

Consensusvergadering - 21 november 2013

Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën



Juryrapport

Volledige (lange) tekst

Promotor

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, J. DEPOORTER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, J. GERARD, G. HANS, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité:

Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: Ph. HAINAUT, M. MEYSMAN

Vertegenwoordiger van de bibliografiegroep: G. GOESAERT

Vertegenwoordiger van het leescomité: A. VAN MEERHAEGHE

Leden van het CEG: G. HANS, F. NIESTEN

Bibliografiegroep:

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: C. DE MONIE, G. GOESAERT, P. HAENTJENS, G. HENRARD, A. VAN MEERHAEGHE)

Deskundigen (sprekers)

J-F. BAURAIN, J-M. DOGNÉ, PH. HAINAUT, A. PENALOZA, C. RANDON, M. SPRYNGER

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

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

Consensusvergadering

21 november 2013

Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën

Juryrapport Volledige (lange) tekst

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

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen":

<http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail: consensus@riziv.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de artsen

Ingo Beyer (geneesheer-specialist)
Geneviève Derue (geneesheer-specialist)
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Jean-Marc Minon (geneesheer-specialist)
Bram Spinnewijn (huisarts)
Philip Thibaut (huisarts) Vice-voorzitter
Dries Van Doninck (geneesheer-specialist)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Véronique Lapaige
Caroline Lebbe

Vertegenwoordigers van de apothekers

Nathalie Duquet
Bjørn Van Wetter

Vertegenwoordigers van de paramedici

Nick Gebruers
Thérèse Van Durme

Vertegenwoordiger van het publiek

Maurice Vanbellinghen

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Lijst van gebruikte afkortingen

ACE-inhibitoren	Angiotensineconversie-enzyminhibitoren
ACT	Geactiveerde coagulatielijd (activated clotting time)
ACT/APTT	Geactiveerde cefalinetijd (activated cephalin time (ACT)) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd (Activated Partial Thromboplastin Time' (APTT))
ARB	Angiotensine receptor blokkers
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA	Acetylsalicylzuur (acetylsalicylic acid)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
bid	Bis in die (2 maal per dag)
BMI	Body Mass Index
BRCP	Breast Cancer Resistance Protein
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CL _{CR}	Creatinineklaring
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reefief proteïne (C-reactive proteïn)
CTPA	Computed tomography pulmonary angiogram
CUS	Compression ultrasonographie
CVA	Cerebrovasculair accident
DASH	D-dimer, age, sex, hormonal therapy
DDD	Defined Daily Dose
dTT	Verdunde trombinetijd
DVT	Diepe veneuze trombose
EBM	Evidence Based Medecine
ECK	Elastische compressiekousen
ELFA	Enzyme linked immunofluorescent assay
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
E.M.A.	European Medicines Agency
EPO	Erytropoëtine
g	Gram
GCK	Graduele compressiekousen
GCS	Graduated compression stockings
γGT	Gamma glutamyltransferase
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus (Human Immunodeficiency Virus)
HR	Hazard ratio
ICD	Intermittente compression devices
IE	Internationale Eenheden
INR	International Normalized Ratio
ISI	International sensitivity index
ITT	Intention-to-treat analysis
kg	Kilogram
KP	Klinische probabiliteit
L	Liter
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Mass spectrometry/Mass Spectrometry

LDH	Lactaat dehydrogenase
LDUH	Low-dose unfractionated heparin
LE	Longembolie
LR	Likelihood ratio
LR-	Negatieve likelihood ratio
LR+	Positieve likelihood ratio
LMWH	Laag molecuair gewicht heparine (low molecular weight heparin)
mg	Milligram
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter kwikdruk
MRI	Magnetic resonance imaging
n	Number of patients = aantal patiënten
N	Number of studies = aantal studies
NA	Not applicable
NKO	Neus-, keel- en oorziekten
NOAC	Nieuwe orale anticoagulantia
NSAID	Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen
OPA	Oestroprogestatieve anticonceptie
OR	Odds Ratio
OVT	Oppervlakkige veneuze trombose
PE	Pulmonary embolism (= LE: longembolie)
P-gp	P-glycoprotein
POC	Point of Care
PTT/QT	Protrombinetijd/Quick
PTS	Posttrombotisch syndroom
qd	Quaque die (1 maal per dag)
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RR	Relative risk
RVU	Relative value unit
s.c.	Subcutaan
s.l.	Sensu lato
SmPC	Summary of Product Characteristics (samenvatting van de productkenmerken)
SNRI	Selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor)
SSRI	Selectieve serotonine-heropnameremmers (Selective serotonin re-uptake inhibitor)
TAFI	Trombine activeerbare fibrinolyseremmer
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
THP	Totale heupprothese
TKP	Totale knieprothese
TT	Trombinetijd
TTR	Time in Therapeutic Range
UFH	Niet-gefractioneerde heparine (Unfractionated heparin)
VKA	Vitamine K antagonist
VKF	Voorkamerfibrillatie
V/Q SPECT	Ventilation/Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography
VTE	Veneuze trombo-embolie (Venous thrombo-embolism)

Inleiding

Op donderdag 21 november 2013 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van experts in het domein. Deze consensusvergadering is de dertigste in de reeks en handelt over de preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën” (update).

Op 5 november 2002 hadden wij een consensusvergadering georganiseerd over “Het doelmatig gebruik van niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en orale anticoagulantia bij de preventie en de behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen.” Nieuwe geneesmiddelen (en andere behandelingen) op dat vlak werden geëvalueerd en volgens het CEG moet die vorige consensus worden geüpdatet.

Deze consensusvergadering zal gaan over:

- de risicofactoren voor diepe veneuze trombose en longembolie;
- het diagnosticeren van die aandoeningen;
- hun startbehandeling;
- de indicatie en de behandelingswijze van een oppervlakkige veneuze trombose;
- de preventie van een veneuze trombo-embolie in specifieke situaties: majeure orthopedische ingreep, een andere majeure ingreep dan een orthopedische ingreep, artroscopie van de knie, immobilisatie met gipsverband, bedrust om medische redenen, reizen met langdurige immobilisatie, oncologie;
- de preventie van herhaalde episodes van veneuze trombo-embolieën;
- het goede management van een behandeling met anticoagulantia/antitrombotica in de eerste lijnsgezondheidszorg.

Zoals tijdens de vorige consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, spitst deze consensusvergadering zich toe op de eerstelijnsgezondheidszorg. De behandelingen die in het ziekenhuis moeten worden verricht, zullen niet in detail worden besproken.

Bepaalde onderwerpen zullen bewust niet worden aangesneden wegens tijdsgebrek, onder andere de trombo-embolische voorvallen (en de preventie ervan) in geval van zwangerschap, acuut coronair syndroom, (majeur) trauma, intensieve verzorging, hart- of vaatheelkunde, neurologische heekunde, heekunde van de wervels, NKO, maxillo-faciale heekunde.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie¹).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het “Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen”. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 21 november 2013. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

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

2. GRADE:

- Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies**
- Graden van aanbeveling**

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (of very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

1. Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

2. Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

3. Overzicht vragen

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

Vraag 1

Welke zijn de risicofactoren voor een diepe veneuze trombose en longembolie?

Vraag 2

Hoe wordt de diagnose van diepe veneuze trombose / longembolie in 2013 gesteld?

Vraag 3

Hoe wordt een diepe veneuze trombose / longembolie in de eerstelijnsgezondheidszorg behandeld?

- welke startbehandeling wordt toegepast?
- wat is de optimale duur van de startbehandeling?
- wanneer moeten patiënten in het ziekenhuis worden opgenomen?
- hoe wordt het postflebitissyndroom voorkomen?

Vraag 4

Wanneer en hoe wordt een oppervlakkige veneuze trombose behandeld?

Vraag 5

Wat is de preventieve behandeling na een eerste voorval van VTE?

Wat is de duur van dergelijke behandeling?

Wat is de preventieve behandeling na herhaalde episodes van VTE?

Wat is de duur van dergelijke behandeling?

Wat is de behandeling van een postflebitissyndroom?

Vraag 6

Is een preventieve behandeling van een VTE aangewezen in geval van:

- majeure orthopedische ingreep?
- andere majeure (niet-oncologische) ingreep?
- artroscopie van de knie?
- immobilisatie met gipsverband?
- bedrust om medische redenen?
- reis met langdurige immobilisatie?

Wanneer en hoe moet dit gebeuren?

Vraag 7

Is een preventieve behandeling van een VTE aangewezen en zo ja, welke

- in geval van oncologische heilkunde?
- bij kankerpatiënten die niet heilkundig behandeld worden?

Hoe lang wordt er behandeld?

Vraag 8

Management van een behandeling met anticoagulantia / antitrombotische middelen in de eerste lijnsgezondheidszorg

- ernstige medicamenteuze en niet-medicamenteuze interacties (referentielijsten), met inbegrip van zelfmedicatie?
- stopzetting in functie van welke heekundige ingrepen en binnen welke termijn?
- de biologische parameters die moeten opgevolgd worden? (Wanneer starten en hoe lang opvolgen?)
- mogelijke factoren / interventies om de therapietrouw en de gebruiksveiligheid te verbeteren?

4. Definities²

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiënt-jaren.

Longembolie

Met **longembolie (LE)** bedoelt men de plotse afsluiting van een longslagader of een van de zijtakken ervan door een veneuze klont. Dit wordt in de meeste gevallen veroorzaakt door de migratie van een trombus die ontstaan is in het diepliggende veneuze systeem van de onderste ledematen, en is dus een complicatie van een diepe veneuze trombose. Het risico van het ontwikkelen van een longembolie stijgt naarmate de veneuze trombose dieper en meer proximaal is - een *maximaal* diepe veneuze trombose wordt per definitie geassocieerd met de aanwezigheid van een zeer grote trombus. De longembolie kan worden beschreven in functie van zijn lokalisatie in het adernetwerk: zo kan dus een onderscheid worden gemaakt tussen *centrale*, *lobaire*, *segmentaire* en *subsegmentaire* embolien. De meest opgemerkte symptomen zijn dyspneu (kortademigheid) en pijn op de borst (zie Tabel 1).

Tabel 1: Meest voorkomende symptomen van longembolie (Stein 2007)

	Longembolie (%)	Alle patiënten Longembolie uitgezonderd (%)
Dyspneu	79	73
Pleurodynie (pijn in de zij)	47	59 *
Oedeem van de onderste ledemaat	39	20 *
Pijn aan de onderste ledemaat	42	25 *
Ademhalingsfrequentie ≥ 20 /minuut	57	47 *
Hartfrequentie ≥ 100 /minuut	26	16 *
Temperatuur $> 38,5^{\circ}\text{C}$	2	2
Abnormale hartauscultatie	22	12 *
Piepen bij longauscultatie	3	9 *
Verschijnselen van Diepe veneuze trombose	47	23 *
* $p < 0.05$		

² Bronnen:

- van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

Typisch gaat aan een longembolie het bestaan van bekende klinisch bevorderende factoren vooraf die hebben geleid tot de ontwikkeling van een diepe veneuze trombose, meestal ter hoogte van een veneuze klep. Een witte trombus, die overeenkomt met een klonter die wordt gevormd door het samenklitten van bloedplaatjes, wordt gevolgd door een rode trombus, dit is een grote klonter van fibrine. Rekening houdend met de snelheid van dit proces kan een grote en uitgestrekte trombus zich in enkele minuten vormen en vervolgens een permanent karakter krijgen door de afzetting van bloedplaatjes en fibrine. Zodra hij gevormd is, kan deze trombus verdwijnen door fibrinolyse of door organisatie. Wat de persistente trombus betreft, die gaat zich organiseren en laat daarbij een fibrotische zone na waar re-endothelialisatie optreedt.

Vanuit epidemiologisch oogpunt is de longembolie een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit die binnen verscheidene klinische contexten kan optreden. De meeste overlijdens door longembolie treden op binnen enkele uren voorafgaand aan de diagnostische en therapeutische behandeling, hetgeen de deskundigen laat aandringen op het belang van de preventie van diepe veneuze trombosen, door het zo snel mogelijk instellen van een behandeling van de diepe veneuze trombosen en het uitvoeren van bijkomende onderzoeken bij risicopatiënten.

Offsettijd

De periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Hierbij wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij perfecte gezondheid gelijkgesteld aan 1 en komt de dood overeen met waarde 0. De voor kwaliteit van leven gecorrigeerde jaren (Quality Adjusted Life Years, QALY) is dan de kwaliteit van leven in een bepaalde toestand vermenigvuldigd met de tijd doorgebracht in deze toestand.

Trombo-embolische aandoening

De **trombo-embolische aandoening** wordt gezien als één ziektebeeld met een opeenvolging van manifestaties van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE) en komt dus neer op een geheel van *trombo-embolische voorvallen*, waarbij een eerste episode wordt gevolgd door een recidief/recidieven. Diepe veneuze trombose en longembolie stemmen dus overeen met de opeenvolgende fasen van eenzelfde pathologisch proces. Deze fasen kunnen verschillen op het vlak van ernst en door de risico's van mortaliteit en bijhorend recidief. Vanuit klinisch oogpunt kunnen de ontwikkelingsfasen van de trombo-embolische aandoening (distale en proximale diepe veneuze trombose en longembolie) elk asymptomatisch optreden of gepaard gaan met symptomen van verschillende intensiteit. De symptomatische ontwikkeling hangt af van de uitgebreidheid van het trombotisch proces, de aanwezigheid van collaterale bloedvaten, de ernst van de vasculaire obstructie en de ermee gepaard gaande ontsteking (Kearon 2003). Op de trombo-embolische aandoening kan zich een post-trombotisch syndroom enten met strikt klinische kenmerken die overeenstemmen met het optreden van een minimale, op acroangiodermatitis wijzende symptomen.

De jaarlijkse incidentie van trombo-embolische aandoeningen is zo'n 1/1.000 tot 3/1.000 inwoners in Europa volgens Penalzoa (mededeling tijdens de consensusvergadering van november 2013).

Veneuze trombose of tromboflebitis

Veneuze trombose of **tromboflebitis** wijst op de aanwezigheid van een bloedklonter (trombus) in een oppervlakkige of diepe vene en de ontstekingsreactie van de bloedvatwanden die ermee gepaard gaat. Meestal treedt ze op ter hoogte van de onderste ledematen en het bekken (pelvis), in zeldzamere gevallen ook ter hoogte van de bovenste ledematen. De vorming van de trombus in het bloedvatennetwerk ontstaat door een onevenwicht tussen stolling en fibrinolyse (Rosendaal 2009, Kyrle 2005). De trombus bestaat in het begin voornamelijk uit bloedplaatjes en fibrine. Vervolgens mengen rode bloedlichaampjes zich met het fibrine waardoor de trombus zich kan uitbreiden in de bloedstroom en een ontstekingsreactie kan veroorzaken in de vaatwand. Deze ontstekingsreactie zelf zal miniem zijn of zal worden vertaald door granulaire infiltratie, door verlies van endothelium en door oedeem.

Verschillende fysiopathologische elementen, beschreven door Virchow vanaf het midden van de 19de eeuw, dragen bij tot de vorming van een veneuze trombus. De verhoging van de druk in de aders en capillairen die samenhangt met de aanwezigheid van de trombus zal een transcapillaire lekkage veroorzaken en zo, vanuit symptomatisch oogpunt, bijdragen tot oedeem van de ledemaat. Dit oedeem en pijn aan de ledemaat zijn de meest voorkomende symptomen. Veneuze trombosen of tromboflebitis kunnen, volgens hun lokalisatie in het bloedvatennetwerk, ingedeeld worden in *oppervlakkige veneuze trombosen (OVT)* en *diepe veneuze trombosen (DVT)*. Deze laatste groep wordt verder onderverdeeld in distale diepe veneuze trombosen (onder de knieholte), en de proximale diepe veneuze trombosen (gebied van de vena poplitea (knieholteader) en het gebied boven de knieholte).

Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

Werkzaamheid

Het begrip **“werkzaamheid”** (**“efficacy”**) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

Doeltreffendheid

Het begrip **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** (**“effectiveness”**) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** van een interventie is over het algemeen lager dan de **“werkzaamheid”** omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **“efficiëntie”** of **“doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport - en hun actuele terugbetalingsmodaliteiten - verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) (<http://www.bcfi.be>).

6. Kritische beschouwingen bij de literatuurstudie

6.1. Kritische beschouwingen van de bibliografiegroep

6.1.1. Patiëntenpopulaties opgenomen in de studies

• Studies over de behandeling van VTE

Studies omvatten

- hetzij patiënten met een acute DVT met exclusie van patiënten met een longembolie
- hetzij patiënten met een acute longembolie (met of zonder DVT)
- hetzij patiënten met een acute VTE (DVT en/of longembolie)

De meta-analyses die in dit document worden vermeld, poolen de gegevens van al die studies.

DVT en longembolie zijn uitingen van eenzelfde ziekteproces. Er zou echter een verschil kunnen zijn in het overlijdensrisico of zelfs in het risico op recidief van VTE tussen patiënten met alleen een DVT en patiënten met een longembolie, omdat diepe veneuze trombose en longembolie een andere graad van ernst van dit ziekteproces vertegenwoordigen (zie ook hieronder: meta-analyses opgenomen in dit literatuuroverzicht).

• Behandeling van distale DVT

Er zijn maar zeer weinig studies uitgevoerd over de behandeling van distale DVT en de meeste voldeden niet aan de inclusiecriteria gezien het aantal patiënten, de toegepaste interventies of de gerapporteerde eindpunten. Sommige studies over de behandeling van VTE sluiten distale DVT specifiek uit, terwijl andere dat niet doen maar de resultaten van die subgroep ook niet apart vermelden.

• Behandeling van asymptomatische longembolie/subsegmentele longembolie

Er werden geen studies opgenomen die zich toespitsen op asymptomatische of subsegmentele longembolie. Door het opkomen van nieuwe beeldvormingstechnieken worden meer patiënten gediagnosticeerd met (minder ernstige gevallen van) longembolie. Het is onduidelijk of deze gevallen dezelfde behandeling nodig hebben als de klinisch manifeste 'majeure' longembolieën. Bovendien draagt het gebrek aan placebo-gecontroleerde studies bij aan deze onzekerheid. (Zie ook appendix "Kritische beschouwingen – historische achtergrond" in de literatuurstudie).

• Meta-analyses opgenomen in dit literatuuroverzicht: mogelijke beperkingen

Het doel van een meta-analyse is om een preciezere inschatting van het effect te bekomen door studies te bundelen. De studiepopulaties van deze studies kunnen echter sterk verschillen van elkaar (heterogene populaties). Bijvoorbeeld:

- Bij de behandeling van VTE includeren sommige studies patiënten met DVT, terwijl andere studies patiënten met longembolie onderzoeken. Of ze includeren enkel eerste VTE episodes versus eerste én tweede episodes van VTE.
- Bij de preventie van VTE kunnen er klinisch heterogene studies bij elkaar gebracht worden, bijvoorbeeld met verschillende chirurgische procedures of verschillende operatieplaatsen.
- Bij de medische patiënten kunnen verschillende ziektebeelden en graden van immobiliteit opgenomen worden.
- Bij kankerpatiënten kunnen patiënten in verschillende stadia of met andere soorten kankers gepoold worden in de meta-analyses.

Het grootste probleem in deze situatie is dat verschillende populaties ook een verschillend risico op (recidief van) veneuze trombo-embolie hebben. Een schatting van het effect op basis van een meta-analyse van deze studies kan minder nuttig zijn voor de clinicus die een specifieke patiënt in een specifieke toestand ziet.

Bij het uitvoeren van een meta-analyse kan de statistische heterogeniteit onderzocht worden. Mogelijke oorzaken van heterogeniteit kunnen nagegaan worden door sensitiviteitsanalyses of categorische meta-analyses. Toch kan het zijn dat een statistische test geen grote heterogeniteit vindt terwijl de opgenomen populaties wel klinisch heterogeen zijn.

6.1.2. Vergelijkingen

- **Studies over de behandeling van acute VTE**

Er zijn maar zeer weinig studies uitgevoerd waarin een actieve behandeling bij een acute VTE werd vergeleken met een placebo. Dit zou uiteraard ethisch niet verantwoord zijn.

Weinig studies hadden alleen betrekking op de initiële behandeling van VTE en in de meeste van die studies over de initiële behandeling werd een vergelijking doorgevoerd met niet-gefractioneerde heparine (UFH), welke in deze review werden uitgesloten.

De meeste studies onderzoeken de voortzettingfase van de behandeling en starten de randomisatie na een gemeenschappelijke initiële behandeling voor VTE.

Studies met nieuwe anticoagulantia vergelijken de nieuwe anticoagulantia met een 'klassieke behandeling'. Het betreft allemaal non-inferioriteitsstudies. Zowel met apixaban als met rivaroxaban worden interventies vergeleken zowel tijdens de beginfase als tijdens de fase van langetermijn behandeling.

In deze studies ontving de meerderheid van de patiënten evenwel tot 24 uur of tot 48 uur een initiële behandeling met laag molecuulair gewicht heparine (LMWH), heparine of fondaparinux alvorens gerandomiseerd te worden. Hierdoor kunnen geen conclusies getrokken worden over de werkzaamheid van apixaban en rivaroxaban in vergelijking met 'standaardbehandeling' tijdens de eerste twee dagen van de behandeling.

De studies met dabigatran beginnen na een gemeenschappelijke initiële behandeling met anticoagulantia en evalueren dus alleen de voortgezette behandeling.

- **Studies over preventie van VTE bij heelkunde of bij niet-heelkundige medische patiënten**

Er bestaan placebo-gecontroleerde studies, maar de meeste zijn niet recent. Nieuwe anticoagulantia worden onderzocht in vergelijking met enoxaparine. Deze studies zijn allemaal non-inferioriteitsstudies, met uitzondering van studies die langdurige behandeling met nieuwe anticoagulantia vergelijken met een korte behandeling met enoxaparine. De klinische relevantie van het vergelijken van twee verschillende producten in een verschillende behandelingsduur is twijfelachtig.

6.1.3. Uitkomstmaten

In de meeste studies over de behandeling van VTE was symptomatische recurrenente VTE een uitkomstmaat.

De meeste studies over de preventie van VTE bij chirurgische of medische patiënten rapporteren symptomatische én asymptomatische VTE (DVT). De frequentie van asymptomatische DVT is gewoonlijk hoger dan de frequentie van symptomatische complicaties en de klinische relevantie van een asymptomatische DVT is niet duidelijk.

Als een asymptomatische DVT deel uitmaakt van een samengesteld eindpunt, zal dat een sterke impact hebben op de statistische significantie van dat eindpunt. Het is echter methodologisch niet correct om een samengesteld eindpunt te construeren dat weinig frequente, maar ernstige gebeurtenissen én frequente, maar klinisch minder belangrijke gebeurtenissen combineert. In alle studies met de nieuwe anticoagulantia was het primaire eindpunt helaas altijd een samengesteld eindpunt van asymptomatische en symptomatische VTE en mortaliteit.

In de meeste studies worden patiënten geëxcludeerd van zodra een diepe veneuze trombose werd gedetecteerd. Zo wordt bij hen mogelijk een natuurlijke evolutie naar longembolie vermeden, wat uiteraard een goede zaak is. Doch dit kan leiden tot het onderschatten van het aantal gevallen van longembolie in een klinische situatie.

6.1.4. Kwaliteit van de studies

- **Sponsoring**

De meeste studies werden gesponsord door farmaceutische firma's. Alle studies met de nieuwe anticoagulantia werden gesponsord.

- **Non-inferioriteitsstudies**

Non-inferioriteitsstudies worden opgezet om na te gaan of het nieuwere geneesmiddel niet minder doeltreffend is dan een actieve, 'klassieke' behandeling. Daarvoor wordt een marge van non-inferioriteit gekozen. Beneden die drempel mag worden gesteld dat het nieuwe geneesmiddel niet slechter is dan het product waarmee het wordt vergeleken.

Bij het uitvoeren en rapporteren van non-inferioriteitsstudies moeten bepaalde standaarden worden nageleefd (Chevalier 2009, Chevalier 2013, Wangge 2013). De keuze van de marge van non-inferioriteit is belangrijk. Een zeer brede marge zal gemakkelijker statistische non-inferioriteit bewijzen, maar kan twijfel zaaien over de eigenlijke werkzaamheid en klinische waarde. Daarom moet de keuze van de marge worden gebaseerd op vroegere placebogecontroleerde studies met het vergelijkingsproduct. Dat is niet altijd het geval. In veel van de non-inferioriteitsstudies werd de keuze voor de marge van non-inferioriteit niet gemotiveerd.

Er bestaan weinig placebo-gecontroleerde studies over de behandeling van VTE. Het behandelen met placebo van patiënten met een veneuze trombo-embolie wordt tegenwoordig niet meer als ethisch verantwoord beschouwd. Daarom is het moeilijk om een betrouwbare non-inferioriteitsmarge vast te leggen. Dit is het geval bij non-inferioriteitsstudies van LMWH versus warfarine (zie appendix "Kritische beschouwingen – historische achtergrond" in de literatuurstudie) en bij studies die nieuwe anticoagulantia vergelijken met LMWH of vitamine K-antagonisten (VKA) bij de behandeling van VTE.

Wanneer het effect van het te vergelijken product ten opzichte van placebo niet gekend is, dan blijft het onzeker of een nieuw product werkelijk beter is dan placebo.

In een non-inferioriteitsstudie dient de statistische analyse te bestaan uit zowel een analyse per protocol als een analyse volgens het intention-to-treat principe (Chevalier 2009, Chevalier 2013). Dat is bijna nooit het geval met de studies die in deze review zijn opgenomen. Vaak werd slechts 1 statistische analyse uitgevoerd, meestal een analyse van een 'gewijzigde ITT-populatie' waarbij bepaalde patiënten uit de analyse werden verwijderd.

Dit was een groot probleem bij de preventieve studies bij chirurgische en medische patiënten. Vaak werd > 25% van de patiënten bij de analyse uitgesloten (meestal bij gebrek aan diagnostische test voor asymptomatische DVT).

Tot slot besluit wenst het leescomité erop te wijzen dat er een belangrijk gebrek aan evidentie bestaat in de behandeling van VTE. Hopelijk kan dit opgelost worden in toekomstige studies. Hoe meer het spectrum van longembolie zich uitstrekt tot ook de minder ernstige gevallen, hoe groter onze onzekerheid of het voordeel van een behandeling echt opweegt tegen het risico.

6.2. Opmerkingen van de jury

- De jury betreurt dat in de literatuurstudie niet gezocht werd naar gegevens over compressie en dat er dus ook geen gegevens te vinden zijn over de sterkte van compressiedruk. Compressie komt enkel naar voor in de beschikbare bundel omdat het vernoemd wordt in enkele grote richtlijnpublicaties.
- De jury betreurt ook dat fondaparinux, wegens ontbreken van geregistreerde indicatie – en enkel beschikbaar voor hospitaalgebruik – in België, uitgesloten werd in het literatuuronderzoek. Daardoor kan de jury geen gefundeerde uitspraken doen over het product.

7. Cijfers over het gebruik van geneesmiddelen bij preventie en bij behandeling van veneuze trombo-embolieën

(Gebaseerd op de tekst van Prof. Marc Van de Castele (Van de Castele 2013), RIZIV-consensusvergadering 10.5.2012, Folia Pharmacotherapeutica 2010, Eriksson 2009)

De hier besproken geneesmiddelen zijn weergegeven op basis van hun facturatie via de publieke apotheken van het land (databank Farmanet). De therapeutische indicaties zijn niet bekend uit de databank Farmanet. Vandaar kunnen de meegedeelde aantallen enkel richtinggevend zijn in de context van hun gebruik bij veneuze trombo-embolieën. Zo zullen er waarschijnlijk evengoed patiënten hieronder weerhouden zijn met andere indicaties. Dit kan bijvoorbeeld zijn: courante indicaties zoals secundaire preventie van CVA of metalen kunstklep, of, meer zeldzame indicaties zoals zuigelingen met recidiverende hersenischemie of volwassenen met trombose van de veneus-cerebrale vaten enz.

Er worden geen data gegeven over gebruik in Belgische ziekenhuizen.

Een andere voorafgaande opmerking betreft het gebruik van de volumemaat DDD. Dit is de afkorting van Defined Daily Dose en wordt per molecule vastgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie.

7.1. Anti-aggregantia of antiplaquettaire geneesmiddelen

Tabel 2

	Volume (miljoen DDD)		RIZIV-uitgaven (€)		aantal patiënten (n)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
acetylsalicylzuur ³	283,8	301,0	12.631.617	13.452.945	816.122	864.156
clopidogrel ⁴	29,5	25,8	19.298.248	14.442.083	105.269	92.468
TOTAAL	313,3	326,9	31.929.865	27.895.028		

De RIZIV-uitgaven voor acetylsalicylzuur stijgen en deze voor clopidogrel dalen, en dit met een toenevend gebruik van beide. De verklaringen voor clopidogrel zijn multipel: prijsdalingen voor PLAVIX; de komst van generieke presentaties van clopidogrel; shift naar nieuwere antiplaquettaire middelen zoals EFIENT en BRILIQUE.

³ ATC-code (anatomisch-therapeutisch-chemisch volgens de Wereldgezondheidsorganisatie) B01AC06 met 1 DDD pragmatisch gelijk gesteld aan 1 tablet acetylsalicylzuur.

⁴ ATC-code B01AC04 met 1 DDD = 75 mg clopidogrel

7.2. Heparines met laag-moleculair gewicht

Tabel 3

	Volume (miljoen DDD)		RIZIV-uitgaven (€)		aantal patiënten (n)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
dalteparine ⁵ FRAGMIN	0,0	0,0	147.943	112.544	591	453
enoxaparine ⁶ CLEXANE	17,7	19,0	23.555.011	25.163.268	229.033	247.018
nadroparine ⁷ FRAXIPARINE FRAXODI	12,0	11,3	22.380.678	20.977.626	172.810	159.416
tinzaparine ⁸ INNOHEP	1,9	2,3	4.210.653	5.109.827	18.718	21.012
TOTAAL	31,7	32,6	50.294.285	51.363.265	397.392	400.025

Opmerking over het totaal aantal patiënten rechts onder in de tabel. Dit is niet de optelsom van het aantal patiënten per medicament. Immers, in de loop van het jaar kan eenzelfde patiënt 2 verschillende heparines genomen hebben. In de berekening van het totaal aantal patiënten wordt zulke patiënt slechts 1 keer geteld; met andere woorden, het totaal aantal patiënten gaat over unieke patiënten.

Het gebruik van heparines met laag-moleculair gewicht neemt toe, met voor het eerst het bereiken van 400.000 Belgische patiënten.

Om enigszins een idee te hebben hoeveel patiënten er kortdurend of langdurig behandeld worden, nemen we de ganse periode van 2 jaren 2011 en 2012. We maken een opsplitsing naar dezen met < 9 verpakkingen ($\approx$ < 3 maand therapie), dezen met 9-27 verpakkingen ($\approx$ 3 à 9 maand) of dezen met > 27 verpakkingen. Deze opdeling is methodologisch niet perfect en dient dan ook enkel ter illustratie van wie langdurig behandeld wordt en wie niet.

Tabel 4

Periode van 2 jaren 2011 + 2012	Aantal afgeleverde verpakkingen/patiënt	Aantal patiënten
Heparines met laag moleculair gewicht	1	315.664
	< 9	668.174
	9 -27	32.805
	> 27	12.826

De meesten worden kort behandeld.

⁵ ATC-code B01AB04 met 1 DDD = 2.500 U dalteparine

⁶ ATC-code B01AB05 met 1 DDD = 2.000 U enoxaparine

⁷ ATC-code B01AB06 met 1 DDD = 2.850 U nadroparine

⁸ ATC-code B01AB10 met 1 DDD = 3.500 U tinzaparine

7.3. Vitamine K-antagonisten

Tabel 5

	Volume (miljoen DDD)		RIZIV-uitgaven (€)		aantal patiënten (n)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
warfarine ⁹ MA-REVAN	7,6	8,1	2.582.439	2.807.129	48.726	51.405
fenprocoumon ¹⁰ MARCOUMAR	10,9	10,6	2.390.497	2.366.326	62.857	61.756
acenocoumarol ¹¹ SINTROM	9,8	9,5	2.919.197	2.888.109	83.575	82.541
TOTAAL	28,1	28,3	7.892.133	8.061.564	193.230	194.091

Zelfde opmerking over het totaal aantal patiënten in deze tabel als voor vorige tabel. Dit is niet de optelsom van het aantal patiënten per medicament; het totaal aantal patiënten gaat immers over unieke patiënten.

Het gebruik van vitamine K-antagonisten neemt toe, ondanks de komst van nieuwe anticoagulantia in België. Dit blijkt eveneens uit data van het voorbije decennium (data niet gegeven).

Hoeveel patiënten worden langdurig behandeld? Aangezien de dagdosis individueel sterk varieert, is de volgende opdeling niet perfect. In een tijdsbestek van 2 jaren nemen we ≤ 6 dozen als een behandeling van 3 à 6 maand en > 6 dozen als indicatief voor een behandelduur langer dan 6 maanden.

Tabel 6

Periode van 2 jaren 2011 + 2012	Aantal afgeleverde verpakkingen/patiënt	Aantal patiënten
Vitamine K-antagonisten	≤ 6	78.871
	> 6	153.062

De meesten worden langdurig behandeld.

Een andere karakterisering van de Belgische patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten is een opdeling op basis van het feit of zij antiaritmica¹² en/of bèta-blokkers¹³ als comedicaatie innemen.

Tabel 7

	Volume (miljoen DDD)		RIZIV-uitgaven (€)		aantal patiënten (n)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
Vitamine K-antagonisten zonder anti-aritmicum noch bèta-blokker	9,4	9,4	2.640.386	2.688.261	59.390	59.590
Vitamine K-antagonisten plus anti-aritmicum en/of bèta-blokker	18,8	18,9	5.251.747	5.373.303	133.840	134.501

De meerderheid heeft een bèta-blokker en/of anti-aritmicum als comedicaatie versus een minderheid die deze comedicaatie niet inneemt. Deze meerderheid (2/3) lijdt waarschijnlijk aan voorkamerfibrillatie.

⁹ ATC-code B01AA03 met 1 DDD = 5 mg warfarine

¹⁰ ATC-code B01AA04 met 1 DDD = 3 mg fenprocoumon

¹¹ ATC-code B01AA07 met 1 DDD = 5 mg acenocoumarol

¹² Voor deze oefening namen we disopyramide (C01BA03), propafenone (C01BC03), flecaïnide (C01BC04), amiodarone (C01BD01), dronedarone (C01BG07) en sotalol (C07AA07).

¹³ Het gaat om de enkelvoudige preparaten met beta-blokkeerders (C07A) minus sotalol (C07AA07).

7.4. Nieuwe orale anticoagulantia

Tabel 8

	Volume (miljoen DDD)		RIZIV-uitgaven (€)		aantal patiënten (n)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
dabigatran ¹⁴ PRADAXA	0,0	1,9	115.872	4.235.740	1.339	13.729
rivaroxaban ¹⁵ XARELTO	0,1	3,0	302.024	4.497.062	2.897	19.388
apixaban ¹⁶ ELI- QUIS						
TOTAAL	0,1	4,9	417.896	8.736.378	4.218	33.014

Nogmaals een opmerking over het totaal aantal patiënten rechts onder in de tabel. Dit is niet de optelsom van het aantal patiënten per medicament. Het totaal aantal patiënten gaat over unieke patiënten. Andere opmerking over de RIZIV-uitgaven: De meeste indicaties kennen een terugbetaling via contracten tussen het bedrijf en het RIZIV. Contracten houden rekening met claw-back teruggaven door het betrokken farmaceutisch bedrijf. Bijgevolg kunnen de finale RIZIV-uitgaven lager uitvallen dan wat in de tabel staat.

Weerom maken we een opdeling tussen kortdurende en langdurende behandeling en dit voor de periode 2011 + 2012. De opdeling gaat over ≤ 1 verpakking versus > 1 verpakking per patiënt. Zoals voorheen opgemerkt is deze opsplitsing niet zuiver, bijv. een patiënt startte op het einde van het jaar of de terugbetaling overspande niet de ganse 2-jaars periode.

Tabel 9

Periode van 2 jaren 2011 + 2012	Aantal afgeleverde verpakkingen/patiënt	Aantal patiënten
Nieuwe orale anticoagulantia	1	23.854
	> 1	13.154

Het is onwaarschijnlijk dat in de komende jaren zulke opdeling met overwicht van korte behandelingen zal blijven bestaan. Immers, in 2012 en 2013 zijn meerdere behandelingen ter preventie van trombo-embolie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie terugbetaalbaar geworden.

¹⁴ ATC-code B01AE07 met 1 DDD = 220 mg dabigatran-etexilate

¹⁵ ATC-code B01AF01 met 1 DDD = 10 mg rivaroxaban

¹⁶ ATC-code B01AF02 met 1 DDD = 5 mg apixaban; vergoedbaar vanaf 1.9.2013

Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 21 november 2013 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Welke zijn de risicofactoren voor een diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE)?

1.1. Wat zegt de literatuurstudie: richtlijnen?

1.1.1. Algemene risicofactoren

NICE 2012 en **ACCP 2012 Non-Surgical Prevention** geven een beknopt overzicht van de risicofactoren voor VTE. **SIGN 2010** formuleert een groter aantal risicofactoren en geeft meer gedetailleerde informatie.

Tabel 10: Overzicht van de risicofactoren voor VTE

NICE 2012	SIGN 2010	ACCP 2012 Non-Surgical Prevention
Voorgeschiedenis van DVT	Familiale voorgeschiedenis van VTE Minstens een ouder van de eerste graad had VTE < 50 jaar of meer dan een ouder van de 1ste graad, ongeacht de leeftijd	Voorgeschiedenis van VTE
Leeftijd > 60 jaar	Verhoging van het risico met de leeftijd: • < 40 jaar – jaarlijkse incidentie van 1/10 000 • 60-69 jaar – jaarlijkse incidentie van 1/1 000 • > 80 jaar – jaarlijkse incidentie van 1/100	Gevorderde leeftijd
Obesitas	Obesitas Risico x 2-3 in geval van BMI > 30 kg/m ²	Ernstige obesitas
Chirurgie	- Hospitalisatie Recent trauma, chirurgie (risico x 10) - Anesthesie Algehele anesthesie risico x 2-3 in vergelijking met spinale/epidurale anesthesie	Operatie of recent trauma
Kanker	Kanker Risico x 5-7 in vergelijking met de algemene bevolking en toegenomen risico van recidief. Risico varieert in functie van het type kanker. Toegenomen risico indien chirurgie, chemotherapie, gebruik van EPO, centraal veneuze katheters Anti-oestrogenen (raloxifeen en tamoxifen): risico x 2-3	Evolutieve maligne tumor Bijkomende risicofactoren: voorgeschiedenis van DVT, immobilisatie, hormoontherapie, angiogeneseremmers, thalidomide, lenalidomide

Zwangerschap	Zwangerschap, kraambedperiode (puerperium) Ongeveer 10-voudig verhoogd risico tijdens de zwangerschap in vergelijking met niet-zwangere vrouwen en 25-voudig verhoogd risico in vergelijking met niet-zwangere vrouwen/zonder kraamvrouwenkoorts tijdens kraambedperiode	Zwangerschap
Immobiliteit	Immobiliteit Risico x 10 bijvoorbeeld indien bedlegerigheid > 3 dagen, gips, verlamming. Neemt toe met de duur	Beperkte mobiliteit
Trombofilie	Trombofilie Lage stollingsfactoren (antitrombine, proteïne C of S), geactiveerde-proteïne-C-resistentie (bijv. factor V Leiden), hoge stollingsfactoren (I, II, inclusief protrombine G20210A, VIII, IX, XII), antifosfolipiden antistoffen, hoge homocysteïne, verhoogd lipoproteïne (a) >300 mg/L	Bekende trombofilie
Langdurige reis	Immobiliteit tijdens reizen Risico x 2-3	
Combinatiepil en hormoon-substitutie-therapie	Orale contraceptie (combinatiepreparaten) Risico x 3-6 in vergelijking met niet-gebruikers. Risico met progestagenen van de 3 ^{de} generatie x 1,7 in vergelijking met de 2 ^{de} generatie. Er is geen bewijs dat orale contraceptiva met alleen progestoëen gepaard gaan met een verhoogd risico van VTE, maar hooggedoseerde progestogenen, gebruikt om gynaecologische problemen te behandelen, worden geassocieerd met een 6-voudig verhoogd risico van VTE. Hormonale substitutie met orale oestrogenen Risico x 2,5 (↔ transdermale weg)	Gebruik van oestrogenen
Acute medische aandoening	- Spataders Risico x 1,5-2,5 na grote chirurgische ingreep/orthopedische ingreep. Zwak risico na chirurgie voor spataders - Centraal veneuze katheters Risico x 11,5 in vergelijking met subclaviale toegang, femorale weg - Andere trombogene toestanden • Hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, CVA • Metabool syndroom • Ernstige acute infectie • Chronische infectie door HIV • Inflammatoire darmziekten, nefrotisch syndroom • Myeloproliferatieve ziekten, paraproteïnemie, ziekte van Behçet • Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) • Sikkcelcelkenmerk en drepanocytose (sikkelcelziekte)	

1.1.2. Risicofactoren voor recidief van een VTE

SIGN 2010 (in patiënten die geen langlopende behandeling met antistollingsmiddelen krijgen)

- **Voorgaand VTE zonder risicofactoren ('unprovoked' VTE).** Recidiefpercentage 5% per jaar.
- **Man**
- **Obesitas**
- **Trombofilie.** Risico van recidief VTE is niet verhoogd bij patiënten met ofwel heterozygote of homozygote factor V Leiden of protrombine-gen G20210A81 maar kan verhoogd zijn bij patiënten met antitrombine-deficiëntie.

1.1.3. Risicofactoren in geval van chirurgie

ACCP 2012 Surgical Prevention vermeldt verschillende scores voor de stratificatie van het risico: de score van Rogers en de score van Caprini.

Opmerking: De **score van Rogers** kent punten toe aan variabelen die onafhankelijke voorspellende factoren bleken te zijn van het risico van VTE, waaronder het type operatie, work relative value units¹⁷, patiëntkenmerken en laboratoriumwaarden. Met behulp van dit model varieerde het risico van symptomatische VTE van erg laag (0,1%) tot laag (ca. 0,5%) tot matig (ca. 1,5%) in beide ontwikkelings- en validatiemonsters. Jammer genoeg is dit model nogal omslachtig in gebruik en werd het niet extern gevalideerd. Bovendien werd geen informatie gegeven over hoeveel patiënten profylaxe kregen. Het is waarschijnlijk dat toch een aantal patiënten mechanische profylaxe kregen, of farmacologische profylaxe, of beide, wat het relatief laag risico van VTE kan helpen verklaren.

De **Caprini-score** raamt het risico van VTE door punten toe te voegen voor verschillende risicofactoren voor VTE. In onze aanpassing van dit model wordt het DVT-risico gecategoriseerd als erg laag (0-1 punt), laag (2 punten), matig (3-4 punten), of hoog (≥ 5 punten). Hoewel dit model niet werd ontwikkeld met behulp van nauwgezette statistische methodes, en het enkele variabelen omvat waarvan later is gebleken dat ze niet samenhangen met het risico van VTE, is het model vrij eenvoudig te gebruiken en lijkt het redelijk goed onderscheid te maken tussen patiënten met een laag, matig en hoog risico voor VTE.

- Heel laag risico voor VTE (<0,5%): Rogers-score < 7 en Caprini-score van 0
- Laag risico (ca. 1,5%): Rogers-score van 7 à 10 en Caprini-score van 1 à 2
- Matig risico (3,0%): Rogers-score > 10 en Caprini-score van 3 à 4
- Hoog risico op VTE (ca. 6%): Caprini-score van 5 of meer

¹⁷ Relative value units (RVUs) are a measure of value used in the United States Medicare reimbursement formula for physician services.

Rogers-score:

Risk Factor	Risk Score Points
Operation type other than endocrine:	
Respiratory and hernic	9
Thoracoabdominal aneurysm, embolectomy/ thrombectomy, venous reconstruction, and endovascular repair	7
Aneurysm	4
Mouth, palate	4
Stomach, intestines	4
Integument	3
Hernia	2
ASA physical status classification:	
3, 4, or 5	2
2	1
Female sex	1
Work RVU:	
> 17	3
10-17	2
Two points for each of these conditions:	2
Disseminated cancer	
Chemotherapy for malignancy within 30 d of operation	
Preoperative serum sodium > 145 mmol/L	
Transfusion > 4 units packed RBCs in 72 h before operation	
Ventilator dependant	
One point for each of the conditions:	1
Wound class (clean/contaminated)	
Preoperative hematocrit level $\leq$ 38%	
Preoperative bilirubin level > 1.0 mg/dL	
Dyspnea	
Albumin level $\leq$ 3.5 mg/dL	
Emergency	
Zero points for each of these conditions:	0
ASA physical status class 1	
Work RVU < 10	
Male sex	

ASA = American Society of Anesthesiologists; RVU = relative value unit

Caprini-score:

1 Point	2 Points	3 Points	5 Points
Age 41-60 y	Age 61-74 y	Age ≥75 y	Stroke (<1 mo)
Minor surgery	Arthroscopic surgery	History of VTE	Elective arthroplasty
BMI >25 kg/m ²	Major open surgery (>45 min)	Family history of VTE	Hip, pelvis, or leg fracture
Swollen legs	Laparoscopic surgery (>45 min)	Factor V Leiden	Acute spinal cord injury (<1 mo)
Varicose veins	Malignancy	Prothrombin 20210A	
Pregnancy or postpartum	Confined to bed (>72h)	Lupus anticoagulant	
History of unexplained or recurrent spontaneous abortion	Immobilizing plaster cast	Anticardiolipin antibodies	
Oral contraceptives or hormone replacement	Central venous access	Elevated serum homocysteine	
Sepsis (<1 mo)		Heparin-induced thrombocytopenia	
Serious lung disease, including pneumonia (<1 mo)		Other congenital or acquired thrombophilia	
Abnormal pulmonary function			
Acute myocardial infarction			
Congestive heart failure (<1 mo)			
History of inflammatory bowel disease			
Medical patient at bed rest			

Volgens **NICE 2010** voldoen chirurgische- of traumapatiënten met een verhoogd risico op VTE aan één van de volgende criteria:

- chirurgische ingreep gedurende meer dan 90 minuten of meer dan 60 minuten in geval van operatie van het bekken of onderste ledematen;
- acute operatie door inflammatoire of intra-abdominale aandoening;
- verwachte ernstige reductie in mobiliteit;
- één of meerdere risicofactoren: actieve kanker of kankerbehandeling, leeftijd boven 60 jaar, opname op intensieve zorgen, dehydratie, gekende trombofilie, BMI>30, één of meerdere significante medische comorbiditeiten (o.a. hartziekte, metabole, endocriene of respiratoire aandoeningen, acute infectieuze ziekten of inflammatoire aandoeningen), persoonlijke voorgeschiedenis of eerstegraadsverwant met VTE, hormonale substitutietherapie, orale anticonceptie met oestrogenen, spataders met flebitis.

Medische patiënten hebben een verhoogd risico op VTE indien ze:

- 3 of meer dagen verminderde mobiliteit hadden of zullen hebben;
- een aanhoudende lagere graad van mobiliteit in verhouding tot hun normale toestand vertonen en 1 of meer risicofactoren hebben (zie risicofactoren chirurgie en trauma hierboven).

ACCP Orthopedic Prevention vermeldt als risicofactoren voor VTE: eerder VTE, cardiovasculaire aandoening, Charlson comorbiditeitsindex 3 of meer, BMI meer dan 25 kg/m², leeftijd, gevorderde leeftijd 85 jaar of ouder, spataders en rondwandelen voor dag 2 na chirurgie. Echter de auteurs verdui-

delijken: "Voor grote orthopedische ingrepen echter wegen de chirurgiespecifieke risico's veel zwaarder dan de bijdrage van de patiëntspecifieke factoren".

1.2. Wat zegt de deskundige?

Vanaf de 19^{de} eeuw beschreef Virchow de drie hoofdmechanismen die betrokken zijn bij de vorming van een trombose: veneuze stuwings, letsels van de vaatwand en hypercoagulabiliteit (verhoogde stolbaarheid van het bloed). Deze drie elementen verklaren de meeste bekende risicofactoren, ongeacht of ze verworven of aangeboren zijn. Een meer klinische classificatie bestaat eruit om de risicofactoren te verdelen in *permanent* of *tijdelijk* (Tabel 11).

