties betreffende nieuwe orale antistollingsmiddel en, de behandeling van veneuze thrombo-embolie	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	Deelname aan onderzoek naar de rol protrombine complex concentraat in de behandeling van bloedingscomplicaties bij patiënten behandeld met nieuwe orale antistollingsmiddelen. Onderzoek wordt (mede) gefinancierd door Sanquin Blood Supply fabrikant van protrombine complex concentraat. Deelname aan onderzoek naar de inter- en intraindividuele variabiliteit van dabigatran etexilaat bij patiënten met atriumfibrilleren. Onderzoek wordt (mede) gefinancierd door Boehringer Ingelheim. gemeld in 2015 <i>Principal investigator van een studie naar de rol protrombine complex concentraat in de behandeling van bloedingscomplicaties bij patiënten behandeld met nieuwe orale antistollingsmiddelen.</i> Onderzoek wordt (mede) gefinancierd door Sanquin Blood Supply; fabrikant van protrombine complex concentraat. - <i>Principal investigator van een studie naar biomarkers van</i> vroege	n.v.t.	n.v.t.	geen deelname besluitvorming
---------	---------------------------------------	---	--------	--------	--------	---	--------	--------	------------------------------

		<p>en van antistolling geassocieerde bloedingen." Hiernaast bijdragen in reiskosten en consultancy fees van CSL Behring, Novo Nordisk en Baxalta voor werk gerelateerd aan hemofilie. Hierdoor geen directe conflict of interest met de inhoud van deze richtlijn commissie.</p> <p>- Voorzitter werkgroep trombose en hemostase van het Internistisch Vasculair Genootschap - onbetaald.</p>				<p>grwrichtsschade bij hemofiliepatienten. Onderzoek wordt deels gefinancierd dmv het Bayer Haemophilia Awards Program, een internationale peer-reviewed beurs voor hemofilieonderzoek (dus geen directe conflict met de richtlijn antitrombotische therapie.</p>			
Bakx	kinderchirurg, voltijds	Bestuurslid SSHK, onbetaald	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	deelname besluitvorming

Wildshut	Kinderarts Intensivist	nvt	nvt	nvt	nvt	mvt	nvt	nvt	deelname besluitvorming
Wiersema	Vaatchirurg	Bestuurslid Ned Ver v Vaatchirurgie, onbetaald Staflid voor onderzoek UMCU vaatchirurgie, onbetaald Oprichter CAPP(A) (Consensus on Arterial PeriProcedural Antocoagulation) studiegroep, onbetaald Lid Beroeps Belangen Commissie Ned Ver v Heelkunde, onbetaald	geen	geen	geen	geen	geen	geen	deelname besluitvorming
Lucassen	Huisarts te Zwaag Senior- onderzoeker AMC, Amsterdam	lid werkgroep NHG "herziening NHG- standaard DVT lid werkgroep CVRM WFHO Hoorn beide betaald	geen	geen	geen	g	geen	geen	deelname besluitvorming
Van Pampus	Gynaecoloog OLVG	Voorzitter Kwaliteitsvisitaties NVOG, betaald	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	deelname besluitvorming
Ettema	Orthopedisch chirurg	redactie Nederlands tijdschrift voor orthopedie (onkosten).	geen	geen	geen	geen	geen	geen	deelname besluitvorming

Frolke	Staf lid traumachiru rgie Radboudum c Nijmegen	medisch expert letselschade	geen	geen	geen	geen	geen	geen	deelname besluitvorming
--------	--	--------------------------------	------	------	------	------	------	------	----------------------------