Tabel 11: *Risicofactoren trombo-embolische aandoening volgens professor Penalzo* (consensusvergadering van november 2013, geïnspireerd door Lijfering 2010)

Risicofactoren		Relatief risico
Permanent		
Gevorderde leeftijd		1-∞
Kanker, leukemie, myeloproliferatief syndroom		5-20
Chronisch inflammatoire pathologie (inflammatoire enteropathie, Lupus, Behcet, ...)		3-10
Biologische trombofilie		Cf tabel 13
Persoonlijke/familiale voorgeschiedenis van DVT of LE		5-20
Tijdelijk		
Chirurgie		5-50
Trauma		5-50
Immobilisatie	- Orthopedisch (gips) - Bedlegerigheid - Hospitalisatie - Verlamming	5-50
Reis (> 6 uur)		2-4
Zittende toestand > 6 uur		
Zwangerschap en post-partum		2-5
Acute medische aandoening (longontsteking, infarct, acuut longoedeem, ...)		2-4
Hormonale behandeling		2-7
Obesitas (BMI>30)		2-4
Centraal veneuze katheters		2-4

Tabel 12: Algemene risicofactoren volgens professor Randon (Randon 2013, bron niet vermeld)

Algemene risicofactoren voor VTE profylaxie
Risico op majeure bloeding
Voorgeschiedenis van VTE
Stollingsstoornissen aangeboren of verworven
Nierinsufficiëntie
Leverinsufficiëntie
Roken
Pil of hormonen gebruik (oestrogenen)
Carcinoom of andere maligne pathologie
Recente chirurgische ingreep of trauma vnl. abdominaal of onderste lidmaat
> 65 jaar / 40 jaar
BMI > 30 kg/m ²
Chronische veneuze insufficiëntie
Beperkte mobiliteit > 7 dagen
Cor decompensatie NYHA-klasse III-IV
COPD
Inflammatoire darmziekten (IBD)
Acute infectieziekte
Metabole of endocriene pathologie
Dehydratatie

De meeste trombo-embolische verschijnselen (ongeveer 80%) treden op samen met een of vaak meerdere risicofactoren (Goldhaber 1999). Daarentegen getuigt het optreden van een trombo-embolische aandoening zonder bekende risicofactor (« unprovoked ») van een predispositie voor trombose en dus van een groot risico van recidief ongeacht of men al dan niet bewijs levert van een onderliggende biologische trombofilie (Christiansen 2005). Deze klinische trombofilie kan inderdaad gekoppeld zijn aan een bekende afwijking aan de hemostase, aangeboren of verworven; maar ook getuigen van een nog niet geïdentificeerde hemostase-aandoening, een inflammatoire pathologie of ook nog een niet-onderkende kanker die zich slechts jaren later kan manifesteren. In het algemeen is het de optelling van de risicofactoren die toelaat om een correcte beoordeling van het risico van VTE voor de patiënt te geven.

• Leeftijd

De belangrijkste risicofactor is waarschijnlijk de leeftijd, aangezien de jaarlijkse incidentie van het optreden van een trombo-embolisch verschijnsel exponentieel stijgt met de leeftijd. Die incidentie bedraagt 1/10.000 inwoners bij personen jonger dan 40 jaar, en stijgt vervolgens tot 7-10 per 1.000 inwoners na 80 jaar (Tsai 2002, SIGN 2010). Meerdere factoren lijken aan de oorsprong te liggen van dit verband met de leeftijd: verminderde mobiliteit, het optreden van bijkomende pathologieën en comorbiditeiten, verlies van spiertonus en tonus van de aderkleppen (Rosendaal 2009).

• Chirurgie

Chirurgie is een goed bekende risicofactor, maar bij sommige chirurgische ingrepen is het risico hoger dan bij andere. Zonder profylaxe hebben orthopedische chirurgie en neurochirurgie waarschijnlijk het hoogste risico van VTE, met daarna abdominale, gynaecologische en urologische chirurgie. De beoordeling van het risico omvat ook het type anesthesie en de duur van de ingreep (> 90 minuten of > 60 minuten indien bekkenchirurgie of ingrepen aan de onderste ledematen) evenals de voorgeschiedenis en de comorbiditeiten van de patiënt (NICE 2010).

• Kanker

Het risico van VTE bij de kankerpatiënt wordt beïnvloedt door de specifieke factoren van de kanker (kankertype en progressiestadium), evenals door factoren die eigen zijn aan de patiënt (voorgeschiedenis,

comorbiditeiten), maar ook door de voorgestelde behandelingen (hospitalisatie, chemotherapie, chirurgie...) (Lee 2008). Er zijn verschillende mechanismen betrokken bij het optreden van VTE bij kankerpatiënten. De rol van de weefselfactor uitgedrukt in talrijke kankers werd uitgebreid onderzocht, maar andere moleculen zoals inflammatoire cytokinen, werden ook vermeld in het protrombotische mechanisme (Sousou 2009).

Volgens de retrospectieve studies van Levitan en al. (Levitan 1999) evenals van Thodiyil en al. (Thodiyil 2001) hebben patiënten die werden gehospitaliseerd voor hersen-, eierstok- of pancreaskanker meer risico op het ontwikkelen van een trombo-embolisch voorval waarbij hun relatief risico respectievelijk 2,37, 2,16 en 2,05 bedroeg. Kröger en al. (Kröger 2006) toonden aan dat het risico voor oncologische patiënten op het ontwikkelen van een trombo-embolisch voorval minder dan 2,3% bedroeg indien geen enkele risicofactor aanwezig is; het stijgt echter tot 72% indien de volgende 6 risicofactoren aanwezig zijn: (1) voortzetting van een oncologische behandeling in ziekenhuis, (2) persoonlijke voorgeschiedenis van een trombo-embolische aandoening, (3) familiale voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoening, (4) gebruik van chemotherapie, (5) aanwezigheid van koorts, (6) verhoogde CRP-waarden.

De scores van Caprini en van Rogers, hernomen door ACCP 2012 en SIGN 2010, laten eveneens toe om een meer doorgedreven stratificatie te doen van het trombo-embolisch risico bij kankerpatiënten. Zo identificeert de aanbeveling ACCP 2012 bepaalde patiënten als bijzonder veel risico lopend door in de eerste plaats de score van Rogers te bepalen die rekening houdt met de aanwezigheid van een gevorderde kanker en het gebruik van chemotherapie minstens 30 dagen voor de chirurgische ingreep. De score van Caprini houdt vervolgens rekening met de aanwezigheid van de kanker en het bestaan van een centraal veneuze toegang. SIGN 2010 formuleert een groter aantal risicofactoren die betrekking hebben op de oncologische toestand, en geef meer gedetailleerde informatie. Het risico hangt af van het kankertype en is verhoogd in het geval van chirurgie of chemotherapie

Voor oncologische patiënten identificeert de deskundige, in zijn courante praktijk, de volgende risicofactoren: leeftijd > 60 jaar, voorgeschiedenis van DVT, anesthesie langer dan 2 uur, hospitalisatie van meer dan 4 dagen en gevorderde ziekte.

• Biologische trombofilie

Het betreft hier hypercoagulabiliteit door wijzigingen in de stolbaarheid van het bloed, die leidt tot predispositie voor de vorming van trombosen. Talrijke studies toonden een verband aan tussen bepaalde biologische factoren (Tabel 13) en trombo-embolische aandoeningen (Grody 2001, Cunningham 2002). Deze factoren kunnen aangeboren of verworven zijn. De afwijkingen die het meest worden opgemerkt zijn de factor V Leiden en mutatie van het protrombine (of factor II) G20210A. Een gebrek aan proteïne C en aan antitrombine (AT) komt minder vaak voor, maar verhogen het risico van VTE in sterke mate. Men moet een onderscheid maken tussen de inschatting van het risico gekoppeld aan één van deze afwijkingen voor het optreden van een eerste trombo-embolische episode, en het risico van recidief van VTE (Roux 2008).

Tabel 13: Voornaamste types trombofilie (geïnspireerd door Middeldorp 2011, Lijfering 2010)

Biologische trombofilie	Aangeboren	Verworven	Gemengd/ onbekend*	RR**
Gebrek aan antitrombine	X			15-20
Gebrek aan proteïne C	X			15-20
Gebrek aan proteïne S	X			15-20
Factor V Leiden	X			5-7
FIIG20210A [‡]	x			2-3
Dysfibrinogenemie	x			
Antifosfolipidesyndroom (APS) - lupus anticoagulans - anticardiolipineantistoffen - antiβ2 GPI-antistoffen		x		3-10 2-4 2-4
Verhoging van Factor VIII			x	3-5
Verhoging van Factor IX			x	2-3
Verhoging van Factor XI			x	1.5-2.5
Verhoging van fibrinogeen			x	
Hyperhomocysteinemie			x	1.5-2.5
Verhoging van TAFI [#]			x *	1.5-2.5
Vermindering van TFPI [§]			x *	
geactiveerde-proteïne-C-resistentie in afwezigheid van Factor V Leiden			x	3-5

[‡] Mutatie 20210A van het protrombine-gen [#] trombine activeerbare fibrinolyseremmer [§] tissue factor pathway inhibitor ** RR= relatief risico voor een 1ste VTE-episode in vergelijking met de algemene bevolking

• Trauma

Het risico van een trombo-embolische aandoening stijgt bij ernstige trauma's, vooral bij patiënten met een schedeltrauma, een fractuur van de wervelkolom, het bekken, het dijbeen of het scheenbeen (Geerts 1994). Er bestaat ook risico van een trombo-embolische aandoening voor kleinere trauma's zoals verstuiking van de enkel of een spierscheur.

• Voorgeschiedenis van Trombo-embolische aandoening

Het absolute recidiefrisico van een trombo-embolische aandoening is veel hoger (2 - 5% per jaar) dan het risico van het optreden van een eerste trombo-embolische episode (0,1 - 0,2% per jaar). Ook is dit recidiefrisico veel hoger bij patiënten die een eerste trombo-embolische aandoening kregen zonder dat een bekende risicofactor aanwezig was (« unprovoked ») dan bij hen voor wie een of meerder risicofactoren geïdentificeerd werden (relatief risico 2 - 3) (Rosendaal 2009, Prandoni 2007, Baglin 2003). In aanwezigheid van een risicofactor is het logisch dat het recidiefrisico ook groter is wanneer het gaat om een permanente of duurzame factor (geslacht, kanker) dan wanneer het gaat om een tijdelijke risicofactor (chirurgie, behandeling...).

• Zwangerschap en postpartum

VTE is eerder zeldzaam bij jonge mensen en blijft ook zeldzaam tijdens de zwangerschap, nochtans wordt ongeveer de helft van de VTE die optreden bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd geassocieerd met de zwangerschap (2/3 tijdens de zwangerschap en 1/3 postpartum). Het risico van VTE wordt hier ook beïnvloed door de associatie met andere risicofactoren (bijv. biologische trombofilie) (Rosendaal 2009).

• Immobilisatie

Alle langdurige immobilisaties verhogen het risico van DVT doordat ze veneuze stase in de onderste ledematen bevorderen. Immobilisaties verminderen de activiteit van de kuitspieren die een aanzienlijke hulp zijn bij de veneuze retour.

• Hormonale behandeling

Orale anticonceptiva bevatten oestrogenen en progestatieven. Hun gebruik wordt geassocieerd met wijzigingen in de bloedstolling: verhoging van de factoren II, VII, VIII en X evenals vermindering van het gehalte van proteïne S, met fibrinolytische activiteit. Men stelt ook geactiveerde-proteïne-C-resistentie vast. Al deze veranderingen verhogen het risico van VTE (Middeldorp 2011). Het gebruikte type progesteron beïnvloedt ook het risico van VTE, de pillen van de 3^{de} generatie (desogestrel en gestodeen) hebben een hoger risico in vergelijking met die van de 2^{de} generatie (levonorgestrel) (Rosendaal 2009).

1.3. Wat besluit de jury?

Tabel 14 geeft de voornaamste risicofactoren voor DVT en longembolie weer op basis van de literatuurstudie en de adviezen van de deskundigen. De combinatie van verschillende algemene risicofactoren speelt een grote rol bij de ontwikkeling van trombo-embolische aandoeningen.

Tabel 14: Voornaamste risicofactoren voor DVT en longembolie (LE)

Trombo-embolische aandoeningen (DVT en LE)	Permanente risicofactoren	Tijdelijke risicofactoren
Algemene context (Algemene risicofactoren)	• Leeftijd boven 60 jaar, gevorderde leeftijd (RR: 1-∞) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Kanker, leukemie, myeloproliferatief syndroom (RR: 5-20) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Chronisch inflammatoire pathologie (bijv.: inflammatoire enteropathie, lupus, ziekte van Behçet) (RR: 3-10) (SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Persoonlijke/familiale voorgeschiedenis (familiale anteceden ten) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Biologische trombofilie (RR: 5-20) (niet-uitputtende lijst) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Baglin 2003, Middeldorp 2011, Lijfering 2010): - Gebrek aan antitrombine (RR: 15-20) - Gebrek aan proteïne C (RR: 15-20) - Gebrek aan proteïne S (RR: 15-20) - Facteur V Leiden (RR: 5-7) - Antifosfolipidesyndroom (RR: 3-10)	• Chirurgie (RR: 5-50) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, ACCP 2012 Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Recent trauma (RR: 5-50), Lijfering 2010) - Immobilisatie, beperkte mobiliteit (RR: 5-50) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, ACCP Surgical prevention, Lijfering 2010): - Orthopedische immobilisatie (gips), - hospitalisatie/bedlegerigheid, - verlamming, - anesthesie • Hormoontherapie, oestrogenen (RR: 2-7) (SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Zwangerschap, postpartum (RR: 2-7) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Ernstige obesitas (BMI > 30 kg/m²) (RR: 2-4) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Langdurige reis; reis van meer dan 6 uur; zittende positie gedurende meer dan 6 uur (RR: 2-4) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Acute medische aandoening (bijv.: longontsteking, infarct, acuut long-

		oedeem), CVA, HIV, metabool syndroom (RR: 2-4) (NICE 2012, SIGN 2010, Lijfering 2010) • Centraal veneuze katheter (RR: 2-4) (SIGN 2010, Lijfering 2010) • Spataders (SIGN 2010)
Recidief (na eerste niet-uitgelokt trombo-embolisch event)	Aanwezigheid van één of meerdere algemene risicofactoren, vooral (SIGN 2010): - Voorgeschiedenis van VTE zonder risicofactoren (niet-uitgelokte VTE) - Man - Obesitas - Trombofilie DASH-score: Abnormale D-dimeer na de stopzetting van de anticoagulatie, leeftijd < 50 jaar, mannelijk en VTE niet geassocieerd met hormoontherapie (bij vrouwen) waren de belangrijkste voorspellende factoren voor recidief en werden gebruikt om een prognostische recidiefscore af te leiden (DASH = D-dimer, age, sex, hormonal therapy) (Tosetto et al. (2012) validatie is aan de gang)	
Specifieke context van neoplasie (ISTH 2013, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Levitan 1999, Thodiyil 2001, Kröger 2006, Lee 2008)	Variabel risico in functie van: - kankertype; - lokalisatie van de kanker: pancreas, maag, lymfoom, hersenen, eierstokken, teelballen > colon, longen (verhoogd risico in vergelijking met de andere lokalisaties); - de behandeling van de kanker (chemotherapie, hormoontherapie, thalidomide, lenalidomide, chirurgie, ...) + AANWEZIGHEID VAN EEN OF MEERDERE ALGEMENE RISICOFACTOREN	
Specifieke perioperatieve/postchirurgische context (ACCP 2012 Surgical Prevention) Stratificatie van de mogelijk risico's door middel van: - Rogers-Score - Caprini-Score (ACCP 2012 Surgical Prevention)	• Grote chirurgische ingreep* (in vergelijking met kleinere ingreep) • Type/locatie: respiratoire chirurgie, thoraco-abdominale chirurgie, veneuze/endovasculaire reconstructie, aneurysma-chirurgie (bloedvatverwijding), chirurgie van de heup, het bekken, de onderste ledematen (in vergelijking met andere locaties) • Duur van de ingreep: > 60 minuten, > 45 minuten indien + 40 jaar • Aanwezigheid van een evolutieve neoplasie • Afhankelijkheid van beademing + AANWEZIGHEID VAN EEN OF MEERDERE ALGEMENE RISICOFACTOREN	

* Grote chirurgische ingreep (volgens ACCP 2012 Surgical Prevention) = orthopedische, algemene, bekken/abdominale, bariatrische, vasculaire en esthetische chirurgie

• Leeftijd

Waarschijnlijk de belangrijkste risicofactor: de jaarlijkse incidentie stijgt exponentieel met de leeftijd. Factoren die aan de oorsprong liggen van dit verband met de leeftijd: verminderde mobiliteit, het optreden van bijkomende pathologieën en comorbiditeiten, verlies van spiertonus en tonus van de aderkleppen (Rosendaal 2009).

• Chirurgie

Goed bekende risicofactor.

Evaluatie van het risico in functie van:

- het type chirurgie: zonder profylaxe is het risico het hoogst bij orthopedische chirurgie en neurochirurgie, met daarna abdominale, gynaecologische en urologische chirurgie;
- het type anesthesie;

- de duur van de ingreep (> 90 minuten of > 60 minuten bij chirurgie aan het bekken of de onderste ledematen) (NICE 2010);
- de voorgeschiedenis en comorbiditeiten van de patiënt (NICE 2010).

• Kanker

Het risico van VTE bij de kankerpatiënt wordt beïnvloed door (Lee 2008):

- kankerspecifieke factoren (type kanker en progressiestadium);
- patiëntspecifieke factoren (voorgeschiedenis, comorbiditeiten);
- de voorgestelde behandelingen (hospitalisatie, chemotherapie, chirurgie...).

• Biologische trombofilie

Tekorten aan proteïne C, S en antitrombine (AT) verhogen het risico van VTE meer dan de factor V Leiden of het antifosfolipidensyndroom.

Men moet een onderscheid maken tussen de inschatting van het risico gekoppeld aan één van deze afwijkingen voor het optreden van een eerste trombo-embolische episode en het risico van recidief van VTE (Roux 2008).

• Trauma

Toegenomen risico bij ernstige trauma's, vooral bij patiënten met een schedeltrauma, een fractuur van de wervelkolom, het bekken, het dijbeen of het scheenbeen (Geerts 1994).

Er bestaat ook risico op een trombo-embolische aandoening bij kleinere trauma's zoals verstuiking van de enkel of een spierscheur.

• Voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoening

Het absolute recidief risico op een trombo-embolische aandoening is veel hoger (2 - 5% per jaar) dan het risico op het optreden van een eerste trombo-embolische episode (0,1 - 0,2% per jaar).

Het recidief risico is veel hoger bij patiënten die een eerste trombo-embolische aandoening kregen zonder dat een bekende risicofactor aanwezig was (« unprovoked ») dan bij hen voor wie een of meerder risicofactoren geïdentificeerd werden (relatief risico 2 - 3) (Rosendaal 2009, Prandoni 2007, Baglin 2003).

Het recidief risico is groter wanneer er sprake is van een permanente of duurzame risicofactor (geslacht, kanker) dan bij een tijdelijke risicofactor (chirurgie, behandeling, ...).

• Zwangerschap en postpartum

Gering risico bij jonge mensen en dat blijft ook zo tijdens de zwangerschap. Nochtans wordt ongeveer de helft van de VTE die optreden bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd geassocieerd met de zwangerschap (2/3 tijdens de zwangerschap en 1/3 postpartum).

Het risico op VTE wordt hier ook beïnvloed door de associatie met andere risicofactoren (bijv. biologische trombofilie).

• Immobilisatie

Alle langdurige immobilisaties (> 6 uren) verhogen het risico op veneuze trombose doordat ze veneuze stase in de onderste ledematen bevorderen. Immobilisaties verminderen tezelfdertijd de activiteit van de kuitspieren die een aanzienlijke hulp zijn bij de veneuze retour.

• Hormoontherapie

Het gebruik van anticonceptiva die oestrogenen en progestatieven bevatten, wordt geassocieerd met wijzigingen in de stolling die het risico van VTE doen toenemen (Middeldorp 2011). Oestroprogestatieve anticonceptiva van de tweede generatie hebben een lager risico dan de andere combinatiepreparaten.

2. Hoe wordt de diagnose van diepe veneuze trombose / longembolie in 2013 gesteld?

2.1. Wat zegt de literatuurstudie: richtlijnen?

De richtlijnen die in de literatuurstudie worden opgenomen met betrekking tot de diagnose zijn NICE 2012, ACCP 2012 Diagnosis en SIGN 2010. Volgens deze richtlijnen berust de diagnose van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE) op het instellen van een "pre-test probabilliteit" berekend op basis van gepubliceerde scores. Zodra de pre-test probabilliteit ingesteld is, berust de diagnose op meer of minder ontwikkelde algoritmes die de D-dimeergehalte en beeldvormende technieken combineren (voornamelijk angio-CT-scanner van de thorax, echografie van de aders, longscintigrafie).

2.1.1. Diagnose pre-test probabilliteit

2.1.1.1. Scores gebruikt voor de diagnose van DVT

2.1.1.1.1. Originele Wells-score op 3 niveaus

Wells score or criteria	
Criteria	Score (points)
Active cancer (treatment ongoing or within last six months or palliative)	1
Calf swelling >3 cm compared to other calf (measured 10 cm below tibial tuberosity)	1
Collateral superficial veins (non-varicose)	1
Pitting oedema (greater in the symptomatic leg)	1
Swelling of entire leg 1	1
Localised tenderness along distribution of deep venous system	1
Paralysis, paresis, or recent plaster castimmobilisation of lower extremities	1
Recently bedridden >3 days, or major surgery in past four weeks	1
Alternative diagnosis at least as likely as DVT subtract 2	- 2
Interpretation: For evaluation (low v moderate v high)	
Score of 0 or less	low probability of deep vein thrombosis
Score of 1 or 2	moderate probability of deep vein thrombosis.
Score of 3 or higher	high probability of deep vein thrombosis.

(Wells 1997)

2.1.1.1.2. Gereviseerde Wells-score op 2 niveaus

Clinical Feature	Points
Active cancer (treatment ongoing, within 6 months, or palliative)	1
Paralysis, paresis or recent plaster immobilisation of the lower extremities	1
Recently bedridden for 3 days or more or major surgery within 12 weeks requiring general or regional anaesthesia	1
Localised tenderness along the distribution of the deep venous system	1
Entire leg swollen	1
Calf swelling at least 3 cm larger than asymptomatic side	1
Pitting oedema confined to the symptomatic leg	1
Collateral superficial veins (non-varicose)	1
Previously documented DVT	1
Alternative diagnosis at least as likely as DVT	-2
Clinical probability simplified score	
DVT 'likely'	2 points or more
DVT 'unlikely'	1 point or less

(Wells 2003)

2.1.1.2. Scores gebruikt voor de diagnose van longembolie

2.1.1.2.1. Wells-score op 2 niveaus

Clinical feature	Points
Clinical signs and symptoms of DVT (minimum of leg swelling and pain with palpation of the deep veins)	3
An alternative diagnosis is less likely than PE	3
Heart rate greater than 100 beats per minute	1.5
Immobilisation (for more than 3 days) or surgery in the previous four weeks	1.5
Previous DVT/PE	1.5
Haemoptysis	1
Malignancy (on treatment, treated in the last 6 months, or palliative)	1
Clinical probability simplified score	
PE <i>likely</i>	More than 4 points
PE <i>unlikely</i>	4 points or less

2.1.1.2.2. Score van Genève

Parameter	Score (points)
Age	
- 60-69 y	1
- >80 y	2
Previous DVT or PE	2
Recent surgery within four weeks	3
Heart rate >100 beats per minute	1
PaCO ₂ (partial pressure of CO ₂ in arterial blood):	
<35 mmHg	2
35-39 mmHg	1
PaO ₂ (partial pressure of O ₂ in arterial blood):	
<49 mmHg	4
49-59 mmHg	3
60-71 mmHg	2
72-82 mmHg	1
Chest X-ray findings	
- Band atelectasis	1
- Elevation of hemidiaphragm	1
The score obtained relates to probability of PE:	
<5 points indicates a low probability of PE	
5-8 points indicates a moderate probability of PE	
>8 points indicates a high probability of PE	

2.1.1.2.3. Gereviseerde score van Genève

Parameter	Score (points)
Age 65 years or over	1
Previous DVT or PE	3
Surgery or fracture within one month	2
Active malignant condition	2
Unilateral lower limb pain	3
Haemoptysis	2
Heart rate:	
f75 to 94 beats per minute	3
f95 or more beats per minute	5
Pain on deep palpation of lower limb and unilateral oedema	4
The score obtained relates to probability of PE:	
0-3 points indicates low probability (8%)	
4-10 points indicates intermediate probability (28%)	
11 points or more indicates high probability (74%)	

2.1.2. Diagnose

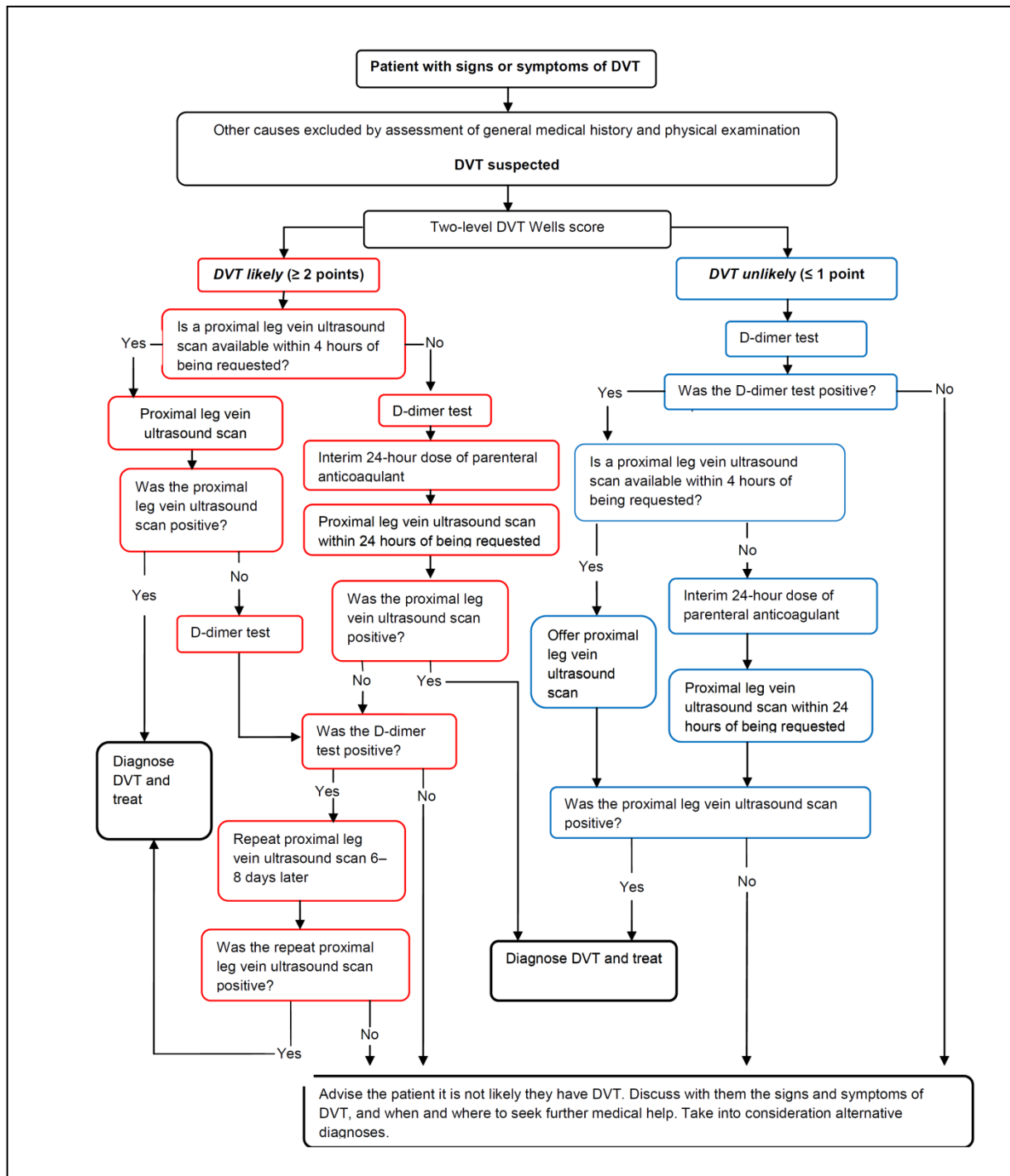
2.1.2.1. NICE 2012

2.1.2.1.1. Diagnose van diepe veneuze trombose (DVT)

Indien een patiënt verschijnselen of symptomen van DVT vertoont, moet men:

- Een algemene medische evaluatie en een klinisch onderzoek uitvoeren.
- Bij vermoeden van DVT, de pre-test probabilliteit uitvoeren volgens de gemodificeerde Wells-score.

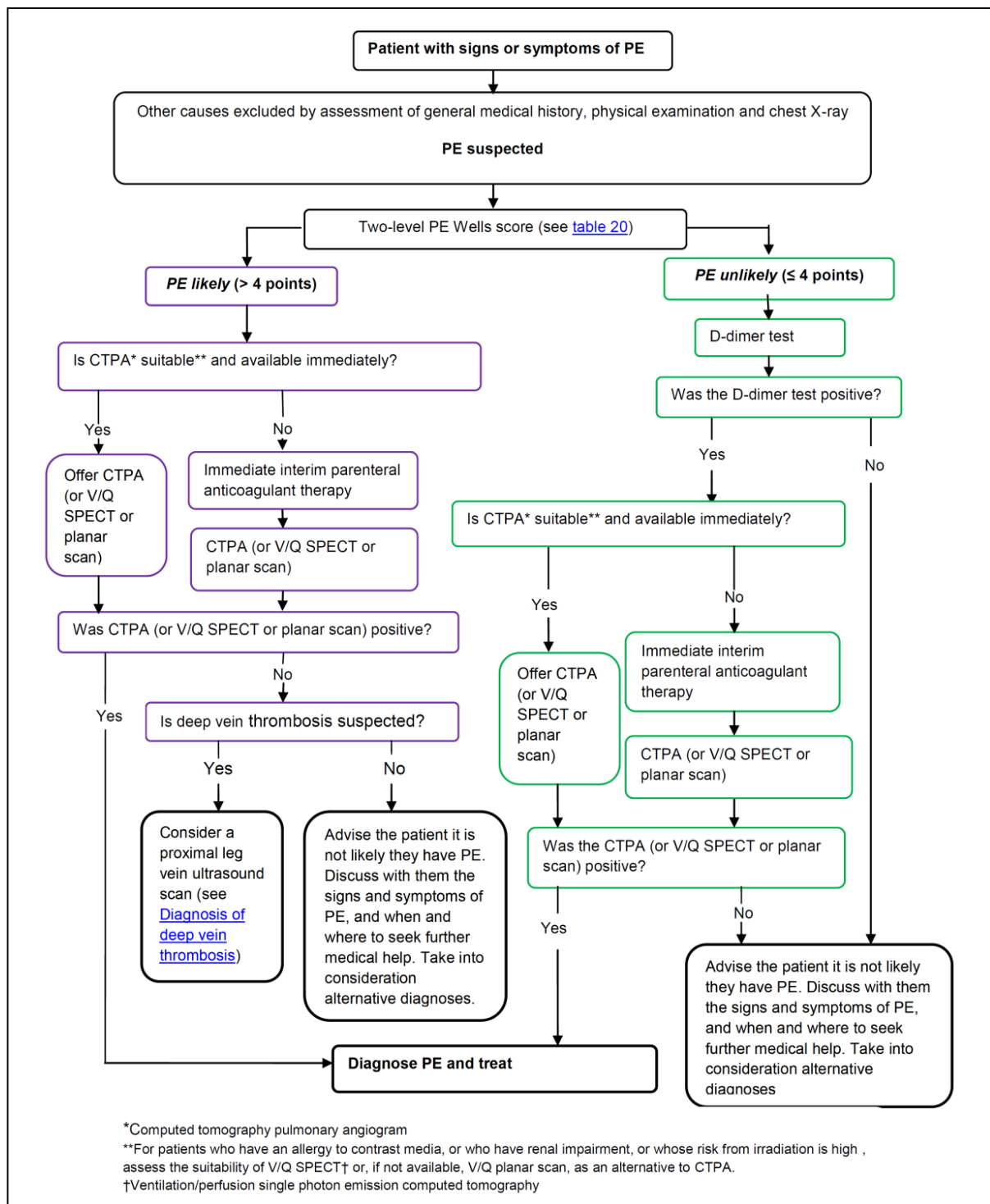
- Vervolgens de hieronder vermelde elementen van het algoritme volgen:



2.1.2.1.2. Diagnose van longembolie

In geval van verschijnselen of symptomen die wijzen op longembolie moet men:

- Een algemene evaluatie uitvoeren van de patiënt, klinisch onderzoek, radiografie van de thorax (consensus).
- Bij vermoeden van longembolie, een probabiliteits pre-test uitvoeren volgens de Wells-score.
- Volgend algoritme volgen:



2.1.2.2. ACCP 2012 Diagnosis

De richtlijnen ACCP 2012, gericht op de diagnose van een eerste episode van DVT of recidiefperiodes van DVT, bevelen aan om, bij patiënten bij wie men een eerste episode van DVT vermoedt, het risico te evalueren vooraleer een diagnostische test uit te voeren. Volg de algoritmes bij verschillende uitkomsten van de “pre test probability”. ACCP blijft eerder vaag over de te gebruiken test. Zowel de oorspronkelijke Wells als de ‘modified’ Wells worden vermeld. Men vindt dat de laatste versie van Wells (‘modified Wells’) nog onvoldoende gevalideerd is in grote populaties om zonder meer aan te raden. De beslisbomen gaan uit van 3 niveaus van pretest probabiteit (laag, matig, hoog).

2.1.2.2.1. Indien lage pretest probabiteit

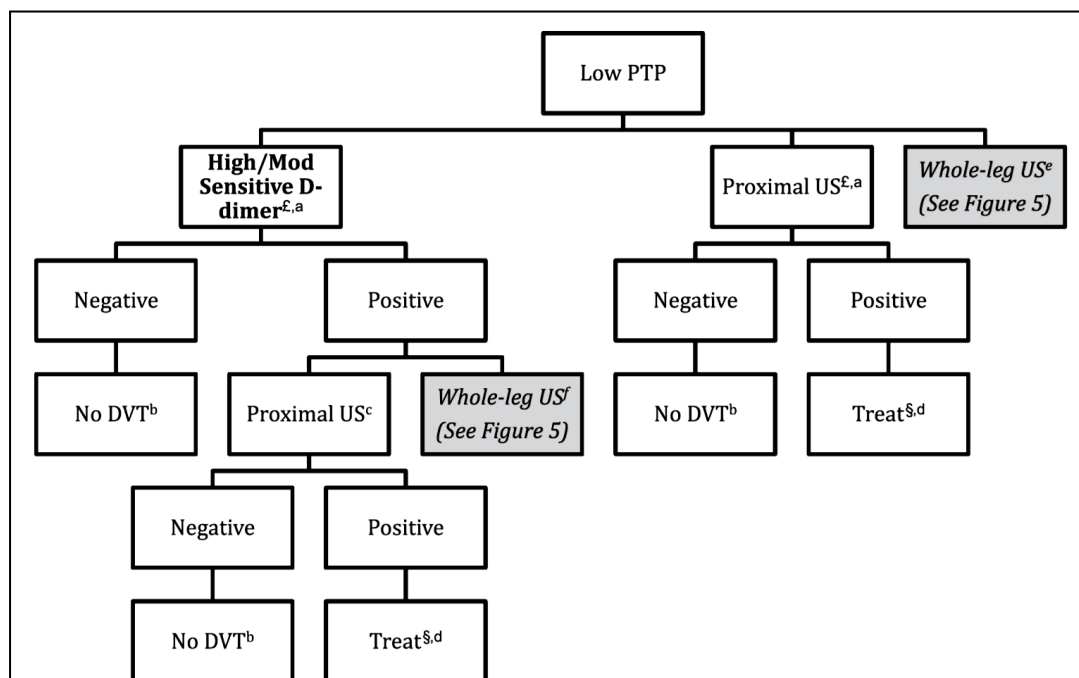


FIGURE 1. [Section 3.2] Recommendations for evaluation of suspected first lower extremity DVT: patients with low pretest probability (PTP) for DVT. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. Venography is not generally indicated in the figure, as it is not routinely used. [§]See Kearon et al.¹¹ [£]Beginning with moderately sensitive D-dimer (Grade 2C) or highly sensitive D-dimer (Grade 2B) is suggested over beginning with US. ^aGrade 1B vs no testing and vs venography; Grade 2B vs whole-leg US. ^bGrade 1B vs further testing. ^cGrade 1B vs venography; Grade 2C vs whole-leg US. ^dGrade 2C for treating DVT vs confirmatory venography. ^eGrade 2B for high/moderate sensitivity D-dimer or proximal US over whole-leg US. ^fGrade 2C for proximal US over whole-leg US. PTP = pretest probability; US = ultrasound.

2.1.2.2.2. Indien matige pretest probabilliteit

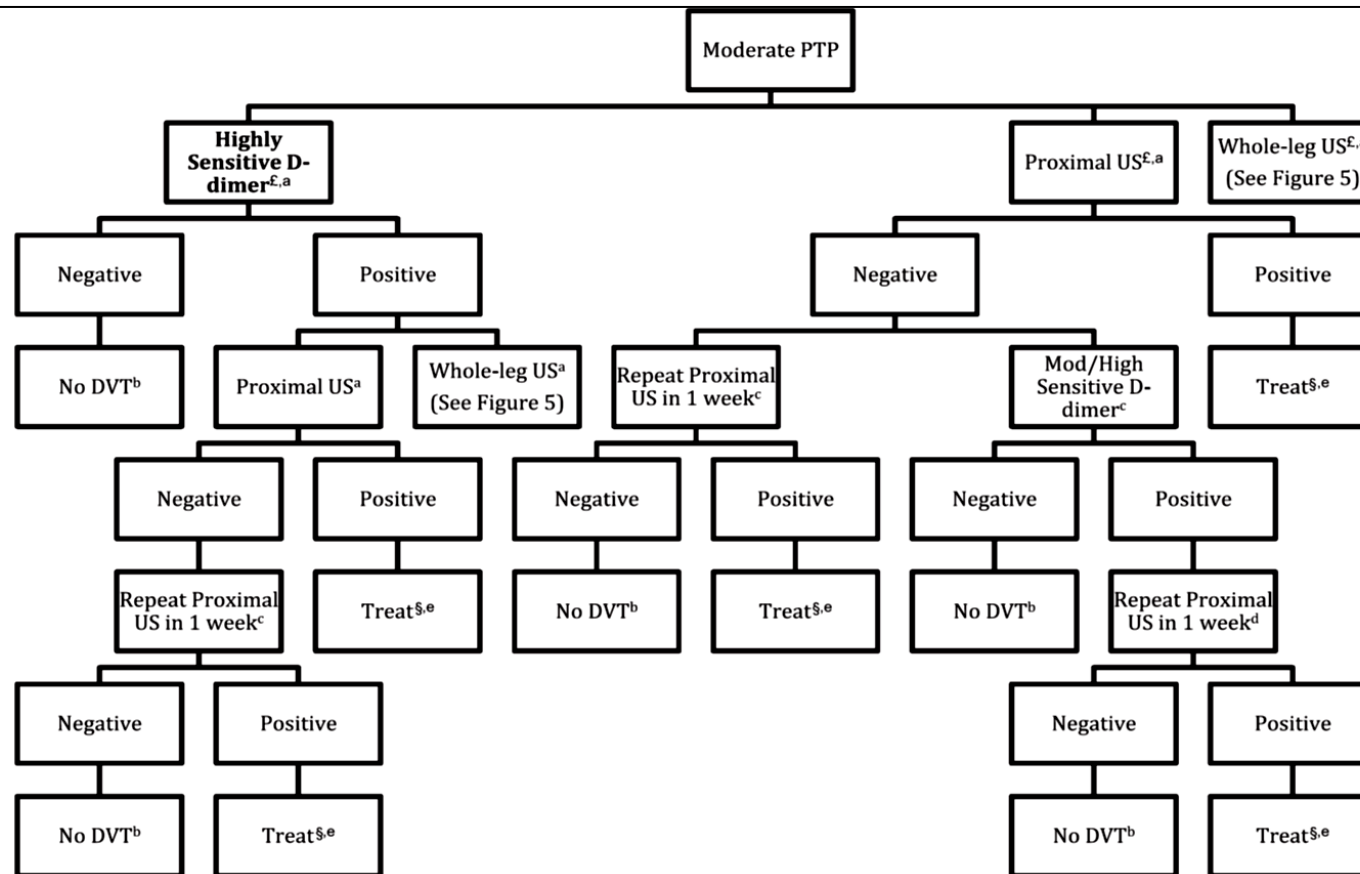
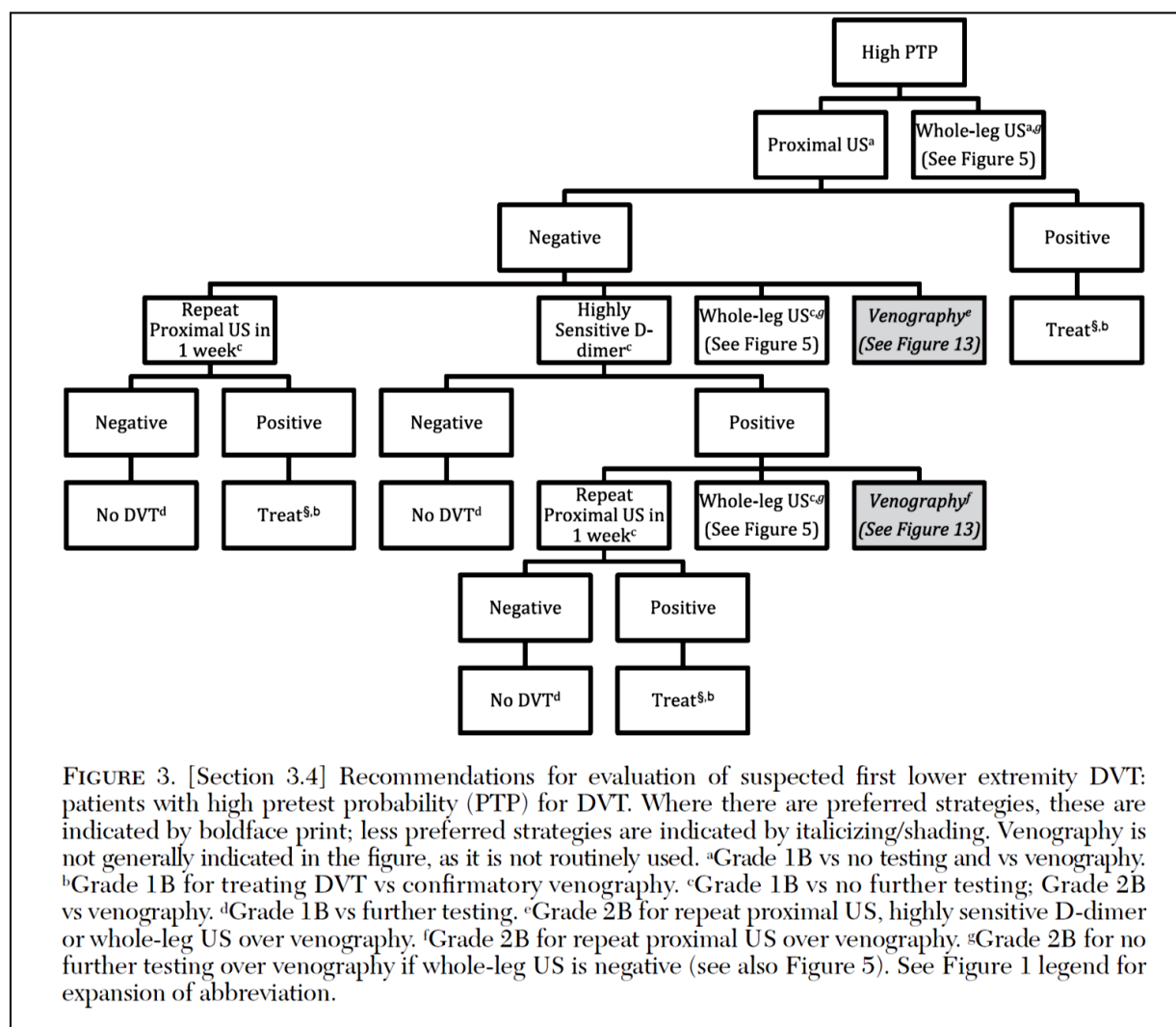


FIGURE 2. [Section 3.3] Recommendations for evaluation of suspected first lower extremity DVT: patients with moderate pretest probability (PTP) for DVT. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. Venography is not generally indicated in the figure, as it is not routinely used. [§]See Kearon et al.¹¹ [£]Beginning with highly sensitive D-dimer is suggested over beginning with US (Grade 2C). ^aGrade 1B vs no testing and vs venography. ^bGrade 1B vs further testing. ^cGrade 1C vs no further testing; Grade 2B vs venography. ^dGrade 1B vs no further testing; Grade 2B vs venography. ^eGrade 1B for treating DVT vs confirmatory venography. See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

2.1.2.2.3. Indien hoge pretest probabilliteit



2.1.2.2.4. Indien er geen risicostratificatie uitgevoerd wordt

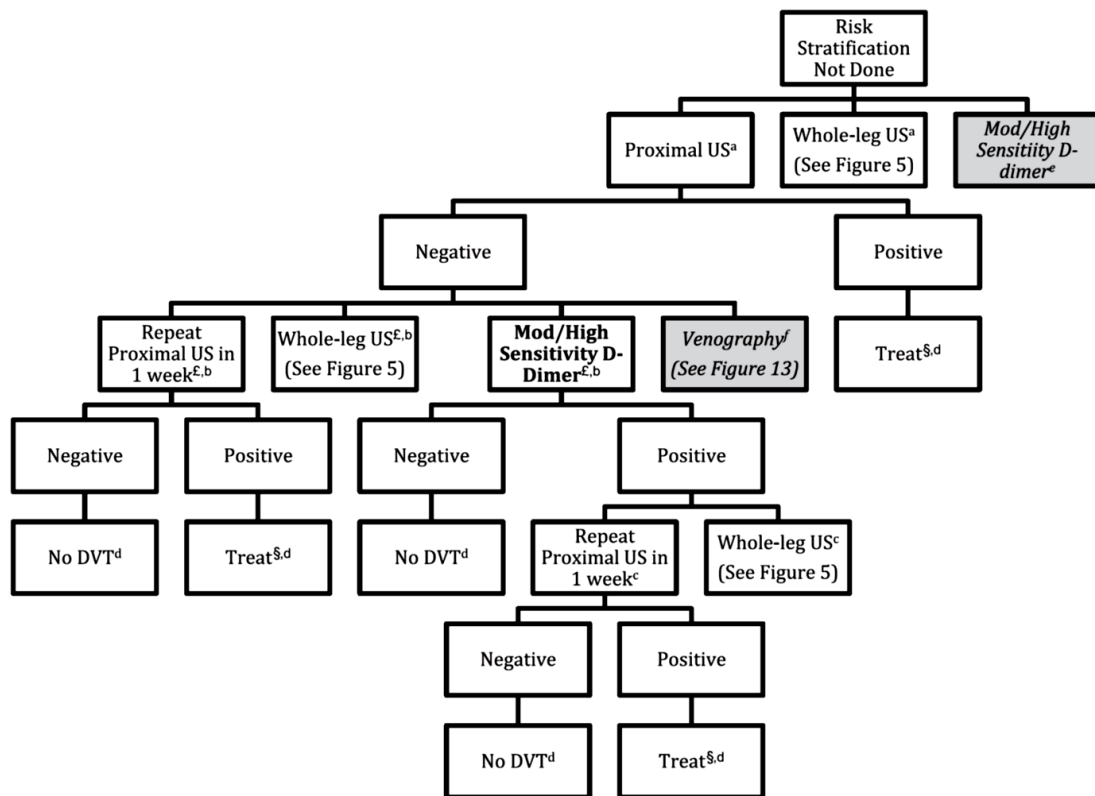


FIGURE 4. [Section 3.5] Recommendations for evaluation of suspected first lower extremity DVT: risk stratification not performed. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. §See Kearon et al.¹¹ £Use of D-dimer is suggested over use of repeat proximal US (Grade 2B) or whole-leg US (Grade 2C). ^aGrade 1B vs no testing and vs venography; Grade 2B vs D-dimer. ^bGrade 1B vs no further testing; Grade 2B vs venography. ^cGrade 1B vs no further testing. ^dGrade 1B vs venography. ^eGrade 2B for proximal US or whole-leg US over D-dimer. ^fGrade 2B for repeat proximal US, moderate or highly sensitive D-dimer, or whole-leg US over venography. [§]Grade 1B for treating DVT vs confirmatory venography. See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

2.1.2.2.5. Recidief DVT

Bij patiënten met een vermoeden van een recidief DVT, volg de algoritmes in functie van de resultaten van de initiële diagnostische test:

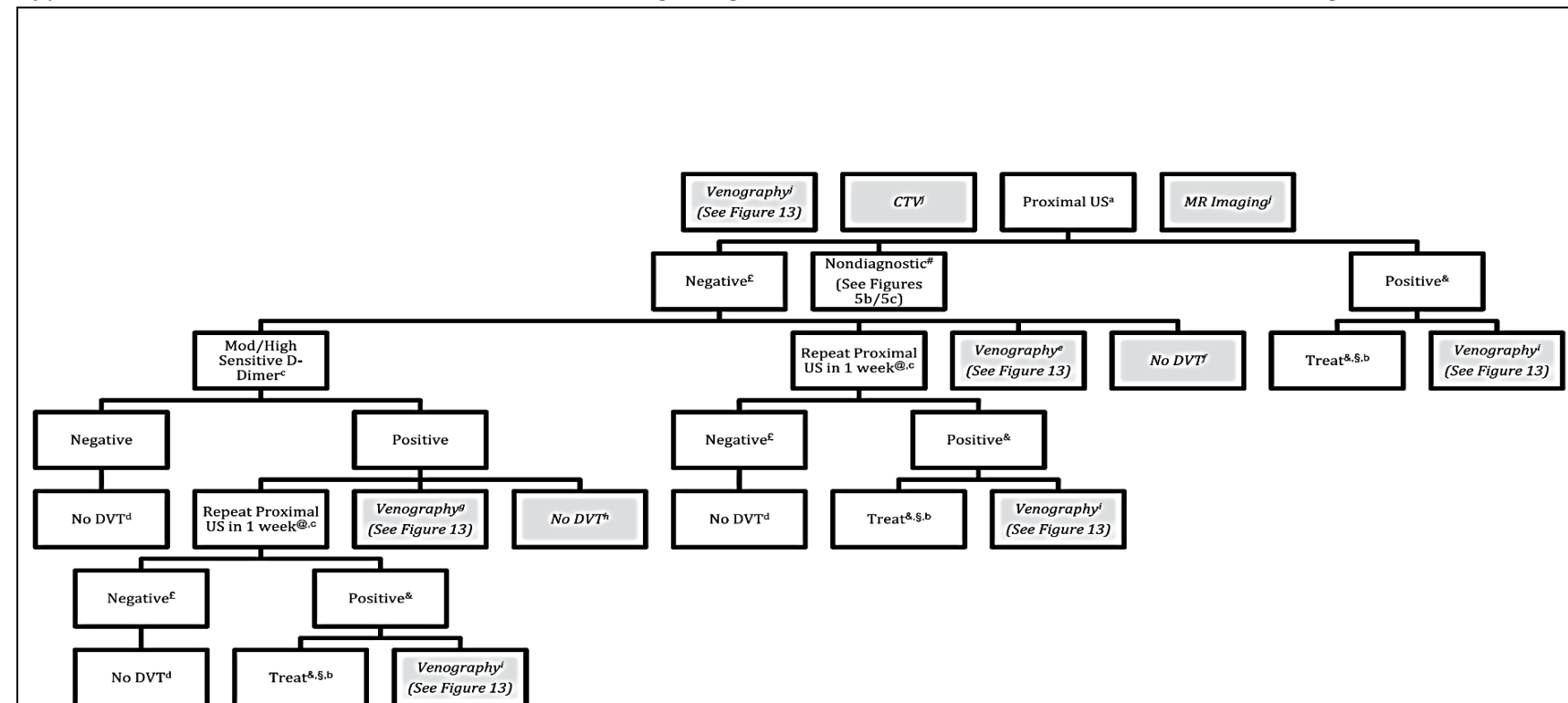


FIGURE 6. [Section 4.1] Recommendations for evaluation of suspected lower extremity recurrent DVT: proximal US as initial test. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. [§]See Kearon et al.¹¹ [£]“Negative” refers to a normal US or an area of prior noncompressibility with a stable or decreased residual diameter or an interval increase in residual diameter of < 2 mm. [#]“Nondiagnostic” refers to a technically limited US, an area of prior noncompressibility with increase in residual venous diameter of < 4 mm but ≥ 2 mm, or an area of prior noncompressibility without prior measurement of residual diameter for comparison. [&]“Positive” refers to a new noncompressible segment or an area of prior noncompressibility with an interval increase in residual diameter of ≥ 4 mm. [@]Consider additional serial proximal US. ^aGrade 1B vs venography, CTV, or MR venography. ^bGrade 1B for treating DVT vs venography if new noncompressible segment in the common femoral or popliteal vein; Grade 2B for treating DVT vs venography for a ≥ 4-mm increase in venous diameter during compression compared with that in the same venous segment on a previous result. ^cGrade 2B vs no further testing and vs venography. ^dGrade 1B vs further testing with venography. ^eGrade 2B for at least one additional proximal US or moderate or highly sensitive D-dimer over venography. ^fGrade 2B for at least one additional proximal US or moderate or highly sensitive D-dimer over no further testing. ^gGrade 2B for at least one additional proximal US over venography. ^hGrade 2B for at least one additional proximal US over no further testing. ⁱGrade 1B for treating DVT over venography for new noncompressible segment compared to previous CUS result; Grade 2B for treating DVT over venography for a ≥ 4-mm increase in venous diameter during compression compared with that in the same venous segment on a previous result. ^jGrade 1B for proximal US (or highly sensitive D-dimer; see Figure 7) over venography, CTV, or MRI. CTV = CT scan venography; MR = magnetic resonance.

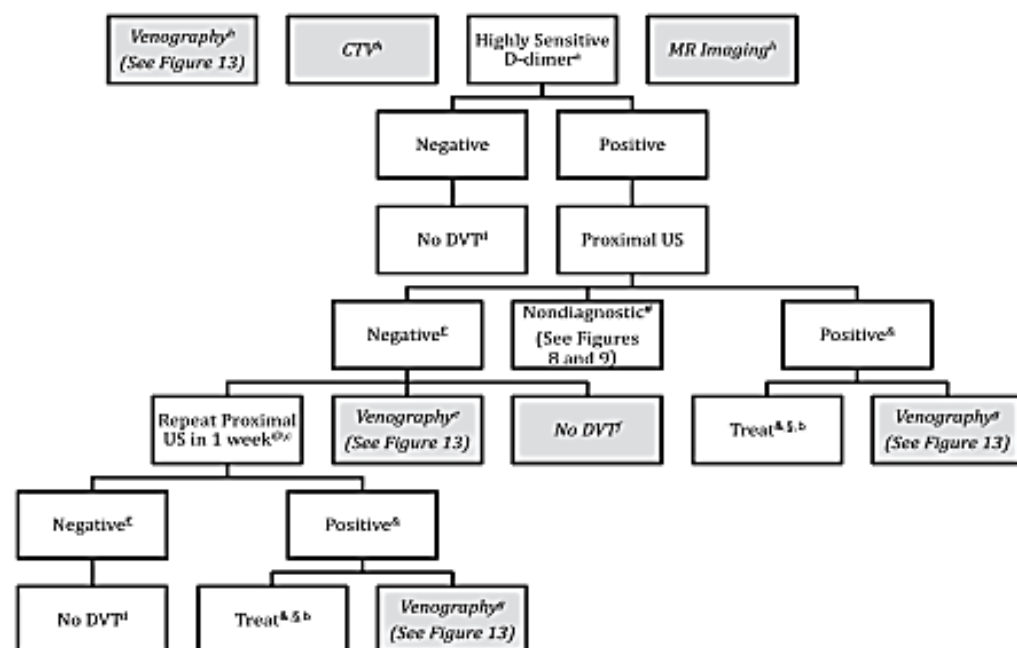


FIGURE 7. [Section 4.1] Recommendations for evaluation of suspected lower extremity recurrent DVT; highly sensitive D-dimer as initial test. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. §See Kearon et al.¹¹ [†]“Negative” refers to a normal US or an area of prior noncompressibility with a stable or decreased residual diameter or an interval increase in residual diameter of ≤ 2 mm. ^g“Nondiagnostic” refers to a technically limited US, an area of prior noncompressibility with increase in residual venous diameter of ≤ 4 mm but ≥ 2 mm, or an area of prior noncompressibility without prior measurement of residual diameter for comparison. ^h“Positive” refers to a new noncompressible segment or an area of prior noncompressibility with an interval increase in residual diameter of ≥ 4 mm. [@]Consider additional serial proximal US. ^aGrade 1B vs venography, CTV, or MRI venography; preferred initial assay if prior US not available for comparison. ^bGrade 1B for treating DVT vs venography if new noncompressible segment in the common femoral or popliteal vein; Grade 2B for treating DVT vs venography for a ≥ 4 -mm increase in venous diameter during compression compared with that in the same venous segment on a previous result. ^cGrade 2B vs no further testing and vs venography. ^dGrade 1B vs further testing with venography. ^eGrade 2B for at least one additional proximal US over venography. ^fGrade 2B for at least one additional proximal US over no further testing. ^gGrade 1B for treating DVT over venography if new noncompressible segment in the common femoral or popliteal vein; Grade 2B for treating DVT over venography for a ≥ 4 -mm increase in venous diameter during compression compared with that in the same venous segment on a previous result. ^hGrade 1B for highly sensitive D-dimer (or proximal US; see Figure 6) over venography, CTV, or MRI. See Figure 1 and 6 legends for expansion of abbreviations.

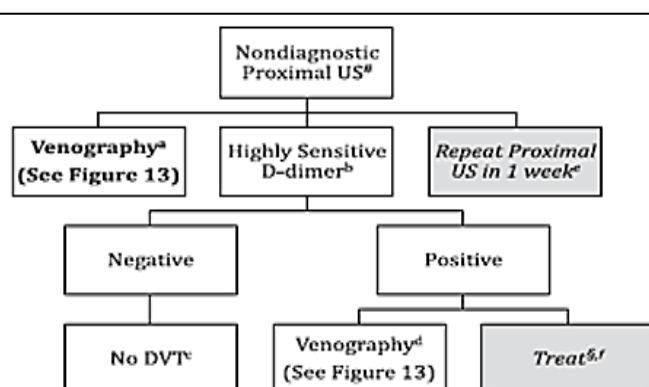


FIGURE 9. [Section 4.3] Recommendations for evaluation of suspected lower extremity recurrent DVT; evaluation following nondiagnostic proximal US and prior US result not available for comparison. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. §See Kearon et al.¹¹ [†]Previous US with residual diameter measurements is not available for comparison. Current US is nondiagnostic (technically limited or only abnormality an area of prior noncompressibility). ^aGrade 1B vs repeat proximal US in 1 week. ^bGrade 2C vs repeat proximal US in 1 week. ^cGrade 2C vs further testing with venography. ^dGrade 2C vs treating for DVT. ^eGrade 2B for highly sensitive D-dimer (Grade 1B for venography) over repeat proximal US in 1 week. ^fGrade 2C for venography over treating for DVT. MRV = magnetic resonance venography. See Figure 1 legend for expansion of other abbreviation.

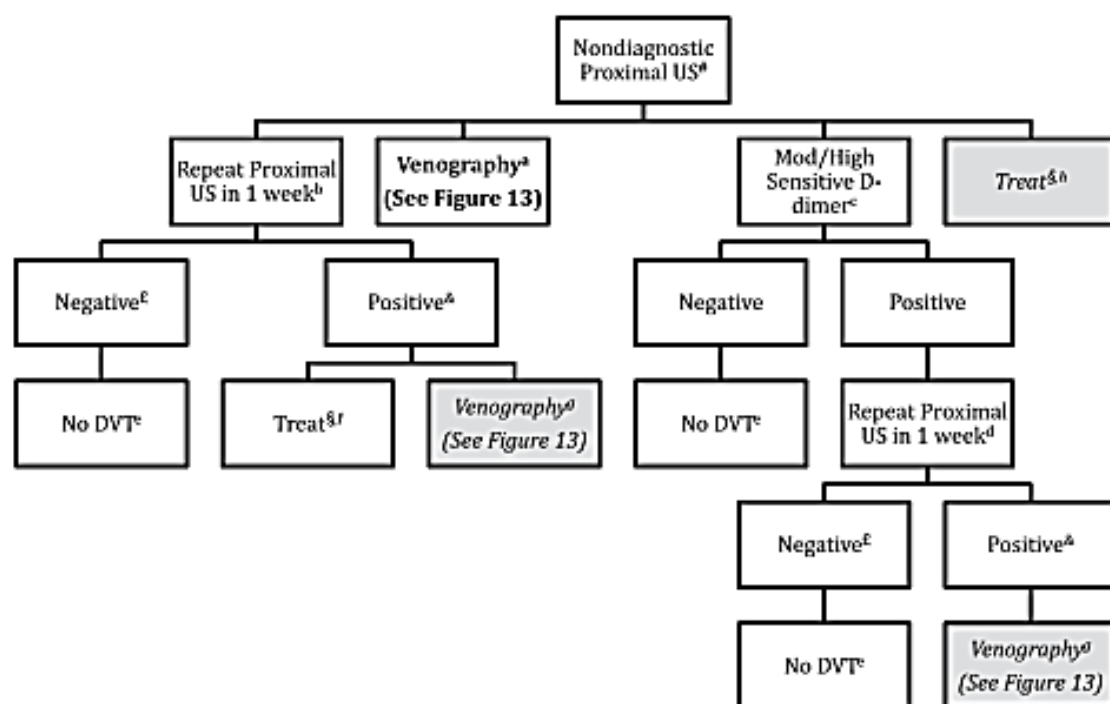


FIGURE 8. [Section 4.2] Recommendations for evaluation of suspected lower extremity recurrent DVT: evaluation following nondiagnostic proximal US and prior US result available for comparison. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. §See Kearon et al.¹¹ #Previous US with residual diameter measurements is available for comparison. Current US is nondiagnostic (technically limited or only abnormality an area of prior noncompressibility with increase in residual venous diameter of < 4 mm but ≥ 2 mm). ^e“Negative” refers to a normal US or an area of prior noncompressibility with a stable or decreased residual diameter or an interval increase in residual diameter of < 2 mm. ^g“Positive” refers to a new noncompressible segment or an area of prior noncompressibility with an interval increase in residual diameter of ≥ 4 mm. ^aGrade 1B vs treating for DVT and vs alternative test strategies. ^bGrade 2B vs treating for DVT and vs alternative test strategies. ^cGrade 2B vs treating for DVT and vs alternative test strategies. ^dGrade 2B vs no further testing and vs venography. ^eGrade 1B vs further testing with venography. ^fGrade 1B for treating DVT vs venography if new noncompressible segment in the common femoral or popliteal vein; Grade 2B for treating DVT vs venography for a ≥ 4 -mm increase in venous diameter during compression compared with that in the same venous segment on a previous result. ^gGrade 2B for treating DVT over venography if a ≥ 4 -mm increase in venous diameter during compression compared with that in the same venous segment on a previous result (Grade 1B for treating DVT over venography if new noncompressible segment in the common femoral or popliteal vein). ^hGrade 2B for repeat proximal US in 1 week or moderate or highly sensitive D-dimer over treating for DVT (Grade 1B for venography over treating for DVT). See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

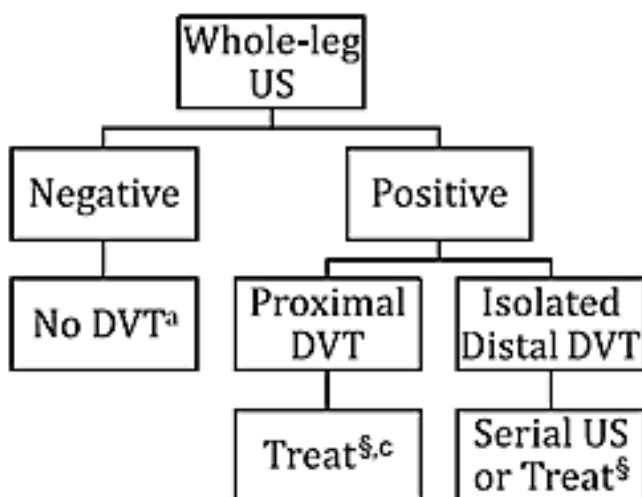


FIGURE 5. Use of whole-leg US (Referenced from Figures 1-4, 6).
[§]See Kearon et al.¹¹ If whole-leg US shows only isolated calf vein DVT, we suggest treating, rather than serial testing to rule out proximal extension only in patients with a high pretest probability or if high risk of extension or severe symptoms, see Kearon et al.¹¹
^aGrade 1B vs repeat proximal US in 1 week, vs D-dimer testing and vs venography in patients with suspected first lower extremity DVT and a low, moderate, or unspecified pretest probability; Grade 2B vs venography and vs additional US in patients with suspected first lower extremity DVT and a high pretest probability; ^bGrade 2C vs treating DVT in patients with suspected first lower extremity DVT and a low, moderate, or unspecified pretest probability; ^cGrade 1B for treating DVT vs confirmatory venography. See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

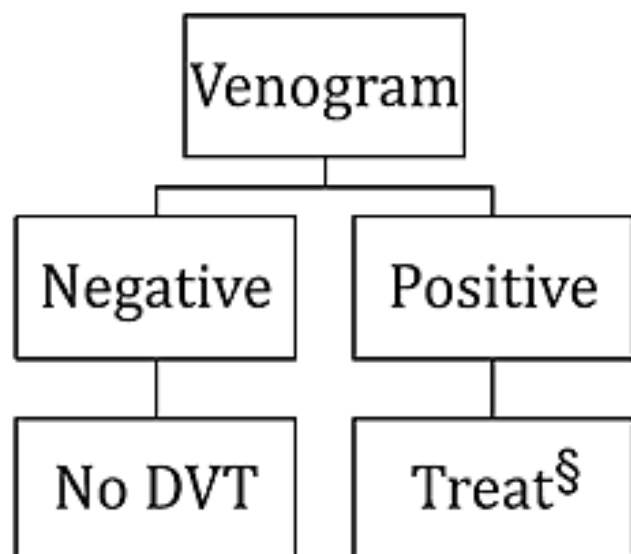


FIGURE 13. Use of venography (Referenced from Figures 1-12).
[§]See Kearon et al.¹¹

2.1.2.3. SIGN 2010

SIGN 2010 geeft eveneens een stappenplan voor de diagnostiek van DVT en longembolie. De diagnostische algoritmes die door SIGN (revisie van dit onderdeel van de richtlijn gebeurde in 2011) voorop worden gesteld bij vermoeden van longembolie gebeuren op basis van de 'revised Geneva score'. De Wells score wordt het meeste gebruikt voor zowel DVT als longembolie.

- *De Wells-score, ofwel in formaat met 3 niveaus (laag, matig of hoog) of 2 niveaus (waarschijnlijk of onwaarschijnlijk), de gereviseerde Genève-score in formaat met 3 niveaus, of de regel van Wells voor longembolie in formaat met 2 of 3 niveaus, kan worden gebruikt om de klinische probabiliteit te beoordelen van een diagnose van veneuze trombo-embolie (CDR – Klinische beslisregel). In elk geval is het belangrijk om het gekozen protocol nauwkeurig te volgen en alleen toe te passen op patiënten en situaties waarvoor het werd gevalideerd.*
- *In patiënten met een eerste DVT-episode kan de combinatie van een lage probabiliteit (CDR - Klinische beslisregel) of 'DVT of longembolie onwaarschijnlijk' en een negatieve D-dimeertest worden gebruikt om een diagnose van DVT uit te sluiten.*
- *Bij patiënten met een hoge klinische probabiliteit of 'DVT of longembolie waarschijnlijk' moet geen D-dimeertest worden uitgevoerd voorafgaand aan beeldvorming aangezien dit geen waarde heeft voor het diagnostische proces voor deze groep.*
- *Patiënten met een hoge klinische probabiliteit of 'DVT of longembolie waarschijnlijk' moet worden overgegaan tot beeldvorming om DVT te bevestigen of uit te sluiten.*
- *Bij patiënten met een lage of matige probabiliteit (CDR - Klinische beslisregel) of 'DVT of longembolie onwaarschijnlijk' maar een positieve D-dimeertest moet worden overgegaan tot beeldvorming om een diagnose van VTE te bevestigen of uit te sluiten.*
- *Patiënten die worden beoordeeld met een lage of 'onwaarschijnlijke' klinische probabiliteit en met een negatieve D-dimeer moeten worden geïnformeerd dat een diagnose van VTE zichtbaar kan worden tijdens de follow-upperiode van drie maanden.*
- *Patiënten die zich opnieuw aanbieden met zich ontwikkelende symptomen die niet op een andere manier kunnen worden verklaard, moeten opnieuw worden geëvalueerd met behulp van hetzelfde klinische proces als gebruikt bij de eerste evaluatie.*

Volgende aanbevelingen worden geschreven in de SIGN richtlijn ter bevestiging van het klinisch vermoeden van respectievelijk diepe veneuze trombose en longembolie:

- Veneuze echografie is eerste keuze beeldvorming bij patiënten met een vermoeden van DVT
- Patiënten die een negatieve of inconclusieve eerste echo beoordeling kregen maar die persistente symptomen van DVT hebben, moeten een nieuwe echo krijgen.
- CT angiografie is eerste keuze beeldvorming bij patiënten met een vermoeden van longembolie.
- Bij de interpretatie van een CT angiografie moet de 'right ventricular/left ventricular ratio' gezien worden als een indicator van ernst.
- Isotopen longscintigrafie kan een alternatief zijn als CT angiografie niet beschikbaar is en de patiënt klinisch stabiel is. Deze beeldvorming bewijst zijn nut vooral bij patiënten met een normale RX thorax zonder onderliggend longlijden, patiënten met een contra-indicatie voor een CT van de longvaten of zwangere patiënten met een normale RX thorax.

2.2. Wat zegt de deskundige?

De klinische verschijnselen en symptomen van VTE zijn veel voorkomend en weinig specifiek (West 2007). Geen enkele risicofactor, klinisch verschijnsel of symptoom laat op zich toe, door zijn aan- of afwezigheid, om de diagnose van VTE te bevestigen of uit te sluiten en het is onontbeerlijk om een beroep te doen op bijkomende onderzoeken zodra er een klinisch vermoeden is (West 2007, Le Gal 2005, Moores 2011).

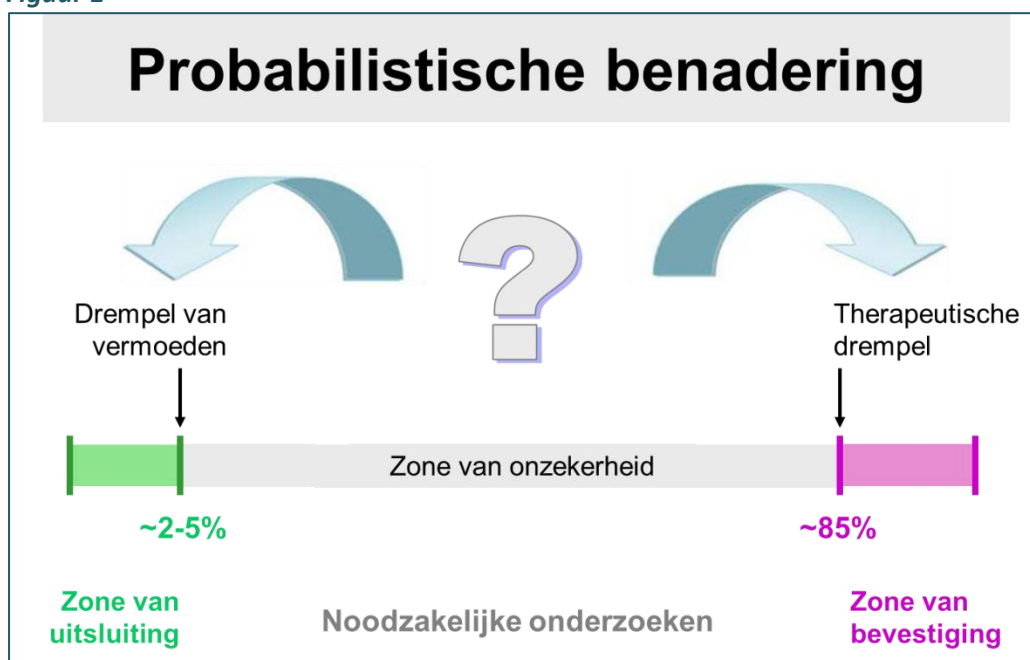
De huidige diagnostische strategieën omvatten:

- 1) de evaluatie van de klinische probabiteit;
- 2) de dosering van de D-dimeren;
- 3) een (of meerdere) beeldvormende onderzoeken.

2.2.1. Klinische probabiteit

De raming van de klinische probabiteit is de hoeksteen van de diagnostiek van VTE. Dit zal nuttig en nodig zijn in elke fase van de diagnostiek, want geen enkel bijkomend onderzoek heeft een gevoeligheid en specificiteit van 100%.

Figuur 1

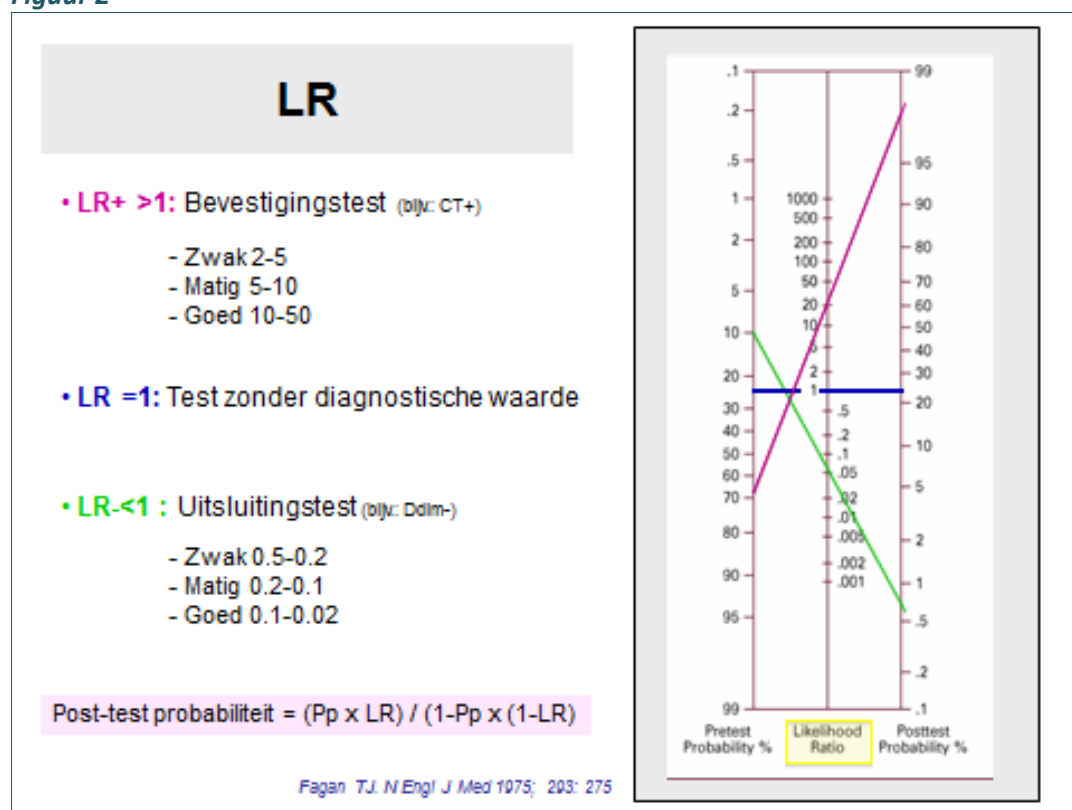


Bron: Presentatie Penaloza 2013 (Richardson 2008)

De interpretatie van de resultaten van de test (D-dimeer, echografie, CT-scan, ...) zal dus afhangen van het niveau van klinische probabiteit. Dit begrip staat bekend als het concept van Bayes. Volgens dit concept stemt de diagnostische beslissing niet overeen met een absolute zekerheid, maar met een *probabilistische stap* die steunt op een *inschatting van het foutenrisico* genomen tijdens de bevestiging of de uitsluiting van de diagnostiek. Wanneer het risico van vals-positief voldoende gering is (<3%) kan de hypothese van VTE worden uitgesloten. Wanneer het risico van vals-negatief voldoende gering is (<15%) kan de hypothese van VTE worden aangenomen. Dit risico, post-test probabiteit genoemd, hangt af van de klinische pre-test probabiteit en van de kenmerken van de gerealiseerde diagnostische test.

De kenmerken van de test bepalen de prestaties ervan, ze worden geraamd door zijn likelihood ratio (LR). Deze LR integreert in één enkel gegeven de begrippen sensibiliteit en specificiteit. De LR van de diagnostische testen worden vermeld in tabel 15. Indien men de pre-test probabiteit en de LR van de uitgevoerde test kent, is het mogelijk om gemakkelijk de post-test probabiteit te bepalen door middel van het diagram van Fagan (Roy 2005, Fagan 1975) (zie Figuur 2 hieronder). Een likelihood ratio gelijk aan 1 betekent dat het resultaat geen enkel diagnostisch belang heeft. Hoe hoger de LR is, des te meer heeft het resultaat bevestigende waarde, een LR van meer dan 10 wordt dus beschouwd als belangrijk; hoe dichter de LR bij 0 ligt, des te meer heeft het resultaat een uitsluitende waarde; een LR lager dan 0,1 wordt als belangrijk beschouwd.

Figuur 2



Bron: Presentatie Penalzoa 2013 (Fagan 1975)

Tabel 15: Likelihood ratio's van diagnostische testen (Roy 2005, Di Nisio 2007, Stein 2006)

Diagnostische test	Resultaat	LR
Kwantitatieve D-dimeren ELISA* of afgeleiden	Negatief	0,08 -0,11
	Positief	1,64
Kwantitatieve D-dimeren Latex 2 ^e generatie	Negatief	0,13
	Positief	1.69
Semi-kwantitatieve D-dimeren ELISA	Negatief	0,18
	Positief	1.55
Semi-kwantitatieve D-dimeren Latex	Negatief	0,36
	Positief	1,81
Kwantitatieve D-dimeren (hemagglutinatie)	Negatief	0,27
	Positief	2,32
Longscintigrafie ventilatie en perfusie	Normaal of quasi	0,05
	Zwakke probabiteit	0,36
	Intermediaire probabiteit	1,20
	Sterke probabiteit	18,3
Longscintigrafie alleen perfusie	Negatief (niet ten gunste)	0,09
	Positief (ten gunste)	7,1
Angioscan van de thorax	Negatief	0,04-0,18
	Positief	19,4-24,1
Echografie van de aders van de onderste ledematen*	Negatief	0,67
	Positief	16,2
Echocardiografie [§]	Negatief	0,59
	Positief	5,0
Angiografie van de longen	Negatief	0
	Positief	∞

LR: likelihood ratio * ELISA†: enzyme linked immunosorbent assay † voor een proximale DVT (vena poplitea of hoger). § aanwezigheid van verschijnselen van cor pulmonale acutum (meestal een verwijding van het rechterventrikel)

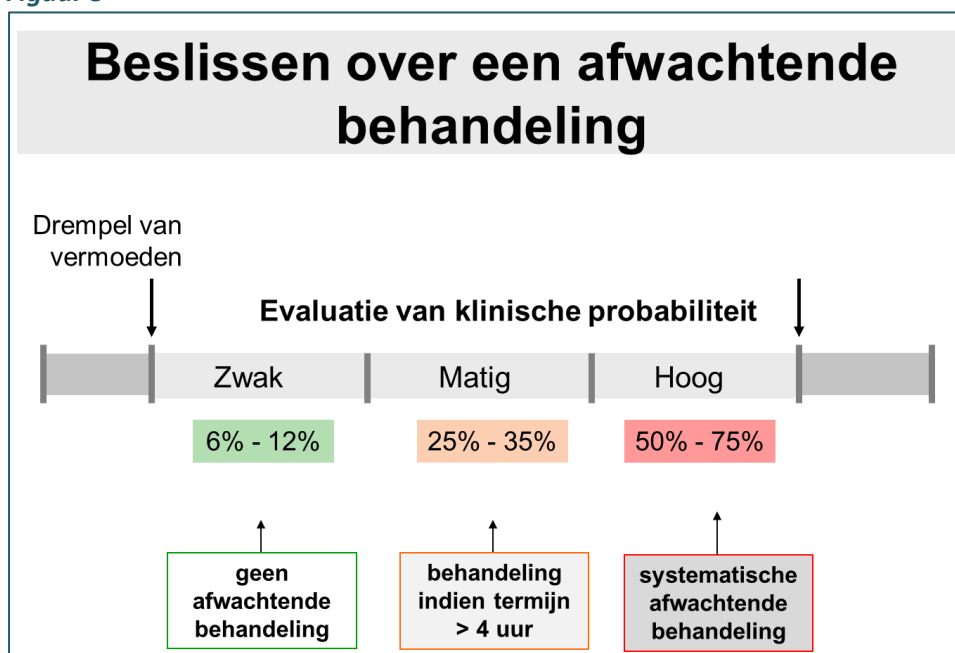
De klinische evaluatie van de klinische pre-test probabilliteit kan ofwel impliciet gebeuren door de arts (PIOPED 1990, Musset 2002, Perrier 2000), ofwel expliciet door middel van scores zoals de score van Wells (DVT en longembolie) en de gereviseerde score van Genève (longembolie) (Wells 1997, Wells 2000, Le Gal 2006). De impliciete evaluatie die steunt op het oordeel van de arts wordt vaak bekritiseerd omdat ze niet gestandaardiseerd kan worden en moeilijk aan te leren is. De superioriteit van de scores ten aanzien van de impliciete evaluatie, of van de ene score ten opzichte van de andere, werd echter niet aangetoond (Douma 2011, Ceriani 2010, Lucassen 2011).

Het is belangrijk om de klinische probabilliteit van de patiënten te evalueren, de evaluatiemethode zelf doet er waarschijnlijk niet zo toe.

Er zijn echter situaties waarin de scores niet mogen worden gebruikt omdat ze werden afgeleid van een populatie waartoe dit type patiënt niet behoort. Dit is het geval voor zwangere vrouwen, kinderen, postoperatieve patiënten, en meer algemeen voor de score van Genève, voor gehospitaliseerde patiënten. In deze situaties is alleen de impliciete evaluatie van de arts bruikbaar.

Naast hulp bij de interpretatie van de resultaten van een test, helpt de klinische pre-test probabilliteit ook bij de beslissing om met een behandeling te starten wanneer men geconfronteerd wordt met een patiënt met een vermoeden van VTE. Bij afwezigheid van een ernstig bloedingsrisico, zal de antistollingsbehandeling onmiddellijk worden gestart in afwachting van het resultaat van de diagnostische stap bij een patiënt met een verhoogde klinische probabilliteit of indien de verwachte duur van het verkrijgen van de resultaten meer dan 4 uur bedraagt bij een patiënt met een matige klinische probabilliteit; een patiënt met een zwakke klinische probabilliteit kan wachten, zonder antistollingsbehandeling, op het resultaat van de bijkomende onderzoeken die binnen de 24 uur worden verwacht (Kearon 2012).

Figuur 3



Bron: Presentatie Penalzoa 2013 (Kearon 2012)

2.2.2. D-dimeren

Het D-dimeergehalte heeft een zwakke klinische specificiteit voor VTE, maar een sterke sensibiliteit. Deze hoge sensibiliteit zal de D-dimeren positioneren als een uitsluitingstest voor VTE. In de praktijk worden talrijke D-dimerentesten gecommmercialiseerd met variabele prestaties in functie van de gebruikte techniek (Tabel 16).

De kwantitatieve testen van het type ELISA, Latex van de tweede generatie en ALFA hebben een negatieve likelihood ratio $<0,15$ (Roy 2005, Di Nisio 2007, Stein 2004, Righini 2008). Deze LR laat toe dat een negatieve D-dimerentest de diagnose van VTE uitsluit bij patiënten met een zwakke of matige klinische pre-test probabilliteit (Stein 2004). Daarentegen kan een negatieve D-dimeertest bij een patiënt met een hoge klinische probabilliteit een vals-negatief resultaat zijn. Dit verklaart de aanbevelingen om geen gehaltebepaling te doen van de D-dimeren bij patiënten met een zwakke of matige probabilliteit (Torbicki 2008). De kwalitatieve of semi-kwalitatieve testen zijn zelf meestal te weinig gevoelig en hebben hogere LR- waardoor VTE slechts kan worden uitgesloten in geval van een zwakke klinische probabilliteit (Geersing 2009).

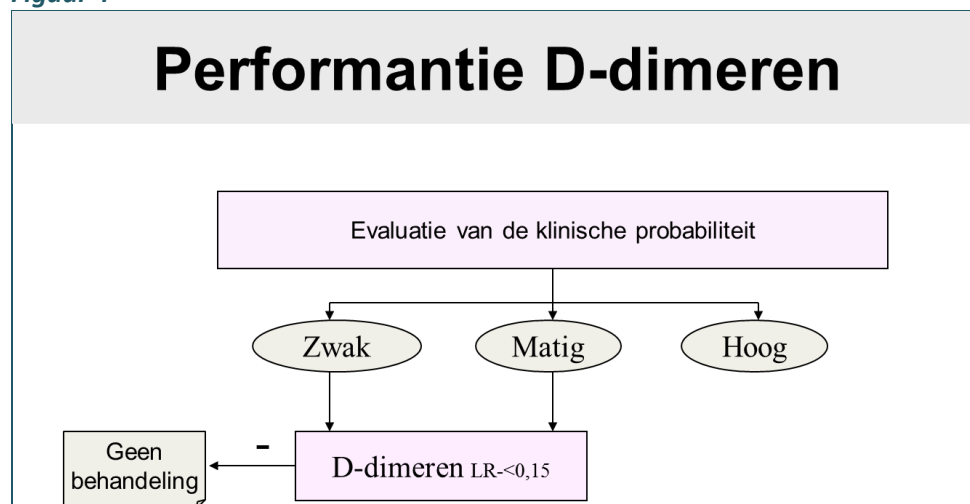
Tabel 16: Likelihood ratio's van de D-dimerentesten (Christiansen 2005, Tsai 2002)

Diagnostische methode	Evaluatie	Sensibiliteit	Specificiteit	LR-
Klassieke ELISA	Kwantitatieve	Hoog	Zwak	0,08 -0,11
Latex 1ste generatie	Semi-kwantitatieve	Intermediair	Intermediair	0,29-0,36
Latex 2de generatie	Kwantitatieve	Hoog	Intermediair	0,13
Membraan ELISA	Kwantitatieve	Hoog - Intermediair	Zwak - Intermediair	0,18
Hemagglutinatatie	Kwalitatieve	Intermediair	Intermediair	0,27
ELFA	Kwantitatieve	Hoog	Zwak	0,09

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay ELFA: enzyme linked immunofluorescent assay LR-: negatieve likelihood ratio

Door de specificiteit van de test heeft een hoog percentage geen enkele waarde voor het stellen van de diagnose van VTE en moeten andere onderzoeken worden uitgevoerd. De dosering van D-dimeren alleen moet dus worden voorbehouden aan uitsluitend zwakke tot matige klinische vermoedens van VTE (zie onderstaande afbeelding 4).

Figuur 4



Bron: Presentatie Penaloza 2013

2.2.3. Beeldvorming

2.2.3.1. Diepe veneuze trombose

2.2.3.1.1. Echografie van de onderste ledematen

Een echografie van de onderste ledematen zal worden uitgevoerd indien de D-dimeren (LR-<0,15) positief zijn of indien de klinische probabilliteit hoog is. Twee houdingen zijn mogelijk 1) een onderzoek beperkt tot de proximale aders of 2) een onderzoek van het volledige diepe vaatstelsel (proximaal en

distaal). Indien alleen proximaal wordt onderzocht, wordt aanbevolen om de echografie na 7 dagen te herhalen om een proximale uitbreiding van een eventuele niet gediagnosticeerde distale DVT uit te sluiten (Bates 2012).

Bij patiënten bij wie een echografie praktisch niet haalbaar is (gips, ernstig oedeem...) geeft flebografie een indicatie voor de diagnose van diepe tromboflebitis, een CT-scan van de aders en een MRI van de aders zijn mogelijke alternatieven (Bates 2012).

2.2.3.2. Longembolie

2.2.3.2.1. Spiraal-angio-CT-scan van de thorax

De spiraal-angio-CT-scan van de thorax neemt een centrale plaats in bij de diagnostiek van longembolie. Door digitale subsegmentaire analyse zou de spiraal-angio-CT-scan echter de diagnose van longembolie kunnen aannemen en meer patiënten laten behandelen dan met scintigrafie, zonder dat de klinische relevantie hiervan werd aangetoond.

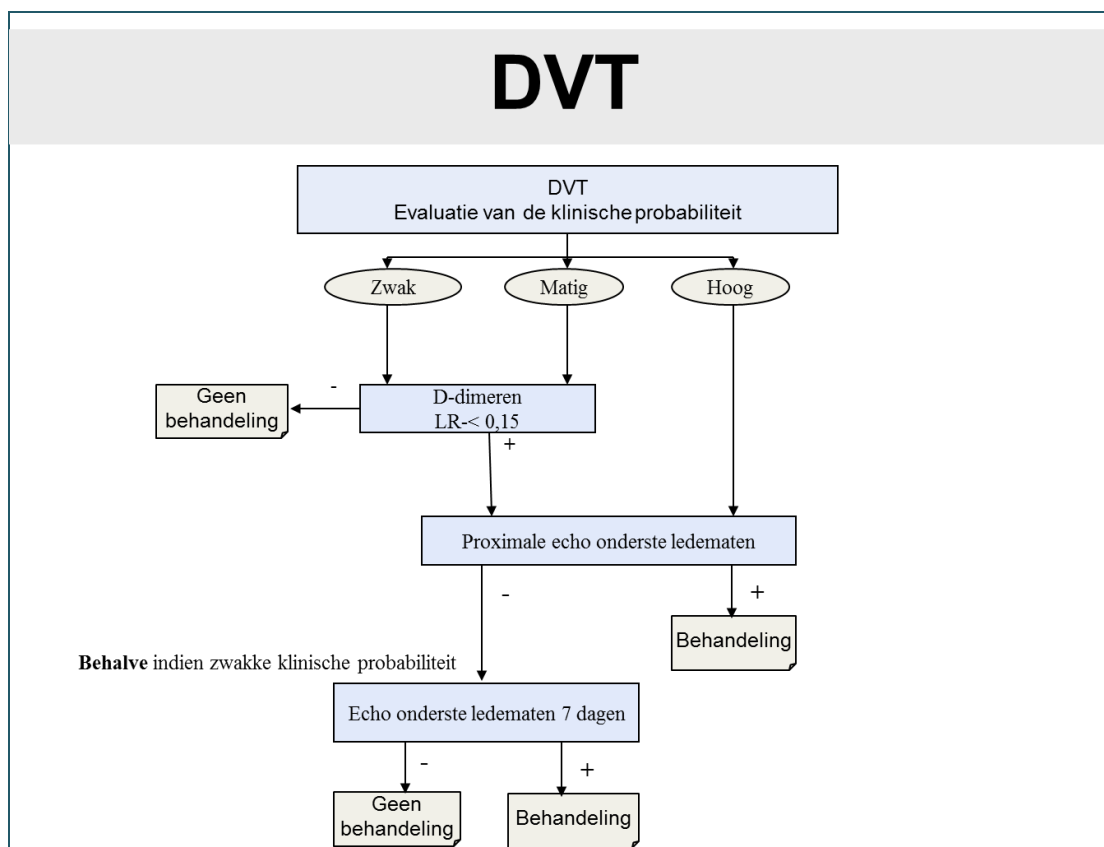
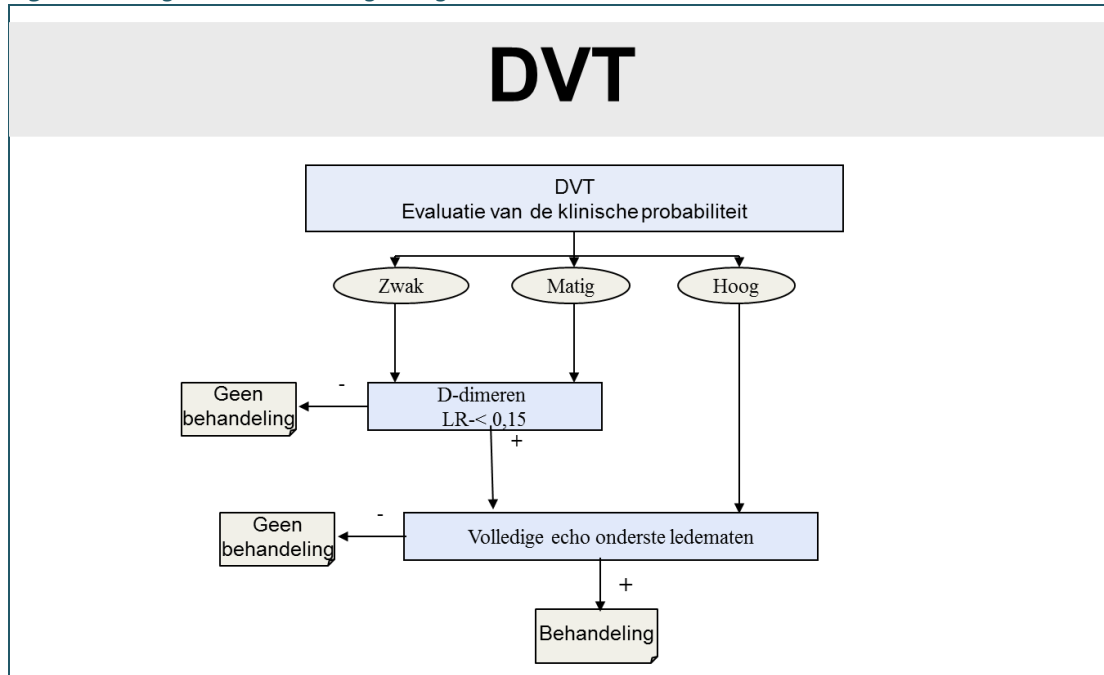
- Wanneer de klinische probabilliteit zwak of matig is, sluit een negatieve scan de diagnose van longembolie uit zonder een beroep te doen op veneuze exploratie; de proximale veneuze echografie spoort een DVT op in minder dan 1% van de gevallen (Perrier 2005).
- Bij een hoge klinische probabilliteit kan het risico van vals negatieven voor een scan oplopen van 7 tot 25%; het is in dat geval aangeraden om het onderzoek verder te zetten door een echografie van de onderste ledematen (Penaloza 2012).
- In het geval van een negatieve scan en een hoge klinische probabilliteit lijkt het redelijk aan te raden om een tweede lezing van het onderzoek te doen, dit indien nodig te herhalen en/of aan te vullen door een scintigrafie ventilatie/perfusie en/of een echografie van de onderste ledematen (Penaloza 2012, Stein 2012).
- In het geval van een positieve spiraal-angio-CT-scan bij een patiënt met een lage klinische probabilliteit lijkt het nuttig om het niveau van de verstopte longaders te verduidelijken. Indien de aantasting subsegmentair is, wordt het uitvoeren van een echografie van de onderste ledematen voor het opsporen van een DVT aanbevolen. Bij afwezigheid van proximale DVT suggereren Stein et al. om niet te behandelen (Stein 2012).

2.2.3.2.2. Longscintigrafie

- Bij patiënten met een lage klinische probabilliteit en een normale scintigrafie of met lage probabilliteit, kan de diagnose van longembolie worden uitgesloten. Bij patiënten met een middelmatige of hoge klinische probabilliteit en een scintigrafie met een hoge probabilliteit kan de diagnose worden bevestigd zonder ander bevestigend onderzoek (Tsai 2002).
- In meer dan 50% van de gevallen blijft de scintigrafie "niet diagnostisch" (PIOPED 1990).
- Wanneer de klinische probabilliteit laag of matig is kan een combinatie van een niet-diagnostische scintigrafie en een negatieve veneuze echografie toelaten om de diagnose van longembolie te verwerpen met slechts een gering foutenrisico (Perrier 1999).
- Het is mogelijk om het percentage niet-diagnostische scintigrafieën te verminderen door patiënten te selecteren zonder pulmonale antecedenten en met een normale radiografie.
- Scintigrafie kan interessant zijn wanneer spiraal-angio-CT-scan gecontra-indiceerd is. Scintigrafie geeft minder straling dan de scanner. Bij jonge patiënten, zonder onderliggende longpathologie, kan hieraan de voorkeur worden gegeven (Einstein 2007).