Bijlage 5 Overzicht hoofdstukken CBO richtlijn

HFST	Titel	Herzien of niet herzien
Hoofdstuk 1: Diagnostiek bij Diepe Veneuze Trombose		
1.1	Epidemiologie van diep veneuze trombose	Niet herzien
1.2	Klinische beslisregels en D-dimeer bij verdenking diep veneuze trombose in de 1e en 2e lijn	Niet herzien
1.3	Fysische diagnostiek van diep veneuze trombose	Niet herzien
1.4	Echografie	Niet herzien
1.5	Flebografie	Niet herzien
1.6	Plethysmografie	Niet herzien
1.7	Diepe veneuze trombose bij longembolie	Niet herzien
1.8	Algoritme diagnostiek bij verdenking op diep veneuze trombose	Niet herzien
Hoofdstuk 2: diagnostiek Longembolie		
2.1	Epidemiologie van longembolie	Niet herzien
2.2	Klinische beslisregel en D-Dimeer bij verdenking op longembolie	Niet herzien
2.3	Computer tomografie bij verdenking op longembolie	Niet herzien
2.4	Ventilatie-perfusiescintigrafie bij verdenking op longembolie	Niet herzien
2.5	Pulmonalisangiografie	Niet herzien
2.6	Magnetic resonance imaging voor longembolie, MR-angiografie	Niet herzien
2.7	ECG en echocardiografie bij verdenking op longembolie	Niet herzien
2.8	Diagnostiek bij verdenking op recidief longembolie	Niet herzien
2.9	Stralingsbelasting tijdens diagnostiek	Niet herzien
2.10	Algoritme diagnostiek bij verdenking op longembolie	Niet herzien
Hoofdstuk 3: Aparte categorieën In kader van diagnostiek		
3.1	Diagnostiek van diep veneuze trombose en longembolie bij kinderen	Niet herzien (andere richtlijn beschikbaar)
3.2	Diagnostiek van veneuze trombo-embolie	Niet herzien
3.3	Laboratoriumdiagnostiek naar stollingsafwijkingen	Actueel (herzien)
3.4	Diagnostiek diep veneuze trombose en longembolie tijdens de zwangerschap en in de postpartum periode	Niet herzien
3.5	Diagnostiek tromboflebitis	Niet herzien
Hoofdstuk 4: Medicamenteuze Behandeling Veneuze trombo-embolie		
4.1.1	Initiële behandeling met heparine	Niet herzien (wel herschreven, geen nieuwe literatuur)
4.1.2.	Trombolysen bij diep veneuze trombose van het been	Actueel (herzien)
4.2.1	Initiële behandeling van diep veneuze trombose van de arm	Niet herzien
4.2.2	Trombolysen voor de initiële behandeling van armvenetrombose	Actueel (herzien)
4.3 Initiële behandeling van longembolie		
4.3.1	LMWH of intraveneuze ongefractioneerde heparine voor de initiële behandeling van longembolie	Actueel (herzien)
4.3.2	Trombolysen voor de initiële behandeling van longembolie	Niet herzien
4.4 Lange termijn behandeling veneuze trombo-embolie		
4.4.1	Optimale duur van de behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) bij patiënten met veneuze trombo-embolie (trombosebeen, trombosearm en/of longembolie)	Actueel (herzien)
4.4.2	Intensiteit van de antistollingsbehandeling met vitamine K-antagonisten	Niet herzien
4.4.3	Behandeling veneuze trombo-embolie bij patiënten met een maligniteit	Niet herzien
4.5	Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH)	Niet herzien
4.6	Nieuwe medicijnen	Actueel (herzien)
Hoofdstuk 5: Niet-Medicamenteuze behandeling van Veneuze trombo-embolie		
5.1	Thuisbehandeling en leefregels	Actueel (herzien):