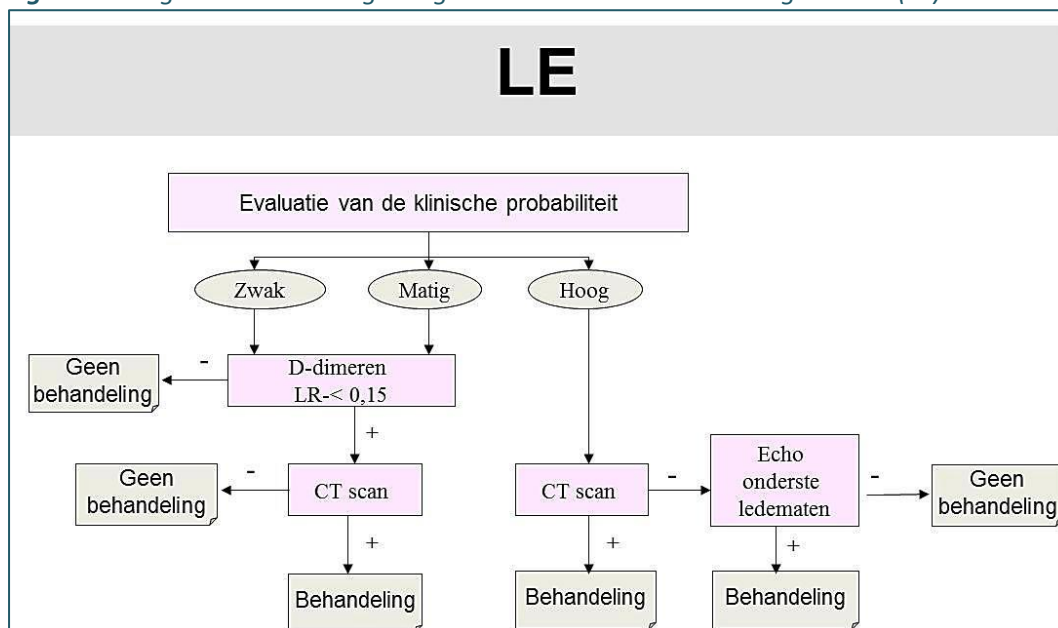
2.2.4. Voorgestelde diagnostische algoritmes

Figuur 5: Diagnostische strategie in geval van vermoeden van DVT



Bron: Presentatie Penaloza 2013

Figuur 6: Diagnostische strategie in geval van vermoeden van longembolie (LE)



Bron: Presentatie Penalzoa 2013

2.2.5. Bijzondere gevallen

2.2.5.1. Veneuze trombose van de bovenste ledemaat

Geen evaluatie van de voorgestelde diagnostische strategie. Hoge frequentie van geassocieerde kankers en ernstige pathologieën. Specificiteit van D-dimeren erg zwak (Merminod 2006). Veneuze echografie van de bovenste ledematen wordt aanbevolen in eerstelijns (sensibiliteit 97%; specificiteit 96%) (Bates 2012, Mos 2011, Di Nisio 2010).

2.2.5.2. Oppervlakkige veneuze trombose

Risicofactoren die gemeenschappelijk zijn met die van DVT. Vaak geassocieerd met DVT (Decousus 2005, Decousus 2010). Echografie aanbevolen om de diagnose te bevestigen. Aanwezigheid van DVT moet eveneens worden nagegaan (Ellis 2013).

2.2.5.3. Nierinsufficiëntie en vermoeden van longembolie

De injectie van het contrastmiddel jodium is per definitie gecontra-indiceerd wanneer de creatinineklaring lager is dan 30 mL/minuut (volgens Cockcroft) en/of wanneer de creatininemie hoger is dan 200 $\mu\text{mol/L}$ (Société Française de Radiologie).

In geval van een hoge klinische probabiteit zal een veneuze echografie worden uitgevoerd in de eerstelijns bij het opsporen van een DVT.

Indien geen DVT zal de diagnostiek worden verdergezet met een scintigrafie. Bij een hoge klinische probabiteit kan een echocardiografie worden voorgesteld. Indien de probabiteit matig is of de echocardiografie is negatief kan een antistollingsbehandeling worden gestart met een controle via scintigrafie binnen minimum 7 à 10 dagen. Een verbetering in de scintigrafie zonder enige andere verklaring dan de antistollingsbehandeling zal toelaten om indirect de diagnose van longembolie te weerhouden.

2.2.5.4. Gehospitaliseerde of recent geopereerde patiënt en vermoeden van longembolie

De scores die toelaten om de klinische probabiteit te ramen zijn over het algemeen niet van toepassing op deze patiënten. Dosering van D-dimeren is zelden nuttig en ook hier zijn de prestaties van de scintigrafie verminderd. De scanner is dus vaak het belangrijkste onderzoek, zonder het eventueel belang te miskennen van de veneuze echografie a fortiori in aanwezigheid van verschijnselen van trombose.

2.3. Wat besluit de jury?

In vergelijking met de beslisboom die wordt voorgesteld door de klassieke richtlijnen is de jury van mening dat de stappen voorgesteld door de deskundige voor de diagnose van DVT en longembolie in urgente situatie buiten het ziekenhuis, aantrekkelijk zijn door hun duidelijkheid en gebruiksgemak in de klinische praktijk, terwijl ze toch volledig gebaseerd zijn op overtuigende gegevens.

Twee essentiële voorwaarden moeten worden gerespecteerd:

- de evaluatie van de klinische pre-test probabiliteit;
- de bepaling van de likelihood ratio* van de uitgevoerde paraklinische testen.

* De likelihood ratio van een positieve test of de positieve likelihood ratio (LR+) is de verhouding (sensibiliteit/1-specificiteit).

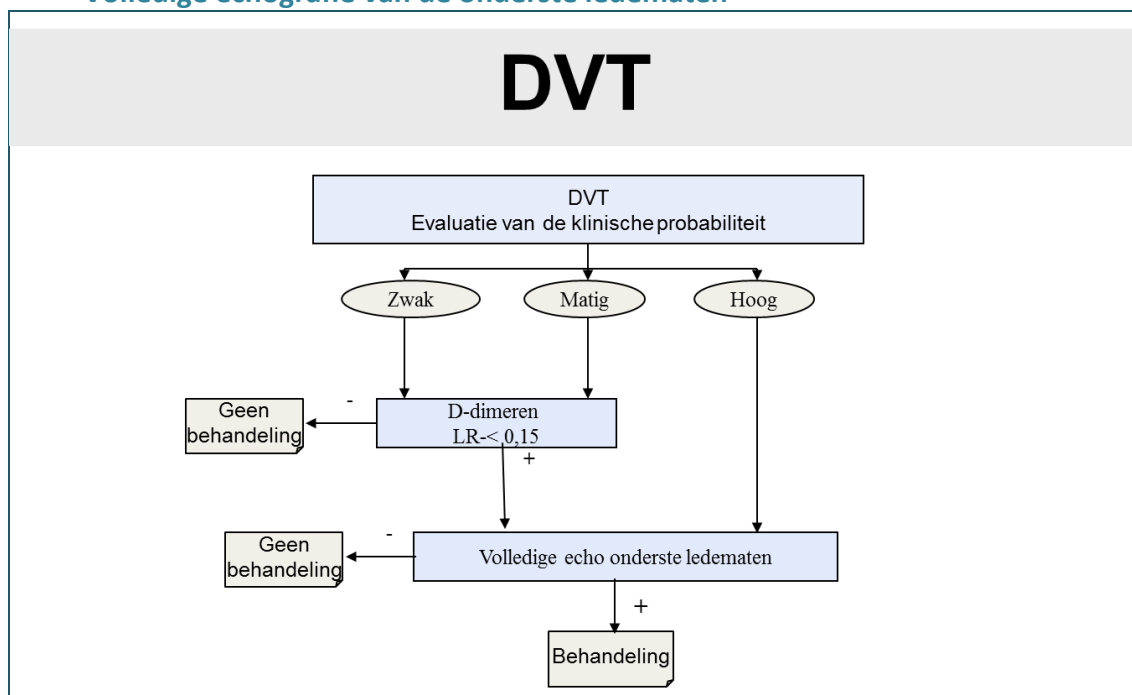
* De likelihood ratio van een negatieve test of de negatieve likelihood ratio (LR-) is de verhouding (1-sensibiliteit/specificiteit).

Zo integreert de LR in één enkel gegeven de begrippen sensibiliteit en specificiteit.

Vooraf het gebruik van een methode voor dosering van D-dimeren die een LR van $<0,15$ weergeeft (latex 2^{de} generatie, klassieke ELISA, ELFA) laat toe, wanneer de pre-test zwak tot matig is, de diagnose uit te sluiten indien de dosering lager is dan de vastgelegde drempelwaarde.

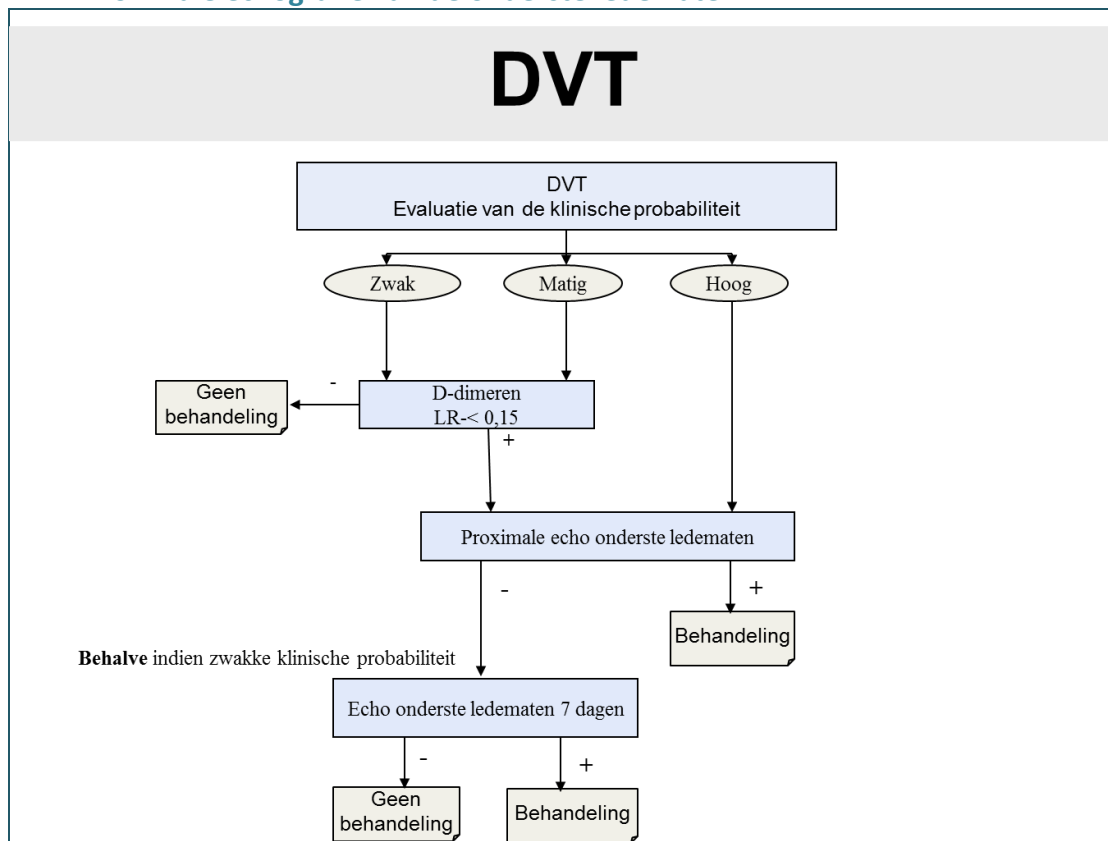
2.3.1. Diagnostische strategie in geval van vermoeden van DVT

- Volledige echografie van de onderste ledematen



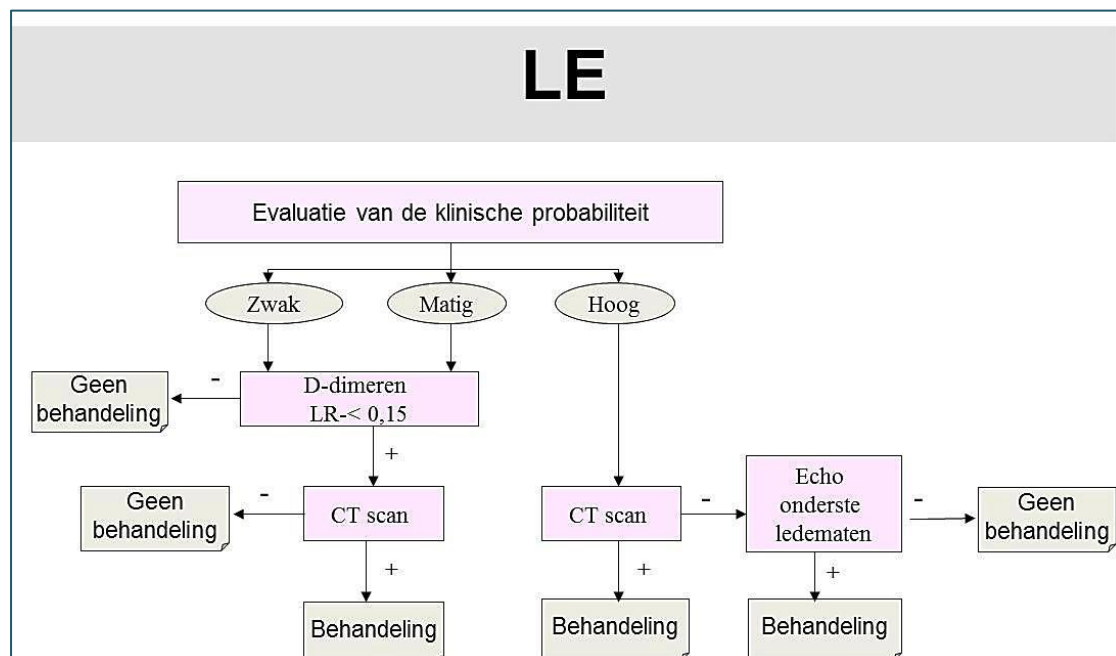
Bron: Presentatie Penalzoa 2013

- Proximale echografie van de onderste ledematen



Bron: Presentatie Penalzoa 2013

2.3.2. Diagnostische strategie in geval van vermoeden van longembolie (LE)



Bron: Presentatie Penalzoa 2013

3. Hoe wordt een diepe veneuze trombose / longembolie in de eerstelijnsgezondheidszorg behandeld?

Inleiding

De behandeling met antistollingsmiddelen van een acute veneuze trombo-embolie (VTE) vindt plaats in drie opeenvolgende fasen: een startfase (acute behandeling), een onderhoudsfase en eventueel een langdurende secundaire preventieve fase.

De conventionele antistollingsbehandeling start met een laagmoleculair gewicht heparine gedurende 5 tot 10 dagen (samen met een VKA) (*initial treatment*). De behandeling wordt dan verdergezet enkel met een vitamine K-antagonist gedurende een beperkte tijd van 3 tot 6 maanden (*time-limited anticoagulant therapy, early maintenance*).

Het doel van deze twee behandelingsfasen is de acute VTE te behandelen teneinde de uitbreiding of vroegtijdig recidief ervan te voorkomen.

Bij een idiopathische VTE kan een langdurende antistollingsbehandeling (*indefinite of extended anticoagulant therapy*) worden voorgesteld, in functie van de risico-batenverhouding van de orale antistollingstherapie, en dit om nieuwe episoden van VTE die niet direct samenhangen met de eerste event te voorkomen.

3.1. Welke startbehandeling wordt toegepast?

3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1.1. Wat zeggen de studies?

3.1.1.1.1. Initiële behandeling van veneuze trombo-embolie

3.1.1.1.1.1. Antistolling versus placebo als initiële behandeling

Er zijn maar weinig studies die een actieve behandeling hebben vergeleken met een placebo bij patiënten met een VTE. Alle beschikbare studies worden besproken in het literatuuroverzicht dat werd uitgevoerd bij de vorige consensusconferentie over VTE. Geen van deze studies voldoen aan onze huidige inclusiecriteria (kleine aantallen).

3.1.1.1.1.2. Antistolling versus antistolling bij de initiële behandeling

We konden geen studies vinden waarin verschillende actieve behandelingen alleen tijdens de initiële behandelingsfase werden vergeleken. In de bestaande studies werd LMWH vergeleken met UFH of fondaparinux, wat geen onderzoeksvraag was in deze review.

In enkele studies werden behandelingen vergeleken tijdens de initiële fase én tijdens een extensiefase. Die worden besproken in het volgende hoofdstuk. De meeste studies hebben verschillende behandelingen tijdens de extensiefase van de behandeling vergeleken na een (gemeenschappelijke) initiële behandeling van 5-14 dagen.

3.1.1.1.2. Initiële behandeling en langetermijnbehandeling in de preventie van recidiverende veneuze trombo-embolie

3.1.1.1.2.1. Nieuwe anticoagulantia versus standaardbehandeling

3.1.1.1.2.1.1. Rivaroxaban versus enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist bij patiënten met VTE

Rivaroxaban 15mg bid, then 20mg/d versus standard therapy with enoxaparin 1mg/kg bid followed by adjusted dose VKA in patients with symptomatic DVT or PE

Bibliography: Einstein DVT 2010, Einstein PE 2012

In twee RCT's werd orale rivaroxaban vergeleken met de standaardbehandeling met enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist in aangepaste dosis voor de behandeling van symptomatische VTE. In de ene studie (Einstein DVT 2010) werden enkel patiënten met symptomatische DVT (met exclusie van symptomatische longembolie) ingesloten, in de andere studie (Einstein PE 2012) patiënten met symptomatische longembolie (al dan niet met DVT).

In de Einstein DVT studie had ongeveer 72% van de patiënten vóór de randomisatie 1 of 2 dagen behandeling met LMWH, heparine of fondaparinux gekregen. In de Einstein PE studie had ongeveer 92% van de patiënten 1 of 2 dagen zulke pre-randomisatie behandeling gekregen. Dit betekent dat we onvoldoende gegevens hebben over de werkzaamheid van rivaroxaban in vergelijking met enoxaparine tijdens de eerste 24 tot 48 uur van de behandeling.

De behandelingsduur bedroeg 3, 6 of 12 maanden, zoals bepaald door de behandelende arts vóór randomisatie.

Beide studies hebben een non-inferiority design.

Er is geen significant verschil in mortaliteit waargenomen tussen de twee behandelingsgroepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Ter preventie van recidiverende symptomatische VTE is rivaroxaban niet-inferieur ten opzichte van de standaardbehandeling met enoxaparine en VKA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Tussen de twee behandelingsgroepen is geen significant verschil waargenomen in het totale aantal ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met longembolie treden er significant minder ernstige bloedingen op met rivaroxaban dan met de standaardbehandeling. Bij patiënten met DVT is dat verschil niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

3.1.1.1.2. Apixaban versus enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist bij symptomatic VTE

Apixaban 10mg bid, followed by 5mg bid versus enoxaparin followed by warfarin (INR 2-3) for acute VTE
--

Bibliography: Agnelli 2013-AMPLIFY

In deze RCT werden patiënten met acute VTE (DVT of longembolie) gerandomiseerd naar een behandeling met apixaban (10 mg 2x/dag gedurende 7 dagen, gevolgd door 5 mg 2x/dag) of een klassieke behandeling (enoxaparine 1 mg/kg/12 u gedurende minstens 5 dagen en warfarine gelijktijdig gestart – streef-INR 2-3).

Ongeveer 86% van de patiënten had vóór de randomisatie al een behandeling met LMWH, heparine of fondaparinux ontvangen (ongeveer 55% tot 24 uur, ongeveer 30% tot 48 uur). Dit betekent dat we onvoldoende gegevens hebben over de werkzaamheid van apixaban in vergelijking met enoxaparine in de eerste 24 tot 48 uur van de behandeling.

De duur van de behandeling en de follow-up was 6 maanden. Het was een non-inferioriteitsstudie.

Er was geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen de twee groepen.

GRADE: HIGH quality of evidence

Apixaban bleek niet-inferieur ten opzichte van een conventionele behandeling voor een samengesteld eindpunt van recidief van symptomatische VTE en VTE-gerelateerd overlijden.

GRADE: HIGH quality of evidence

De incidenties van ernstige bloeding en klinisch relevante niet-ernstige bloeding waren significant lager met apixaban dan met de klassieke behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

3.1.1.1.2.2. Farmacologische behandeling (+ compressiekousen) versus geen behandeling (+ compressiekousen)

3.1.1.1.2.2.1. Nadroparine + elastische compressiekousen versus elastische compressiekousen bij kuitspiervene (V. Tibialis posterior) trombose

Er zijn zeer weinig studies die de behandeling van distale DVT onderzoeken. De meeste studies over behandeling van DVT includeren enkel proximale DVT of vermelden niet of patiënten met een distale veneuze trombose werden opgenomen, en zo ja, hoe.

Slechts 1 studie over distale veneuze trombose was voldoende groot om geïnccludeerd te worden in deze literatuurstudie. Het betrof enkel patiënten met een trombose van de kuitspiervene (V. Tibialis posterior).

Nadroparin 180u/kg once daily and compression therapy versus compression therapy in calf muscle vein thrombosis
--

Bibliography: Schwarz 2010

In deze studie werden 109 patiënten met geïsoleerde trombose van de kuitvenen via randomisatie toegewezen aan ofwel de groep met nadroparine + compressiekousen of de groep met enkel compressiekousen. Het primaire eindpunt was progressie tot in de diepe venen of longembolie.

Er zijn geen sterfgevallen, gevallen van longembolie of van ernstige bloedingen waargenomen in de studie.

GRADE: not applicable

Progressie tot DVT (enkel distale venen) is waargenomen bij 2 patiënten van elke groep. Het verschil was statistisch niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

3.1.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

Behandeling van DVT en longembolie - Conclusies:

Alle geselecteerde richtlijnen geven de voorkeur aan LMWH voor de behandeling van veneuze tromboembolie. Fondaparinux wordt door NICE 2012 en SIGN 2010 als evenwaardige optie gezien. Niet-gefractioneerde heparine en trombolysen zijn mogelijke alternatieven in bepaalde omstandigheden.

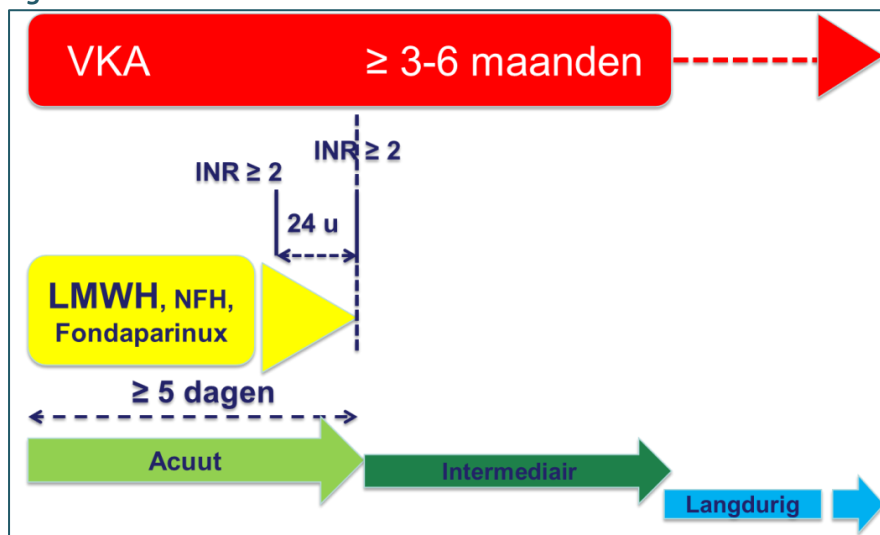
Bij kankerpatiënten met VTE zijn LMWH unaniem eerste keus – te prefereren boven VKA – voor de langdurige behandeling en dit gedurende minstens drie maanden (ISTH 2013) of zes maanden (NICE 2012). SIGN 2010 heeft het over drie à zes maanden met nadien een herevaluatie van de kosten-baten. ACCP 2012 Therapy spreekt over ‘extended therapy’ waarbij periodisch geëvalueerd wordt.

3.1.2. Wat zegt de deskundige?

3.1.2.1. Modaliteiten van de klassieke behandeling

De klassieke behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en van longembolie (LE) combineert een laagmoleculair gewicht heparine (LMWH) in de startfase gedurende minimum 5 dagen met de gelijktijdige start, overlapping en voortzetting van de verdere behandeling door een vitamine-K-antagonist (VKA) (acenocoumarol, warfarine, fenprocoumon) (figuur 7).

Figuur 7



Bron: Presentatie Hainaut 2013

In de acute fase wordt laagmoleculair gewicht heparine (LMWH) bijna systematisch gebruikt.

De intraveneuze toediening van niet-gefractioneerde heparine (UFH) en de complexe aanpassing van de posologie ervan heeft gemaakt dat dit niet meer zo veel gebruikt wordt; de behandeling wordt voorbehouden aan specifieke en weinig voorkomende situaties (trombolysie, ernstige nierinsufficiëntie, stand-by bij chirurgie).

Fondaparinux is in België voor deze indicatie niet goedgekeurd, daarentegen wel in de meeste andere landen.

De dosering van de LMWH hangt uitsluitend af van het lichaamsgewicht en de nierfunctie; de enige relevante biologische controles zijn dus de creatinineklaring en de bloedplaatjestelling in het begin van de behandeling; de bloedplaatjestelling wordt herhaald in geval van een langdurende behandeling langer dan 5-7 dagen (opsporen van trombopenie veroorzaakt door de heparine, Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) type 2).

3.1.2.1.1. Behandeling met laagmoleculair gewicht heparine (LMWH)

Tabel 17 geeft de posologie weer van LMWH in curatief gebruik.

De dagdosis kan zonder onderscheid worden toegediend in 1-2 toedieningen per dag.

Tabel 17: posologie van de LMWH in curatief gebruik

	2x/dag	1x/dag
Nadroparine		
	86 IE/kg/12 uur	
		171 IE/kg/24 uur
Enoxaparine		
	1 mg/kg/12 uur	1,5 mg/kg/24 uur
Tinzaparine		
		175 IE/kg/24 uur
Dalteparine		
	100 IE/kg/12 uur	200 IE/kg/24 uur

3.1.2.1.2. Behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA)

Bij de behandeling met VKA moet de INR regelmatig worden gecontroleerd zodat regelmatig de dosering kan worden aangepast om rekening te houden met de talrijke interacties tussen voeding en ge-

neemsmiddelen die werden opgemerkt. Bij chronische behandeling wordt de controle van de INR gewoonlijk uitgevoerd met een tussenpoos van 2 tot 4 weken.

In een weinig voorkomende categorie patiënten met zeer stabiele INR-waarden, gekenmerkt door het niet veranderen van de dosering van de VKA in de loop van de 6 voorbije maanden, kunnen de INR-controles waarschijnlijk met grotere intervallen worden uitgevoerd van 2 tot 3 maanden (Schulman 2011a).

Auto-controles en zelf-monitoring gerealiseerd door de patiënt met behulp van een apparaat dat aangepast is om de INR te meten, hebben aangetoond dat er een meer evenwichtige behandeling plaatsvindt in vergelijking met een klassieke opvolging, waardoor een vermindering van het aantal recidieven van trombo-embolieën mogelijk is (Heneghan 2012) en in bepaalde gevallen, een vermindering van de ernstige bloedingen zelfs in vergelijking met een opvolging met bijzondere omkadering door een antistollingskliniek (Menéndez-Jándula 2005). Deze procedure kan niet bij alle patiënten worden toegepast en de hoge kostprijs wordt momenteel in ons land niet aanvaard.

3.1.2.2. De nieuwe orale anticoagulantia (NOAC)

Deze nieuwe middelen behoren tot 2 categorieën: de directe remmers van trombine (anti-IIa) en de directe remmers van factor Xa (anti-Xa). Tabel 18 geeft hun voornaamste kenmerken weer (Hainaut 2013).

Tabel 18: Voornaamste kenmerken van de NOAC (Hainaut 2013)

	Dabigatran etexilaat	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban ¹⁸
Doelwit	IIa	Xa	Xa	Xa
Pro-drug	Ja	Neen	Neen	Neen
Biologische beschikbaarheid	6,5%	80%	66%	60%
Cmax	2-4 uur	2-4 uur	3-4 uur	1-3 uur
Halfwaardetijd	12-17 uur	7-11 uur	8-15 uur	9-11 uur
Toediening	2x/dag	1x/dag	2x/dag	1x/dag
Eliminatie	80% via de nieren	33% via de nieren	25% via de nieren	35% via de nieren
Metabolisme CYP	Neen	32% (3A4; 2J2)	Minimaal	<4%
Cellulair Transport	P-gp	P-gp/BRCP	P-gp/BRCP	P-gp

Het gebruik van NOAC wordt afgeraden bij aanwezigheid van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 mL/minuut) (voorgeschreven voor wat betreft dabigatran); voor matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-49 mL/minuut) wordt waakzaamheid aanbevolen en de doseringsaanbevelingen van elk product moeten zeer strikt worden gerespecteerd.

3.1.2.2.1. Nieuwe orale anticoagulantia bij de behandeling van veneuze trombo-embolie

Wij vullen de gegevens aan door de gecombineerde analyse van de studies RE-COVER I en II (Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I) voor dabigatran, de studies Einstein-DVT en Einstein-PE (Buller 2012) voor rivaroxaban voor deze indicatie en door de onlangs gepubliceerde resultaten van de Hokusai-studie betreffende edoxaban (The Hokusai-VTE Investigators 2013).

Volgende tabellen vatten de voornaamste kenmerken en de belangrijkste resultaten samen voor de 4 NOAC bij veneuze trombo-embolie.

¹⁸ Edoxaban is niet beschikbaar op de Europese markt (situatie op 1.6.2014).

Tabel 19: Voornaamste kenmerken van de klinische onderzoeken van NOAC bij VTE

	Dabigatran RE-COVER I/II (Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I)	Rivaroxaban EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE (Bul- ler 2012)	Apixaban AMPLIFY (Agnelli 2013- AMPLIFY)	Edoxaban HOKUSAI (The Hokusai-VTE In- vestigators 2013)
Opzet	Dubbelblind	Open	Dubbelblind	Open
Heparine Initiële fase	≥ 5 dagen	Neen	Neen	≥ 5 dagen
Dosering NOAC	150 mg 2x	15 mg 2x 3 week vervolgens 20 mg 1x	10 mg 2x 1 week vervolgens 5 mg 1x	60 mg 1x
Verlaging dosis	Neen	Neen	Neen	30 mg 1x
Aantal patiënten	2.564 2.568	3.449 4.833	5.400	8.292
Duur behande- ling	6 maanden	3 – 6 – 12 maan- den	6 maanden	flexibel van 3 tot 12 maanden

De deskundige benadrukt volgende bijzonderheden:

- Dabigatran en edoxaban werden gebruikt na een initiële behandelingsfase met heparine van minstens 5 dagen, terwijl rivaroxaban en apixaban meteen al worden gebruikt. In dat geval wordt een grotere dosis van de NOAC toegediend in het begin van de behandeling (3 weken voor rivaroxaban, 1 week voor apixaban).
- De dosis van de NOAC is constant in de drie eerste studies terwijl in de Hokusai-studie de patiënten die ofwel leden aan matige nierinsufficiëntie, ofwel een laag lichaamsgewicht hadden < 60 kg een lagere dosis kregen (30 mg in plaats van 60 mg).

Tabel 20 geeft de doeltreffendheid weer van de NOAC ten opzichte van het product waarmee het vergeleken wordt (LMWH-VKA).

Tabel 20: Doeltreffendheid van de NOAC bij de behandeling van veneuze trombo-embolie in vergelijking met hun comparator (LMWH-VKA)

	Dabigatran RE-COVER I/II (Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I)		Rivaroxaban EINSTEIN-DVT EINSTEIN- PE (Buller 2012)		Apixaban AMPLIFY (Agnelli 2013)		Edoxaban HOKUSAI (The Hokusai-VTE Investigators 2013)	
Behandeling	Dabig	AVK	Rivarox	AVK	Apix	AVK	Edox	AVK
Doeltreffendheid (hoofdcriterium) N (%)	30 (2,4)	27 (2,1)	86 (2,1)	95 (2,3)	59 (2,3)	71 (2,7)	130 (3,2)	146 (3,5)
HR	1,1		0,89		0,84		0,89	
95% BI	0,65 – 1,84		0,66 – 1,19		0,6 – 1,18		0,7 – 1,13	
Grens van non-inferioriteit	2,75		2,0		1,8		1,5	
Non-inferioriteit p-waarde	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

In het algemeen vertonen de NOAC een tendens, hoewel niet significant, naar een grotere doeltreffendheid (behalve dabigatran). Voor de studies Einstein en Amplify, in de NOAC-groep, kon de patiënt een behandeling met heparine (of fondaparinux) krijgen gedurende maximum 48 uur voor randomisatie; een aanzienlijk percentage patiënten kreeg echter onmiddellijk een NOAC zonder voorgaande behandeling met heparine (27% in Einstein-DVT, 7,5% in Einstein-PE, 13% in Amplify) en de resultaten van deze subgroepen verschilden niet van de patiënten die heparine of fondaparinux kregen voor randomisatie.

Bijzondere opmerking: in de Hokusai-studie bleek de behandeling met heparine-edoxaban in de subgroep patiënten met een ernstige longembolie (met effect op het rechterventrikel) aanzienlijk doeltreffender te zijn dan de klassieke antistollingsbehandeling.

Tabel 21 analyseert het bloedingsrisico van deze 4 NOAC, in vergelijking met de klassieke antistollingsbehandeling.

Tabel 21: Veiligheid van de NOAC bij de behandeling van veneuze trombo-embolie in vergelijking met hun comparator (LMWH-VKA)

	Dabigatran RE-COVER I/II (Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I)		Rivaroxaban EINSTEIN-DVT EINSTEIN- PE(Buller 2012)		Apixaban AMPLIFY (Agnelli 2013)		Edoxaban HOKUSAI (The Hokusai-VTE In- vestigators 2013)	
Ernstige bloedingen N (%)	20 (1,6)	24 (1,9)	40 (1)	72 (1,7)	15 (0,6)	49 (1,8)	56 (1,4)	66 (1,6)
HR 95% BI	0,82 0,45 – 1,48		0,54 0,37 – 0,79		0,31 0,17 – 0,55		0,84 0,59 – 1,21	
Ernstige en niet- ernstige klinisch significante bloe- dingen N (%)	71 (5,6)	111 (8,8)	388 (9,4)	412 (10)	115 (4,3)	261 (9,7)	349 (8,5)	423 (10,3)
HR 95% BI	0,63 0,47 – 0,84		0,93 0,81 – 1,06		0,44 0,36 – 0,55		0,81 0,71 – 0,94	

De analyse van het bloedingsrisico toont een significant toegenomen veiligheid van de NOAC in vergelijking met de klassieke behandeling, die zich vertaalt volgens de onderzochte middelen, ofwel door een vermindering van ernstige bloedingen, ofwel door een daling van ernstige en klinisch significante bloedingen, ofwel door een vermindering van deze twee categorieën van evenementen.

Een bijzondere opmerking: in de studie Einstein (DVT+PE) merkt men een nog spectaculairdere daling van ernstige bloedingen op in de groep als kwetsbaar gedefinieerde patiënten (ouder dan 75 jaar, of matige nierinsufficiëntie of laag gewicht ≤ 50 kg); in deze groep bedraagt de vermindering van de ernstige bloedingen met rivaroxaban 73% in vergelijking met de VKA, terwijl ze 46% bedraagt in gans het cohort. Hoewel het bloedingsrisico logischerwijze toegenomen is in deze subgroep, ziet rivaroxaban zijn voordeel versterkt in deze categorie kwetsbare patiënten in vergelijking met de klassieke behandeling. Deze uiterst significante vermindering laat voorspellen dat in een kwetsbaardere populatie dan de gemiddelde populaties in de studies (ouder, met een gewijzigde nierfunctie), het veiligheidsvoordeel met betrekking tot ernstige bloedingen nog meer bepalend is dan in het geheel van de populaties van de studies.

De eerste gegevens afkomstig van de registers uit de reële klinische praktijk lijken deze resultaten op het vlak van veiligheid en therapietrouw van de NOAC niet te ontkennen.

3.1.2.2.2. Neutralisatie van het antistollingseffect

Het probleem van de afwezigheid van een specifiek tegengif wordt soms beschouwd als een hindernis voor het gebruik van de NOAC. De deskundige herinnert er aan dat we dagelijks al sinds meer dan 30 jaar de LMWH gebruiken... zonder specifiek antigif¹⁹. De deskundige stelt dat de NOAC het voordeel hebben van een werkingsduur die veel korter is dan de VKA²⁰; vandaar dat in de meeste situaties het volstaat om tijdelijk met het antistollingsmiddel te stoppen tot het bloedingsprobleem opgelost is. Bij een zeer ernstige bloeding waarvoor een snelle neutralisatie van het antistollingsmiddel nodig is en voor de beschikbaarheid van tegengiften die momenteel worden ontwikkeld, kan men concentraten van stollingsfactoren gebruiken (bijv. PPSB) die toelaten om het antistollingseffect te neutraliseren op juist dezelfde manier als het effect van de VKA. Behalve de ex vivo gegevens, beschikken we over de eerste rapporten van de registers; in een daarvan (Beyer-Westendorf 2013), die betrekking had op 1.665 patiënten, werd deze farmacologische neutralisatie (concentraat stollingsfactoren) in 1,3% van de bloedingen en 24% van de ernstige bloedingen, met succes gebruikt.

3.1.2.2.3. Specifieke indicaties voor VKA

Het betreft hier situaties waarin de NOAC niet kunnen worden gebruikt:

- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 mL/minuut)
- dialysepatiënt
- geneesmiddeleninteracties waardoor het gebruik van de NOAC verboden is (bijv. proteaseremmers)
- intolerantie of bijwerkingen van de NOAC
- borstvoeding
- persoonlijke keuze van de patiënt.

3.1.2.2.4. Specifieke indicaties voor LMWH

Situaties waarin de NOAC niet kunnen worden gebruikt of waarvoor de LMWH een bijzonder belang hebben getoond:

- kanker (ideaaliter binnen de 3 tot 6 eerste maanden)
- zwangerschap, borstvoeding
- initiële fase behandeling voor dabigatran of edoxaban
- acuut coronair syndroom
- oppervlakkige veneuze trombose.

3.1.2.3. Besluit

Bij de behandeling van veneuze trombo-embolie bieden de NOAC belangrijke voordelen in vergelijking met de klassieke behandeling, op het vlak van gebruiksgemak door de noodzaak van regelmatige monitoring en doseringsaanpassingen te schrappen. Op het vlak van doeltreffendheid hebben alle NOAC een minstens even grote doeltreffendheid aangetoond dan de klassieke behandeling. Op het vlak van veiligheid getuigen de nieuwe middelen van een toegenomen veiligheid in vergelijking met de klassieke behandeling door een daling aan te tonen van ofwel het aantal ernstige bloedingen, ofwel de ernstige bloedingen en niet ernstige klinisch significante bloedingen, ofwel door de combinatie van deze twee effecten. Hun gebruiksgemak gecombineerd met hun veiligheid zou het nutteloos langdurend

¹⁹ De jury wijst er op dat protamine als antidotum kan gebruikt worden om de bloedingen veroorzaakt door overdosering van LMWH te couperen. Voor de precieze toe te dienen dosering protamine verwijst de jury naar de bijsluiter van het betrokken geneesmiddel (LMWH).

²⁰ De jury merkt op dat de halfwaardetijd voor acenocoumarol 8-11 uren (zie p. 8.2.2.1.2) bedraagt en die van dabigatran 13 uren (zie p.8.2.2.2.1).

gebruik van de LMWH moeten ontraden, wanneer deze niet strikt vereist zijn. Al deze elementen samen zouden ook moeten helpen bij het onder controle houden van de kosten.

3.1.3. Wat besluit de jury?

De eerste keuze in de beginfase van een behandeling van VTE is het opstarten van LMWH samen met een VKA, die ook verder gegeven worden als onderhoud (sterke aanbeveling, GRADE B).

NOAC zouden²¹ een alternatief kunnen betekenen. Volgens de deskundige, zou in een eerste fase kunnen gestart worden met rivaroxaban of apixaban (Einstein DVT 2010, Einstein PE 2012, Agnelli 2012-2013 - AMPLIFY) in een dosis van respectievelijk 2 x 15 mg en 2 x 10 mg per dag, zonder gebruik van LMWH, met vervolgens, zoals de SmPC aangeven, een wijziging van de dosis.

3.2. Wat is de optimale duur van de startbehandeling?

3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.2.1.1. Wat zeggen de studies?

Er werden geen studies gevonden. Cfr 3.1.1.1.1.2.

3.2.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

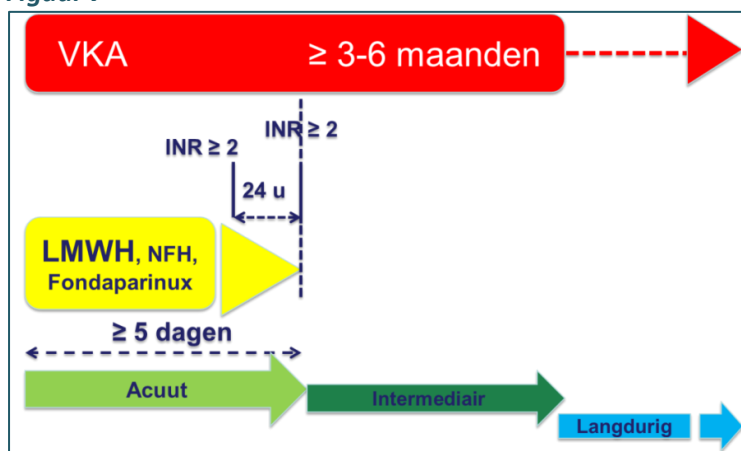
Behandeling van DVT en longembolie - Conclusies:

De geselecteerde richtlijnen geven aan om de behandeling minstens drie maanden lang aan te houden. NICE 2012 raadt aan om nog drie maanden langer te behandelen bij patiënten met een hoog risico op recidief VTE zonder verhoogd bloedingsrisico en ook ACCP 2012 Therapy en SIGN 2010 geven aan dat langdurige behandeling kan overwogen worden of de voorkeur geniet bij bepaalde patiënten in functie van uitlokkingsfactor, locatie en ernst van de eerste VTE-episode en andere risicofactoren. De verdere behandeling gebeurt best steeds in samenspraak met de patiënt.

3.2.2. Wat zegt de deskundige?

De klassieke behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en van longembolie (LE) combineert een laagmoleculair gewicht heparine (LMWH) in de startfase gedurende minimum 5 dagen met de gelijktijdige start, overlapping en voortzetting van de verdere behandeling door een vitamine-K-antagonist (VKA) (acenocoumarol, warfarine, fenprocoumon) (figuur 7).

Figuur 7



Bron: Presentatie Hainaut 2013

²¹ Zoals in p.3.1.1.1.2.1.1. en 3.1.1.1.2.1.2 aangehaald kreeg het merendeel van de patiënten in de klinische studies een LMWH gedurende de eerste 24 tot 48 uren.

Behandeling met laagmoleculair gewicht heparine (LMWH)

LMWH wordt stopgezet na minimum 5 dagen behandeling en na het bekomen van minstens 2 INR's $\geq$ 2, met een tussenpoos van 24 uur.

Buiten deze initiële behandeling van veneuze trombo-embolie is er geen relevante indicatie voor het langdurig gebruik van LMWH, behalve bij kankerpatiënten (zie later hoofdstuk) en bepaalde bijzonder situaties (bijv. zwangerschap).

Behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA)

De optimale duur van de behandeling en vooral de indicatie van een langdurende behandeling zal onderwerp zijn van een andere uiteenzetting (preventie van recidief van VTE).

Nieuwe orale anticoagulantia bij de behandeling van veneuze trombo-embolie

Wij vullen de gegevens aan door de gecombineerde analyse van de studies RE-COVER I en II (Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I) voor dabigatran, de studies Einstein-DVT en Einstein-PE (Buller 2012) voor rivaroxaban voor deze indicatie en door de onlangs gepubliceerde resultaten van de Hokusai-studie betreffende edoxaban (The Hokusai-VTE Investigators 2013).

Volgende tabellen vatten de voornaamste kenmerken en de belangrijkste resultaten samen van de 4 NOAC bij veneuze trombo-embolie.

Tabel 19: Voornaamste kenmerken van de klinische onderzoeken van NOAC bij VTE

	Dabigatran RE-COVER I/II (Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I)	Rivaroxaban EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE (Bul- ler 2012)	Apixaban AMPLIFY (Agnelli 2013- AMPLIFY)	Edoxaban HOKUSAI (The Hokusai-VTE In- vestigators 2013)
Opzet	Dubbelblind	Open	Dubbelblind	Open
Heparine Initiële fase	$\geq$ 5 dagen	Neen	Neen	$\geq$ 5 dagen
Dosering NAOC	150 mg 2x	15 mg 2x 3 week vervolgens 20 mg 1x	10 mg 2x 1 week vervolgens 5 mg 1x	60 mg 1x
Verlaging dosis	Neen	Neen	Neen	30 mg 1x
Aantal patiënten	2.564 2.568	3.449 4.833	5.400	8.292
Duur behande- ling	6 maanden	3 – 6 – 12 maan- den	6 maanden	flexibel van 3 tot 12 maanden.

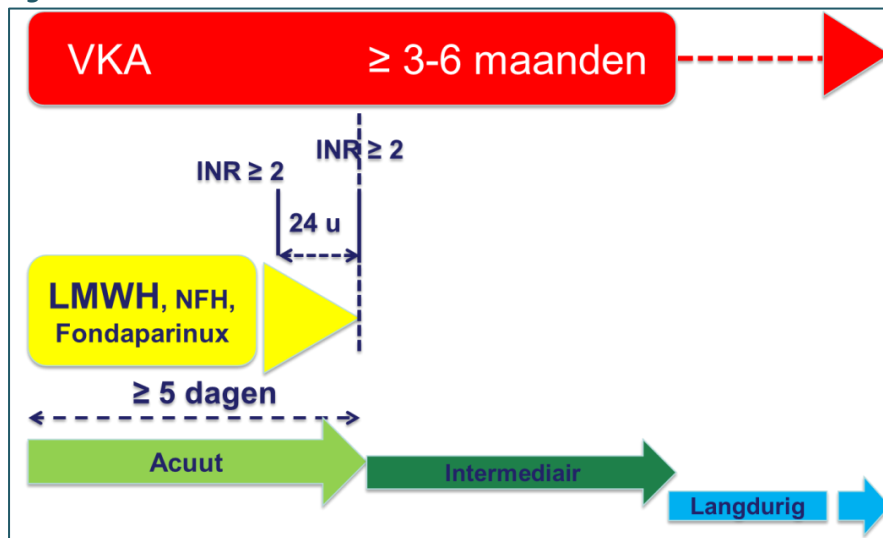
De deskundige benadrukt volgende bijzonderheden:

- dabigatran en edoxaban werden gebruikt na een initiële fase van de behandeling door heparine van minstens 5 dagen, terwijl rivaroxaban en apixaban onmiddellijk worden gebruikt. In dat geval wordt een grotere dosis van de NOAC toegediend in het begin van de behandeling (3 weken voor rivaroxaban, 1 week voor apixaban).
- Duur behandeling: vooraf gedefinieerd in de 3 eerste studies; ze is flexibel, bepaald in de loop van de behandeling voor de Hokusai-studie maar hierin wordt rekening gehouden met alle voorvallen die zich voordoen in de loop van het jaar, of de patiënt nog wordt behandeld of na het einde van de behandeling.

3.2.3. Wat besluit de jury?

De onderhoudsbehandeling duurt minimum drie maanden. De behandeling kan worden verlengd tot zes maanden in bepaalde omstandigheden in functie van de uitlokkende factor, de lokalisatie en de ernst van de 1ste episode en andere risicofactoren (zie vraag 1). Er wordt gebruik gemaakt van ofwel de VKA met een therapeutische INR tussen 2-3 ofwel de NOAC. Hierbij wordt alleen rivaroxaban momenteel terugbetaald door de verplichte ziekteverzekering (verzekering voor geneeskundige verzorging) (situatie op 1.6.2014).

Figuur 7



Bron: Presentatie Hainaut 2013

3.3. Wanneer moeten patiënten in het ziekenhuis worden opgenomen?

3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.3.1.1. Wat zeggen de studies?

3.3.1.1.1. Ambulante behandeling versus behandeling tijdens ziekenhuisopname van VTE

3.3.1.1.1.1. Thuisbehandeling versus ziekenhuisbehandeling van diepe veneuze trombose

Home treatment vs in-patient treatment for deep vein thrombosis

Bibliography: meta-analysis Othieno 2007 included these RCTs: Boccalon 2000, Chong 2005, Daskalopoulos 2005, Koopman 1996, Levine 1996, Ramacciotti 2004

In een systematische review werd thuisbehandeling vergeleken met ziekenhuisbehandeling voor patiënten met acute diepe veneuze trombose. Hierin zijn 1.708 patiënten uit 6 studies ingesloten. Het gemiddelde verblijf in het ziekenhuis bedraagt voor patiënten uit de thuisbehandelingsgroep 1-3 dagen, voor patiënten uit de ziekenhuisbehandelingsgroep 6,5-9 dagen.

De follow-up schommelt tussen 3 en 6 maanden. In sommige studies vergeleken de onderzoekers initiële LMWH-thuisbehandeling met initiële UFH-ziekenhuisbehandeling. De algemene kwaliteit van de studie is laag.

Er werd geen significant verschil in mortaliteit waargenomen tussen patiënten uit de thuisbehandelingsgroep en uit de ziekenhuisbehandelingsgroep.

GRADE: LOW quality of evidence

Patiënten uit de thuisbehandelingsgroep vertoonden significant minder recidieven van VTE dan patiënten uit de ziekenhuisbehandelingsgroep.

GRADE: LOW quality of evidence

Er is geen significant verschil in het aantal ernstige of niet-ernstige bloedingen waargenomen.

GRADE: LOW quality of evidence

3.3.1.1.2. Thuisbehandeling (vroeg ontslag) versus ziekenhuisbehandeling voor longembolie

Outpatient (early discharge) versus inpatient treatment for pulmonary embolism with low mortality risk

Bibliography: Otero 2010, Aujesky 2011
--

In twee RCT's werd thuisbehandeling (vroeg ontslag) vergeleken met ziekenhuisbehandeling bij patiënten met longembolie. De patiënten hadden een laag mortaliteitsrisico (bepaald met een klinisch voorspellingsmodel).

De ene studie (Otero 2010) is vroegtijdig stopgezet wegens het grote aantal complicaties in beide behandelingsgroepen. De andere studie (Aujesky 2011) is een niet-inferioriteitsstudie.

Patiënten die door randomisatie werden ingedeeld in de thuisbehandelingsgroep mochten het ziekenhuis na 3-5 dagen verlaten in de eerste studie (Otero 2010) en na 1 dag in de tweede studie (Aujesky 2011).

De algemene bewijskracht is laag als gevolg van het verschil in studieopzet en het kleine aantal patiënten.

Er is geen significant verschil in mortaliteit waargenomen tussen de patiënten uit de thuisbehandelingsgroep en de ziekenhuisbehandelingsgroep.

GRADE: LOW quality of evidence

Tussen de patiënten uit de thuisbehandelingsgroep en de ziekenhuisbehandelingsgroep is geen significant verschil in het aantal recidieven van veneuze trombo-embolie waargenomen.

GRADE: LOW quality of evidence

In de ene studie, die een zeer groot betrouwbaarheidsinterval heeft, (Otero 2010) is geen significant verschil in ernstige bloedingen waargenomen. In de tweede studie (Aujesky 2011) was thuisbehandeling niet-inferieur ten opzichte van ziekenhuisbehandeling in de per-protocolanalyse. In de primaire analyse (gewijzigde intention to treat) was dat niet het geval.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

In de ene studie (Otero 2010) werden lichte bloedingen gerapporteerd. Er is geen significant verschil waargenomen tussen de thuisbehandeling en de ziekenhuisbehandeling van de patiënt. Deze studie had onvoldoende power.

GRADE: LOW quality of evidence

3.3.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

Behandeling van DVT en longembolie - ACCP 2012 Therapy

De behandeling thuis geniet de voorkeur voor DVT en vroeg ontslag uit het ziekenhuis geniet de voorkeur bij longembolie.

3.3.2. Wat zegt de deskundige?

De behandeling van DVT gebeurt voornamelijk ambulante. Hospitalisatie is voorbehouden aan bijzondere gevallen in functie van de ernst van de symptomatologie of geassocieerde comorbiditeiten.

De behandeling van longembolie, zonder ernstige bijkomende factoren (klinische score), kan ambulant gebeuren of mits een korte hospitalisatie. Te noteren valt dat tijdens de aangehaalde klinische studies, ook de ambulante arm meestal een korte hospitalisatie omvatte. De deskundige herinnert aan het belang van de 'opvoeding' van de patiënt rond zijn aandoening en zijn anticoagulerende behandeling. De complexiteit ervan vraagt een zeer specifieke aanpak met voldoende informatie, liefst met ondersteuning op papier.

3.3.3. Wat besluit de jury?

Gezien het gebrek aan gegevens in de literatuur kan de jury niet op de vraag antwoorden. Toch is de ambulante behandeling de voorkeursoptie voor distale DVT (infra-poplitea) (Meta-analyse Othieno 2007, GRADE C, sterke aanbeveling).

Indien er echter geen tekenen van ernst zijn en geen risico van uitbreiding is, is een behandeling niet noodzakelijk geïndiceerd. In dat geval moet een echo-doppler na 2 weken worden herhaald om elke uitbreiding uit te sluiten. (ACCP 2012)

De jury sluit zich dan ook aan bij de bestaande richtlijnen die stellen dat behandeling thuis de voorkeur geniet voor DVT en vroeg ontslag uit het ziekenhuis geniet de voorkeur bij longembolie.

In geval van hospitalisatie voor een longembolie of een proximale DVT moet de duur van hospitalisatie zo kort mogelijk worden gehouden.

3.4. Hoe wordt het postflebitissyndroom voorkomen?

3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.4.1.1. Wat zeggen de studies?

3.4.1.1.1. Preventie van posttrombotisch syndroom

3.4.1.1.1.1. Elastische compressiekousen versus geen elastische compressiekousen

Compression stockings vs. no compression stockings in patients with proximal DVT

Bibliography: meta-analysis: NICE 2012 selected 2 RCTs: Brandjes 1997, Prandoni 2004
--

NICE 2012 heeft een meta-analyse uitgevoerd van 2 studies waarin het effect van compressiekousen werd vergeleken met geen compressiekousen bij patiënten met een eerste episode van objectief bevestigde proximale DVT. De patiënten moesten de kousen gedurende minstens 2 jaar dragen. De duur van de follow-up varieerde van 3 tot 8 jaar.

In beide studies was de therapietrouw voor de compressiekousen over het algemeen goed; meer dan 90% van de patiënten droeg ze het grootste deel van de dag.

De incidentie van posttrombotisch syndroom was lager bij de patiënten die compressiekousen droegen dan bij de patiënten die er geen droegen.

GRADE: HIGH quality of evidence

3.4.1.1.1.2. Compressiekousen versus geen compressiekousen, na 6 maanden farmacologische behandeling + compressiekousen

Compression stockings versus no compression stockings in patients with a first or recurrent proximal deep vein thrombosis, after 6 months of pharmacological therapy + compression stockings

Bibliography: Aschwanden 2008

In deze studie werd voortzetting van het gebruik van compressiekousen vergeleken met stopzetting bij patiënten die gedurende 6 maanden een farmacologische behandeling hadden gekregen + compressiekousen voor een eerste episode of een recidief van proximale diepe veneuze trombose. De follow-up duurde 3 jaar.

Er was geen statistisch significant verschil in het percentage nieuwe posttrombotische huidveranderingen (het primaire eindpunt van de studie) tussen de patiënten die de compressiekousen waren blijven dragen en de patiënten die ermee gestopt waren.

GRADE: LOW quality of evidence

Na een follow-up van 3 maanden en 1 jaar vertoonden de patiënten die de compressiekousen waren blijven dragen een lager risico op symptomen van het posttrombotisch syndroom dan patiënten die ermee gestopt waren. Daarna was er geen verschil meer.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er is geen informatie beschikbaar over de veiligheid van de behandeling.

3.4.1.1.3. Lange compressiekousen (tot op het dijbeen) versus korte compressiekousen (tot onder de knie)

Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings (CES) for prevention of post-thrombotic syndrome (PTS) in patients with a first episode of proximal-vein thrombosis

Bibliography: Prandoni 2012

In deze studie werden lange elastische compressiekousen (ECK) die het dijbeen omvatten vergeleken met elastische compressiekousen tot onder de knie bij de preventie van posttrombotisch syndroom (PTS) bij patiënten met een eerste episode van proximale veneuze trombose. Alle patiënten kregen gedurende 10 maanden een farmacologische behandeling en moesten 2 jaar elastische compressiekousen dragen.

Er was geen statistisch significant verschil tussen de lange elastische compressiekousen en de korte elastische compressiekousen wat het primaire eindpunt in deze studie betreft, namelijk de incidentie van posttrombotisch syndroom in de follow-up periode van 3 jaar.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De lange elastische compressiekousen veroorzaakten meer ongewenste effecten die verband hielden met de elastische compressiekousen (jeuk, erytheem of andere vormen van allergische reacties) dan de korte elastische compressiekousen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil tussen lange en korte elastische compressiekousen wat het aantal vroegtijdige stopzettingen van de behandeling betreft.

GRADE: MODERATE quality of evidence

3.4.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

Behandeling van DVT en longembolie – SIGN 2010

Om het postflebitis syndroom te voorkomen wordt aan patiënten met DVT in het onderste ledemaat aangeraden om gedurende twee jaren graduele compressiekousen te dragen.

3.4.2. Wat zeggen de deskundigen?

Een deskundige stelt dat het dragen van compressiekousen van klasse II een algemeen positief effect heeft op de preventie van het post-trombotisch syndroom zoals wordt in herinnering gebracht in het

literatuuroverzicht. Bepaalde recente gegevens bevestigen echter de doeltreffendheid voor de vermindering van het post-trombotisch syndroom niet (Utne 2013).

Een andere deskundige stelt dat het post-trombotisch syndroom oorzaak is van ernstige lichamelijke en psychologische handicaps. Het is verantwoordelijk voor chronische pijn en invaliditeit met een hoge kost voor de maatschappij. Het is dus van zeer groot belang om het optreden ervan te voorkomen en, indien dit faalt, voor een optimale behandeling te zorgen.

1. Preventie: Een doeltreffende preventie door strikte controle van de INR met VKA (onderdosering vermijden), voldoende lang durende antistollingsbehandeling, elastische en aangepaste compressiekousen die regelmatig worden gedragen (behalve bij contra-indicatie zoals ernstige arteriopathie van de onderste ledematen), snelle mobilisatie, eliminatie van zittend leven of langdurig rechtstaan en, in sommige gevallen, intraveneuze fibrinolyse in de acute fase of lymfedrainages, verminderen zeer sterk het risico van post-trombotisch syndroom.

2. Elastische compressiekousen: De richtlijnen raden het dragen aan van een elastische compressiekous van klasse 3 gedurende 2 jaar. Vaak is dit onvoldoende of wordt dit helemaal niet toegepast! Behoudens ernstig oedeem is een compressie van 30 mmHg per kniekous gedragen tijdens de dag waarschijnlijk voldoende. Men moet anti-stase ("witte kousen") kousen vermijden, die vaak worden verward met compressiekousen. Ze zijn weinig doeltreffend en oncomfortabel.

Bij ernstig oedeem, spataders of om patiëntspecifieke redenen kunnen de kousen worden vervangen door elastische verbanden en/of korte rek windel /zwachtel²², of zelfs superpositie van verbanden met name in geval van ulcus. Men vergeet al te vaak de compressie ingeval van een ulcus varicosum. Dit is nochtans de hoeksteen van de behandeling! Vooraf moet men natuurlijk zeker een ernstige arteriopathie uitsluiten.

Educatie van de patiënt en van zijn omgeving is onontbeerlijk, en soms hulp van een verpleegkundige en/of de interventie van een kinesitherapeut.

Persoonlijk tracht de deskundige de patiënten vrij snel terug te zien met hun compressiemiddel ten einde eventuele fouten te corrigeren en ziet de deskundige hen terug na 6 maanden behandeling. In functie van de kliniek en de afwezigheid van diepe veneuze incontinentie en/of spataders, staat de deskundige het stopzetten van de compressie of het minder regelmatig dragen ervan toe (in functie van de activiteiten). Behalve de a priori negatieve houding van patiënten ten aanzien van compressie, is de financiële factor ook vaak een hindernis die in overweging moet worden genomen.

3. Lichamelijke oefeningen: Dit moet worden aangemoedigd (wandelen, fietsen, zwemmen...). Bij oudere of gehandicapte personen zal kinesitherapie vaak nuttig zijn. Bij jonge sportbeoefenaars, voor de meer intensieve of langdurige inspanningen, raadt men het dragen van een elastische compressiekous aan die aangepast is aan het sporten.

Zittend leven of langdurig rechtstaan moet worden vermeden, evenals blootstelling aan warmte en aan de zon.

4. Gewichtsverlies: Gewichtsoverlast dient te worden verminderd.

5. Lymfedrainages: Manuele lymfedrainages kunnen nuttig zijn als aanvulling op de compressie en indien mogelijk mobilisatie. Contra-indicatie is infectie of ontsteking. Eventueel kan dit worden aangevuld met pressotherapie (botten).

6. Veneuze heelkunde: in sommige goed geselecteerde gevallen kan een varices behandeling of een ligatuur van een incontinente perforante vene, door een chirurg met flebologie ervaring, voorgesteld worden.

²² korte rek windel /zwachtel om een korte-rek bandage mee aan te leggen. Korte-rek wordt ook semi-elastisch genoemd. De typische eigenschappen van een korte-rek bandage is een elasticiteitsfactor van 10-30% (de windels kunnen maximaal 10-30% uitrekken). Een dergelijk bandage kenmerkt zich door een lagere rustdruk maar een hoge werkdruk wat door patiënten als meer comfortabel wordt ervaren. (Mosti 2013)

7. Dermatologische behandeling: in geval van beenulcera.

8. Venotonica: Hun gebruik is erg omstreden en het nut ervan beperkt vooral indien de elastische compressie goed wordt toegepast. Er is echter geen reden om ze te verbieden nadat de patiënt werd geïnformeerd over het geringe voordeel van deze behandelingen. Ze kunnen nuttig zijn in korte "kuren", met name tijdens warm weer. In dat geval moet de dosering voldoende hoog zijn. Men ziet regelmatig patiënten die doorlopend slechts 1 compr. 'diosmine 450 mg + hesperidine 50 mg'/dag nemen. Men moet de patiënt er ook van verwittigen dat deze venotonica de compressie niet vervangen en niet beschermen tegen recidief van veneuze trombose.

(Vazquez 2012)

3.4.3. Wat besluit de jury?

Het gebruik van compressiekousen van 30 tot 40 mmHg ter hoogte van de enkel vermindert de incidentie van post-trombotisch syndroom (Kearon 2012, GRADE B).

Met het gebruik ervan moet zo snel mogelijk na het trombotisch voorval worden gestart en dit gedurende minstens 2 jaar worden volgehouden. Er is geen verschil in doeltreffendheid tussen de verschillende types kousen (sokjes, kniekousen, collants). De compressie moet gecombineerd worden met vroegtijdige mobilisatie van de patiënt.

N.B. : De Fransen gebruiken compressiekousen van 20 tot 36 mmHg voor de preventie van het post-trombotisch syndroom en een compressie van > "36 mmHg" voor beenzweren. (mondelinge communicatie van de deskundige) (Sterke aanbeveling)

4. Wanneer en hoe wordt een oppervlakkige veneuze trombose behandeld?

4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.1.1. Wat zeggen de studies?

Er zijn geen studies. Daardoor kan hierop niet worden geantwoord.

4.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

Er werden geen richtlijnen in de literatuurstudie gevonden aangezien de opdracht zich beperkte tot "Bespreking van geselecteerde richtlijnen in verband met juryvragen nummer 1, 2, 3, 5 en 6."

4.2. Wat zegt de deskundige?

We beschikken niet over solide klinische onderzoeken met betrekking tot de behandeling van OVT, behalve één enkel over fondaparinux dat niet beschikbaar is in België voor deze indicatie.

De aanbevelingen van de wetenschappelijke verenigingen kunnen hiermee meestal worden vergeleken (Thrombosis Guidelines Group):

Tabel 22: Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose (bron Thrombosis Guidelines Group)

Plaats	Behandeling	Duur
Oppervlakkige tromboflebitis beperkt tot een spatader	Lokaal	Tot verdwijning van de symptomatologie
Oppervlakkige tromboflebitis die de vena saphena parva of de vena saphena magna aantast	Curatieve dosis LMWH	10 dagen
	Intermediaire dosis (50% curatieve dosis) LMWH	20 dagen
Oppervlakkige tromboflebitis geassocieerd met een diepe veneuze trombose	Behandelen zoals DVT	

4.3. Wat besluit de jury?

De jury stelt vast dat er geen klinische studies beschikbaar zijn en sluit zich aan bij het advies van de deskundige. De typische vorm van oppervlakkige veneuze trombose (OVT) kan gemakkelijk worden gediagnosticeerd, maar eventueel kan een echo doppler worden overwogen om de lokalisatie, de uitgebreidheid en de eventuele associatie met een DVT te preciseren (% geassocieerde DVT (sterke aanbeveling)). Wat betreft de behandeling van een OVT sluit de jury zich aan bij het advies van de deskundige die een behandeling door LMWH adviseert indien de vena saphena parva of magna aangetast is (zwakke aanbeveling).

Tabel 22: Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose (bron Thrombosis Guidelines Group)

Plaats	Behandeling	Duur
Oppervlakkige tromboflebitis beperkt tot een spatader	Lokaal	Tot verdwijning van de symptomatologie
Oppervlakkige tromboflebitis die de vena saphena parva of de vena saphena magna aantast	Curatieve dosis LMWH	10 dagen
	Intermediaire dosis (50% curatieve dosis) LMWH	20 dagen
Oppervlakkige tromboflebitis geassocieerd met een diepe veneuze trombose	Behandelen zoals DVT	

5. Wat is de preventieve behandeling na een eerste voorval van VTE? Wat is de preventieve behandeling na herhaalde episodes van VTE? Wat is de behandeling van een postflebitissyndroom?

5.1. Wat is de preventieve behandeling na een eerste voorval van VTE?

5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.1.1.1. Wat zeggen de studies?

5.1.1.1.1. Initiële behandeling en langetermijnbehandeling in de preventie van recidiverende veneuze trombo-embolie

5.1.1.1.1.1. Nieuwe anticoagulantia versus standaardbehandeling

5.1.1.1.1.1.1. Rivaroxaban versus enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist bij patiënten met VTE

Rivaroxaban 15mg bid, then 20mg/d versus standard therapy with enoxaparin 1mg/kg bid followed by adjusted dose VKA in patients with symptomatic DVT or PE

Bibliography: Einstein DVT 2010, Einstein PE 2012

In twee RCT's werd orale rivaroxaban vergeleken met de standaardbehandeling met enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist in aangepaste dosis voor de behandeling van symptomatische VTE. In de ene studie (Einstein DVT 2010) werden enkel patiënten met symptomatische DVT (met exclusie van symptomatische longembolie) ingesloten, in de andere studie (Einstein PE 2012) patiënten met symptomatische longembolie (al dan niet met DVT).

In de Einstein DVT studie had ongeveer 72% van de patiënten vóór de randomisatie 1 of 2 dagen behandeling met LMWH, heparine of fondaparinux gekregen. In de Einstein PE studie had ongeveer 92% van de patiënten 1 of 2 dagen zulke pre-randomisatie behandeling gekregen. Dit betekent dat we onvoldoende gegevens hebben over de werkzaamheid van rivaroxaban in vergelijking met enoxaparine tijdens de eerste 24 tot 48 uur van de behandeling.

De behandelingsduur bedroeg 3, 6 of 12 maanden, zoals bepaald door de behandelende arts vóór randomisatie.

Beide studies hebben een non-inferiority design.

Er is geen significant verschil in mortaliteit waargenomen tussen de twee behandelingsgroepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Ter preventie van recidiverende symptomatische VTE is rivaroxaban niet-inferieur ten opzichte van de standaardbehandeling met enoxaparine en VKA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Tussen de twee behandelingsgroepen is geen significant verschil waargenomen in het totale aantal ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met longembolie treden er significant minder ernstige bloedingen op met rivaroxaban dan met de standaardbehandeling. Bij patiënten met DVT is dat verschil niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

5.1.1.1.1.2. Apixaban versus enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist bij symptomatic VTE

Apixaban 10mg bid, followed by 5mg bid versus enoxaparin followed by warfarin (INR 2-3) for acute VTE
--

Bibliography: Agnelli 2013-AMPLIFY

In deze RCT werden patiënten met acute VTE (DVT of longembolie) gerandomiseerd naar een behandeling met apixaban (10 mg 2x/dag gedurende 7 dagen, gevolgd door 5 mg 2x/dag) of een klassieke behandeling (enoxaparine 1 mg/kg/12 uur gedurende minstens 5 dagen en warfarine gelijktijdig gestart – streef-INR 2-3).

Ongeveer 86% van de patiënten had vóór de randomisatie al een behandeling met LMWH, heparine of fondaparinux ontvangen (ongeveer 55% tot 24 uur, ongeveer 30% tot 48 uur). Dit betekent dat we onvoldoende gegevens hebben over de werkzaamheid van apixaban in vergelijking met enoxaparine in de eerste 24 tot 48 uur van de behandeling.

De duur van de behandeling en de follow-up was 6 maanden. Het was een non-inferioriteitsstudie.

Er was geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen de twee groepen.

GRADE: HIGH quality of evidence

Apixaban bleek niet-inferieur ten opzichte van een conventionele behandeling voor een samengesteld eindpunt van recidief van symptomatische VTE en VTE-gerelateerd overlijden.

GRADE: HIGH quality of evidence

De incidenties van ernstige bloeding en klinisch relevante niet-ernstige bloeding waren significant lager met apixaban dan met de klassieke behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

5.1.1.1.1.2. Farmacologische behandeling (+ compressiekousen) versus geen behandeling (+ compressiekousen)

5.1.1.1.1.2.1. Nadroparine + elastische compressiekousen versus elastische compressiekousen bij kuitspiervene (V. Tibialis posterior) trombose

Er zijn zeer weinig studies die de behandeling van distale DVT onderzoeken. De meeste studies over behandeling van DVT includeren enkel proximale DVT, of vermelden niet of en hoeveel patiënten met distale DVT werden geïnccludeerd.

Slechts 1 studie over distale veneuze trombose was voldoende groot om geïnccludeerd te worden in deze literatuurstudie. Het betrof enkel patiënten met een trombose van de kuitspiervene (V. Tibialis posterior).

Nadroparin 180u/kg once daily and compression therapy versus compression therapy in calf muscle vein thrombosis
--

Bibliography: Schwarz 2010

In deze studie werden 109 patiënten met geïsoleerde trombose van de kuitvenen via randomisatie toegewezen aan ofwel de groep met nadroparine + compressiekousen of de groep met enkel compressiekousen. Het primaire eindpunt was progressie tot in de diepe venen of longembolie.

Er zijn geen sterfgevallen, gevallen van longembolie of van ernstige bloedingen waargenomen in de studie.

GRADE: not applicable

Progressie tot DVT (enkel distale venen) is waargenomen bij 2 patiënten van elke groep. Het verschil was statistisch niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

5.1.1.1.2. Langetermijnbehandeling in de preventie van recidiverende veneuze trombo-embolie

5.1.1.1.2.1. Heparine met laag moleculair gewicht versus vitamine K-antagonist

Long term LMWH versus VKA for patients with VTE
--

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCTs: Beckman 2003, Daskalopoulos 2005, Gonzalez-Fajardo 2008, Hamann 1998, Das 1996, Gonzalez-Fajardo 1999, Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001, Pini 1994, Veiga 2000, Cesarone 2003, Deitcher 2006, Hull 2006, Lee 2003, Meyer 2002, Perez-de-Llano 2010, Romera 2009

In een systematische review en meta-analyse, uitgevoerd voor de NICE-richtlijnen van 2012 voor veneuze trombo-embolie, werd laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) vergeleken met vitamine K-antagonisten (VKA) voor de vervolgfase van de behandeling van veneuze trombo-embolie. Dit omvat 16 RCT's van patiënten met ofwel acute DVT (met uitzondering van longembolie), acute longembolie of acute VTE (zowel DVT als longembolie).

Uit alle studies bleek dat er geen significant verschil in mortaliteit was tussen de behandeling met LMWH en met VKA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was ook geen significant verschil in mortaliteit als enkel RCT's van patiënten met DVT werden bekeken (met uitsluiting van patiënten met longembolie).

Er bleek evenmin een significant verschil in mortaliteit uit 2 studies waarin enkel patiënten met longembolie werden ingesloten.

GRADE: LOW quality of evidence

Uit alle studies bleek dat er significant minder recidief van VTE optreedt met LMWH in vergelijking met VKA (RR: 0,68; 95% BI 0,54 tot 0,85).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Uit studies waarin enkel patiënten met DVT (met uitsluiting van patiënten met longembolie) werden ingesloten, bleek dat er significant minder recidief van VTE optreedt met LMWH in vergelijking met VKA (RR: 0,74; 95% BI 0,56 tot 0,97).

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen significant verschil in het aantal recidieven van VTE in 2 studies waarin enkel patiënten met longembolie werden ingesloten.

GRADE: LOW quality of evidence

In geen enkele studie werd een significant verschil in ernstige bloedingen gezien tussen LMWH en VKA.

GRADE: LOW quality of evidence

5.1.1.1.2.2. Heparine met laag moleculair gewicht versus vitamine K-antagonist bij patiënten met kanker

Long term LMWH versus VKA for cancer patients with VTE

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCTs: Romera 2009, Cesarone 2003, Deitcher 2006, Hull 2006, Lee 2003, Lopez-Beret 2001, Meyer 2002

In een systematische review en meta-analyse, uitgevoerd voor de NICE-richtlijnen van 2012 voor veneuze trombo-embolie, werd laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) vergeleken met vitamine K-antagonisten (VKA) voor de vervolgfase van de behandeling van veneuze trombo-embolie bij kankerpatiënten. De review omvatte 7 RCT's van kankerpatiënten met VTE.

Er is geen significant verschil in mortaliteit waargenomen tussen de behandeling met LMWH en met VKA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Uit alle studies blijkt dat er significant minder recidief van VTE optreedt met LMWH dan met VKA. RR: 0,5 (95% BI 0,35 tot 0,71).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij vergelijking van LMWH en VKA komt in geen enkele studie een significant verschil in ernstige bloedingen naar voren.

GRADE: LOW quality of evidence

5.1.1.1.2.3. Dabigatran versus vitamine K-antagonist na 10 dagen initiële behandeling

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (target INR 2.0 to 3.0) for VTE, after initial parenteral anticoagulation for 5-9 days
--

Bibliography: meta-analysis Fox 2012 included these RCTs: Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I

In twee studies (Schulman 2009 RE-COVER I en Schulman 2011 RE-COVER II) werd dabigatran 150 mg tweemaal per dag vergeleken met een behandeling met warfarine (streef-INR 2-3), na een parenterale antistolling gedurende 5-9 dagen bij patiënten met acute VTE. Een van die studies (Schulman 2011 RE-COVER II) is nog niet gepubliceerd, maar er is een meta-analyse uitgevoerd van beide studies (Fox 2012) aan de hand van de ongepubliceerde gegevens.

Beide waren non-inferioriteitsstudies.

Er was geen significant verschil in mortaliteit tussen de behandeling met dabigatran en die met warfarine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het percentage recidief van VTE verschilde niet significant tussen beide behandelingen. Dabigatran bleek niet-inferieur aan warfarine bij de preventie van recidief van VTE. De vooraf gestelde grenzen voor niet-inferioriteit waren vrij hoog.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen significant verschil in het aantal ernstige bloedingen tussen beide behandelingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het totale aantal bloedingen en het aantal ernstige plus klinisch relevante niet-ernstige bloedingen was significant lager met dabigatran dan met warfarine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

5.1.1.1.2.4. Dabigatran versus vitamine K-antagonist na 10 dagen initiële behandeling bij patiënten met kanker

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (INR 2-3), after initial parenteral anticoagulation (5-9 days) for the long-term treatment (6 mo) of VTE in patients with cancer
--

Bibliography: 1 RCT Schulman 2009 RE-COVER I, reported in systematic review: Akl 2011a
--

In een Cochrane review werd een subgroepanalyse uitgevoerd van kankerpatiënten die waren opgenomen in een RCT waarin dabigatran (2x 150 mg) werd vergeleken met warfarine (INR 2-3) bij de behandeling van symptomatische DVT en longembolie. Beide groepen kregen eerst een parenterale anti-stolling gedurende een mediane duur van 9 dagen.

Deze non-inferioriteitsstudie werd uitgevoerd bij 2.564 patiënten, onder wie 4% kanker had. Deze subgroep werd vooraf gespecificeerd.

Het verschil in sterfte tussen dabigatran en warfarine is niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Het verschil in de frequentie van recidiverende veneuze trombo-embolie tussen dabigatran en warfarine is niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Het verschil in frequentie van ernstige bloedingen tussen dabigatran en warfarine is niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence

5.1.1.1.2.5. Dabigatran versus vitamine K-antagonist na minstens 3 maand langetermijnbehandeling met anticoagulantia

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (INR 2-3) after >3m long term treatment, for the prevention of recurrent VTE

Bibliography: Schulman 2013-RE-MEDY

Voor deze studie werden patiënten met een doorgemaakt VTE gerekruteerd die daarvoor een langetermijnbehandeling met anticoagulantia kregen gedurende 3-12 maanden. Ze werden via randomisatie toegewezen aan een behandeling met dabigatran 150 mg 2x/dag of met warfarine (INR – streefwaarde 2-3), voor maximaal 36 maanden. Het ging om een non-inferioriteitsstudie.

Er was geen significant verschil in mortaliteit tussen de dabigatrangroep en de warfarinegroep.

GRADE: LOW quality of evidence

Ter preventie van recidief van VTE of fatale VTE blijkt dabigatran niet-inferieur ten opzichte van warfarine. De kwaliteit van de studie en de keuze van de non-inferioriteitsmarge zijn echter enigszins omstreden.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Voor symptomatische DVT of symptomatische niet-fatale longembolie was er geen significant verschil tussen de beide behandelingsgroepen.

GRADE: LOW quality of evidence

Voor ernstige bloedingen was er geen significant verschil tussen de beide behandelingen.

GRADE: LOW quality of evidence

In vergelijking met warfarine traden er met dabigatran significant minder ernstige of klinisch relevante bloedingen op.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In vergelijking met warfarine deden er zich met dabigatran significant meer gevallen van acuut coronaair syndroom voor.

GRADE: LOW quality of evidence

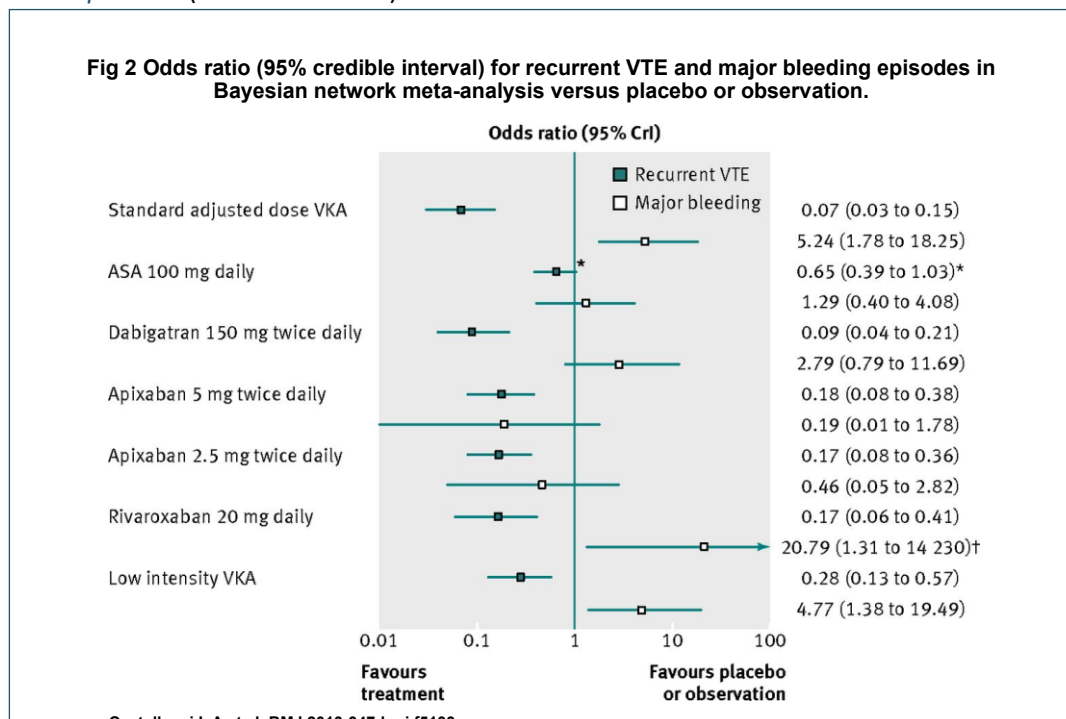
5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

ACCP 2012: beveelt een langdurende antistollingsbehandeling aan in geval van zwak tot matig bloedingsrisico, langdurig volgehouden, met periodieke herevaluatie.

5.1.2. Wat zegt de deskundige?

Een recente meta-analyse vergelijkt de risico-batenverhouding van een langdurende behandeling met acetylsalicylzuur 100 mg/dag (ASA), vitamine K-antagonisten (VKA) in een antistollingsdosis (INR tussen 2 en 3) en nieuwe orale anticoagulantia (NOAC) in vergelijking met placebo (Figuur 8). (Castellucci 2013)

Figuur 8: Odds ratio van recidief VTE en ernstige bloedingen met acetylsalicylzuur (ASA), VKA en NOAC versus placebo (Castellucci 2013)



Al deze geneesmiddelen verminderen het risico van recidief van VTE maar met een verschillende verhouding doeltreffendheid/veiligheid.

In vergelijking met placebo hebben de VKA het hoogste risico van ernstige bloeding (OR 5,24 – 0,9 tot 2% ernstige bloeding/jaar), maar het risico van recidief van VTE is laag.

Acetylsalicylzuur heeft een niet verwaarloosbaar bloedingsrisico, zelfs al blijft dit lager dan bij VKA (behalve bij patiënten ouder dan 85 jaar) en bij de meeste NOAC, maar het biedt ook een minder goede bescherming tegen recidief (inferieur aan de bescherming geboden door laaggedoseerde VKA).

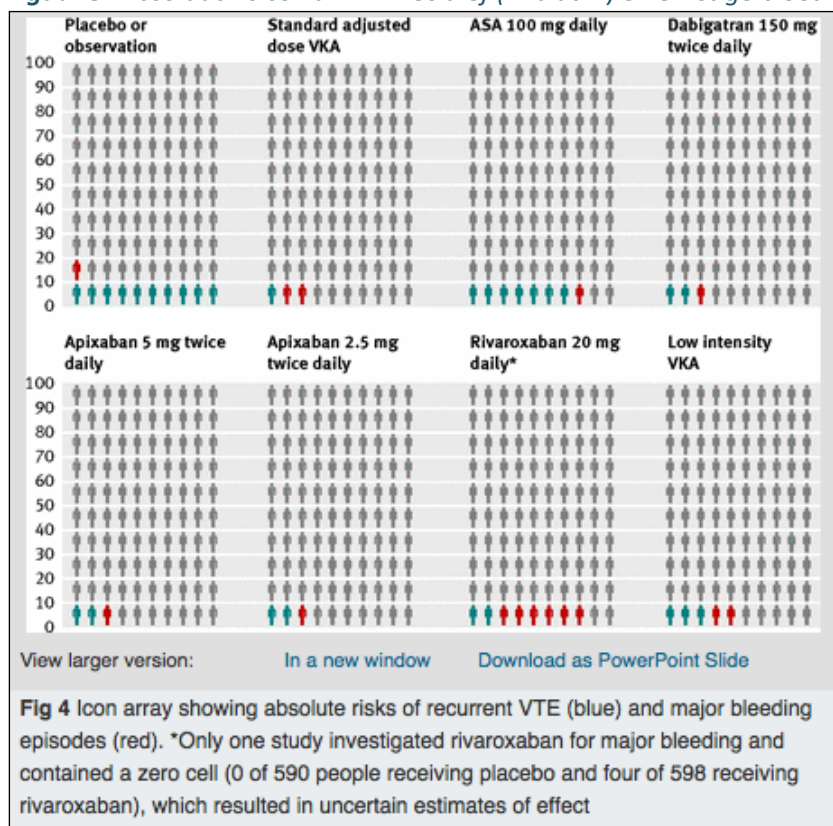
De NOAC werden ook vergeleken met placebo na een antistolling van 6, 12 en zelfs 16 maanden. Momenteel werden 3 NOAC getest op lange termijn: dabigatran, rivaroxaban en apixaban:

- RE-SONATE toont dat een behandeling van 6 maanden met dabigatran het percentage recidief van VTE vermindert met een zeer laag percentage ernstige bloedingen.
- AMPLIFY-EXT heeft bijzonder belang aangezien in deze studie een verminderde dosis apixaban (2 x 2,5 mg/dag) het risico van recidief van VTE verminderde zonder het percentage ernstige bloedingen te verhogen. (De deskundige merkt op dat in deze studie het percentage ernstige bloedingen hoger is met placebo dan met apixaban, wat waarschijnlijk wijst op een gebrek aan power van de studie.)

- In EINSTEIN-Extension, verhoogde rivaroxaban, zelfs bij verlaagde dosis, het bleedingsrisico.
- Edoxaban werd (nog?) niet getest voor deze indicatie.

Jammer genoeg zijn de populaties van deze studies erg heterogeen wat betreft het risico van recidief van VTE en wat betreft duur van de behandeling. (Figuur 9) (National Clinical Guideline Centre 2012)

Figuur 9: Absoluut risico van VTE recidief (in blauw) en ernstige bloeding (in rood) (Castellucci 2013)



RE-MEDY toont non-inferioriteit aan van dabigatran (echter met een betwistbare limiet van non-inferioriteit: 2,85) in vergelijking met de VKA wat betreft doeltreffendheid en een daling van het aantal ernstige of klinisch significante klinische bloedingen (erg zeldzaam in beide groepen). Er blijft ook twijfel bestaan met betrekking tot het optreden van acute coronaire syndromen die meer voorkomen in de groep dabigatran.

Opmerking: De LMWH vormen een doeltreffende en zekere behandeling, maar erg lastig en duur. Hun superioriteit ten aanzien van de VKA is vooral aangetoond bij kankerpatiënten, met een sterke daling van het percentage recidief VTE (RR 0,5) zonder verhoging van het percentage ernstige bloedingen (National Clinical Guideline Centre 2012). Ze zijn ook veel beter "beheersbaar" in geval van chemotherapie, chirurgie, enz. Langdurende LMWH moeten worden voorbehouden voor VTE die optreden in het kader van een evolutieve kanker of tijdens de kankerbehandeling.

Opmerking van de auteur: Momenteel zijn de enige behandelingen die in België beschikbaar zijn voor deze indicatie de LMWH, acetylsalicylzuur en de VKA. De LMWH moeten voorgehouden worden aan patiënten met neoplasie. Acetylsalicylzuur wordt niet aanbevolen (zeker niet na 58 jaar) behalve misschien in heel bijzondere gevallen van patiënten met risico van VTE recidief voor wie een opvolging van de INR op lange termijn problemen stelt (patiënten die gedurende langere tijd in het buitenland verblijven en die niet de financiële mogelijkheden hebben die hen toelaten een beroep te doen op de NOAC of op een automatisch controleapparaat voor de INR).

In België worden talrijke patiënten met een hoog VTE recidief risico langdurig behandeld met VKA met een vaak belangrijk ongemak en een niet verwaarloosbaar percentage voorvallen wat samenhangt

met de moeilijkheid van het in evenwicht brengen van de INR en met de interacties met geneesmiddelen en voeding.

In het buitenland (met name in Frankrijk) wordt rivaroxaban al courant gebruikt op lange termijn. Echter de meest gunstige studies zijn die voor dabigatran en apixaban (2,5 mg en 5 mg x2). De deskundige is van mening dat het gerechtvaardigd zou zijn om in België de indicatie te verruimen van de preventieve behandeling na een 1ste VTE voorval tot de NOAC die onderwerp waren van goed uitgevoerde klinische studies en vooral dan tot apixaban (2,5 en 5 mg 2x/dag) en tot dabigatran, middels een jaarlijkse evaluatie van de individuele risico/baten-verhouding (zie punt 5.2.2.).

5.1.3. Wat besluit de jury?

De preventieve behandeling na een eerste VTE voorval bestaat uit een onderhoudsbehandeling met VKA met een INR tussen 2-3 of gebruik van een NOAC. Voor deze indicatie wordt momenteel (situatie op 1.6.2014) alleen rivaroxaban terugbetaald voor een maximale duur van 1 jaar. (Sterke aanbeveling)

5.2. De preventieve behandeling na een eerste voorval van VTE: Wat is de duur van dergelijke behandeling?

5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.2.1.1. Wat zeggen de studies?

5.2.1.1.1. Duur van de langetermijnbehandeling

5.2.1.1.1.1. 6 maand behandeling versus 3 maand behandeling

6 months versus 3 months of anticoagulation for VTE

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCTs: Campbell 2007, Schulman 1985

NICE 2012 heeft een meta-analyse uitgevoerd van 2 studies waarin een behandeling van 6 maanden werd vergeleken met een van 3 maanden bij de preventie van een recidief van VTE.

Er was geen significant verschil in mortaliteit tussen beide groepen.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen significant verschil in het percentage recidief van VTE.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen significant verschil in het percentage ernstige bloedingen. Gezien het kleine aantal events was de studie niet krachtig genoeg om duidelijke conclusies te trekken.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

5.2.1.1.1.2. Langere duur versus kortere duur behandeling

Longer (6-42m) versus shorter (3-6m) duration of oral anticoagulation for VTE

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCTs: Agnelli 2003 WODIT-PE Trial, Agnelli 2001 WODIT Trial, Campbell 2007, Eischer 2009 AUREC-FVIII, Farraj 2004, Kearon 1999, Schulman 1997 DURAC II trial, Schulman 1985

NICE 2012 heeft een meta-analyse uitgevoerd van alle RCT's waarin een lange behandeling werd vergeleken met een korte behandeling bij de preventie van recidief van VTE. De duur van de behandeling liep sterk uiteen: lange behandelingen duurden 6 tot 42 maanden, korte behandelingen duurden 3 tot 6 maanden. De studiepopulaties verschilden mogelijk op het vlak van hun risico op recidief: sommige studies namen alleen patiënten op met een niet-uitgelokte VTE, andere alleen patiënten met een eer-

ste episode van VTE en nog andere alleen patiënten met een tweede episode van VTE. Het is moeilijk om een sterke conclusie te trekken uit deze meta-analyse.

Bij vergelijking tussen de lange en de korte behandeling werd geen significant verschil in mortaliteit gezien.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van recidief van VTE was lager met de lange behandeling dan met de korte behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd geen significant verschil in de incidentie van recidief van VTE gezien in populaties met een eerste episode van VTE. Er werd ook geen significant verschil gezien in de incidentie van recidief in populaties met een tweede episode van VTE.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

Er traden significant meer ernstige bloedingen op met de lange behandeling dan met de korte behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

5.2.1.1.1.3. Dabigatran versus placebo na minstens 6 maand langetermijnbehandeling met anticoagulantia

Dabigatran 150mg bid versus placebo after long term treatment, for the prevention of recurrent VTE

Bibliography: Schulman 2013-RE-SONATE

Voor deze studie werden patiënten gerekruteerd die een VTE hadden doorgemaakt en die daarvoor een langetermijnbehandeling met anticoagulantia kregen gedurende 6 tot 18 maanden. Ze werden via randomisatie toegewezen tot een behandeling met dabigatran 150 mg 2x/dag of tot een placebo, voor nog eens 6 maanden.

Mortaliteit werd niet als afzonderlijk eindpunt vermeld.

Het aantal gevallen van recidief van VTE (al dan niet fataal) of onverklaarbaar overlijden (als samengesteld eindpunt) lag significant hoger in de placebogroep. In de meeste gevallen ging het om VTE.

GRADE: HIGH quality of evidence

Het aantal ernstige bloedingen was in beide groepen uiterst laag (0 incidenten in de placebogroep).

GRADE: LOW quality of evidence

Ernstige bloedingen of klinisch relevante niet-ernstige bloedingen (als samengesteld eindpunt) kwamen vaker voor in de dabigatran-groep. Het verschil is statistisch significant.

GRADE: HIGH quality of evidence

5.2.1.1.1.4. Apixaban versus placebo na minstens 6 maand langetermijnbehandeling met anticoagulantia

Apixaban 2.5mg bid or 5mg bid versus placebo after long term treatment (6-12m) for VTE, for the prevention of recurrent VTE
--

Bibliography: Agnelli 2013-AMPLIFY-EXT(39)
--

Voor deze studie werden patiënten met een recent doorgemaakte VTE (65% DVT, 35% longembolie) gerekruteerd die daarvoor een standaard langetermijnbehandeling of een behandeling met apixaban gedurende 6-12 maanden kregen. Ze werden via randomisatie toegewezen aan de groep die apixaban

2,5 mg 2 x per dag, 5 mg 2 x per dag of placebo kreeg, voor nog eens 12 maanden. Gemiddeld 13% van de patiënten had in de voorgeschiedenis al een eerdere VTE doorgemaakt.

Mortaliteit werd niet vermeld als afzonderlijk resultaat.

In vergelijking met de placebogroep lag in de groep die een behandeling met apixaban kreeg het aantal gevallen van recidief van VTE of overlijden door om het even welke oorzaak (als samengesteld eindpunt) significant lager.

GRADE: HIGH quality of evidence

In vergelijking met de placebogroep lag in de groep die een behandeling met apixaban kreeg het aantal gevallen van recidief van VTE, sterfgevallen als gevolg van VTE, myocardinfarct, beroerte of sterfgevallen als gevolg van cardiovasculaire aandoeningen (als samengesteld eindpunt) significant lager.

GRADE: HIGH quality of evidence

Het aantal ernstige bloedingen was laag. Er was geen significant verschil in ernstige bloedingen tussen de groepen die een behandeling met apixaban kregen en de placebogroep, maar de resultaten zijn niet zeer nauwkeurig.

GRADE: LOW quality of evidence

Voor klinisch relevante niet-ernstige bloedingen was er geen significant verschil tussen apixaban 2,5 mg 2 x per dag en placebo. Het verschil tussen apixaban 5 mg 2 x per dag en placebo was voor dat resultaat echter wel significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

5.2.1.1.1.5. Rivaroxaban versus placebo na minstens 6 maand langetermijnbehandeling met anticoagulantia

Rivaroxaban 20mg/d versus placebo for VTE, in patients who had completed 6-12 m of treatment

Bibliography: EINSTEIN-extension 2010

In deze studie zijn patiënten ingesloten die voor een VTE-episode (DVT of longembolus) 6 tot 12 maanden behandeling kregen met een VKA of met rivaroxaban. Ze werden door randomisatie ingedeeld, ofwel in de groep die 20 mg rivaroxaban per dag kreeg, ofwel in de placebogroep. De studieduur bedroeg 6 of 12 maanden. 14,1% tot 17,9% van de patiënt hadden al een eerdere VTE episode doorgemaakt.

De mortaliteit lag in beide groepen zeer laag. Er werd geen statische controle uitgevoerd.

GRADE: NOT APPLICABLE

Er trad significant minder recidief van symptomatische VTE op bij patiënten die rivaroxaban kregen dan bij patiënten die een placebo kregen (HR: 0,18; 95% BI 0,09 tot 0,39).

GRADE: HIGH quality of evidence

Er traden significant meer ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloedingen op bij patiënten die rivaroxaban kregen (HR: 5,19 95% BI 2,3 tot 11,7).

GRADE: HIGH quality of evidence

Het aantal ernstige bloedingen lag zeer laag. Het verschil tussen rivaroxaban en placebo was niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Een lager aantal VTE-episodes met rivaroxaban gaan gepaard met bijna een bij even sterk verhoogd aantal bloedingen. Het klinisch voordeel van een behandeling dient dus in vraag gesteld te worden.

5.2.1.1.1.6. Lage dosis acetylsalicylzuur versus placebo na langetermijnbehandeling met anticoagulantia

Aspirin 100mg/d versus placebo after long-term treatment with vitamin K antagonists, for the prevention of recurrent VTE

Bibliography: Becattini 2012-WARFASA, Brighton 2012-ASPIRE

Voor twee RCT's werden patiënten met een voorgeschiedenis van een eerste VTE gerekruteerd die daarvoor een langetermijnbehandeling met een vitamine K-antagonist kregen (gedurende 6 weken tot 18 maanden; 86,5% van de patiënten kreeg VKA >6 maanden). Ze werden via randomisatie toegewezen aan de acetylsalicylzuur 100 mg-groep of de placebogroep, voor 2 tot 4 jaar.

Er werd geen verschil in mortaliteit waargenomen tussen de twee groepen.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij de behandeling met acetylsalicylzuur zien we een lager aantal gevallen van recidief van VTE. Het verschil was maar in 1 studie statistisch significant (Becattini 2012). Het risico van recidief VTE was echter verschillend in beide studies. Patiënten die placebo kregen in Becattini 2012 hadden een recidief van VTE in 11,2% van de gevallen, terwijl dit aantal slechts 4,8% bedroeg in de placebo-groep van Brighton 2012.

GRADE: LOW quality of evidence

Wat het aantal ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloedingen betreft, is het verschil tussen de acetylsalicylzuur-groep en de placebogroep statistisch niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Voor het samengestelde eindpunt 'recidief van VTE en arteriële incidenten' was er geen statistisch significant verschil in Becattini 2012. Mortaliteit was in dit eindpunt niet inbegrepen.