		Opgesplitst in 2 modules: Thuisbehandeling DVT Thuisbehandeling PE
5.2	Chirurgische interventie	Niet herzien
5.3	Katheterfragmentatie en -extractie als initiële behandeling van longembolie	Niet herzien
5.4	Vena cava filter	Niet herzien (niet herzien)
5.5	Compressietherapie	Niet herzien (niet herzien)
Hoofdstuk 6: Bijzondere situaties veneuze trombo-embolie		
6.1	Behandeling van veneuze trombo-embolie tijdens de zwangerschap	Actueel (herzien)
6.2	Behandeling veneuze trombo-embolie bij kinderen	Niet herzien.
6.3	Behandeling oppervlakkige tromboflebitis	Actueel (herzien)
6.4	Overbruggingsbehandeling van ingrepen bij patiënten (veneus en arterieel), die worden behandeld met orale anticoagulantia	Actueel (herzien) Herziene modules: Inleiding Perioperatief beleid VKA Perioperatief beleid TARs Perioperatief beleid DOACs
Hoofdstuk 7: Arteriële preventie NIET herzien		
7.1	Inleiding	
7.2	Antitrombotische therapie bij percutane coronaire interventie	Niet herzien
7.3	Antistolling rondom en na coronaire bypass grafting operaties (CABG)	Niet herzien
7.4	Acuut coronair syndroom (ACS)	Niet herzien
7.5	Secundaire preventie arteriële trombose bij vrouwen	Niet herzien
7.6	Arteriële preventie bij hartkleppen	Actueel (Herzien)
7.7	Antitrombotische therapie bij atriumfibrilleren en atriumflutter	Niet herzien
7.8	Antitrombotische therapie bij perifere arteriële occlusieve vaatziekten	Niet herzien
7.9	Acuut herseninfarct en secundaire preventie TIA-herseninfarct	Niet herzien
7.10	Antitrombotische behandeling bij kinderen met congenitale hartafwijkingen	Niet herzien
Hoofdstuk 8: Veneuze Preventie veneuze trombo-embolie		
8.1	Inleiding	
8.2	Orthopedische chirurgie	Actueel (herzien) Herziene modules: -THA/TKA, heupfractuur - arthroscopie van de knie - rug chirurgie - gips immobilisaties
8.3	Algemene heekunde	Actueel (herzien)
8.4	Traumatologie	Actueel (herzien)
8.5	Neurochirurgie	Actueel (herzien): Acute beroerte
8.6	Profylaxe van diepe veneuze trombose bij pediatrische patiënten	Actueel (herzien), opgesplitst in vele modules.
8.7	Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) in de verloskunde en gynaecologie	Actueel (herzien)
8.8	De invloed van de keuze van hormonale anticonceptie op de incidentie van veneuze trombo-embolie. Is primaire preventie zinvol?	Actueel (herzien)
8.9	Veneuze tromboseprofylaxe en neuraxisblokkade	Module is komen te vervallen met nieuwe richtlijn neuraxisblokkade
8.10	Veneuze preventie bij niet chirurgische patiënten: general medical patients, exclusief herseninfarct en myocardinfarct.	Actueel (herzien)
8.11	Preventie van veneuze trombo-embolie in de neurologie	Actueel (herzien)
Hoofdstuk 9. Bijzondere situaties veneuze preventie veneuze trombo-embolie		
9.1	Primaire en secundaire preventie veneuze trombose bij reizen	Niet herzien

9.2	Preventie van veneuze trombo-embolie bij ouderen met complexe problematiek	Module verwijderen, niet herzien. Aanbevelingen in de module voegen niets toe aan praktijkvoering en zijn overbodig.
Bijlage 1: Definities en afkortingen		Actueel (herzien) Nieuwe begrippen- en afkortingenlijst bij richtlijn, relevante begrippen uit CBO richtlijn zijn overgenomen

Bijlage 6 Indicatoren

Inleiding

In de gezondheidszorg zijn kwaliteit en transparantie belangrijke onderwerpen. Dit is terug te zien in de ontwikkeling van richtlijnen voor medisch handelen en indicatoren om dit handelen te kunnen meten. Deze indicatoren zijn in opdracht van de NIV opgesteld bij de richtlijn antitrombotisch beleid.

Het is aan de vereniging om te bepalen of deze indicatoren plaats hebben in de uitgevraagde indicatorenset.

Doel van de indicatorenset

Het doel van deze indicatorenset is een stimulans te geven aan professioneel handelen in de zorg voor patiënten die antistolling nodig hebben of gebruiken en zo te komen tot steeds betere patiëntenzorg.