In Brighton 2012 was er een statistisch significant verschil in het voordeel van acetylsalicylzuur, wat betreft het eindpunt dat samengesteld was uit recidief VTE, myocardinfarct, CVA en cardiovasculaire sterfte.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

5.2.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

ACCP 2012 en SIGN 2010 stellen dat de therapie minstens 3 maanden moet voortgezet worden met regelmatige herevaluatie van het bloedingsrisico.

5.2.2. Wat zegt de deskundige?

De duur van een preventieve behandeling na een eerste VTE voorval is gebaseerd op de evaluatie van de individuele risico/baten-verhouding van de behandeling (preventie van recidief van veneuze trombo-embolie/bloedingsrisico). De risico's van recidief van VTE aanwezig bij eenzelfde patiënt zijn cumulatief. Jammer genoeg was in de studies over secundaire preventie het percentage overlijden door recidief van VTE en bloeding niet bekend, in tegenstelling tot de acute behandeling.

5.2.2.1. Evaluatie van het risico op recidief van VTE

5.2.2.1.1. Lokalisatie van de VTE

- Hoger risico in geval van proximale DVT of longembolie (LE) dan in geval van distale DVT. (HR 0,49)
- Vergelijkbaar risico in geval van longembolie of proximale DVT. (HR 1,19)

5.2.2.1.2. Context van optreden van VTE

- Lager risico in geval van veneuze trombose uitgelokt door een tijdelijk risico dan bij spontane veneuze trombose. (HR 0,55)
- Hoger risico in geval van neoplasie.

5.2.2.1.3. Duur van de behandeling

- Hoger risico indien de antistolling wordt onderbroken vóór 3 maanden.
- Vergelijkbaar risico na 3 of 6 maanden behandeling of meer. In geval van een behandeling korter dan 3 maanden situeert het maximale recidiefrisico zich binnen de 6 maanden volgend op de stopzetting van de behandeling (Figuur 10) (Boutitie 2011).

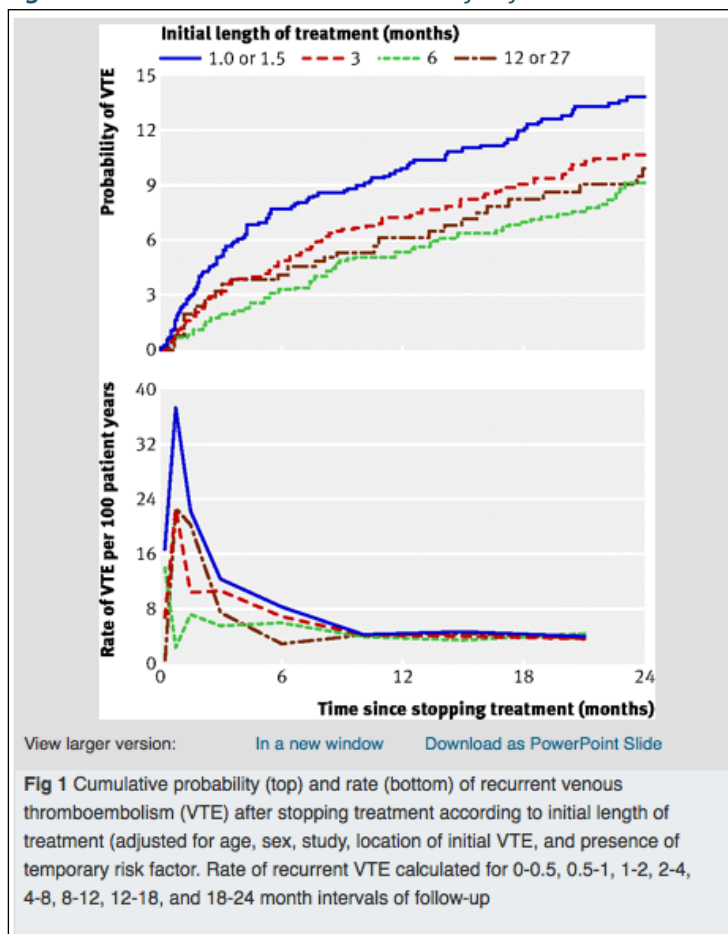
5.2.2.1.4. Kenmerken van de patiënt

Leeftijd, geslacht, vrouw behandeld met hormoontherapie met oestrogenen, voorgeschiedenis van kanker (zie DASH-score hieronder), obesitas, zittend leven, post-trombotisch syndroom, 2^{de} episode van VTE.

5.2.2.1.5. Paraklinische onderzoeken

- D-dimeren:
 - indien het gehalte positief is 1 maand na de stopzetting van de anticoagulantia, bedraagt het recidiefrisico 3,6%/jaar voor 3 jaar follow-up
 - indien het gehalte hoog blijft tijdens de antistollingsbehandeling blijft het VTE recidiefrisico hoog bij het stopzetten van de behandeling (REVERSE studie)
- Echografie van compressie (CUS): het voorspellend karakter voor VTE recidief ervan werd niet bevestigd door de REVERSE cohort (Le Gal 2011).

Figuur 10: Probabiliteit van VTE recidief in functie van de duur van de behandeling (Boutitie 2011)



5.2.2.2. Scores van recidiefrisico na een 1^{ste} VTE voorval

In geval van longembolie of spontane proximale VTE is het recidiefrisico hoog: 5% het 1^e jaar, 21% na 4 jaar en 45% na 8 jaar (Rodger 2013). Om die reden is het ACCP (Kearon 2012) voorstander van een "langdurende" behandeling indien het bloedingsrisico niet te hoog is, maar deze houding is nog omstreden omwille van de risico's en bijkomstigheden van een behandeling met VKA op lange termijn. Indien de behandeling wordt "ingekort" dan raden verschillende publicaties een minimumduur van 6 maanden aan, hoewel het percentage recidief vrij vergelijkbaar zou zijn na 3 tot 6 maanden behandeling. Dit moet afgewogen worden tegen het bloedingsrisico van de VKA en de NOAC (Figuren 8 en 9). Om te helpen bij het selecteren van patiënten met hoog risico van recidief na stopzetting van hun anti-stollingsbehandeling, werden verschillende scores voorgesteld. Dit zijn er enkele:

5.2.2.2.1. DASH score (Tosetto 2012)

Deze score houdt rekening met het percentage D-dimeren, de leeftijd van de patiënt (> 50 jaar), het mannelijk geslacht, het optreden van het VTE-voorval tijdens hormoontherapie met een oestrogeen-bestanddeel, een voorgeschiedenis van kanker of longembolie (Tabel 23). Een prospectieve studie voor validatie is bezig.

Tabel 23: Risicofactoren voor VTE recidief en bepalen van de DASH score (Tosetto 2012)

Table 2. Multivariate Cox regression analysis and derivation of prediction score						
	Full model		After backward elimination		Optimism corrected	Derived score [†]
	β coefficient	P	β coefficient	P		
D-dimer (abnormal vs. normal)	1.01	< 0.0001	0.99	< 0.0001	0.96	2
Age						
1st quartile (14–47 years) vs. 4th	0.57	0.005	0.45*	0.002	0.43	1
2nd quartile (47–61 years) vs. 4th	-0.12	0.565	–	–	–	
3rd quartile (61–72 years) vs. 4th	0.23	0.179	–	–	–	
Men (vs. women with no previous hormone-associated VTE)	0.62	< 0.0001	0.60	< 0.0001	0.58	1
Women with hormone-associated VTE (vs. women with no previous hormone-associated VTE)	-0.82	0.004	-1.08	0.002	-1.05	-2
Prior history of cancer	-0.09	0.257	–	–	–	
PE or VTE+PE (vs. VTE without PE)	0.11	0.686	–	–	–	–
*Computed as age < 50 years vs. ≥ 50 years after quartile analysis. †Scores were computed by doubling and next-integer rounding of optimism-corrected β coefficients.						

Een DASH score ≤ 1 (ongeveer 50% van de patiënten) stemt overeen met een jaarlijks recidiefrisico van 3,1% en laat toe om de antistollingsbehandeling te onderbreken na 3 tot 6 maanden. Een DASH score ≥ 2 rechtvaardigt een langdurende antistollingsbehandeling behalve in geval van hoog bloedingsrisico (Tabel 24). De BMI is niet significant. Volgens de DASH score zouden alle mannen baat hebben bij een langdurige behandeling behalve indien het percentage D-dimeren normaal is en de patiënt ouder dan 50 jaar is.

Tabel 24: Jaarlijks en cumulatief VTE recidief - DASH score (Tosetto 2012)

DASH score	Recurrence/No recurrence (% of studied sample)	Annualized recurrence rate (95% CI)	Cumulative recurrence, % (95% CI)		
			1 year	2 years	5 years
-2	2/41 (2.3)	1.8 (0.5–7.6)	2.4 (0.3–15.8)	5.2 (1.3–19.2)	5.2 (1.3–19.2)
-1	4/152 (8.6)	1.0 (0.4–2.6)	1.9 (0.3–5.9)	1.9 (0.6–5.9)	5.7 (1.5–20.5)
0	13/236 (13.7)	2.4 (1.4–4.2)	4.2 (2.3–7.7)	5.4 (3.1–9.3)	9.5 (3.8–22.3)
1	43/448 (27.0)	3.9 (2.9–5.3)	5.1 (3.4–7.5)	8.7 (6.3–12.0)	15.9 (10.1–24.3)
2	64/390 (25.0)	6.3 (5.0–8.1)	8.4 (6.2–11.5)	12.8 (9.9–16.4)	25.3 (17.6–35.7)
3	82/279 (19.9)	10.8 (8.7–13.4)	14.6 (11.3–18.8)	20.5 (16.4–25.5)	40.9 (31.2–52.4)
4	31/33 (3.5)	19.9 (13.9–28.2)	21.9 (13.6–34.1)	33.6 (23.3–46.8)	61.3 (44.3–78.5)

5.2.2.2.2. REVERSE Studie

Volgens deze studie hebben alle mannen baat bij een langdurende behandeling.

In geval van VTE opgetreden bij oestroprogestatieve anticonceptie (OPA) is het risico van recidief na behandeling laag indien de OPA's niet meer worden gebruikt.

Alleen vrouwen die minder dan 2 risicofactoren voor VTE recidief hebben (met inbegrip van hyperpigmentatie, oedeem en verhoging van de D-dimeren ONDER antistollingsmiddelen, overgewicht, leeftijd ≥ 65 jaar) mogen de behandeling onderbreken.

5.2.2.2.3. Eichinger

Het recidief risico na 12 maanden neemt toe bij de man indien het percentage D-dimeren hoog blijft na het stopzetten van de antistollingsmiddelen en in geval van proximale lokalisatie.

5.2.2.3. Meta-analyse NICE 2012 (National Clinical Guideline Centre 2012)

In het algemeen vermindert de voortzetting van de antistollingsbehandeling het percentage VTE recidief, maar stijgt het percentage bloedingen (behalve apixaban 2 x 2,5 mg/dag?). De mortaliteit is niet gewijzigd. Jammer genoeg zijn de studies erg uiteenlopend wat betreft de patiëntenpopulaties, het type VTE (al dan niet spontane VT, 1^{ste} VTE episode of recidief...), de duur van de behandeling, enz. Uit deze meta-analyse kan men besluiten dat de minimale duur van de behandeling 3 maanden bedraagt. Er lijkt geen verschil te zijn in het percentage VTE recidief tussen de 1^{ste} en 2^{de} VTE episode.

5.2.2.4. Bloedingsrisico

5.2.2.4.1. Bloedingsrisico van de VKA op lange termijn

1,1-3,6%/jaar. Het hangt af van het bloedingsrisico van de patiënt zelf, maar ook van de kwaliteit van de regulering van de INR en de comedatie (aggregatieremmers, niet-steroidale ontstekingsremmers...).

5.2.2.4.2. Bloedingsrisico van de NOAC op lange termijn

Niet bekend. Voor deze nieuwe geneesmiddelen moet men eveneens bepaalde geneesmiddelencombinaties vermijden.

5.2.2.4.3. Bloedings-risicofactoren

Opgelet voor aggregatieremmers en niet-steroïdale ontstekingsremmers.

5.2.2.4.3.1. Intracraniale bloedingen: slechte regulering INR met VKA, leeftijd, comedicaatie, vallen, leukoaraiose

5.2.2.4.3.2. Aanwezigheid van *Helicobacter Pylori* (aanwezig bij meer dan 80% van personen ouder dan 80 jaar)

5.2.2.4.4. Evaluatiescores voor het bloedingsrisico

Er bestaan verschillende evaluatiescores, maar geen enkele geeft echt bevredigende resultaten. Sommigen werden ontwikkeld voor voorkamerfibrillatie (HAS-BLED, HEMORRHAGES), anderen voor de trombo-embolische aandoening (OPTIMEV, maar niet prospectief gevalideerd, RIETE...). Behoudens uitzonderingen is een hoge score geen contra-indicatie voor antistollingsmiddelen, maar een aansporing om extra toezicht te houden, om de dosering van de NOAC te verlagen of om een kortere behandeling in te stellen.

Een bemoedigende factor is de daling van het percentage intracraniale bloedingen met NOAC in vergelijking met VKA.

Opmerkingen van de auteur:

Behoudens zeldzame uitzonderingen moet de minimale duur van een antistollingsbehandeling 3 maanden zijn, wat overeenkomt met de internationale aanbevelingen (Tabel 25). Jammer genoeg zien we nog al te vaak te korte of te laag gedoseerde behandelingen, vaak met LMWH (10, 20, 30 injecties), wat de patiënt blootstelt aan meerdere recidieven (2,3 per jaar of zelfs meer) en wat het risico van post-trombotisch syndroom of longembolie verhoogt evenals de algemene kost van de behandeling. Bovendien gebeurt het niet zelden dat deze behandelingen met LMWH worden gestart zonder bevestiging door echografie van de veneuze trombose. De verspreiding van de aanbevelingen over de behandeling van VTE is dus van enorm groot belang evenals een optimale samenwerking tussen de arts die de patiënt behandelt (huisarts, spoedarts, internist, oncoloog, anesthesist, chirurg...) en de referentieartsen, al dan niet van het ziekenhuis, die veel ervaring hebben met deze aandoening.

In geval van DVT uitgelokt door een tijdelijke risicofactor kan men de antistollingsbehandeling na 3 maanden onderbreken (zelfs na 4 tot 6 weken wanneer er geen persisterende risicofactor is, indien de DVT distaal is en er een hoog bloedingsrisico is).

Daarentegen, in het geval van LE of spontane proximale DVT, is het risico van recidief hoog: 5% het 1^{ste} jaar, 21% na 4 jaar en 45% na 8 jaar (Rodger 2013). Om die reden is het ACCP (Kearon 2012) voorstander van een behandeling "op lange termijn" indien het bloedingsrisico (dat elk jaar opnieuw geëvalueerd moet worden) niet te hoog is, maar deze houding is nog omstreden omwille van de risico's en bijkomstigheden van een behandeling met VKA op lange termijn. Indien de behandeling wordt "ingekort" dan raden verschillende publicaties een minimumduur van 6 maanden aan, hoewel het percentage recidief vrij vergelijkbaar zou zijn na 3 tot 6 maanden behandeling. Dit moet afgewogen worden tegen het bloedingsrisico van de VKA en de NOAC. Deze laatste, zeker apixaban en dabigatran, lijken een gunstig profiel te hebben, en minder bloedingen te veroorzaken dan de VKA. Jammer genoeg geven de studies over de NOAC onvoldoende gegevens over de risico/baten-verhouding na meer dan een jaar. Hun gebruik op lange termijn bij voorkamerfibrillatie zou ons informatie kunnen geven over het bloedingsrisico, hoewel de populaties verschillend zijn. Men moet er zich ook voor hoeden om deze behandeling niet te "banaliseren" bij de patiënten, zich te vergewissen van zijn therapietrouw en niet vergeten om de nierfunctie enerzijds regelmatig (vermindering van de creatinineklaring met meer dan 10 mL/minuut in 2 jaar in klasse 2-3) en anderzijds ook in geval van risico van acute achteruitgang van de nierfunctie te controleren.

De risicoscores van VTE-recidief kunnen ons helpen om de patiënten te selecteren bij wie het verstandig is om de behandeling voort te zetten. Zelfs indien deze scores evenals de bloedingsscores nog moeten worden gevalideerd, helpen ze bij het nemen van de beslissing.

Tabel 25

Spontane proximale DVT	(3) 6 maanden	De verhouding risico-baten min. 1 x/jaar opnieuw evalueren
Proximale DVT secundair aan een tijdelijke risicofactor	3 maanden	-
Spontane distale DVT	3 maanden	-
Distale DVT secundair aan een tijdelijke risicofactor	3 maanden (4 tot 6 weken indien groot bloedingsrisico)	-

De situatie is verschillend in geval van evolutieve of in behandeling zijnde kanker. In dat geval zijn de aanbevelingen de volgende: LMWH gedurende 3 tot 6 maanden, daarna VKA indien de patiënt niet in remissie is. Het is waarschijnlijk dat de NOAC de VKA zouden kunnen vervangen in deze fase. Het zou interessant zijn de analyses te kennen van de subgroepen van de overeenstemmende studies.

5.2.3. Wat besluit de jury?

Behalve in zeldzame gevallen moet de minimale duur van de onderhoudsbehandeling met antistollingsmiddelen 3 maanden bedragen, hetgeen overeenkomt met de internationale aanbevelingen (zie Tabel 25 hierboven).

Het is belangrijk om een behandeling onder VKA te onderhouden met een INR die adequaat is om het risico van post-trombotisch syndroom en longembolie te verminderen. Het is van uiterst groot belang om een optimale samenwerking te hebben tussen de behandelende zorgverleners (huisarts en ziekenhuisartsen).

In geval de DVT uitgelokt werd door een tijdelijke risicofactor kan men de antistollingsbehandeling na 3 maanden onderbreken (eventueel zelfs na 4 tot 6 weken indien bij afwezigheid van een persisterende risicofactor, de DVT distaal is en er een hoog bloedingsrisico is).

In geval van longembolie of spontane proximale DVT daarentegen, is het risico op recidief hoog: 5% het 1^{ste} jaar, 21% tot 45% na 8 jaar. Om deze reden geeft het ACCP de voorkeur aan een "langdurende" behandeling indien het bloedingsrisico (elk jaar opnieuw te evalueren) niet te hoog is. Indien de behandeling wordt "ingekort" dan raden verschillende publicaties een minimumduur van 6 maanden aan, hoewel het percentage recidief vrij vergelijkbaar zou zijn na 3 tot 6 maanden behandeling. Dit moet afgewogen worden tegen het bloedingsrisico van de VKA en de NOAC. Deze laatste, vooral apixaban en dabigatran, lijken een gunstig profiel te hebben. Men mag echter niet vergeten om regelmatig de nierfunctie te controleren (vermindering van de creatinineklaring met meer dan 10 mL/minuut in 2 jaar in klasse 2-3) (Boutitie 2011).

De risicoscores voor VTE-recidief kunnen helpen om de patiënten te selecteren bij wie het verstandig is de behandeling voort te zetten; ook al moeten deze scores, evenals de bloedingsscores, nog worden gevalideerd.

De situatie is verschillend in geval van evolutieve of in behandeling zijnde kanker. In dat geval zijn de aanbevelingen de volgende: LMWH gedurende 3 tot 6 maanden, daarna VKA indien de patiënt niet in remissie is. Het is waarschijnlijk dat de NOAC de VKA zouden kunnen vervangen in deze fase. Het zou interessant zijn de analyses te kennen van de subgroepen van de overeenstemmende studies. (expert opinion)

Het besluit is dat de behandeling moet worden verlengd (onbepaalde duur) met periodieke herevaluatie van het bleedingsrisico (Boutitie 2011, Prandoni 2007). (sterke aanbeveling, GRADE A)

Na een initiële behandeling met VKA gedurende zes maanden, kan bij het verderzetten van de behandeling met ofwel rivaroxaban, ofwel met apixaban, ofwel met acetylsalicylzuur (Becattini 2012), een lager recidiefpercentage vast worden gesteld in vergelijking met de placebogroep. (expert opinion)

5.3. Wat is de preventieve behandeling na herhaalde episodes van VTE?

5.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.3.1.1. Wat zeggen de studies?

5.3.1.1.1. Langetermijnbehandeling in de preventie van recidiverende veneuze trombo-embolie

5.3.1.1.1.1. Heparine met laag moleculair gewicht versus vitamine K-antagonist

Long term LMWH versus VKA for patients with VTE

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCTs: Beckman 2003, Daskalopoulos 2005, Gonzalez-Fajardo 2008, Hamann 1998, Das 1996, Gonzalez-Fajardo 1999, Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001, Pini 1994, Veiga 2000, Cesarone 2003, Deitcher 2006, Hull 2006, Lee 2003, Meyer 2002, Perez-de-Llano 2010, Romera 2009

In een systematische review en meta-analyse, uitgevoerd voor de NICE-richtlijnen van 2012 voor veneuze trombo-embolie, werd laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) vergeleken met vitamine K-antagonisten (VKA) voor de vervolgfase van de behandeling van veneuze trombo-embolie. Dit omvat 16 RCT's van patiënten met ofwel acute DVT (met uitzondering van longembolie), acute longembolie of acute VTE (zowel DVT als longembolie).

Uit alle studies bleek dat er geen significant verschil in mortaliteit was tussen de behandeling met LMWH en met VKA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was ook geen significant verschil in mortaliteit als enkel RCT's van patiënten met DVT werden bekeken (met uitsluiting van patiënten met longembolie).

Er bleek evenmin een significant verschil in mortaliteit uit 2 studies waarin enkel patiënten met longembolie werden ingesloten.

GRADE: LOW quality of evidence

Uit alle studies bleek dat er significant minder recidief van VTE optreedt met LMWH in vergelijking met VKA (RR: 0,68; 95% BI 0,54 tot 0,85).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Uit studies waarin enkel patiënten met DVT (met uitsluiting van patiënten met longembolie) werden ingesloten, bleek dat er significant minder recidief van VTE optreedt met LMWH in vergelijking met VKA (RR: 0,74; 95% BI 0,56 tot 0,97).

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen significant verschil in het aantal recidieven van VTE in 2 studies waarin enkel patiënten met longembolie werden ingesloten.

GRADE: LOW quality of evidence

In geen enkele studie werd een significant verschil in ernstige bloedingen gezien tussen LMWH en VKA.

GRADE: LOW quality of evidence

5.3.1.1.1.2. Heparine met laag moleculair gewicht versus vitamine K-antagonist bij patiënten met kanker

Long term LMWH versus VKA for cancer patients with VTE

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCTs: Romera 2009, Cesarone 2003, Deitcher 2006, Hull 2006, Lee 2003, Lopez-Beret 2001, Meyer 2002

In een systematische review en meta-analyse, uitgevoerd voor de NICE-richtlijnen van 2012 voor veneuze trombo-embolie, werd laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) vergeleken met vitamine K-antagonisten (VKA) voor de vervolgfase van de behandeling van veneuze trombo-embolie bij kankerpatiënten. De review omvatte 7 RCT's van kankerpatiënten met VTE.

Er is geen significant verschil in mortaliteit waargenomen tussen de behandeling met LMWH en met VKA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Uit alle studies blijkt dat er significant minder recidief van VTE optreedt met LMWH dan met VKA. RR: 0,5 (95% BI 0,35 tot 0,71).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij vergelijking van LMWH en VKA komt in geen enkele studie een significant verschil in ernstige bloedingen naar voren.

GRADE: LOW quality of evidence

5.3.1.1.1.3. Dabigatran versus vitamine K-antagonist na 10 dagen initiële behandeling

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (target INR 2.0 to 3.0) for VTE, after initial parenteral anticoagulation for 5-9 days

Bibliography: meta-analysis Fox 2012 included these RCTs: Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I

In twee studies (Schulman 2009 RE-COVER I en Schulman 2011 RE-COVER II) werd dabigatran 150 mg tweemaal per dag vergeleken met een behandeling met warfarine (streef-INR 2-3), na een parenterale antistolling gedurende 5-9 dagen bij patiënten met acute VTE. Een van die studies (Schulman 2011 RE-COVER II) is nog niet gepubliceerd, maar er is een meta-analyse uitgevoerd van beide studies (Fox 2012) aan de hand van de ongepubliceerde gegevens.

Beide waren non-inferioriteitsstudies.

Er was geen significant verschil in mortaliteit tussen de behandeling met dabigatran en die met warfarine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het percentage recidief van VTE verschilde niet significant tussen beide behandelingen. Dabigatran bleek niet-inferieur aan warfarine bij de preventie van recidief van VTE. De vooraf gestelde grenzen voor niet-inferioriteit waren vrij hoog.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen significant verschil in het aantal ernstige bloedingen tussen beide behandelingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het totale aantal bloedingen en het aantal ernstige plus klinisch relevante niet-ernstige bloedingen was significant lager met dabigatran dan met warfarine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

5.3.1.1.1.4. Dabigatran versus vitamine K-antagonist na 10 dagen initiële behandeling bij patiënten met kanker

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (INR 2-3), after initial parenteral anticoagulation (5-9 days) for the long-term treatment (6 mo) of VTE in patients with cancer

Bibliography: 1 RCT Schulman 2009 RE-COVER I, reported in systematic review: Akl 2011a

In een Cochrane review werd een subgroepanalyse uitgevoerd van kankerpatiënten die waren opgenomen in een RCT waarin dabigatran (2 x 150 mg) werd vergeleken met warfarine (INR 2-3) bij de behandeling van symptomatische DVT en longembolie. Beide groepen kregen eerst een parenterale anti-stolling gedurende een mediane duur van 9 dagen.

Deze non-inferioriteitsstudie werd uitgevoerd bij 2.564 patiënten, onder wie 4% kanker had. Deze subgroep werd vooraf gespecificeerd.

Het verschil in sterfte tussen dabigatran en warfarine is niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Het verschil in de frequentie van recidiverende veneuze trombo-embolie tussen dabigatran en warfarine is niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Het verschil in frequentie van ernstige bloedingen tussen dabigatran en warfarine is niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence

5.3.1.1.1.5. Dabigatran versus vitamine K-antagonist na minstens 3 maand langetermijnbehandeling met anticoagulantia

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (INR 2-3) after >3m long term treatment, for the prevention of recurrent VTE

Bibliography: Schulman 2013-RE-MEDY

Voor deze studie werden patiënten met een doorgemaakt VTE gerekruteerd die daarvoor een langetermijnbehandeling met anticoagulantia kregen gedurende 3-12 maanden. Ze werden via randomisatie toegewezen aan een behandeling met dabigatran 150 mg 2x/dag of met warfarine (INR – streefwaarde 2-3), voor maximaal 36 maanden. Het ging om een non-inferioriteitsstudie.

Er was geen significant verschil in mortaliteit tussen de dabigatrangroep en de warfarinegroep.

GRADE: LOW quality of evidence

Ter preventie van recidief van VTE of fatale VTE blijkt dabigatran niet-inferieur ten opzichte van warfarine. De kwaliteit van de studie en de keuze van de non-inferioriteitsmarge zijn echter enigszins omstreden.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Voor symptomatische DVT of symptomatische niet-fatale longembolie was er geen significant verschil tussen de beide behandelingsgroepen.

GRADE: LOW quality of evidence

Voor ernstige bloedingen was er geen significant verschil tussen de beide behandelingen.

GRADE: LOW quality of evidence

In vergelijking met warfarine traden er met dabigatran significant minder ernstige of klinisch relevante bloedingen op.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In vergelijking met warfarine deden er zich met dabigatran significant meer gevallen van acuut coronaair syndroom voor.

GRADE: LOW quality of evidence

5.3.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

ACCP 2012: beveelt een langdurende behandeling aan in geval van zwak tot matig bloedingsrisico, langdurig volgehouden, met periodieke herevaluatie.

5.3.2. Wat zegt de deskundige?

Na recidief van spontane proximale veneuze trombose is het risico van spontane recidief groter en de indicatie van een langdurende antistollingsbehandeling is dan zeker groter. Slechts in geval van hoog bloedingsrisico of weigering van de patiënt zal men de behandeling na 6 tot 12 maanden onderbreken. In de andere gevallen van VTE is er geen sterke aanbeveling. De risico/baten-verhouding moet opnieuw worden geëvalueerd.

Momenteel is in België de enige denkbare behandeling (buiten in geval van kanker) een VKA op lange termijn. Het interessante profiel van sommige NOAC moet aanzetten tot het uitbreiden van de indicatie van deze nieuwe middelen tot VTE recidief.

5.3.3. Wat besluit de jury?

De enige denkbare behandeling (buiten in geval van kanker) is een VKA op lange termijn met periodieke herevaluatie van de risico/baten-verhouding op het vlak van bloeding (sterke aanbeveling). NOAC (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) - enkel rivaroxaban wordt maximaal 1 jaar terugbetaald in deze indicatie (situatie op 1.6.2014) - zouden een alternatief kunnen vormen. De werkelijke doeltreffendheid van acetylsalicylzuur bij de vermindering van het risico van recidief moet nog worden aangetoond (WAFASA ja, ASPIRE neen) en de jury kan dus geen aanbevelingen doen.

De behandeling moet dus worden verlengd (onbepaalde duur) met periodieke herevaluatie van het bloedingsrisico (Boutitie 2011, Prandoni 2007) (sterke aanbeveling, GRADE A).

5.4. De preventieve behandeling na herhaalde episodes van VTE: wat is de duur van dergelijke behandeling?

5.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.4.1.1. Wat zeggen de studies?

5.4.1.1.1. Duur van de langetermijnbehandeling

5.4.1.1.1.1. 6 maand behandeling versus 3 maand behandeling

6 months versus 3 months of anticoagulation for VTE
--

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCTs: Campbell 2007, Schulman 1985

NICE 2012 heeft een meta-analyse uitgevoerd van 2 studies waarin een behandeling van 6 maanden werd vergeleken met een van 3 maanden bij de preventie van een recidief van VTE.

Er was geen significant verschil in mortaliteit tussen beide groepen.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen significant verschil in het percentage recidief van VTE.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen significant verschil in het percentage ernstige bloedingen. Gezien het kleine aantal events was de studie niet krachtig genoeg om duidelijke conclusies te trekken.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

5.4.1.1.1.2. Langere duur versus kortere duur behandeling

Longer (6-42m) versus shorter (3-6m) duration of oral anticoagulation for VTE
--

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCTs: Agnelli 2003 WODIT-PE Trial, Agnelli 2001 WODIT Trial, Campbell 2007, Eischer 2009 AUREC-FVIII, Farraj 2004, Kearon 1999, Schulman 1997 DURAC II trial, Schulman 1985
--

NICE 2012 heeft een meta-analyse uitgevoerd van alle RCT's waarin een lange behandeling werd vergeleken met een korte behandeling bij de preventie van recidief van VTE. De duur van de behandeling liep sterk uiteen: lange behandelingen duurden 6 tot 42 maanden, korte behandelingen duurden 3 tot 6 maanden. De studiepopulaties verschilden mogelijk op het vlak van hun risico op recidief: sommige studies namen alleen patiënten op met een niet-uitgelokte VTE, andere alleen patiënten met een eerste episode van VTE en nog andere alleen patiënten met een tweede episode van VTE. Het is moeilijk om een sterke conclusie te trekken uit deze meta-analyse.

Bij vergelijking tussen de lange en de korte behandeling werd geen significant verschil in mortaliteit gezien.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van recidief van VTE was lager met de lange behandeling dan met de korte behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd geen significant verschil in de incidentie van recidief van VTE gezien in populaties met een eerste episode van VTE. Er werd ook geen significant verschil gezien in de incidentie van recidief in populaties met een tweede episode van VTE.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

Er traden significant meer ernstige bloedingen op met de lange behandeling dan met de korte behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

5.4.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

ACCP 2012: de voorkeur wordt gegeven aan een antistollingsbehandeling in geval van laag tot matig bloedingsrisico, onderhouden op lange termijn, met periodieke herevaluatie.

5.4.2. Wat zegt de deskundige?

Na recidief van spontane proximale veneuze trombose is het risico van spontane recidief groter en de indicatie van een langdurende antistollingsbehandeling is dan zeker groter. Slechts in geval van hoog bloedingsrisico of weigering van de patiënt zal men de behandeling na 6 tot 12 maanden onderbreken. In de andere gevallen van VTE is er geen sterke aanbeveling. De risico/baten-verhouding moet opnieuw worden geëvalueerd.

Momenteel is in België de enige denkbare behandeling (buiten in geval van kanker) een VKA op lange termijn. Het interessante profiel van sommige NOAC (apixaban, dabigatran) moet aanzetten tot het uitbreiden van de indicatie van deze nieuwe middelen tot VTE recidief.

5.4.3. Wat besluit de jury?

De enige denkbare behandeling (behalve in geval van kanker) is een VKA op lange termijn, met periodieke herevaluatie.

5.5. Wat is de behandeling van een postflebitissyndroom?

5.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.5.1.1. Wat zeggen de studies?

Er zijn geen studies.

5.5.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

Er bestaat geen enkele richtlijn.

5.5.2. Wat zegt de deskundige? (Vazquez 2012)

Het post-trombotisch syndroom is oorzaak van ernstige lichamelijke en psychologische handicaps. Het is verantwoordelijk voor chronische pijn en invaliditeit met een hoge kost voor de maatschappij. Het is dus van zeer groot belang om het optreden ervan te voorkomen en, indien dit faalt, voor een optimale behandeling te zorgen.

1. Preventie: Een doeltreffende preventie door strikte controle van de INR met VKA (onderdosering vermijden), voldoende lang durende antistollingsbehandeling, elastische en aangepaste compressiekousen die regelmatig worden gedragen (behalve bij contra-indicatie zoals ernstige arteriopathie van de onderste ledematen), snelle mobilisatie, eliminatie van zittend leven of langdurig rechtstaan en, in sommige gevallen, intraveneuze fibrinolyse in de acute fase of lymfedrainages, verminderen zeer sterk het risico van post-trombotisch syndroom.

2. Elastische compressiekousen: De richtlijnen raden het dragen aan van een elastische compressiekous van klasse 3 gedurende 2 jaar. Vaak is dit onvoldoende of wordt dit helemaal niet toegepast! Behoudens ernstig oedeem is een compressie van 30 mmHg per kniekous gedragen tijdens de dag waar-

schijnlijk voldoende. Men moet anti-stase ("witte kousen") kousen vermijden, die vaak worden verward met compressiekousen. Ze zijn weinig doeltreffend en oncomfortabel.

Bij ernstig oedeem, spataders of om patiëntspecifieke redenen kunnen de kousen worden vervangen door elastische verbanden en/of korte rek windel /zwachtel²³, of zelfs superpositie van verbanden met name in geval van ulcus. Men vergeet al te vaak de compressie ingeval van een ulcus varicosum. Dit is nochtans de hoeksteen van de behandeling! Vooraf moet men natuurlijk zeker een ernstige arteriopathie uitsluiten.

Educatie van de patiënt en van zijn omgeving is onontbeerlijk, en soms hulp van een verpleegkundige en/of de interventie van een kinesitherapeut.

Persoonlijk tracht de deskundige de patiënten vrij snel terug te zien met hun compressiemiddel ten einde eventuele fouten te corrigeren en ziet de deskundige hen terug na 6 maanden behandeling. In functie van de kliniek en de afwezigheid van diepe veneuze incontinentie en/of spataders, staat de deskundige het stopzetten van de compressie of het minder regelmatig dragen ervan toe (in functie van de activiteiten). Behalve de a priori negatieve houding van patiënten ten aanzien van compressie, is de financiële factor ook vaak een hindernis die in overweging moet worden genomen.

3. Lichamelijke oefeningen: Dit moet worden aangemoedigd (wandelen, fietsen, zwemmen...). Bij oudere of gehandicapte personen zal kinesitherapie vaak nuttig zijn. Bij jonge sportbeoefenaars, voor de meer intensieve of langdurige inspanningen, raadt men het dragen van een elastische compressiekous aan die aangepast is aan het sporten.

Zittend leven of langdurig rechtstaan moet worden vermeden, evenals blootstelling aan warmte en aan de zon.

4. Gewichtsverlies: Gewichtsoverlast dient te worden verminderd.

5. Lymfedrainages: Manuele lymfedrainages kunnen nuttig zijn als aanvulling op de compressie en indien mogelijk mobilisatie. Contra-indicatie is infectie of ontsteking. Eventueel kan dit worden aangevuld met pressotherapie (botten).

6. Veneuze heelkunde: in sommige goed geselecteerde gevallen kan een varices behandeling of een ligatuur van een incontinente perforante vene, door een chirurg met flebologie ervaring, voorgesteld worden.

7. Dermatologische behandeling: in geval van beenulcera.

8. Venotonica: Hun gebruik is erg omstreden en het nut ervan beperkt vooral indien de elastische compressie goed wordt toegepast. Er is echter geen reden om ze te verbieden nadat de patiënt werd geïnformeerd over het geringe voordeel van deze behandelingen. Ze kunnen nuttig zijn in korte "kuren", met name tijdens warm weer. In dat geval moet de dosering voldoende hoog zijn. Men ziet regelmatig patiënten die doorlopend slechts 1 compr. 'diosmine 450 mg + hesperidine 50 mg'/dag nemen. Men moet de patiënt er ook van verwittigen dat deze venotonica de compressie niet vervangen en niet beschermen tegen recidief van veneuze trombose.

5.5.3. Wat besluit de jury?

De elastische compressiekous is de hoeksteen van de behandeling samen met lichaamsbeweging en gewichtsverlies. De jury kan akkoord gaan met de stelling van de deskundige dat steunkousen met een druk van 30 mmHg volstaan. (Sterke aanbeveling, expert opinion) De leden van de jury zouden graag een tegemoetkoming van de ziekteverzekering zien in de kosten van de compressiekousen.

²³ korte rek windel /zwachtel om een korte-rek bandage mee aan te leggen. Korte-rek wordt ook semi-elastisch genoemd. De typische eigenschappen van een korte-rek bandage is een elasticiteitsfactor van 10-30% (de windels kunnen maximaal 10-30% uitrekken). Een dergelijk bandage kenmerkt zich door een lagere rustdruk maar een hoge werkdruk wat door patiënten als meer comfortabel wordt ervaren. (Mosti 2013)

6. Is een preventieve behandeling van een VTE aangewezen in geval van: majeure orthopedische ingreep, andere majeure (niet-oncologische) ingreep, artroscopie van de knie, immobilisatie met gipsverband, bedrust om medische redenen, reis met langdurige immobilisatie? Wanneer en hoe moet dit gebeuren?

6.1. Majeure orthopedische ingreep?

6.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.1.1.1. Wat zeggen de studies?

6.1.1.1.1. Tromboprofylaxe bij majeure heupchirurgie

6.1.1.1.1.1. Farmacologische behandeling versus placebo bij electieve heup chirurgie

6.1.1.1.1.1.1. UFH versus placebo bij electieve heupchirurgie

UFH versus placebo or no treatment for thromboprophylaxis in elective hip replacement

Bibliography: Systematic review NICE 2010, selected these RCTs: Bergqvist 1979, Dechavanne 1974, Dechavanne 1975, Gallus 1973, Hampson 1974, Lowe 1981, Venous thrombosis clinical study group 1975, Welin-Berger 1982, Mannucci 1976. All RCTs extracted from Collins 1988

In deze meta-analyse door NICE 2010 werd UFH vergeleken met placebo of geen behandeling bij patiënten die een geplande plaatsing van een heupprothese ondergingen. Er werden 9 RCT's opgenomen in de meta-analyse. Alle RCT's waren afkomstig van een oude systematic review (Collins 1988) die werd besproken in de vorige literatuurstudie voor de consensusconferentie over VTE in 2002.

Sinds de vorige consensusconferentie zijn geen nieuwe studies gepubliceerd waarin UFH werd vergeleken met placebo of geen behandeling bij geplande heupchirurgie.

Het is niet bekend of de patiënten in alle studies na de ingreep werden gescreend op het eindpunt DVT. Voor veel van de studies lijkt dat wel het geval te zijn. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel symptomatische als asymptomatische gevallen van DVT.

De incidentie van diepe veneuze trombose was lager na behandeling met UFH dan na behandeling met placebo of geen behandeling.

De incidentie van longembolie verschilde niet statistisch significant tussen UFH en placebo of geen behandeling.

De incidentie van ernstige bloeding verschilde niet statistisch significant tussen beide groepen.

De bibliografiegroep gaf deze vergelijking geen GRADE-score omdat onvoldoende gegevens over de opgenomen RCT's kon worden verkregen.

Voor alle studies in electieve heupvervanging beschouwt NICE 2010 de kwaliteit van de bewijskracht als goed. Hun vorig literatuuroverzicht was minder positief over de kwaliteit van de systematic review door Collins (gebrek aan rapportering over de kwaliteit van de opgenomen RCT, opname van niet geblindeerde RCT's).

6.1.1.1.1.2. LMWH versus placebo bij electieve heupartroplastie

LMWH versus placebo or no treatment for thromboprophylaxis in elective hip replacement.

Bibliography: Meta-analysis NICE 2010, selected these RCTs: Turpie 1986, Lassen 1988, Tørholm 1991, Yoo 1997. All RCTs extracted from this SR: Zufferey 2003

In deze meta-analyse door NICE 2010 werd LMWH vergeleken met een placebo of geen behandeling bij patiënten die een electieve plaatsing van een heupprothese ondergingen.

De meeste patiënten in deze studies werden gescreend op het eindpunt DVT met beeldvormingstechnieken. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT.

De incidentie van diepe veneuze trombose was lager bij patiënten die LMWH kregen dan bij patiënten die geen behandeling of een placebo kregen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd geen statistisch significant verschil gezien in de incidentie van longembolie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloeding.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.1.1.2. Farmacologische behandeling versus geen tromboprofylaxe bij chirurgie voor heupfractuur

6.1.1.1.1.2.1. UFH versus geen tromboprofylaxe bij chirurgie voor heupfractuur

UFH versus placebo or no treatment for thromboprophylaxis in hip fracture surgery

Bibliography: meta-analysis NICE 2010 included these RCTs: Bergqvist 1979, Gallus 1973, Lahnborg 1980, Morris 1977, Svend-Hansen 1981, Xabregas 1978, Galasko 1976

In NICE 2010 werd UFH vergeleken versus placebo of geen behandeling bij chirurgie voor een heupfractuur. Er werden zes RCT's gevonden en opgenomen in een meta-analyse. Alle RCT's waren afkomstig uit een oude systematische review (Collins 1988), die al besproken werd in een vroegere literatuurstudie voor de consensusconferentie over VTE in 2002.

Het is niet bekend of de patiënten in alle studies na de ingreep werden gescreend op het eindpunt DVT. Voor veel van de studies lijkt dat wel het geval te zijn. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel symptomatische als asymptomatische gevallen van DVT.

In deze meta-analyse werd geen statistisch significant verschil gezien tussen niet-gefractioneerde heparine en placebo of geen tromboprofylaxe voor de volgende eindpunten: mortaliteit, longembolie en ernstige bloeding.

Bij patiënten die gedurende twee tot zestien dagen werden behandeld met niet-gefractioneerde heparine werd een significant lager aantal gevallen van diepe veneuze trombose gerapporteerd dan met de placebo of geen behandeling.

De bibliografiegroep gaf deze vergelijking geen GRADE-score omdat onvoldoende gegevens over de opgenomen RCT's kon worden verkregen.

6.1.1.1.1.2.2. LMWH versus placebo bij chirurgie voor heupfractuur

LMWH versus placebo for thromboprophylaxis after hip fracture surgery

Bibliography: meta-analysis NICE 2010 included 2 RCT: Jørgensen 1992, Sourmelis 1995

Deze meta-analyse omvatte twee kleine RCT's waarin LMWH gedurende 7 tot 12 dagen werd vergeleken met placebo als trombotrofylaxe na chirurgie voor een heupfractuur.

Het eindpunt DVT werd bij alle patiënten gecontroleerd met beeldvormingstechnieken. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT.

De mortaliteit werd slechts in één studie gerapporteerd. Er werd voor dat eindpunt geen statistisch significant verschil gevonden tussen LMWH en placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

In twee kleine studies was de incidentie van (symptomatische en asymptomatische) DVT ongeveer tweemaal hoger in de placebogroep dan in de groep die met LMWH werd behandeld.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In één RCT werden geen gevallen van ernstige bloedingen gerapporteerd. Het relatieve risico kon niet worden ingeschat.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.1.1.2.3. Vitamine K-antagonist versus geen trombotrofylaxe bij chirurgie voor heupfractuur

VKA versus no treatment for thromboprophylaxis in hip fracture surgery

Bibliography: meta-analysis NICE 2010 included these RCTs: Borgstrom 1965, Eskeland 1966, Hamilton 1970, Morris 1976, Myrhe 1969, Powers 1989

Voor deze meta-analyse werden zes (voor het grootste deel open) RCT's geselecteerd waarin trombotrofylaxe met VKA (met een variabele duur) werd vergeleken met geen behandeling bij patiënten die een ingreep ondergingen voor heupfractuur. Alle studies waren vrij oud: ze werden gepubliceerd tussen 1965 en 1989.

Het is niet bekend of de patiënten in alle studies enige tijd na de ingreep werden gescreend op het eindpunt DVT. Voor veel van de studies lijkt dat wel het geval te zijn. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel symptomatische als asymptomatische gevallen van DVT.

Opmerkingen in NICE 2010: de technieken die werden gebruikt om de fracturen te fixeren verschilden onderling sterk. Sommige worden momenteel niet meer toegepast. Dat kan de toepasselijkheid van het bewijs beperken.

Er was geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen de twee behandelingsgroepen.

GRADE: LOW quality of evidence (quality estimate based on limited data)

Er werden significant meer gevallen van diepe veneuze trombose en longembolie gerapporteerd in de groep die geen behandeling kreeg, in vergelijking met de groep die VKA kreeg.

GRADE: MODERATE quality of evidence (quality estimate based on limited data)

Het verschil in de incidentie van het eindpunt ernstige bloeding was niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence (quality estimate based on limited data)

6.1.1.1.1.3. Farmacologische behandeling versus farmacologische behandeling in de tromboprofylaxe bij electieve heupartroplastie

6.1.1.1.1.3.1. Vitamine K-antagonist versus LMWH bij electieve heupartroplastie

VKA versus LMWH for thromboprophylaxis in hip replacement

Bibliography: Meta-analysis NICE 2010, selected these RCTs: Colwell 1999, Francis 1997, Hull 2000

In deze meta-analyse door NICE 2010 werden vitamine K-antagonisten vergeleken met laag molecuulair gewicht heparines bij patiënten die een geplande plaatsing van een heupprothese ondergingen. Er werden 3 RCT's geselecteerd.

De incidentie van DVT was hoger bij patiënten die met VKA werden behandeld dan bij patiënten die met LMWH werden behandeld.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van longembolie tussen de twee behandelingsvormen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van ernstige bloedingen was lager bij patiënten die werden behandeld met VKA dan bij patiënten die werden behandeld met LMWH.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.1.1.1.1.3.2. Dabigatran versus enoxaparine bij electieve heupartroplastie

Dabigatran 220 mg versus enoxaparin 40mg/d for 28-35 days for the prevention of VTE after hip arthroplasty

Bibliography: Eriksson 2007 RE-NOVATE I, Eriksson 2011 RE-NOVATE II

In twee RCT's werd dabigatran 220 mg vergeleken met enoxaparine 40 mg/dag voor de preventie van VTE na plaatsing van een totale heupprothese. De behandeling duurde 28-35 dagen. Beide waren non-inferioriteitsstudies.

De mortaliteit was in beide groepen laag. Slechts in een van beide studies werd een statistische test gedaan voor dat eindpunt.

Er was geen significant verschil in mortaliteit.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het primaire evaluatiecriterium was een samengesteld eindpunt van het totale aantal gevallen van veneuze trombo-embolie (zowel symptomatisch als asymptomatisch) en de algemene mortaliteit. Dabigatran 220 mg bleek voor dat eindpunt niet-inferieur ten opzichte van enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

De incidentie van symptomatische DVT was in beide groepen laag. Slechts in een van beide studies werd een statistische test uitgevoerd voor dat eindpunt. Er was geen significant verschil in symptomatische DVT tussen dabigatran 220 mg en enoxaparine 40 mg.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd geen significant verschil gezien in de incidentie van ernstige bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidenties van klinisch relevante niet-majeure bloedingen en mineure bloedingen werden gerapporteerd, maar op die gegevens werden geen statistische tests uitgevoerd.

GRADE: Not applicable

Dabigatran 150 mg versus enoxaparin 40mg/d for 28-35 days for the prevention of VTE after hip arthroplasty

Bibliography: Eriksson 2007 RE-NOVATE I

In één RCT werd dabigatran 150 mg vergeleken met enoxaparine 40 mg/dag voor de preventie van VTE na plaatsing van een totale heupprothese. De behandeling duurde 28-35 dagen. Dit was een non-inferioriteitsstudie.

De mortaliteit was in beide groepen laag. Er werd geen statistische test uitgevoerd.