Overzicht indicatoren

Omdat er in de internationale literatuur al veel indicatoren omtrent antitrombotisch beleid zijn ontwikkeld is gestart met een inventarisatie van deze indicatoren (indicatoren in de LSKA, National Quality Forum (2008), database quality measures U.S. Department of Health & Human Services). Er werden drie indicatoren geselecteerd die mogelijk geschikt zijn voor de Nederlandse situatie:

	Indicator	Type
1	Venous thromboembolism (VTE): This measure assesses the number of patients who receive VTE prophylaxis or have documentation prophylaxis regarding why no VTE prophylaxis was given within 24 hours of hospital admission or surgery end time.	Proces
2	Aantal juist uitgevoerde per-operatieve onderbrekingen / operaties onder antistolling. <ul style="list-style-type: none">○ VKA○ TARs○ NOACs	Proces
3	Incidence of potentially preventable VTE: This measure assesses the number of patients who were diagnosed with VTE during hospitalization (not present at admission) that did not receive VTE prophylaxis.	Uitkomst

In onderstaande paragrafen worden de indicatoren verder uitgewerkt (grotendeels overgenomen uit het rapport van the National Quality Forum (2008)).

Factsheets indicatoren

Indicator 1: veneuze tromboembolie profylaxe	
Operationalisatie	Venous Thromboembolism Prophylaxis
Teller	Patients who received venous thromboembolism (VTE) prophylaxis or have documentation why no VTE prophylaxis was given within 24 hours of hospital admission or surgery end time. Inclusion: Medical and surgical inpatients.
Noemer	All discharged patients. Inclusion: With inpatient stays ≥ 48 hours.
Type indicator	Structuur-, proces- en uitkomstindicatoren.
In- en exclusiecriteria	Patients: <ol style="list-style-type: none">1. Who are less than 18 years of age2. With ICD-9-CM Principal Diagnosis Code of Mental Disorders3. With ICD-9-CM Principal Diagnosis Code of VTE4. With ICD-9-CM Principal or Other Diagnosis Code of Obstetrics With ICD-9-CM Principal Diagnosis Code of Obstetrics5. With comfort measures only documented by a physician/advanced practice nurse/physician assistant (physician/6. APN/PA)7. That are direct admits or transferred to the intensive care unit (ICU) within 24 hours of hospital admission Involved in VTE-related clinical trials8. Admitted with VTE, but coded with ICD-9-CM Other Code of VTE9. With an ICD-9-CM Principal Procedure Code of Surgical Care Improvement Project (SCIP) VTE selected surgeries within 24 hours of admission.
Kwaliteitsdomein	<ul style="list-style-type: none">- Veiligheid: het vermijden van veiligheidsrisico's en fouten die schade kunnen toebrengen aan patiënten en medewerkers.- Effectiviteit: het leveren van nauwkeurige en juiste zorg gebaseerd op wetenschappelijke kennis.
Meetfrequentie	1x per jaar, steekproef van 50 patiënten uit administratieve en medische dossiers.
Verslagjaar	De gegevens worden opgevraagd over een bepaald verslagjaar. Het verslagjaar is het jaar waarover het ziekenhuis gegevens rapporteert.
Rapportagefrequentie	Een keer per jaar.

Toelichting

1. Achtergrond en variatie in zorg

Doel van deze indicator is dat patiënten indien nodig profylaxe krijgen. Daarnaast stimuleert het ziekenhuizen om een protocol op te stellen dat er voor zorgt dat patiënten ofwel profylaxe krijgen, of dat er een soort risico inschatting is en wordt vastgelegd over het niet geven van profylaxe.

2. Definities

-

3. Registreerbaarheid

Voorstel is om jaarlijks een steekproef van 50 patiënten uit administratieve en medische dossiers te nemen om deze indicator te registreren. De betrouwbaarheid hiervan is groot. De tijdsinvestering (bekijken en beoordelen van de dossiers) is beperkt gezien het gaat om een relatief klein aantal dossiers.

4. Mogelijke versturende factoren

De eerste zwakte van deze indicator is dat het niet de geschiktheid van de profylaxe meet, en dat er geen onderscheid wordt gemaakt tussen de verschillende soorten profylaxe. Een waarschuwing bij deze indicator is dat de beoordeling van de geschiktheid en wenselijkheid van therapie een belangrijk punt van aandacht moet blijven.

5. Mogelijke ongewenste effecten

-

6. Referenties

National Quality Forum. National Voluntary Consensus Standards for Prevention and Care of Venous Thromboembolism: Additional Performance Measures - A consensus report. 2008.

Indicator 2: juist uitgevoerde onderbreking antistolling	
Operationalisatie	Juist uitgevoerde onderbreking antistolling
Teller	Aantal juist uitgevoerde per-operatieve onderbrekingen / operaties onder antistolling. <ul style="list-style-type: none"> ○ VKA ○ TARs ○ NOACs
Noemer	Inclusion: patiënten die antistolling gebruiken en een ingreep moeten ondergaan.
Type indicator	proces
In- en exclusiecriteria	Exclusie Patients: 1) Who are less than 18 years of age
Kwaliteitsdomein	<ul style="list-style-type: none"> - Veiligheid: het vermijden van veiligheidsrisico's en fouten die schade kunnen toebrengen aan patiënten en medewerkers. - Effectiviteit: het leveren van nauwkeurige en juiste zorg gebaseerd op wetenschappelijke kennis.

Meetfrequentie	1x per jaar, steekproef van 50 patiënten uit administratieve en medische dossiers.
Verslagjaar	De gegevens worden opgevraagd over een bepaald verslagjaar. Het verslagjaar is het jaar waarover het ziekenhuis gegevens rapporteert.
Rapportagefrequentie	Een keer per jaar.

Toelichting

1. Achtergrond en variatie in zorg

Perioperatieve antistolling werd bij de knelpunten analyse voor de richtlijn benoemd als een belangrijk knelpunt. De richtlijn geeft aanbevelingen over de perioperatieve antistolling, door het meten van deze indicator kan de implementatie van de richtlijn worden gemeten. Binnen lopend onderzoek van het NIVEL in samenwerking met EMGO instituut (Monitor Zorggerelateerde Schade 2015-2018: deeltraject Medicatieveiligheid) wordt deze indicator als uitkomstmaat meegenomen. Aansluiten op de bevindingen en ervaringen binnen dit project verdient de voorkeur. Deze kunnen worden gebruikt voor de verdere uitwerking en operationalisatie van de indicator.

2. Definities

3. Registreerbaarheid

4. Mogelijke versturende factoren

5. Mogelijke ongewenste effecten

-

6. Referenties

Indicator 3: incidence of Potentially Preventable venous Thromboembolism	
Operationalisatie	Incidence of Potentially Preventable venous Thromboembolism
Teller	Patients who received no VTE prophylaxis prior to VTE diagnosis.
Noemer	Patients diagnosed with VTE during hospitalization (not present at admission). Inclusions: 1) With an ICD-9-CM Other Diagnosis Code of VTE as defined in Appendix A, Table 1.3 2) With an ICD-9-CM Other Diagnosis Code of Obstetrics with VTE as defined in Appendix A, Table 1.2a.
Type indicator	Structuur-, proces- en uitkomstindicatoren.
In- en exclusiecriteria	Exclusie: Patients: 1) Who are less than 18 years of age 2) With comfort measures only documented by a physician/APN/PA 3) Involved in VTE-related clinical trials 4) With length of stay <48 hours 5) With an ICD-9-CM Principal Diagnosis Code of VTE 6) With an ICD-9-CM Principal Diagnosis Code of Obstetrics 7) Admitted with VTE, but coded with ICD-9-CM Other Diagnosis Code 8) With documented contraindication to pharmacologic and mechanical prophylaxis.
Kwaliteitsdomein	<ul style="list-style-type: none"> - Veiligheid: het vermijden van veiligheidsrisico's en fouten die schade kunnen toebrengen aan patiënten en medewerkers. - Effectiviteit: het leveren van nauwkeurige en juiste zorg gebaseerd op wetenschappelijke kennis. - Patiëntgerichtheid: het respecteren van de unieke noden, wensen en waarden van patiënten. - Tijdigheid: het leveren van zorg op de juiste tijd, verhinderen van wachttijden voor patiënten en medewerkers.
Meetfrequentie	Een keer per jaar
Verslagjaar	Steekproef van 50 patiënten.
Rapportagefrequentie	Een keer per jaar.