GRADE: Not applicable

Het primaire evaluatiecriterium was een samengesteld eindpunt van het totale aantal gevallen van veneuze trombo-embolie (zowel symptomatisch als asymptomatisch) en de algemene mortaliteit. Dabigatran 150 mg was voor dit eindpunt niet-inferieur ten opzichte van enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

De incidentie van symptomatische DVT was in beide groepen laag. Er werd geen statistische test uitgevoerd.

GRADE: Not applicable

Er werd geen significant verschil gezien in de incidentie van ernstige bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidenties van klinisch relevante niet-majeure bloedingen en mineure bloedingen werden gerapporteerd, maar op die gegevens werden geen statistische tests uitgevoerd.

GRADE: Not applicable

6.1.1.1.3.3. Apixaban versus enoxaparin bij electieve heupartroplastie

Apixaban (2x2,5mg/d) versus Enoxaparin (40mg/d) for 35d for thromboprophylaxis after hip replacement

Bibliography: Lassen 2010 ADVANCE-3

Dit was een non-inferioriteitsstudie waarin een behandeling met apixaban 2 x 2,5 mg/dag gedurende 35 dagen werd vergeleken met een behandeling met enoxaparine 40 mg/dag gedurende 35 dagen ter preventie van VTE na plaatsing van een heupprothese. In geval van non-inferioriteit werd op de eindpunten voor werkzaamheid ook de superioriteit getoetst.

De mortaliteit en het aantal longembolen en symptomatische DVT waren laag en er werd geen statistische test uitgevoerd op die eindpunten.

GRADE: not applicable

Het primaire evaluatiecriterium was een samengesteld eindpunt van asymptomatische DVT, symptomatische DVT, niet-fatale longembolie en overlijden. Het aantal events was lager tijdens de 35-dagen behandeling met apixaban 2 x 2,5 mg/dag dan tijdens de 35-dagen behandeling met enoxaparine 40 mg/dag.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in ernstige bloedingen tussen beide groepen na 35 dagen behandeling.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in het totale aantal bloedingen tussen beide groepen na 35 dagen behandeling.

GRADE: HIGH quality of evidence

6.1.1.1.1.3.4. Rivaroxaban versus enoxaparine bij electieve heupartroplastie

Rivaroxaban 10 mg versus enoxaparin 40 mg for 35 days for thromboprophylaxis after hip arthroplasty

Bibliography: Eriksson 2008 RECORD1

In deze RCT werd rivaroxaban 10 mg per dag vergeleken met enoxaparine 40 mg per dag als tromboprophylaxe na plaatsing van een heupprothese. Het was een non-inferioriteitsstudie, met toetsing van de superioriteit bij bewijs van non-inferioriteit. Beide behandelingen werden gedurende 35 dagen toegediend.

De mortaliteit tijdens de behandeling was laag en verschilde niet significant tussen beide behandelingsgroepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het primaire evaluatiecriterium in deze studie was een samengesteld eindpunt van symptomatische en asymptomatische DVT, niet-fataal longembool en overlijden. Rivaroxaban bleek voor dit eindpunt eerst non-inferieur en in de daarop volgende analyse zelfs superieur aan enoxaparine. Het percentage exclusie was echter zeer hoog, voornamelijk door het ontbreken van een diagnostische test voor asymptomatische DVT.

GRADE: LOW quality of evidence

Er werd geen significant verschil gezien in het optreden van niet-fatale longembolie. Ook de incidentie van symptomatische DVT verschilde niet significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd geen significant verschil gerapporteerd in het aantal ernstige bloedingen of in het totale aantal bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.1.1.1.1.3.5. Langere duur rivaroxaban versus korte duur enoxaparine bij electieve heupartroplastie

Extended oral rivaroxaban (10 mg/d) versus short-term subcutaneous enoxaparin (40 mg/d) for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty

Bibliography: Kakkar 2008 RECORD II

In deze RCT werd een lange behandeling met rivaroxaban per os (10 mg/dag) gedurende 31-39 dagen vergeleken met een korte behandeling met enoxaparine subcutaan (40 mg/dag) gedurende 10-14 dagen ter preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten die een heupprothese kregen. Aangezien de duur van de behandeling met rivaroxaban en enoxaparine verschilde, kunnen er geen conclusies worden getrokken over de superioriteit van een van beide geneesmiddelen.

Er was geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen de lange behandeling met rivaroxaban per os en de korte behandeling met enoxaparine subcutaan.

GRADE: LOW quality of evidence

Het primaire evaluatiecriterium was een samengesteld eindpunt van symptomatische DVT, asymptomatische DVT, niet-fatale longembolie en overlijden. Het aantal events was lager na een lange behandeling met rivaroxaban per os dan na een korte behandeling met enoxaparine subcutaan.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in niet-fatale longembolie tussen de lange behandeling met rivaroxaban per os en de korte behandeling met enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

De incidentie van symptomatische VTE was lager na de lange behandeling met rivaroxaban per os dan na de korte behandeling met enoxaparine subcutaan.

GRADE: LOW quality of evidence

Er werd geen statistische test uitgevoerd op het eindpunt ernstige bloeding, dat optrad bij minder dan 0,1% van de patiënten.

GRADE: not applicable

Er was geen statistisch significant verschil in het percentage bloedingen tijdens de behandeling tussen de lange behandeling met rivaroxaban per os en de korte behandeling met enoxaparine subcutaan.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.1.1.1.3.6. Acetylsalicylzuur versus dalteparine na initieel 10 dagen dalteparine voor langdurige tromboprophylaxe bij electieve heupartroplastie

Aspirin 81 mg versus dalteparin 5000U for extended thromboprophylaxis in patients with total hip arthroplasty
--

Bibliography: Anderson 2013

In deze non-inferioriteitsstudie werd acetylsalicylzuur in een dosering van 81 mg per dag vergeleken met dalteparine 5.000 IE bij als voortgezette profylaxe bij patiënten bij wie een totale heupprothese werd geplaatst, na eerst 10 dagen behandeling met dalteparine. Beide behandelingen werden gedurende 28 dagen gegeven. Alle uitkomstmaten werden gedurende 90 dagen gevolgd en er werd een superioriteitstest gerapporteerd. Er was geen informatie over de frequentie van longembolie.

Er was geen statistisch significant verschil in sterfte tussen de twee groepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van veneuze trombo-embolie (primaire eindpunt) tussen de twee groepen. Het effect van acetylsalicylzuur op dat eindpunt was niet inferieur dan dat van dalteparine (non-inferioriteit).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tussen de twee groepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van klinisch relevante niet-ernstige bloedingen tussen de twee groepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.1.1.1.4. Farmacologische en mechanische profylaxe versus mechanische profylaxe bij electieve heupchirurgie

6.1.1.1.4.1. LMWH + elastische compressiekousen versus elastische compressiekousen bij electieve heupartroplastie

LMWH + GCS versus GCS for thromboprophylaxis in patients with hip replacement surgery
--

Bibliography: Meta-analysis NICE 2010, selected these RCTs: Fuji 2008, Lassen 1991, Samama 1997, Warwick 1995

In deze meta-analyse van NICE 2010 werden laag molecuair gewicht heparines in combinatie met graduele compressiekousen (GCK) vergeleken met graduele compressiekousen alleen bij patiënten bij wie een heupprothese werd geplaatst. De meta-analyse omvatte 4 RCT's.

De patiënten in deze RCT's werden gescreend op het eindpunt DVT door middel van beeldvorming. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel symptomatische als asymptomatische DVT.

De incidenties van DVT waren lager met LMWH + graduele compressiekousen dan met graduele compressiekousen alleen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van longembolie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloeding tussen de twee groepen. Het betrouwbaarheidsinterval was echter zeer breed.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.1.1.5. Duur van tromboprofylaxe bij electieve heupartroplastie

6.1.1.1.1.5.1. LMWH na ontslag versus placebo bij patiënten met electieve heupartroplastie

LMWH post discharge versus placebo after 1-2 weeks of in-hospital LMWH for thromboprophylaxis in total hip replacement

Bibliography: meta-analysis NICE 2010 included these RCTs: Bergqvist 1996, Comp 2001, Dahl 1997, Lassen 1998, Planes 1996, Heit 2000
--

In deze meta-analyse werd LMWH na ontslag (gedurende vier tot zes weken) vergeleken met een placebo bij patiënten die een totale heupprothese hadden ondergaan en tijdens de hospitalisatie al één tot twee weken tromboprofylaxe hadden gekregen.

In 5 studies omvatte het eindpunt DVT zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT. In een studie (Heit 2000) werd alleen symptomatische DVT opgespoord, maar die werd niet opgenomen in de meta-analyse voor het eindpunt DVT.

De mortaliteit werd helaas niet gerapporteerd.

In de groep met de langere behandeling met LMWH vertoonden significant minder patiënten een diepe veneuze trombose dan in de controlegroep.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Voor het eindpunt 'longembolie' werd geen statistisch significant verschil gezien tussen beide behandelingsgroepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd in deze RCT's slechts één geval van ernstige bloeding gerapporteerd (in de controlegroep). Het verschil was echter niet statistisch significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.1.1.1.1.5.2. Langduriger warfarine versus warfarine tot ontslag bij electieve heupartroplastie

Warfarin extended duration (4w) vs. warfarin until discharge (mean 9 days) in patients with hip arthroplasty

Bibliography: Prandoni 2002

In deze studie werd een voortgezette behandeling met warfarine gedurende 4 weken vergeleken met warfarine tot ontslag (gemiddeld 9 dagen) bij patiënten die een heupartroplastie ondergingen. Het was een non-inferioriteitsstudie die echter vroegtijdig werd stopgezet gezien de statistisch significante en klinisch relevante superioriteit van de voortgezette behandeling met warfarine ten opzichte van de korte tromboprofylaxe.

Er werd geen statistische test uitgevoerd voor de afzonderlijke eindpunten proximale DVT en longembolie.

GRADE: not applicable

Er was geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen de voortgezette en de korte behandeling met warfarine.

GRADE: LOW quality of evidence

De incidentie van het primaire eindpunt veneuze trombo-embolie was hoger met de korte dan met de voortgezette behandeling met warfarine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tussen de voortgezette en de korte behandeling met warfarine.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.1.2. Tromboprofylaxe bij electieve kniearthroplastie

6.1.1.1.2.1. Farmacologische behandeling versus placebo in de tromboprofylaxe bij electieve kniearthroplastie

6.1.1.1.2.1.1. LMWH versus placebo of geen profylaxe bij electieve kniearthroplastie

Enoxaparin versus placebo or no treatment for 5-14 days for thromboprophylaxis in elective knee surgery
--

Bibliography: Meta-analysis NICE 2010 selected 1 RCT: Leclerc 1992, subsequent RCT: Chin 2009

In NICE 2010 werd slechts 1 RCT gevonden waarin LMWH (enoxaparine 30 mg 2x/dag) werd vergeleken met placebo bij patiënten die een geplande artroplastiek van de knie of een osteotomie van de tibia ondergingen. Wij vonden daarnaast nog een recente RCT waarin enoxaparine 40 mg/dag werd vergeleken met controlegroepen (studie met 4 groepen: controle versus elastische compressiekousen versus enoxaparine versus intermitterende pneumatische compressie).

Het eindpunt DVT werd bij alle patiënten gecontroleerd met beeldvormingstechnieken, dus de gerapporteerde incidentie van DVT omvat zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT.

De incidentie van DVT is lager met enoxaparine dan met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er is geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen. Het betrouwbaarheidsinterval is echter vrij breed.

GRADE: LOW quality of evidence

Er is geen statistisch significant verschil in de totale incidentie van bloedingscomplicaties. Waarschijnlijk had de studie echter onvoldoende power voor dat eindpunt.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.1.2.2. Farmacologische behandeling versus elastische compressiekousen als tromboprofylaxe bij electieve knieartroplastie

6.1.1.1.2.2.1. Enoxaparine versus elastische compressiekousen bij electieve knieartroplastie

Enoxaparin 40 mg/d versus GCS for 5-7 days for thromboprophylaxis in elective knee arthroplasty
--

Bibliography: Chin 2009

In een RCT bij Aziatische patiënten werd LMWH (enoxaparine 40 mg/dag) vergeleken met elastische compressiekousen. De studie omvatte 4 groepen: controle versus elastische compressiekousen versus enoxaparine versus intermitterende pneumatische compressie).

Het eindpunt DVT werd bij alle patiënten opgespoord met een duplex-doppler-echografie, dus de gerapporteerde incidentie van DVT omvat zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT.

Het percentage DVT bedroeg 6% in de groep met enoxaparine tegenover 13% in de groep met elastische compressiekousen. Er werd geen statistische test uitgevoerd voor deze vergelijking.

GRADE: not applicable

Er was geen statistisch significant verschil in bloedingscomplicaties. Waarschijnlijk was de power echter onvoldoende om dat eindpunt te beoordelen.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.1.2.3. Farmacologische behandeling versus farmacologische behandeling als tromboprofylaxe bij electieve knieartroplastie

6.1.1.1.2.3.1. Vitamine K-antagonist versus LMWH bij electieve knieartroplastie

VKA versus LMWH for 14 days or until discharge for thromboprophylaxis in elective knee replacement

Bibliography: Meta-analysis NICE 2010, included these RCTs: Fitzgerald 2001, Heit 1997, Leclerc 1996
--

In deze meta-analyse door NICE 2010 werden vitamine K-antagonisten vergeleken met LMWH bij een electieve plaatsing van een knieprothese. Er werden 3 RCT's geselecteerd. De doseringen van LMWH in deze studies zijn hoger dan de aanbevolen profylactische doseringen in België.

Alle patiënten werden met beeldvormingstechnieken gescreend op het eindpunt DVT, dus de gerapporteerde incidentie van DVT omvat zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT.

De incidentie van DVT was lager met LMWH dan met VKA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van longembolie verschilde niet statistisch significant tussen beide behandelingen.

GRADE: LOW quality of evidence

De incidentie van ernstige bloeding was hoger met LMWH dan met VKA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.1.1.1.2.3.2. Dabigatran versus enoxaparine bij electieve knieartroplastie

Dabigatran 220mg qd versus enoxaparin 40mg qd or 30mg bid in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing knee arthroplasty

Bibliography: Eriksson 2007 RE-MODEL, Re-Mobilize Writing Committee 2009
--

In twee non-inferioriteitsstudies werd dabigatran per os in een dosering van 220 mg per dag vergeleken met enoxaparine subcutaan 40 mg eenmaal per dag (Eriksson 2007 RE-MODEL) of 30 mg tweemaal per dag (RE-MOBILIZE 2009) bij de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) na plaatsing van een totale knieprothese. De behandeling duurde 6 tot 15 dagen. Het primaire eindpunt werd alleen tijdens de behandelingsperiode gevolgd. De secundaire eindpunten werden gedurende 3 maanden gevolgd. De sterfte werd niet gerapporteerd als een aparte uitkomstmaat.

Er waren tegenstrijdige gegevens over het verschil tussen dabigatran en enoxaparine bij de preventie van het primaire eindpunt, een samengesteld eindpunt van VTE en sterfte tijdens de behandeling. Dabigatran 220 mg was niet niet-inferieur bij de preventie van dat samengestelde eindpunt ten opzichte van enoxaparine 40 mg.

GRADE: LOW quality of evidence

Dabigatran 220 mg was inferieur aan enoxaparine 2 x 30 mg bij de preventie van dat samengestelde eindpunt.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in het samengestelde eindpunt van ernstige VTE en VTE-gerelateerde sterfte tussen dabigatran 220 mg en de twee doseringen van enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

Er kunnen geen conclusies worden getrokken over het verschil in de frequentie van ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloedingen tussen dabigatran en enoxaparine omdat er onvoldoende statistische informatie is.

GRADE: not applicable

Dabigatran 150mg qd versus enoxaparin 40mg qd or 30mg bid in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing knee arthroplasty

Bibliography: Eriksson 2007 RE-MODEL, Re-Mobilize Writing Committee 2009

In twee non-inferioriteitsstudies werd dabigatran per os in een dosering van 150 mg per dag vergeleken met enoxaparine subcutaan 40 mg eenmaal per dag (Eriksson 2007 RE-MODEL) of 30 mg tweemaal per dag (RE-MOBILIZE 2009) bij de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) na plaatsing van een totale knieprothese. De behandeling duurde 6 tot 15 dagen. Het primaire eindpunt werd alleen tijdens de behandelingsperiode gevolgd. De secundaire eindpunten werden gedurende 3 maanden gevolgd. De sterfte werd niet gerapporteerd als een aparte uitkomstmaat.

Er waren tegenstrijdige gegevens over het verschil tussen dabigatran en enoxaparine bij de preventie van het primaire eindpunt, een samengesteld eindpunt van VTE en sterfte tijdens de behandeling. Dabigatran 150 mg was niet niet-inferieur bij de preventie van dat samengestelde eindpunt ten opzichte van enoxaparine 40 mg.

GRADE: LOW quality of evidence

Dabigatran 150 mg was inferieur aan enoxaparine 2 x 30 mg bij de preventie van dat samengestelde eindpunt.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in het samengestelde eindpunt van ernstige VTE en VTE-gerelateerde sterfte tussen dabigatran 150 mg en de twee doseringen van enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

Er kunnen geen conclusies worden getrokken over het verschil in de frequentie van ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloedingen tussen dabigatran en enoxaparine omdat er onvoldoende statistische informatie is.

GRADE: not applicable

6.1.1.1.2.3.3. Apixaban versus enoxaparine bij electieve knieartroplastie

Apixaban 2,5 mg bid versus subcutaneous enoxaparin 30 mg bid or 40 mg qd for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty
--

Bibliography: Lassen 2009 ADVANCE-1, Lassen 2010 ADVANCE-2
--

In twee non-inferioriteitsstudies werd apixaban 2 x 2,5 mg per dag per os vergeleken met enoxaparine 40 mg subcutaan 1x/dag (Lassen 2010) of 30 mg 2x/dag (Lassen 2009) bij de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) na een totale knieartroplastie. De behandeling duurde 10 tot 14 dagen.

Er kunnen geen conclusies worden getrokken over het verschil in sterfte of symptomatische DVT tijdens behandeling tussen apixaban 2 x 2,5 mg en enoxaparine subcutaan 40 mg per dag omdat er onvoldoende statistische informatie was over die uitkomstmaten.

GRADE: not applicable

Er kunnen geen conclusies worden getrokken over het verschil in sterfte of symptomatische DVT tijdens behandeling tussen apixaban 2 x 2,5 mg en enoxaparine subcutaan 2 x 30 mg per dag omdat er onvoldoende statistische informatie was over die uitkomstmaten.

GRADE: not applicable

Apixaban 2 x 2,5 mg was superieur aan enoxaparine 40 mg op het samengestelde eindpunt van diepe veneuze trombose (DVT), niet-fatale longembolie of sterfte ongeacht de doodsoorzaak tijdens behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Wat het samengestelde eindpunt van DVT, niet-fatale longembolie of sterfte ongeacht de doodsoorzaak betreft, kon de non-inferioriteit van apixaban 2 x 2,5 mg ten opzichte van enoxaparine 2 x 30 mg niet worden aangetoond.

GRADE: LOW quality of evidence

Apixaban 2 x 2,5 mg was superieur aan enoxaparine op het samengestelde eindpunt van proximale symptomatische of asymptomatische DVT, niet-fatale longembolie of sterfte aan VTE.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er kunnen geen conclusies worden getrokken over het verschil in het samengestelde eindpunt van proximale symptomatische of asymptomatische DVT, niet-fatale longembolie of sterfte aan VTE tussen apixaban 2 x 2,5 mg en enoxaparine subcutaan 2 x 30 mg per dag. Die uitkomstmaten werden niet gerapporteerd.

GRADE: not applicable

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tijdens de behandeling tussen apixaban 2 x 2,5 mg per dag en enoxaparine subcutaan 40 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tijdens de behandeling tussen apixaban 2 x 2,5 mg per dag en enoxaparine subcutaan 2 x 30 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van klinisch relevante, maar niet-ernstige bloedingen tijdens de behandeling tussen apixaban 2 x 2,5 mg per dag en enoxaparine subcutaan 40 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was een borderline statistisch significant verschil in de incidentie van klinisch relevante, maar niet-ernstige bloedingen tijdens de behandeling tussen apixaban 2 x 2,5 mg per dag en enoxaparine subcutaan 2 x 30 mg per dag in het voordeel van apixaban.

GRADE: HIGH quality of evidence

6.1.1.1.2.3.4. Rivaroxaban versus enoxaparine bij electieve knieartroplastie

Rivaroxaban 10 mg/d versus enoxaparin 30 mg bid or 40 mg qd for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty

Bibliography: Turpie2009 RECORD 4, Lassen 2008 RECORD 3
--

In twee non-inferioriteitsstudies werd rivaroxaban 10 mg per os per dag vergeleken met enoxaparine subcutaan 2 x 30 mg (Turpie 2009) of 40 mg eenmaal per dag (Lassen 2008) bij de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) na plaatsing van een totale knieprothese. De behandeling duurde 10 tot 14 dagen. Alle uitkomstmaten op één na werden alleen voor die periode gerapporteerd. In beide studies werd ook de incidentie van symptomatische veneuze trombo-embolie gerapporteerd tijdens de follow-up. Eén studie (Lassen 2008) rapporteerde ook de sterfte tijdens de follow-up. In de studie waarin rivaroxaban werd vergeleken met enoxaparine 2 x 30 mg, werd slechts 55% van de patiënten meegeteld bij de non-inferioriteitsanalyse (per protocol) van het primaire eindpunt. In onze tabel worden de resultaten van de superioriteitsanalyse gerapporteerd ('modified intention to treat-analyse', 61% van de patiënten).

Er was geen statistisch significant verschil in sterfte tijdens de behandeling tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 2 x 30 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in sterfte tijdens de behandeling tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 40 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was een borderline statistisch significant verschil in de sterfte tijdens de follow-up tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 40 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Rivaroxaban 10 mg per dag was superieur aan enoxaparine subcutaan 2 x 30 mg per dag voor het primaire eindpunt, een samengesteld eindpunt van DVT, niet-fatale longembolie en sterfte ongeacht de doodsoorzaak tijdens de behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Rivaroxaban 10 mg per dag was superieur aan enoxaparine subcutaan 40 mg per dag voor het primaire eindpunt, een samengesteld eindpunt van DVT, niet-fatale longembolie en sterfte ongeacht de doodsoorzaak tijdens de behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in het samengestelde eindpunt van ernstige VTE (proximale DVT, niet-fatale longembolie of overlijden als gevolg van VTE) tijdens de behandeling tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 2 x 30 mg per dag.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Rivaroxaban 10 mg dag was superieur aan enoxaparine subcutaan 40 mg per dag wat het samengestelde eindpunt van ernstige VTE (proximale DVT, niet-fatale longembolie of overlijden als gevolg van VTE) tijdens de behandeling betreft.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van symptomatische VTE tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 2 x 30 mg per dag tijdens de behandeling of de follow-up.

GRADE: HIGH quality of evidence

Rivaroxaban 10 mg per dag was superieur aan enoxaparine subcutaan 40 mg per dag in de preventie van symptomatische VTE tijdens de behandeling, maar niet tijdens de follow-up.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tijdens de behandeling tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 2 x 30 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tijdens de behandeling tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 40 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van klinische relevante, niet-ernstige bloedingen tijdens de behandeling tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 2 x 30 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er kunnen geen conclusies worden getrokken over het verschil in de incidentie van klinisch relevante, niet-ernstige bloedingen tussen rivaroxaban en enoxaparine 40 mg omdat er onvoldoende statistische informatie is.

GRADE: not applicable

6.1.1.1.2.4. Farmacologische behandeling plus elastische compressiekousen versus elastische compressiekousen als tromboprofylaxe bij electieve kniearthroplastie

6.1.1.1.2.4.1. Enoxaparine + elastische compressiekousen versus elastische compressiekousen bij electieve kniearthroplastie

Enoxaparin 40 mg qd + GCS versus GCS for thromboprophylaxis in total knee replacement surgery
--

Bibliography: From meta-analysis NICE 2010, we selected 1 RCT: Fuji 2008
--

Wij selecteerden 1 RCT uit de systematische review van NICE 2010 waarin LMWH + graduele compressiekousen werd vergeleken met graduele compressiekousen alleen, bij patiënten bij wie een totale knieprothese werd geplaatst. Dit was een studie bij Japanse patiënten waarin 4 behandelingen werden vergeleken (enoxaparine 20 mg/dag, enoxaparine 40 mg/dag of enoxaparine 20 mg 2x/dag, allemaal + graduele compressiekousen, versus graduele compressiekousen +injectie met een placebo). We rapporteren enkel de vergelijking tussen enoxaparine 40 mg/dag + graduele compressiekousen en graduele compressiekousen alleen.

De patiënten in deze studie werden met beeldvormingstechnieken gescreend voor het eindpunt DVT, dus de gerapporteerde incidentie van DVT omvat zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT.

De incidentie van DVT was lager met enoxaparine 40 mg + graduele compressiekousen dan met graduele compressiekousen alleen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidenties van longembolie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidenties van ernstige en niet-ernstige bloeding.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.1.2.5. Duur van tromboprofylaxe bij electieve knieartroplastie

6.1.1.1.2.5.1. LMWH of UFH na ontslag versus geen tromboprofylaxe in electieve knieartroplastie

LMWH or unfractionated heparin post discharge (extended treatment) versus control (short treatment) after in-hospital thromboprophylaxis in total knee replacement

Bibliography: systematic review Sobieraj 2012 selected 1 RCT: Comp 2001, 1 more recent RCT Barrellier 2010

We hebben 1 RCT geselecteerd (Comp 2001) uit een systematische review (Sobieraj 2012) en 1 recente non-inferioriteitsstudie (Barrellier 2010) waarin een lange behandeling met LMWH of niet-gefractioneerd heparine (na ontslag) werd vergeleken met een standaardbehandeling (tromboprofylaxe in het ziekenhuis) bij patiënten bij wie een volledige knieprothese werd geplaatst.

In beide studies werden de patiënten enige tijd na de heekundige ingreep gescreend voor het eindpunt DVT. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT.

In één studie (Barrellier 2010) was er geen statistisch significant verschil tussen beide schema's van tromboprofylaxe voor het samengestelde eindpunt van proximale en symptomatische DVT, niet-fatale symptomatische longembolie, ernstige bloeding, heparine-geïnduceerde trombocytopenie of overlijden door alle oorzaken; de non-inferioriteit van de korte behandeling kon niet worden aangetoond.

GRADE: LOW quality of evidence

In de grootste studie (Barrellier 2010) werd een statistisch significant verschil in diepe veneuze trombose gezien tussen beide behandelingsgroepen, in het voordeel van een lange behandeling met LMWH/niet-gefractioneerd heparine. In de kleinste studie (Comp 2001) was dat verschil niet statistisch significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van longembolie tussen de verschillende behandelingsgroepen, maar waarschijnlijk was er onvoldoende power om een verschil te detecteren.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van ernstige bloedingen was laag. Het verschil tussen de behandelingsgroepen was niet statistisch significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.1.1.1.2.6. Meta-analyses die nieuwe anticoagulantia vergelijken met enoxaparine bij heekunde voor knie- of heupprothese

Een groot aantal meta-analyses die nieuwe anticoagulantia vergelijken met andere behandelingen ter preventie van VTE werd en wordt gepubliceerd. Methodologische problemen in deze publicaties zijn voornamelijk het poolen van heterogene studies: RCT's met verschillende indicaties voor tromboprofylaxe worden gepoold, verschillende interventies of comparators worden gepoold, of ook verschillende behandelingsduren of verschillende dosages. De geïncludeerde studies zijn meestal non-inferioriteitsstudies. Omwille van deze methodologische bezwaren rapporteren we deze meta-analyses niet in detail.

We zullen kort 5 recente meta-analyses bespreken, die gebaseerd zijn op een adequate systematische zoektocht, maar dus vele van de genoemde methodologische beperkingen vertonen.

De conclusies van deze meta-analyses zijn:

- Bij artroplastie van de heup of de knie, is er geen statistisch significant verschil tussen dabigatran en enoxaparine in (symptomatische) VTE en bloeding volgens 3 meta-analyses (Gomez-Outes 2012, Hamidi 2013, Loke 2011).
- Bij artroplastie van de heup of de knie is rivaroxaban superieur aan enoxaparine in de preventie van symptomatische VTE volgens 1 meta-analyse (Gomez-Outes 2012), en superieur in de preventie van alle VTE in 2 meta-analyses (Loke 2011, Turun 2011). In 2 meta-analyses (Hamidi 2013, Russell 2013) werd rivaroxaban superieur bevonden ten opzichte van enoxaparine in de preventie van DVT. De meeste meta-analyses rapporteren een hoger risico van bepaalde bloedingseindpunten met rivaroxaban (klinisch relevante bloeding (Gomez-Outes 2012), klinisch relevante bloeding + majeure bloeding (Russell 2013), majeure bloeding (Hamidi 2013)), terwijl sommige geen statistisch significant verschil vinden (Loke 2011, Turun 2011).
- Bij artroplastie van de heup of knie wordt met apixaban een gelijkaardig risico van symptomatische VTE gezien in vergelijking met enoxaparine, en een lager risico van klinisch relevante bloeding volgens 1 meta-analyse (Gomez-Outes 2012). Een andere meta-analyse (Russell 2013) vindt dan weer een lager risico van DVT met apixaban, evenals een lager risico van totaal aantal bloedingen, in vergelijking met enoxaparine.

De kwaliteit van bewijskracht uit deze meta-analyses is te beschouwen als laag tot zeer laag.

6.1.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

Majeure orthopedische chirurgie

ACCP 2012 Orthopedic prevention bespreekt richtlijnen ter preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten die totale heup- of knieartroplastie ondergaan of die geopereerd worden omwille van heupfracturen.

Er wordt sterk aanbevolen om gedurende minstens 10 à 14 dagen intermitterende pneumatische compressie of een vorm van farmacologische tromboprofylaxe toe te passen: LMWH, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, laag-gedoseerde niet-gefractioneerde heparine, vitamine K-antagonist of acetylsalicylzuur. Qua timing wordt dit ten laatste 12 uren preoperatief of minstens 12 uren postoperatief aangeraden. De farmacologische tromboprofylaxe gebeurt bij voorkeur door toediening van LMWH. De ACCP 2012 raadt bovendien aan om de duur van de profylaxe te verlengen tot 35 dagen, ongeacht of de patiënt tegen die tijd reeds ontslagen is uit het ziekenhuis. Tijdens de hospitalisatie wordt dubbele profylaxe (mechanisch + farmacologisch) geprefereerd, tenzij de patiënt een hoog bleedingsrisico vertoont. Routinescreening van alle postoperatieve patiënten vóór hun thuiskomst is niet nodig.

De richtlijnen van **NICE 2010** zijn gelijkaardig. Voor patiënten die electief een knie- of heupprothese ondergaan of die een operatie ondergaan omwille van een heupfractuur, wordt een gecombineerde mechanische en farmacologische tromboprofylaxe aanbevolen. Start onmiddellijk bij aankomst in het ziekenhuis met mechanische profylaxe: elastische compressiekousen, veneuze impuls voetspomp of intermitterende pneumatische compressie. Ga hiermee door tot de patiënt terug mobiel is. Start de farmacologische tromboprofylaxe na de operatie: dabigatran (1-4 uren postop), fondaparinux (6 uren postop als hemostase is ingesteld), LMWH (6-12 uren postop), rivaroxaban (6-10 uren postop) of UFH (voor patiënten met nierfalen, 6-12 uren postop). Voor chirurgie na heupfractuur wordt een andere selectie naar voren geschoven: fondaparinux niet preoperatief (stop 24 uren op voorhand) en pas vanaf 6 uren postoperatief, LMWH 12 uren voor operatie stoppen en herstarten na 6 à 12 uren postoperatief, niet-gefractioneerde heparine (voor patiënten met nierfalen) ook 12 uren voor operatie stoppen en herstarten na 6 à 12 uren postoperatief.

De duur van de farmacologische profylaxe hangt af van het soort chirurgie: voor heupchirurgie wordt 28 tot 35 dagen aangeraden; voor plaatsing van knieprothesen 10 tot 14 dagen.

Overweeg dubbele tromboprofylaxe voor patiënten die een andere vorm van orthopedische chirurgie ondergaan, gebaseerd op risico-inschatting en overleg met patiënt.

Volgens **SIGN 2010** moeten alle patiënten die een totale knie- of heupprothese krijgen zowel farmacologische tromboprofylaxe (met LMWH, fondaparinux, rivaroxaban of dabigatran) als mechanische tromboprofylaxe toegediend worden, tenzij er contra-indicaties bestaan. Wat de duur van de behandeling betreft, wordt enkel gerefereerd naar “langdurige profylaxe” zonder een concreet aantal weken of maanden.

Conclusie

Alle richtlijnen (ACCP 2012 Orthopedic prevention, NICE 2010 en SIGN 2010) prefereren een **langdurige dubbele tromboprofylaxe (mechanisch + farmacologisch)** voor patiënten die majeure orthopedische chirurgie ondergaan.

Voor ACCP 2012 is in de farmacologische profylaxe LMWH eerste keus ten opzichte van fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, niet-gefractioneerde heparine, VKA of acetylsalicylzuur en wordt deze farmacologische profylaxe ofwel minstens 12 uren vóór of na de operatie toegediend gedurende minstens 10-14 dagen maar liefst 35 dagen.

NICE 2010 geeft geen voorkeur voor LMWH, fondaparinux, dabigatran, rivaroxaban of niet-gefractioneerde heparine. Hun richtlijn beveelt aan om onmiddellijk te starten met mechanische tromboprofylaxe en pas na de operatie te starten met farmacologische profylaxe. Voor heupchirurgie wordt dit best gedurende 28 tot 35 dagen aangehouden; voor kniechirurgie slechts 10 tot 14 dagen. Risico-inschatting alvorens tromboprofylaxe op te starten wordt aangeraden voor andere vormen van orthopedische chirurgie.

SIGN 2010 sluit zich bij deze vorige richtlijnen aan met de voorkeur voor een gecombineerde mechanische en farmacologische tromboprofylaxe zonder evenwel producten of behandelingsduur te specificeren.

6.1.2. Wat zegt de deskundige?

6.1.2.1. Adviezen uit richtlijnen en RCT's

Zowel de ACCP 2012 richtlijnen (American college of chest physicians) als de NICE 2010 richtlijnen (NHS) adviseren een gecombineerde farmacologische en mechanische tromboprofylaxe behalve bij contra-indicaties zoals massieve bloeding (Kearon 2012, Falck-Ytter 2012). Een systematisch screenen van asymptomatische patiënten voor diepe veneuze trombose (DVT) is echter financieel niet aangegeven.

Alle richtlijnen prefereren een langdurige dubbele tromboprofylaxe, zowel mechanisch als farmacologisch. Als farmacologische profylaxe adviseert de ACCP 2012 richtlijnen LMWH startend 12 uren preop of minstens na 12 uren postop en dit gedurende 35 dagen in kader van heupartroplastie en 10 tot 14 dagen in kader van knieartroplastie, in tegenstelling tot de NICE 2010 richtlijnen waarbij er geen voorkeur is voor een bepaalde medicatie maar deze wel “langdurig” moet worden ingenomen. RCT's hebben aangetoond dat apixaban en rivaroxaban even effectief of effectiever zijn dan LMWH voor DVT maar met een verhoogd bloedingsrisico (Lassen 2012, Eriksson 2008 RECORD1, Lassen 2010 ADVANCE-3, Loke 2011, Neumann 2012). Dabigatran toont geen voordeel t.o.v. LMWH (Eriksson 2011 RENOVATE II). Apixaban en rivaroxaban hebben het voordeel ten opzichte van de LMWH en fondaparinux dat ze oraal worden toegediend en ten opzichte van de vitamine K-antagonisten hebben ze een gunstiger interactieprofiel en zijn ze niet afhankelijk van labocontroles. Nadelen van de NOAC zijn het ontbreken van een specifiek antidotum, evenals het hoge risico op bloedingen (Gomez-Outes 2012).

6.1.2.2. Commentaar

In de orthopedische praktijk zijn LMWH in preventieve hoge dosis de standaard gezien ze minder bloedingen geven dan NOAC. Deze zijn goedkoop hoewel de thuisverpleging voor subcutane toediening in rekening moet worden gebracht, maar hierdoor bereikt men een betere compliantie (Arcelus 2013). Ze worden gestart 12 uren preop of ten laatste 12 uren postop (zoals aanbevolen in de ACCCP 2012 richtlijnen). Bij een totale knieprothese worden ze gedurende 10 tot 14 dagen toegediend en bij totale heupprothese of bij een heupfractuur 35 dagen behalve bij risicopatiënten (zie opsomming hieronder). Tevens zijn elastische compressiekousen aangewezen. Maar intermitterende compressie wordt zelden

toegepast gezien de kostprijs en het niet verdragen van de apparatuur aan het behandeld been. Indien de patiënt weigerachtig is om te prikken kan een NOAC een alternatief zijn.

Algemene risicofactoren voor VTE:

- Risico op majeure bloeding
- Voorgeschiedenis van VTE
- Stollingsstoornissen aangeboren of verworven
- Nierinsufficiëntie
- Leverinsufficiëntie
- Roken
- Pil of hormonen gebruik (oestrogenen)
- Carcinoom of andere maligne pathologie
- Recente chirurgische ingreep of trauma vnl. abdominaal of onderste lidmaat
- > 65 jaar / 40 jaar
- BMI > 30 kg/m²
- Chronische veneuze insufficiëntie
- Beperkte mobiliteit > 7 dagen
- Cor decompensatie NYHA-klasse III-IV
- COPD
- Inflammatoire darmziekten (IBD)
- Acute infectieziekte
- Metabole of endocriene pathologie
- Dehydratatie

6.1.3. Wat besluit de jury?

Deze chirurgische patiënten beschouwen we per definitie als hoog-risico-patiënten waarbij een dubbele behandeling zoals in de richtlijnen van ACCP en NICE aangewezen is. Bij niet-behandelde patiënten is er een risico op VTE beschreven van 40-80% zoals blijkt uit de ACCP richtlijn 2012 (tabel 26). Uit verschillende studies blijkt de bewezen verlaagde incidentie van VTE bij farmacologische behandeling. (GRADE A)

Tabel 26: *Risico afhankelijk van operatie (ACCP richtlijn 2012)*

Levels of Thromboembolism Risk and Recommended Thromboprophylaxis in Hospital Patients		
Levels of Risk	Approximate DVT Risk Without Thromboprophylaxis, %	Suggested Thromboprophylaxis Options
Low risk Minor surgery in mobile patients Medical patients who are fully mobile	<10	No specific thromboprophylaxis Early and “aggressive” ambulation
Moderate risk Most general, open gynecologic or urologic surgery patients Medical patients (bed rest or sick) Moderate VTE risk plus high bleeding risk	10-40	LMWH (at recommended doses), LDUH 2 or 3 times daily, fondaparinux Mechanical thromboprophylaxis
High risk Hip or knee arthroplasty, hip fracture surgery Major trauma, spinal cord injury High VTE risk plus high bleeding risk	40-80	LMWH (at recommended doses), fondaparinux, oral vitamin K antagonist (INR 2-3) Mechanical thromboprophylaxis

Zowel de ACCP 2012 richtlijnen als de NICE 2010 richtlijnen adviseren een gecombineerde farmacologische en mechanische tromboprofylaxie behalve bij contra-indicaties zoals massieve bloeding (Kearon 2012, Falck-Ytter 2012). Als farmacologische profylaxe adviseert de ACCP 2012 richtlijnen LMWH startend 12 uren preop of ten laatste 12 uren postop en dit gedurende 35 dagen in kader van heupartroplastie en 10 tot 14 dagen in kader van knieartroplastie. De jury wijst erop dat enkel bewezen is dat een kortere behandelingsduur minder goed is. (sterke aanbeveling, GRADE B)

UFH laten we buiten beschouwing gezien niet meer gebruikt in de huidige praktijk en geen bruikbare studies. (NICE 2010)

De jury stelt vast dat alle farmacologische producten (VKA, LMWH, UFH, NOAC) effectief zijn op het vlak van VTE preventie. Bij zowel electieve heup- als knieartroplastie zijn VKA in vergelijking met LMWH slechter op het vlak van preventie van VTE maar ze geven minder ernstige bloedingscomplicaties. Bij fracturen zijn er enkel studies gebeurd met LMWH, dus voor deze indicatie kunnen we enkel dit product aanbevelen. (sterke aanbeveling, GRADE C)

RCT's hebben geen inferioriteit kunnen aantonen van apixaban, dabigatran en rivaroxaban t.o.v. LMWH voor DVT (GRADE C (Lassen 2012, Eriksson 2008 RECORD1, Lassen 2010 ADVANCE-3, Loke 2011, Neumann 2012)) bij electieve heekunde. Het bloedingsrisico bij deze producten is niet significant verschillend. (dabigatran/rivaroxaban: GRADE B, apixaban: GRADE A)

We willen er de aandacht op vestigen dat er geen studies zijn die de NOAC onderzocht hebben bij de patiënten met heupfracturen.

Mechanische profylaxe wordt aangeraden door de deskundige (elastische compressiekousen of intermittente compression devices (ICD), expert opinion) en in de verschillende richtlijnen (ICD, GRADE C) in combinatie met farmacologische behandeling. De jury sluit zich hierbij aan. (sterke aanbeveling)

6.2. Andere majeure (niet-oncologische) ingreep?

6.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.2.1.1. Wat zeggen de studies?

6.2.1.1.1. Farmacologische behandeling versus placebo als tromboprophylaxe bij algemene heelkunde

6.2.1.1.1.1. UFH versus placebo bij algemene heelkunde

UFH versus no thromboprophylaxis in general surgery (gastrointestinal, gynaecological, laparoscopic, thoracic and urological surgery)

Bibliography: meta-analysis NICE 2010 included these RCTs: Osman 2007, Ballard 1973, Clarke-Pearson 1990, Abernethy 1974, Allen 1978, Bejjani 1983, Bergqvist 1980, Clarke-Pearson 1983, Coe 1978, Gallus 1973, Gordon-Smith 1972, Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group 1979, Hedlund 1979, Jourdan 1984, Kruse-Blinkenberg 1980, Lahnborg 1975, Lahnborg 1976, Lawrence 1977, MacIntyre 1974, Marchetti 1983, Plante 1979, Ribaud 1975, Sagar 1975, Sasahara 1984, Strand 1975, Taberner 1978, Törnngren 1979, Wu 1977

Deze meta-analyse omvatte 21 RCT's waarin niet-gefractioneerde heparine werd vergeleken met geen tromboprophylaxe bij patiënten die algemene chirurgie ondergingen. Op een na dateerden alle studies van voor 1990. De meeste studies waren afkomstig van een oude systematic review (Collins 1988), die al besproken werd in een eerder literatuuroverzicht voor de consensusconferentie over VTE in 2002.

Het is niet bekend of de patiënten in alle studies na de ingreep werden gescreend op het eindpunt DVT. Voor veel van de studies lijkt dat wel het geval te zijn. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel symptomatische als asymptomatische gevallen van DVT.

De mortaliteit werd niet gerapporteerd.

In de patiëntengroep die met niet-gefractioneerde heparine werd behandeld, deden zich statistisch significant minder gevallen voor van diepe veneuze trombose en longembolie dan bij de patiënten die geen tromboprophylaxe kregen.

Er was geen statistisch significant verschil tussen de groepen voor het eindpunt ernstige bloedingen.

De bibliografiegroep gaf deze vergelijking geen GRADE-score omdat onvoldoende gegevens over de opgenomen RCT's kon worden verkregen.

6.2.1.1.1.2. LMWH versus placebo bij algemene heelkunde

LMWH versus no thromboprophylaxis in general surgery (gastrointestinal, gynaecological, laparoscopic, thoracic and urological surgery)

Bibliography: meta-analysis NICE 2010 included 7 RCTs: Balas 1992, Marassi 1993, Le Gagneux 1987, Ockelford 1989

Deze meta-analyse omvatte 7 RCT's waarin LMWH werd vergeleken met geen tromboprophylaxe bij patiënten die een algemene heelkundige ingreep ondergingen. Algemene heelkunde was gedefinieerd als gastro-intestinale, gynaecologische, laparoscopische, thoracale en urologische heelkunde. Sommige RCT's includeerden ook patiënten met kanker. We hebben het dus over een klinisch heterogene populatie.

De mortaliteit werd niet gerapporteerd.

Er traden statistisch significant minder gevallen van diepe veneuze trombose en longembolie op in de patiëntengroep die werd behandeld met LMWH dan bij de patiënten die geen tromboprofylaxe kregen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence (quality estimate based on limited data)

Het aantal ernstige bloedingen was echter dubbel zo hoog in de groep die LMWH kreeg dan in de groep die geen behandeling kreeg. Dat verschil was statistisch significant.

GRADE: VERY LOW quality of evidence (quality estimate based on limited data)

6.2.1.1.2. Duur van tromboprofylaxe in algemene heelkunde

6.2.1.1.2.1. Langere duur tromboprofylaxe versus korte duur bij abdominale of pelvische heelkunde

Prolonged LMWH (31-31d) versus placebo after hospital discharge for thromboprophylaxis in abdominal or pelvic surgery
--

Bibliography: meta-analysis Rasmussen 2009 included 4 RCTs: Bergqvist 2002, Lausen 1998, Rasmussen 2006, Jorgensen 2002b
--

In een meta-analyse van vier RCT's werd verlenging van de tromboprophylactische behandeling met LMWH vergeleken met standaardtromboprofylaxe tijdens het verblijf in het ziekenhuis bij patiënten die chirurgie ondergingen aan het abdomen of het kleine bekken. Na een initiële behandeling in het ziekenhuis werden de patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met tinzaparine, dalteparine of enoxaparine gedurende ongeveer drie maanden na ontslag uit het ziekenhuis. De controlegroepen kregen een placebo. De populaties bestonden uit zowel kankerpatiënten als niet-kankerpatiënten.

Er werd geen statistisch significant verschil in mortaliteit gezien tussen de groepen die LMWH en de groepen die een placebo kregen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Verlengde tromboprofylaxe met LMWH verminderde significant het risico op VTE en het risico op DVT na majeure chirurgie aan het abdomen of het kleine bekken in vergelijking met tromboprofylaxe van kortere duur tijdens de hospitalisatie.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in bloedingscomplicaties tussen de behandelingsgroepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.2.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

Andere majeure chirurgie (niet-orthopedisch, niet-oncologisch)

ACCP 2012 Surgical prevention bespreekt de richtlijnen voor patiënten die een niet-orthopedische operatie ondergaan. Het gaat hier om algemene, abdominaal-pelvische, bariatrische, vasculaire en plastische chirurgie.

Eerst worden de patiënten ingedeeld in risicogroepen (op basis van de Rogers en Caprini scores). Bij patiënten met een heel laag risico op VTE (<0,5%) is het niet nodig om farmacologische of mechanische tromboprofylaxe toe te passen, enkel zo vlug mogelijk terug in beweging komen.

Voor patiënten met een laag VTE risico (ca. 1,5%) stelt de ACCP mechanische profylaxe voor, bij voorkeur door intermitterende pneumatische compressie.

Bij een matig risico op VTE (3,0%) wordt aangeraden om LMWH of laag-gedoseerde niet-gefractioneerde heparine toe te dienen ofwel intermitterende pneumatische compressie.

Patiënten met een hoog risico op VTE (ca. 6%) en een laag risico op bloedingen moeten zowel LMWH of niet-gefractioneerde heparine als elastische compressiekousen of intermitterende pneumatische compressie krijgen ter preventie van veneuze trombo-embolie.

NICE 2010 geeft quasi identieke richtlijnen voor gastro-intestinale, gynaecologische, urologische, laparoscopische en thoracale chirurgie. Ze bevelen aan om bij de patiënten met een risico op VTE (zie punt: risicofactoren) alvast mechanische tromboprofylaxe toe te dienen: elastische compressiekousen, veneuze impuls voetpompen of intermitterende pneumatische compressie. Indien de patiënten een laag bloedingsrisico hebben, kan hieraan ook een farmacologische tromboprofylaxe toegevoegd worden. Voor alle vormen van algemene heelkunde met uitzondering van urologische, gynaecologische of thoracale chirurgie, wordt aangeraden om te behandelen met fondaparinux, LMWH of niet-gefractioneerde heparine (voor patiënten met nierfalen) en dit totdat de patiënt voldoende mobiel is, meestal gedurende 5 tot 7 dagen dus. Bij uro-gynaeco of thoracale heelkunde wordt fondaparinux afgeraden.

SIGN 2010 raadt aan om alle patiënten die abdominale chirurgie ondergaan en die een VTE-risico hebben o.w.v. de operatie of persoonlijke factoren tromboprofylaxe toe te dienen met mechanische methoden tenzij gecontra-indiceerd en eveneens farmacologische profylaxe met LMWH, niet-gefractioneerde heparine of fondaparinux.