Toelichting

7. Achtergrond en variatie in zorg

Deze (intermediaire) uitkomstindicator is bedoeld om een bevestigde VTE tijdens ziekenhuisopname, niet aanwezig bij opname, en bij een patiënt die geen VTE profylaxe ontvangen heeft te registreren. Deze incidentie zou laag moeten zijn.

Het is de verwachting dat deze indicator de beoordeling of patiënten profylaxe nodig hebben wordt gestimuleerd, en daarmee het aantal VTE's in het ziekenhuis zal doen afnemen.

8. Definities

-

9. Registreerbaarheid

Tijdens het testen van deze indicator (door de commissie van National Quality Forum) viel op dat een significant aandeel van de incidentie mogelijk voorkombare VTE tijdens opname (POA) al aanwezig was. Dit zal worden opgelost door exclusie van casus waar de VTE reeds bij opname aanwezig was.

Data abstractie voor deze indicator is relatief hoog, echter het aantal casus dat moet worden beoordeeld zou laag moeten zijn. De tijdsinvestering is vooral afhankelijk van de documentatie van “condities gediagnosticeerd tijdens opname, maar die voor opname al aanwezig waren” inclusief condities geïdentificeerd door symptomen of “uitsluitingsdiagnose”.

10. Mogelijke versturende factoren

-

11. Mogelijke ongewenste effecten

-

12. Referenties

National Quality Forum. National Voluntary Consensus Standards for Prevention and Care of Venous Thromboembolism: Additional Performance Measures - A consensus report. 2008.

Bijlage 7 Implementatieplan bij de richtlijn antitrombotisch beleid

Inleiding

Dit implementatieplan is opgesteld bij de richtlijn antitrombotisch beleid (2015). In de richtlijn worden aanbevelingen gedaan over:

- Preventie van VTE
- Preventie van VTE in de verloskunde en gynaecologie
- Preventie van trombose bij neonaten en kinderen tot 18 jaar
- Therapie bij patiënten met een VTE
- Antistollingsbeleid bij patiënten met hartkleprotheses
- Perioperatief antistollingsbeleid
- Handelen bij bloedingen en spoedingrepen bij patiënten die antistolling gebruiken
- Laboratoriumtesten bij antistollingsmiddelen

Werkwijze

Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties.

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te vertellen op congressen.
- Beschikbaar stellen een presentatie van belangrijkste wijzigingen in de richtlijn die gebruikt kunnen worden voor bespreking van de richtlijn
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen
- Ontwikkelen en aanpassen van patiënteninformatie/keuzehulpen.
- Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de kwaliteitsvisitatie.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Het volgen van bijscholing die bij deze richtlijn ontwikkeld gaat worden.
- Aanpassen lokale patiënten informatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepelorganisaties van) ziekenhuisbestuurders, IGZ)

Ten aanzien van de financiering van de antitrombotische zorg wordt van het bestuur van de ziekenhuizen verwacht dat zij bereid zijn om de nodige investeringen te doen om de aanbevelingen in deze richtlijn te kunnen implementeren. Daarnaast wordt van de bestuurders verwacht dat zij bij de betrokken medisch professionals nagaan op welke wijze zij kennis hebben genomen van de nieuwe richtlijn en deze toepassen in de praktijk.

Van zorgverleners wordt verwacht dat zij de zorg die in deze richtlijn wordt voorgeschreven zullen vergoeden. De “sterk geformuleerde aanbevelingen” in deze richtlijn kunnen, na verloop van de aangegeven implementatietermijnen door zorgverzekeraars worden gebruikt voor de inkoop van zorg.

Het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Toevoegen van richtlijn aan richtlijndatabase. Daarbij opnemen van dit implementatieplan op een voor alle partijen goed te vinden plaats.