6.2.2. Wat zegt de deskundige?

In de praktijk worden LMWH in een laag preventieve dosis toegediend na risico evaluatie (zie tabel 14 (punt 1.3.)) en dit tot ontslag van de patiënt gecombineerd met elastische compressiekousen bij operaties met een laag bloedingsrisico. Dit bloedingsrisico wordt door de behandelende chirurg geëvalueerd. De LMWH wordt 12 uren preop of vanaf 12 uren postop opgestart en dit tot ontslag of tot volledige mobilisatie. Bij bariatrische chirurgie worden bij patiënten met extreme BMI's wel intermitterende compressietherapie gebruikt wegens hoog risico op VTE ondanks de kostprijs. Bij hoog bloedingsrisico wordt postop mechanische compressie gebruikt tot normalisatie van het bloedingsrisico, waarna farmacologische tromboprofylaxe wordt opgestart.

6.2.3. Wat besluit de jury?

Alle richtlijnen (ACCP 2012, NICE 2010 en SIGN 2010) bevelen eerst een risico-inschatting aan om te bepalen of profylactische behandeling ter preventie van veneuze trombo-embolie noodzakelijk is. (sterke aanbeveling) De jury verwijst hier naar de risicofactoren besproken in vraag 1.

Naargelang dit risico raadt de jury aan, in overeenstemming met de bestaande richtlijnen en ACCP 2012 in het bijzonder, om

- geen tromboprofylaxe op te starten bij heel laag risico (<0,5%),
- enkel mechanische profylaxe bij laag risico (ca 1,5%),
- mechanische of farmacologische profylaxe bij matig risico (3,0%)
- een dubbele tromboprofylaxe bij hoog risico (ca 6%).

Als profylactische behandelingen worden LMWH of niet-gefractioneerde heparine enerzijds en elastische compressiekousen en intermitterende pneumatische compressie anderzijds voorgesteld. (sterke aanbeveling)

Wanneer er een groot bloedingsrisico bestaat, moet eerst gestart worden met mechanische tromboprofylaxe eventueel gevolgd door farmacologische profylaxe als het bloedingsgevaar geweken is. (zwakke aanbeveling)

De behandelingsduur wordt niet vermeld in de richtlijnen, behalve bij NICE 2010 waar aangeraden wordt om te stoppen met de tromboprofylaxe wanneer de patiënt terug mobiel is wat meestal het geval is na 5 à 7 dagen. (zwakke aanbeveling)

6.3. Artroscopie van de knie?

6.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.3.1.1. Wat zeggen de studies?

6.3.1.1.1. Tromboprofylaxe bij artroscopie van de knie

6.3.1.1.1.1. LMWH versus geen tromboprofylaxe bij artroscopie van de knie

LMWH treatment versus no intervention for the prevention of VTE in adults undergoing knee arthroscopy

Bibliography: meta-analysis Ramos 2008, selecting these RCTs: Canata 2003, Michot 2002, Roth 1995, Wirth 2001

In deze meta-analyse van 4 RCT's werd een behandeling met een heparine met laag moleculair gewicht (LMWH) vergeleken met geen behandeling bij de preventie van veneuze trombo-embolie bij volwassenen die een artroscopie van de knie moesten ondergaan. De follow-up in de studies bedroeg 4 tot 30 dagen.

Er werd geen informatie gegeven over de uitkomstmaten sterfte, longembolie en ernstige bloedingen.

Een behandeling met LMWH resulteerde in een lagere frequentie van veneuze trombo-embolie (VTE) dan geen behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in klinische VTE tussen LMWH en geen behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in lichte bloedingen tussen LMWH en geen behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in ongewenste effecten tussen LMWH en geen behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

6.3.1.1.1.2. Elastische compressiekousen versus LMWH bij artroscopie van de knie

Graduated compression stockings versus LMWH in patients undergoing knee arthroscopy

Bibliography: Camporese 2008

In deze studie werden graduele elastische compressiekousen vergeleken met nadroparine gedurende 7 dagen, bij patiënten die een artroscopie van de knie ondergingen. De behandeling duurde 7 dagen en de follow-up 3 maanden.

Er was geen statistisch significant verschil in de sterfte na drie maanden tussen graduele elastische compressiekousen en nadroparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Met LMWH was er een statistisch significant lager aantal gebeurtenissen van een samengesteld eindpunt dat bestond uit asymptomatische proximale DVT, symptomatische VTE en totale mortaliteit.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van klinische veneuze trombotische accidenten was lager bij behandeling met nadroparine gedurende drie maanden dan bij het dragen van graduele elastische compressiekousen gedurende drie maanden.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van symptomatische pulmonale accidenten na drie maanden tussen graduele elastische compressiekousen en nadroparine.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen na drie maanden tussen graduele steunkousen en nadroparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van lichte bloedingen na drie maanden tussen graduele steunkousen en nadroparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.3.1.1.1.3. Langere duur versus korte duur tromboprofylaxe bij artroscopie van de knie

Extended (23-28d) versus short treatment (3-8 d in-hospital) with enoxaparin 40mg in patients with arthroscopic anterior cruciate ligament (ACL) surgery

Bibliography: Marlovits 2007

In deze studie werd een langere behandeling met enoxaparine (40 mg subcutaan) gedurende 23-28 dagen na chirurgie vergeleken met een kortere behandeling met enoxaparine gedurende 3-8 dagen na chirurgie. De studie werd uitgevoerd bij patiënten die een artroscopische ingreep op de voorste kruisband moesten ondergaan.

Er was geen statistisch significant verschil in sterfte tussen de langere en de korte behandeling met enoxaparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van symptomatische DVT tussen de langere en de korte behandeling met enoxaparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van asymptomatische of symptomatische DVT was lager bij een langere behandeling met enoxaparine dan bij een kortere.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in symptomatische longembolie tussen de langere en de korte behandeling met enoxaparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tussen de langere en de korte behandeling met enoxaparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van niet-ernstige bloedingen tussen de langere en de korte behandeling met enoxaparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.3.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

ACCP 2012 Orthopedic prevention raadt geen tromboprofylaxe aan bij patiënten die een knie-arthroscopie ondergaan zonder voorgeschiedenis van VTE.

6.3.2. Wat zegt de deskundige?

Zowel de ACCP 2012 richtlijnen als de klinische praktijk raadt geen tromboprofylaxe aan bij een artroscopie van de knie behalve bij risicopatiënten (zie tabel 14 (punt 1.3.)). Deze LMWH in laag preventieve dosis wordt 12 uren postop opgestart tot volledige mobilisatie.

6.3.3. Wat besluit de jury?

De literatuurstudie toont wel efficiëntie van LMWH versus elastische compressiekousen en versus placebo bij artroscopie van de knie, dit op het vlak van distale DVT gediagnosticeerd door echografie. Het klinisch nut is echter niet zeker. Er is geen sterke evidentie die aantoont dat tromboprofylaxe effectief en veilig is bij mensen met ongekende risicofactoren, die een artroscopie van de knie ondergaan. (Ramos 2008)

Bij elke patiënt moet eerst een risico-inschatting gebeuren alvorens tromboprofylaxe op te starten, zoals ook alle richtlijnen adviseren (zie tabel 14 (punt 1.3.)).

Enkel bij patiënten met sterk verhoogd risico (zie vraag 1) raadt de jury LMWH aan in een lage preventieve dosis, 12 uren postop op te starten tot volledige mobilisatie. (sterke aanbeveling)

6.4. Immobilisatie met gipsverband?

6.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.4.1.1. Wat zeggen de studies?

6.4.1.1.1. Thromboprophylaxis in plaster cast or orthosis

6.4.1.1.1.1. LMWH versus geen tromboprofylaxe bij gipsimmobilisatie van het onderste lidmaat

LMWH versus no treatment for thromboprophylaxis with lower limb plaster cast or brace
--

Bibliography: meta-analysis NICE 2010, included following RCTs: Jorgensen 2002a, Kock 1995, Kujath 1993, Lapidus 2007a, Lassen 2002. 1 more recent RCT found: Goel 2009

Wij selecteerden 1 meta-analyse van 3 RCT's (NICE 2010) en een recentere RCT (Goel 2009) waarin heparines met laag moleculair gewicht werden vergeleken met geen profylaxe bij patiënten met een gips of brace van het been (duur: tot 7 weken). De populaties waren klinisch heterogeen: In een RCT (Kock 1995) uit de meta-analyse werden zowel patiënten met immobilisatie onder als boven de knie opgenomen, in alle andere alleen patiënten met een gips tot onder de knie. In de meta-analyse omvatten de indicaties voor gipsimmobilisatie o.a. fractuur, achillespeesruptuur of trauma van de weke weefsels, al dan niet chirurgisch behandeld. In de recentere RCT (Goel 2009) hadden alle patiënten een fractuur van het onderbeen met chirurgische interventie.

In de LMWH-groep van één studie (Goel 2009) werd een overlijden gemeld, in de andere studies werden er geen gemeld. De statistische significantie werd niet getest.

GRADE: NA

In de meta-analyse van NICE 2010 was er een statistisch significant verschil in DVT (symptomatische en asymptomatische) tussen de behandelingsgroepen in het voordeel van heparines met laag moleculair gewicht. In een kleinere studie (Goel 2009) werd er geen statistisch significant verschil gezien.

GRADE: LOW quality of evidence

In drie gepoolde RCT's werd 'longembolie' gerapporteerd als eindpunt, maar er werd geen statistisch significant verschil gezien tussen de behandelingsgroepen.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil tussen de behandelingsgroepen voor het eindpunt ernstige bloeding.

GRADE: LOW quality of evidence

6.4.1.1.1.2. Langere duur versus korte duur tromboprofylaxe bij gipsimmobilisatie van het onderste lidmaat

LMWH post discharge(mean 44 days) versus placebo, after initial 7 day LMWH for thromboprophylaxis in lower limb plaster casts or orthosis after ankle fracture surgery

Bibliography: Lapidus 2007b (source: NICE 2010)

In deze studie werd LMWH vergeleken met een placebo bij patiënten die geopereerd waren voor een acute enkelfractuur en hierna een gips aangelegd kregen. Beide studiegroepen kregen 5000 eenheden dalteparine s.c. per dag gedurende de eerste week na de ingreep en daarna kregen ze een verlengde behandeling met LMWH of een placebo tot de gips/orthese werd verwijderd.

Er werden geen sterfgevallen gemeld.

GRADE: LOW quality of evidence

In de volledige studiepopulatie werd geen statistisch significant verschil gezien in de totale incidentie van diepe veneuze trombose. In de subgroep met een gips deden zich echter significant minder gevallen van DVT voor in de dalteparinegroep dan in de placebogroep.

GRADE: LOW quality of evidence

Er werden geen gevallen van symptomatische longembolie gerapporteerd.

GRADE: LOW quality of evidence

Er werden geen gevallen van ernstige bloeding gerapporteerd.

GRADE: LOW quality of evidence

6.4.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

ACCP 2012 Orthopedic prevention raadt geen tromboprofylaxe aan bij patiënten met geïsoleerde kwetsuren aan het onderbeen (distaal van de knie) die immobilisatie als gevolg hebben.

NICE 2010 raadt aan om eerst een risico evaluatie te doen om te beslissen of een patiënt tromboprofylaxe nodig heeft. In dat geval kan LMWH of niet-gefractioneerde heparine gegeven worden tot het beengips verwijderd wordt.

6.4.2. Wat zegt de deskundige?

De ACCP 2012 richtlijn raadt enkel tromboprofylaxe aan bij gipsimmobilisatie vanaf de knie of hoger. De NICE 2010 richtlijn raadt een tromboprofylaxe met een LMWH of UFH bij risicoprofielen tot het beengips verwijderd wordt. Een recente RCT kon minder VTE aantonen met fondaparinux dan met LMWH (Samama 2013). Een Cochrane analyse raadt echter het toedienen van LMWH bij alle gipsimmobilisaties van een been aan (Testroote 2008).

In de praktijk worden LMWH toegediend bij alle gips immobilisaties vanaf de knie tot het beengips wordt verwijderd. Bij onderbeenimmobilisaties zijn LMWH aangewezen in laag therapeutische dosis in geval van een verhoogd risicoprofiel (zie tabel 14 (punt 1.3.)) en bij patiënten bij wie geen steun toegelaten is. Deze LMWH worden onmiddellijk opgestart en worden toegediend tot het gips verwijderd is of tot er terug mag gesteund worden.

6.4.3. Wat besluit de jury?

De deskundige brengt een extra studie aan welke mogelijks minder VTE aantoon bij gebruik van fondaparinux, vergeleken met LMWH, voor deze indicatie. Methodologisch is deze studie niet gevalideerd door de bibliografiegroep. Bovendien stelt de opdrachtgever geen vraag over fondaparinux. De jury kan dit bijgevolg enkel vermelden zonder verdere aanbeveling.

Gezien de heterogeniteit van de populatie en het gebrek aan specifieke literatuur, sluit de jury zich aan bij de aanbevelingen van de ACCP en NICE:

- In de praktijk worden LMWH toegediend bij alle gipsimmobilisaties vanaf proximaal van de knie, tot het beengips wordt verwijderd (sterke aanbeveling, GRADE C)
- Bij onderbeenimmobilisaties zijn LMWH aangewezen in laag therapeutische dosis in geval van een verhoogd risicoprofiel (zie vraag 1) (sterke aanbeveling, GRADE C) en bij patiënten bij wie geen steun toegelaten is. (zwakke aanbeveling, GRADE C (very low))

Deze LMWH worden onmiddellijk opgestart en worden toegediend tot het gips verwijderd is of tot er terug mag gesteund worden. (sterke aanbeveling, expert opinion)

6.5. Bedrust om medische redenen?

6.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.5.1.1. Wat zeggen de studies?

6.5.1.1.1. Farmacologische behandeling versus placebo als tromboprofylaxe bij medische patiënten

6.5.1.1.1.1. Heparine versus geen heparine bij de algemene medische patiënt (niet CVA)

Heparin vs no heparine in hospitalized medical patients with no stroke

Bibliography: Meta-analysis Lederle 2011, included these RCTs: Weber 2008, Lederle 2006, Mahé 2005, Leizorovicz 2004, Fraisse 2000, Samama 1999, Gärdlund 1996, Dahan 1986, Belch 1981, Cohen 2006. 1 more recent RCT: Kakkar 2011

In een meta-analyse (Lederle 2011) en een recentere RCT (Kakkar 2011) werd heparine vergeleken met geen heparine bij patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen (met uitsluiting van patiënten met een CVA). De profylaxe met heparine duurde 6-21 dagen naargelang van de studie. In de meta-analyse werd LMWH gebruikt in 7 studies, UFH in 2 en fondaparinux in 1.

Er werden enkel studies geselecteerd die aparte gegevens gaven voor medische patiënten (met uitsluiting van chirurgische, trauma-, verloskundige of pediatrie patiënten).

In de studie van Kakkar (2011) droegen de patiënten ook elastische steunkousen. In de meta-analyse is het niet duidelijk of er al dan niet steunkousen of andere vormen van mechanische profylaxe werden gebruikt.

Profylaxe met heparine had geen statistisch significant effect op de sterfte.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in het risico op symptomatische DVT tussen profylactische toediening van heparine en geen heparine.

GRADE: LOW quality of evidence

Profylaxe met heparine verlaagde het risico op longembolie significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Een behandeling met heparine had geen statistisch significant effect op de incidentie van ernstige bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.5.1.1.1.2. Heparine versus geen heparine bij patiënten met CVA

Heparin (LMWH or UFH) vs no heparin for thromboprophylaxis in stroke patients
--

Bibliography: meta-analysis Lederle 2011 included these RCTs: International Stroke Trial Collaboration Group 1997, Kay 1995, Sandset 1990, Prins 1989, Dickmann 1988, Turpie 1987, McCarthy 1986, McCarthy 1977

In een systematische review en een meta-analyse (Lederle 2011) werd heparine (UFH of LMWH) vergeleken met geen heparinetherapie bij patiënten met een CVA. De duur van tromboprofylaxe met heparine varieerde van 6 tot 14 dagen of tot ontslag.

Er was geen statistisch significant verschil in het aantal sterfgevallen tussen de behandelingsgroepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In één studie werd geen significante daling van het risico op symptomatische DVT bij profylaxe met heparine waargenomen.

GRADE: LOW quality of evidence

Profylactische toediening van heparine verlaagde het aantal gevallen van longembolie bij patiënten met een CVA niet statistisch significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van ernstige bloedingen was significant hoger in de groep die werd behandeld met heparine dan in de groep die geen heparine kreeg. Volgens enkele kleinere studies was er geen significant verschil in de totale incidentie van bloedingen tussen de behandelingsgroepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.5.1.1.2. Farmacologische behandeling versus farmacologische behandeling als tromboprofylaxe bij medische patiënten

6.5.1.1.2.1. Langere duur apixaban versus korte duur enoxaparine bij medische patiënten

Apixaban 2.5mg 2x/d for 30d versus enoxaparin subcutaneously 40mg 1x/d for 6-14d

Bibliography: Goldhaber 2011-ADOPT

In deze studie werd apixaban 2,5 mg 2x/dag gedurende 30 dagen vergeleken met enoxaparine 40 mg s.c. 1x/dag gedurende 6-14 dagen. De studie werd uitgevoerd bij patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen wegens een medische ziekte. Alle patiënten waren matig of sterk beperkt in hun mobiliteit.

Er was geen statistisch significant verschil in sterfte tussen de twee behandelingsgroepen na een follow-up van 90 dagen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het primaire eindpunt van deze studie was een samengesteld eindpunt van symptomatische DVT, asymptomatische proximale DVT, longembolie en sterfte als gevolg van VTE na 30 dagen. Er was geen statistisch significant verschil in het primaire eindpunt tussen de twee behandelingsgroepen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Op het einde van de parenterale behandelingsperiode (6-14 dagen) was er evenmin een significant verschil in het samengestelde eindpunt tussen de twee groepen.

GRADE: LOW quality of evidence

Het verschil in symptomatische diepe veneuze trombose en longembolie werd niet statistisch onderzocht.

GRADE: not applicable

Een behandeling met apixaban gedurende 30 dagen ging gepaard met een hoger aantal ernstige bloedingen dan 6-14 dagen enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

Op het einde van de parenterale behandelingsperiode (6-14 dagen) was er geen significant verschil in de frequentie van ernstige bloedingen tussen apixaban en enoxaparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.5.1.1.2.2. Langere duur rivaroxaban versus korte duur enoxaparine bij medische patiënten

Extended (35d) rivaroxaban 10mg vs. standard duration enoxaparin 40mg (10d) for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients

Bibliography: Cohen 2013-MAGELLAN(192)
--

In deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie kregen acuut zieke medische patiënten een tromboprophylaxe met rivaroxaban 10 mg/dag gedurende 35 dagen of enoxaparine s.c. 40 mg/dag gedurende 10 dagen. De patiënten vertoonden minstens één risicofactor voor VTE. De studie was ontworpen om non-inferioriteit van rivaroxaban op dag 10 en superioriteit tot dag 35 te testen.

Er werd geen statistische test van de mortaliteit uitgevoerd.

GRADE: NA

Rivaroxaban gedurende 35 dagen had een beter effect dan enoxaparine gedurende 10 dagen op het primaire eindpunt, een samengesteld eindpunt van asymptomatische proximale diepe veneuze trombose, symptomatische proximale of distale diepe veneuze trombose, symptomatische niet-fatale longembolie of overlijden als gevolg van een veneuze trombo-embolie.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Na 10 dagen behandeling was het effect van rivaroxaban op het samengestelde eindpunt niet inferieur aan dat van enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

Er werd geen statistische test verricht van het eindpunt DVT.

GRADE: NA

Er werd geen statistische test verricht van het eindpunt symptomatische longembolie.

GRADE: NA

Rivaroxaban veroorzaakte meer klinisch relevante bloedingen dan enoxaparine bij analyse op dag 10 en op dag 35 en het verschil was statistisch significant.

GRADE: HIGH quality of evidence at day 10

GRADE: MODERATE quality of evidence at day 35

6.5.1.1.2.3. Tinzaparine versus acetylsalicylzuur bij acuut ischemisch CVA

Tinzaparin (100 or 175 IU/kg) versus aspirin 300mg for 10 days in acute ischaemic stroke

Bibliography: Bath 2001(193)

In deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie werden patiënten met een acuut CVA behandeld met tinzaparine 175 anti-Xa IE/kg, tinzaparine 100 anti-Xa IE/kg of acetylsalicylzuur 300 mg. De behandeling werd gestart binnen 48 uur na het begin van een acuut ischemisch CVA en duurde 10 dagen.

Er was geen statistisch significant verschil in sterfte tussen tinzaparine 175 anti-Xa IE/kg, tinzaparine 100 anti-Xa IE/kg en acetylsalicylzuur 300 mg.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in symptomatische DVT tussen tinzaparine 100 anti-Xa IE/kg en acetylsalicylzuur 300 mg. De frequentie van symptomatische DVT was significant lager met tinzaparine 175 anti-Xa IE/kg dan met acetylsalicylzuur 300 mg. Het betrouwbaarheidsinterval was echter zeer breed.

GRADE: LOW quality of evidence

Tinzaparine in hoge dosering was statistisch significant beter bij de preventie van VTE dan acetylsalicylzuur 300 mg. Er was geen verschil tussen tinzaparine in lage dosering en acetylsalicylzuur.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tussen tinzaparine 175 anti-Xa IE/kg, tinzaparine 100 anti-Xa IE/kg en acetylsalicylzuur 300 mg.

GRADE: LOW quality of evidence

De incidentie van symptomatische intracraniale bloeding was hoger met tinzaparine in hoge dosering dan met acetylsalicylzuur 300 mg. Het betrouwbaarheidsinterval was echter zeer breed.

Er was geen verschil tussen tinzaparine in lage dosering en acetylsalicylzuur.

GRADE: LOW quality of evidence

6.5.1.1.3. Duur van tromboprofylaxe bij medische patiënten

6.5.1.1.3.1. Langere duur versus korte duur tromboprofylaxe bij medische patiënten

Extended duration (4 week) enoxaparin 40mg/d versus placebo for thromboprophylaxis in medically ill patients, after an initial 10 days of open label enoxaparin
--

Bibliography: Hull 2010-EXCLAIM

In deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie werden acuut zieke, in het ziekenhuis opgenomen medische patiënten met een recentelijk verminderde mobiliteit behandeld met enoxaparine 40 mg/dag s.c. of een placebo gedurende 4 weken. Beide groepen kregen voor de randomisatie eerst een open behandeling met enoxaparine gedurende 10 ± 4 dagen. De inclusiecriteria betreffende de mate van mobiliteit werden tijdens de studie gewijzigd.

Na 6 maanden was er geen statistisch significant verschil in sterfte tussen de behandelingsgroepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was een statistisch significant verschil in veneuze trombo-embolie (met inbegrip van symptomatische en asymptomatische proximale DVT) in het voordeel van een langere behandeling met enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

Het aantal gevallen van symptomatische VTE was significant lager met een verlengde behandeling met enoxaparine dan met de placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Een langere behandeling met enoxaparine resulteerde in significant meer ernstige bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.5.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

Medische patiënt

De **ACCP 2012 Nonsurgical prevention** richtlijn bespreekt de preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten die omwille van een acute aandoening gehospitaliseerd worden.

Indien dergelijke patiënten een verhoogd tromboserisico hebben, wordt sterk aangeraden om tromboprophylaxe op te starten met LMWH, niet-gefractioneerde heparine of fondaparinux. De keuze van anticoagulans hangt af van de voorkeur van de patiënt, de therapietrouw, de praktische toedieningsmogelijkheden en de prijs van het farmacologisch product. Wanneer deze patiënten acuut bloeden of een ernstig bloedingsrisico vertonen, moet eerst gestart worden met mechanische profylaxe (elastische compressiekousen of intermitterende pneumatische compressie) tot het bloedingsrisico geweken is.

Farmacologische tromboprophylaxe wordt afgeraden bij gehospitaliseerde patiënten met een laag tromboserisico.

Gehospitaliseerde patiënten die initieel tromboprophylaxe krijgen toegediend in het ziekenhuis, moeten deze niet verderzetten na thuiskomst of einde van de immobilisatie.

ACP 2011 raadt sterk aan om het risico op veneuze trombo-embolie en op bloedingen eerst in te schatten bij gehospitaliseerde patiënten alvorens een preventieve behandeling te starten. Wanneer de voordelen zwaarder doorwegen dan de nadelen wordt farmacologische profylaxe met heparine of verwante producten aangeraden, maar geen mechanische profylaxe met elastische compressiekousen.

NICE 2010 beveelt enkel farmacologische tromboprophylaxe aan bij patiënten die een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie hebben. Mogelijke opties zijn fondaparinux, LMWH en UFH. Mechanische tromboprophylaxe (elastische compressiekousen, veneuze impuls voetpompen of intermitterende pneumatische compressie) wordt enkel aangeraden bij contra-indicatie voor farmacologische tromboprophylaxe.

Bij patiënten die een beroerte hebben gehad, moet een hersenbloeding worden uitgesloten en het algemene bloedingsrisico laag zijn alvorens heparine-profylaxis toe te dienen. Tromboprophylaxe is enkel nodig indien de patiënt één of meerdere VTE-risicofactoren heeft zoals ernstige beperking van de mobiliteit, voorgeschiedenis van VTE, dehydratatie en/of comorbiditeit. Indien farmacologische tromboprophylaxe (nog) niet mogelijk is, kan mechanische tromboprophylaxe aangeboden worden met intermitterende pneumatische compressie of voetzoolimpuls toestellen; elastische compressiekousen worden afgeraden bij beroertepatiënten.

Ook **SIGN 2010** beveelt risk assessment aan en als blijkt dat het beter is tromboprophylaxe toe te dienen aan medische patiënten, dan valt de keuze op niet-gefractioneerde heparine, LMWH of fondaparinux.

Conclusie

Enkel medische patiënten met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie zonder acute bloeding moeten farmacologische profylaxe krijgen in de vorm van LMWH, niet-gefractioneerde heparine of fondaparinux (ACCP 2012, ACP 2011, NICE 2010, SIGN 2010). ACP 2011 geeft fondaparinux niet op als mogelijke farmacologische tromboprophylaxe. NICE 2010 waarschuwt om patiënten die een beroerte gehad hebben geen elastische compressiekousen te laten dragen en zeker te controleren of er geen hersenbloeding of andere acute bloedingen aanwezig zijn alvorens farmacologische tromboprophylaxe toe te dienen.

6.5.2. Wat zegt de deskundige?

De ACCP 2012 richtlijn raadt farmacologische tromboprophylaxe aan bij een verhoogd trombose risico, met LMWH, UFH of fondaparinux (Kahn 2012). De keuze is afhankelijk van de voorkeur van de patiënt, de therapietrouw, de praktische toedieningsmogelijkheden en de prijs van het product. Bij acute bloedingen of ernstige bloedingsrisico moet men enkel mechanische compressie gebruiken. Bij een laag

trombose risico is geen profylaxe aangewezen. Deze mag gestopt worden op het einde van immobilisatie.

De NICE 2010 richtlijn raadt farmacologische profylaxe aan bij ernstige beperking van de mobiliteit, bij een voorgeschiedenis van VTE, bij dehydratatie of bij een comorbiditeit. Hij stipuleert wel dat bij elke CVA een intracranieële bloeding moet uitgesloten worden, en dat elastische compressiekousen geen voordeel toont. Bij contra-indicatie dient een mechanische tromboprofylaxie gebruikt te worden. Rivaroxaban is volgens de literatuur niet superieur aan enoxaparine maar vertoont een significant verhoogd risico op bloeding en zeker intracranieële bloedingen (Cohen 2013-MAGELLAN, Alameddine 2013). Apixaban heeft geen significante meerwaarde getoond t.o.v. enoxaparine maar wel een sterk verhoogd bloedingsrisico (Goldhaber 2011-ADOPT).

Commentaar

In de praktijk worden LMWH toegediend bij bedlegerige patiënten met een verhoogd risico op VTE (zie tabel 14) zonder acute bloeding in laag preventieve dosis, dit gecombineerd met elastische steunkousen behalve bij vasculair belaste patiënten en CVA patiënten tot mobilisatie (gezien geen meerwaarde) (Dennis 2013).

6.5.3. Wat besluit de jury?

Individuele evaluatie van risicofactoren is aangewezen bij alle patiënten. (zie vraag 1) (ACP 2011, sterke aanbeveling)

Farmacologische preventie met heparine (LMWH, UFH) wordt enkel aanbevolen bij hoog-risico-patiënten op basis van eindpunt longembolie (Lederle 2011) en de veiligheid met betrekking tot majeure bloedingen (Lederle 2011 en Kakkar 2011) (sterke aanbeveling, GRADE B).

Een korte behandeling (6-14 dagen) met apixaban kan overwogen worden op basis van vergelijkbare effectiviteit en veiligheid met enoxaparine (Goldhaber 2011-ADOPT) (zwakke aanbeveling, GRADE C). Een behandeling met rivaroxaban wordt niet aanbevolen op basis van verhoogd bloedingsrisico ook bij korte behandeling (Cohen 2013-MAGELLAN) (sterke aanbeveling, GRADE A).

De behandeling wordt toegediend gedurende de immobiliteitsfase en niet langer dan de verblijfsduur in het ziekenhuis. Bij een verlengde behandeling tot 6 weken weegt het risico op majeure bloeding zwaarder dan de reductie in symptomatische VTE (Hull 2010) (sterke aanbeveling, GRADE B).

Bij acute beroerte (CVA) wordt op basis van het eindpunt VTE en met betrekking tot het bloedingsrisico geen heparine (LMWH) aanbevolen (Lederle 2011) (zwakke aanbeveling, GRADE B). De jury beschikt niet over de nodige informatie met betrekking tot het eindpunt recidief van CVA, waardoor hij hier geen uitspraak over kan doen (International Stroke Trial, Lancet 1997) maar merkt op dat ACP 2011 wel behandeling met LMWH aanraadt bij hoog-risico-patiënten. De jury raadt hier aan zo snel mogelijk naar de stroke unit door te verwijzen. (zie consensusvergadering d.d. 10 mei 2012 over "Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg")

Elastische compressiekousen worden op basis van effectiviteit en het risico op huidletsels niet aanbevolen maar kunnen gebruikt worden bij hoog-risico-patiënten met een bloeding of een bloedingsrisico dat te hoog is voor toediening van LMWH (ACP 2011, GRADE B, sterke aanbeveling).

6.6. Reis met langdurige immobilisatie?

6.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.6.1.1. Wat zeggen de studies?

Tromboprofylaxe bij reizen met langdurige immobilisatie

Er voldeden geen studies aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep. (farmacologische behandeling versus placebo of versus graduele elastische compressiekousen).

Een Cochrane systematische review (Clarke 2006) vergeleek graduele elastische compressiekousen met geen profylaxe tijdens vliegreizen. Compressiekousen verminderden het risico van asymptomatische DVT (OR 0,10; 95%BI 0,04 tot 0,25). Er werden geen overlijdens, gevallen van longembolie of symptomatische DVT gerapporteerd.

6.6.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

Lange-afstandsreizen

De enige richtlijnen die aanbevelingen formuleren voor lange-afstandsreizigers zijn **ACCP 2012 Non-surgical prevention** en **SIGN 2010**.

Die eerste raadt het gebruik van acetylsalicylzuur, anticoagulantia of elastische compressiekousen ter preventie van VTE af in het geval van lange-afstandsreizen, tenzij de reiziger een verhoogd tromboserisico heeft. In deze gevallen moet de reiziger frequent bewegen, oefeningen doen voor de kuitspieren of indien mogelijk aan het gangpad van het vliegtuig zitten bij lange-afstandsvluchten. Reizigers met een verhoogd VTE-risico kunnen eveneens elastische compressiekousen dragen (kniekousen die 15 à 30 mmHg druk geven rond de enkels) gedurende de reis.

Volgens **SIGN 2010** moeten kosten en baten van eventuele VTE-profylaxe steeds besproken worden met de persoon voor de reis. Reizigers worden aangeraden om zo beweeglijk mogelijk te zijn vóór, tijdens en na de reis. Beenspieroefeningen worden aanbevolen. Elastische compressiekousen zijn niet standaard aangeraden. Wanneer ze toch gedragen worden, moeten ze goed passen.

Voor reizigers met een hoog risico op veneuze trombo-embolie kan farmacologische tromboprofylaxe overwogen worden in de vorm van LMWH.

6.6.2. Wat zegt de deskundige?

De laatste jaren hebben studies aangetoond dat er voor lange afstandsvluchten vanaf 4 uur een verhoogd risico bestaat voor VTE. Het risico neemt ook toe met de reistijd: een vliegreis langer dan 4 uur betekent een verhoging van het tromboserisico met 2 tot 4 maal; bij een vliegreis meer dan 12 uur is het risico 10 maal hoger.

Adviezen uit richtlijnen en RCT's

De ACCP 2012 en de SIGN 2010 richtlijnen raden frequente beweging aan voor, tijdens en na het reizen samen met kuitspieroefeningen en liefst een zitplaats aan het gangpad. Elastische compressiekousen met een druk van 15 tot 30 mmHg brengen een meerwaarde maar zijn geen standaard, behalve bij een Cochrane analyse. Ze dienen wel goed aangemeten te worden. Bij hoog-risico-patiënten zijn LMWH aangewezen.

Commentaar

In de praktijk worden dezelfde maatregelen geadviseerd. Bij verhoogd risico op VTE worden elastische compressiekousen klasse I aangeraden samen met een toediening van LMWH 12 uur voor de vlucht in een laag preventieve dosis.

6.6.3. Wat besluit de jury?

Een Cochrane systematische review (Clarke 2006) vergeleek graduele elastische compressiekousen met geen profylaxe tijdens vliegreizen. Compressiekousen verminderden het risico van asymptomatische DVT (OR 0,10; 95%BI 0,04 tot 0,25). Er werden geen overlijdens, gevallen van longembolie of symptomatische DVT gerapporteerd. Gezien geen klinisch belang kon aangetoond worden, kunnen we systematisch gebruik van compressiekousen niet aanbevelen. (GRADE C)

De jury wil hier nog eens benadrukken dat er geen evidentie bestaat over het gebruik van LMWH.

De jury raadt het gebruik van acetylsalicylzuur, anticoagulantia of elastische compressiekousen ter preventie van VTE in het geval van lange-afstandsreizen af.

In gevallen van verhoogd risico is het aan te raden dat de reiziger frequent beweegt, oefeningen doet voor de kuitspieren en indien mogelijk aan het gangpad van het vliegtuig zit bij lange-afstandsvluchten. (sterke aanbeveling, expert opinion)

Enkel bij zeer hoog risico kunnen elastische compressiekousen gedragen en/of LMWH overwogen worden gedurende de reis (zwakke aanbeveling, expert opinion).

7. Is een preventieve behandeling van een VTE aangewezen en zo ja, welke:

- in geval van oncologische heekunde?
- bij kankerpatiënten die niet heekundig behandeld worden?

Hoe lang wordt er behandeld?

In het antwoord op het 2^{de} luik van deze vraag maakt de jury het onderscheid tussen kankerpatiënten die geen (7.2) en die wel (7.3) een VTE doormaakten. Het antwoord op de behandelingsduur wordt in de verschillende antwoorden geformuleerd.

Opmerking: In de meta-analyses kunnen er patiënten in verschillende stadia of met andere soorten kankers gepoold worden wat kan leiden tot mogelijke beperkingen.

7.1. In geval van oncologische heekunde?

7.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

7.1.1.1. Wat zeggen de studies?

Langere duur tromboprofylaxe versus korte duur bij patiënten met kanker die heekunde ondergaan

Prolonged LMWH (21-35d) versus short duration (6-10d) thromboprophylaxis in cancer patients undergoing surgery

Bibliography: systematic review Akl 2008 reported Bergqvist 2002 and Rasmussen 2006, Jorgensen 2002b

Bij een systematische review werden drie RCT's gevonden waarin een langere tromboprofylaxe met LMWH werd vergeleken met een kortere tromboprofylaxe (in het ziekenhuis) tijdens het ziekenhuisverblijf bij kankerpatiënten die majeure abdominale - of kleine bekkenchirurgie moesten ondergaan. De patiënten werden na een initiële behandeling met een LMWH in het ziekenhuis (6-10 dagen) gerandomiseerd naar een LMWH of een placebo gedurende nog eens 21-35 dagen. Bij alle patiënten werd een bilaterale flebografie gepland op het einde van de behandeling.

Slechts twee studies leverden gegevens die konden worden geëxtraheerd en gerapporteerd.

Er werd geen statistisch significant verschil in sterfte waargenomen tussen een langere en een beperkte duur van tromboprofylaxe met een LMWH.

GRADE: LOW quality of evidence

Een langere tromboprofylaxe met LMWH verlaagt het totale risico op DVT (symptomatische en asymptomatische) na majeure abdominale - of kleine bekkenchirurgie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er is geen statistisch significant verschil in de incidentie van lichte of ernstige bloedingen tussen de behandelingsgroepen.

GRADE: LOW quality of evidence

7.1.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

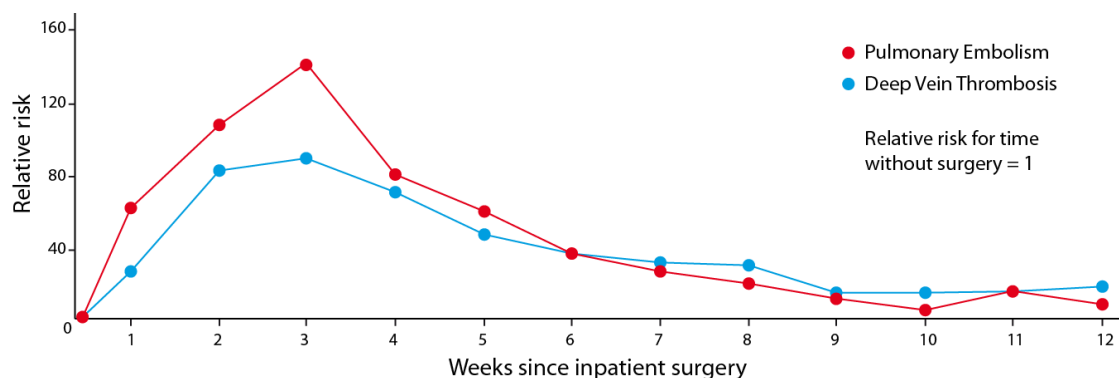
Oncologische chirurgie

De **ISTH 2013-richtlijn** handelt over de behandeling en preventie van veneuze trombo-embolie bij kankerpatiënten. Dagelijkse injecties met LMWH of niet-gefractioneerde heparine drie maal daags worden sterk aanbevolen ter preventie van VTE in kankerpatiënten die een operatie ondergaan. Farmacologische profylaxe moet tussen de 12 en 2 uren preoperatief gestart worden en ten minste 7 tot 10 dagen volgehouden worden. Er is geen evidentie dat fondaparinux een goed alternatief is voor LMWH of dat het ene type LMWH beter zou zijn dan een ander type. Langdurige tromboprofylaxe (4 weken) kan nuttig zijn voor kankerpatiënten met een hoog risico op VTE die majeure abdominale chirurgie ondergaan. Mechanische tromboprofylaxe wordt afgeraden als monotherapie, tenzij wanneer farmacologische tromboprofylaxe gecontra-indiceerd is.

7.1.2. Wat zegt de deskundige?

In zijn dagelijkse praktijk identificeert de deskundige de volgende risicofactoren: leeftijd > 60 jaar, voorgeschiedenis van DVT, anesthesie langer dan 2 uur, hospitalisatie van meer dan 4 dagen en gevorderde ziekte. Wat hem betreft zijn de LMWH de beste koop omwille van hun gemak bij toediening en bepaalde studies toonden een toegenomen doeltreffendheid bij de preventie van VTE. Hij merkt op dat de niet gefractioneerde heparines (UFH) toelaten om fatale longembolieën met bijna 80% te verminderen. De duur van de post-operatieve profylaxe blijft een open vraag. Natuurlijk, Agnelli heeft aangetoond dat 40% van de VTE verschijnen binnen de 3 weken na de operatie maar is dit voldoende? Meerdere studies hebben getracht een antwoord te geven op de vraag, bijvoorbeeld ENOXACAN II, FAME en CANBESURE. Recent heeft Rasmussen een meta-analyse uitgevoerd en aangetoond dat het risico kon worden verminderd met 50% indien een behandeling van 4 weken werd gerealiseerd. De analyse van de studie One Million Women toont aan dat een behandeling van 6 weken waarschijnlijk adequater zal zijn voor risicopatiënten bijv. patiënten met adenocarcinoom (Sweetland 2009).

Figuur 11: Relatief risico van een VTE na chirurgie, aangepast van Sweetland et al. 2009



Men moet een farmacologische behandeling toedienen voor de tromboprofylaxe van kankerpatiënten die chirurgie ondergaan. Deze behandeling moet starten 2 tot 12 uur voor de chirurgische ingreep en 4 weken duren. Men moet echter overwegen om dit uit te breiden tot 6 weken voor patiënten met een hoog risico van VTE zoals bekkenchirurgie, ingrepen voor eierstokcarcinomen en curatieve abdominale chirurgie voor pancreatische adenocarcinomen. Het keuzemiddel bij uitstek is LMWH, het alternatief is een UFH. Mechanische profylaxe zal slechts worden weerhouden indien er een contra-indicatie is voor een farmacologische behandeling.

7.1.3. Wat besluit de jury?

Het is aangewezen om kankerpatiënten die chirurgie ondergaan tromboprofylaxe toe te dienen met LMWH voor ten minste 7-10 dagen.

UFH (niet-gefractioneerde heparine) is een mogelijk alternatief (ISTH 2013). (sterke aanbeveling, GRADE B)

Het tromboserisico/bloedingsrisico zal bepalen of een lange therapieduur van 4 weken aangewezen is (ISTH 2013) (zwakke aanbeveling, GRADE B). De deskundige wijst erop dat het tromboserisico daalt vanaf 4 weken en verwaarloosbaar wordt vanaf 6 weken. Voor het inschatten van het risico van de patiënt, verwijst de jury naar vraag 1. Bijkomend raadt hij een lange behandelingsduur aan bij klein-bekken- en majeure abdominale chirurgie (ISTH 2013) (Akl 2008) (zwakke aanbeveling, GRADE B).

Mechanische profylaxe wordt enkel aangeraden indien er contra-indicaties bestaan voor een farmacologische profylaxe (ISTH 2013) (zwakke aanbeveling, GRADE C).

7.2. Bij kankerpatiënten die niet heelkundig behandeld worden? (en geen VTE doormaakten)

7.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

7.2.1.1. Wat zeggen de studies?

7.2.1.1.1. Farmacologische behandeling versus placebo als tromboprofylaxe bij patiënten met kanker

7.2.1.1.1.1. Heparine versus placebo bij patiënten met kanker (zonder andere indicatie voor anti-coagulatie)

Heparin (UFH or LMWH) vs placebo in patients with cancer without a therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation
--

Bibliography: meta-analysis Akl 2011b included these RCTs: Agnelli 2009, Altinbas 2004, Kakkar 2004, Perry 2010, Sideras 2006, Klerk 2005, Lebeau 1994, Weber 2008, Pelzer 2009

Een Cochrane review heeft de werkzaamheid en de veiligheid van parenterale anticoagulantia (heparine en laagmoleculaire heparines) onderzocht bij kankerpatiënten zonder therapeutische of (andere) profylactische indicatie voor antistolling.

Het effect van een behandeling met heparine op de sterfte was niet statistisch significant na 12 maanden (risicoverhouding (RR) 0,93; 95% BI 0,85 - 1,02), maar was wel statistisch significant over de duur van de studies.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De behandeling met heparine verlaagde de incidentie van symptomatische veneuze trombo-embolie op statistisch significante wijze.

GRADE: HIGH quality of evidence

De behandeling met heparine had geen statistisch significant effect op ernstige bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

7.2.1.1.1.2. LMWH versus placebo bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen

LMWH vs placebo in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy

Bibliography: systematic review and meta-analysis Di Nisio 2012 included these RCTs: Agnelli 2009, Altinbas 2004, Haas 2005, Kakkar 2004, Perry 2010, Sideras 2006

In een systematische Cochrane review werd de werkzaamheid en de veiligheid onderzocht van primaire tromboprofylaxe bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie kregen. Heparines met laag molecuulair gewicht werden vergeleken met placebo. Er werden 6 RCT's gevonden. De studies duurden 120 dagen tot 1 jaar.

Er werd geen verschil gevonden in de mortaliteit na 1 jaar tussen laagmoleculairgewicht-heparines en placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Laagmoleculairgewicht-heparines verminderden de incidentie van symptomatische VTE significant. Dat komt overeen met een NNT van 60.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het risico op ernstige bloeding was niet significant hoger met laagmoleculairgewicht-heparines. De gegevens wezen op een (niet-significante) stijging van 60%, maar de studies hadden waarschijnlijk onvoldoende power om een statistisch significant verschil aan te tonen.

GRADE: LOW quality of evidence

7.2.1.1.1.3. Vitamine K-antagonist versus placebo bij patiënten met kanker (zonder andere indicatie voor anticoagulatie)

Warfarin versus placebo in patients with cancer who have no (other) therapeutic or prophylactic indication of anticoagulation

Bibliography: systematic review and meta-analysis Akl 2011c included these RCTs: Chahinian 1989, Daly 1991, Levine 1994, Maurer 1997, Zacharski 1984

Deze Cochrane review onderzocht de werkzaamheid en de veiligheid van orale anticoagulantia bij kankerpatiënten zonder therapeutische of profylactische indicatie voor antistolling. De streef-INR was lager dan de gebruikelijke 2-3 die in de meeste studies wordt nagestreefd.

Er was geen statistisch significant verschil in sterfte na één jaar.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil tussen warfarine en placebo bij de preventie van veneuze trombo-embolie. Dat was echter gebaseerd op slechts één studie en de precisie van de schatting sluit niet uit dat patiënten toch een voordeel zouden kunnen ondervinden (de ondergrens van het RR omvat een gunstig effect).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het risico op ernstige bloedingen was significant hoger met warfarine dan met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

7.2.1.1.1.4. Vitamine K-antagonist versus placebo bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen

VKA (INR 1.3-1.9) vs placebo in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy

Bibliography: systematic review Di Nisio 2012 included 1 RCT: Levine 1994

In deze RCT werden patiënten met een gemetastaseerde stadium IV-borstkanker die gedurende vier weken of minder een eerste- of tweedelijns chemotherapie hadden gekregen, behandeld met warfarine (INR 1,3-1,9) of een overeenkomstige placebo.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mortaliteit.

Er was geen statistisch significant effect op symptomatische VTE.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant effect op symptomatische longembolie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant effect op symptomatische DVT.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant effect op ernstige bloeding.

GRADE: LOW quality of evidence

7.2.1.1.2. Farmacologische behandeling versus farmacologische behandeling als tromboprofylaxe bij patiënten met kanker

7.2.1.1.2.1. LMWH versus vitamine K-antagonist bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen

Enoxaparin 40mg vs warfarin (1.25mg/d) in patients with cancer receiving chemotherapy
--

Bibliography: systematic review Di Nisio 2012 included 1 RCT: Palumbo 2011
--

In een systematische Cochrane review (Di Nisio 2012) werd één RCT gevonden (Palumbo 2011) waarin laagmoleculairgewicht-heparine werd vergeleken met een vitamine K-antagonist bij kankerpatiënten die chemotherapie kregen. In deze studie werden patiënten met multipel myeloom die een behandeling kregen op basis van thalidomide, behandeld met enoxaparine 40 mg of een lage dosis warfarine (1,25 mg/dag).

Enoxaparine was significant superieur ten opzichte van een lage dosis warfarine voor de preventie van symptomatische VTE.

GRADE: LOW quality of evidence

Enoxaparine verschilde niet significant met een lage dosis warfarine voor de preventie van symptomatische longembolie of symptomatische DVT.

GRADE: LOW quality of evidence

Het risico op ernstige bloeding met enoxaparine verschilde niet significant met dat van een lage dosis warfarine.

GRADE: LOW quality of evidence

7.2.1.1.2.2. LMWH versus lage dosis acetylsalicylzuur bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen

Enoxaparin 40mg vs aspirin 100mg for thromboprophylaxis in patients with cancer receiving chemotherapy

Bibliography: systematic review Di Nisio 2012 included 1 RCT: Palumbo 2011;1 more recent RCT: Larocca 2012
--

In 2 RCT's werd het laagmoleculairgewicht-heparine (LMWH) enoxaparine vergeleken met acetylsalicylzuur bij kankerpatiënten die chemotherapie kregen. In beide studies hadden de patiënten een diagnose gekregen van multipel myeloom en kregen ze een behandeling op basis van thalidomide.

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen LMWH en acetylsalicylzuur voor het eindpunt symptomatische VTE.

GRADE: LOW quality of evidence

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen LMWH en acetylsalicylzuur voor de eindpunten symptomatische longembolie en symptomatische DVT.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen LMWH en acetylsalicylzuur voor het samengestelde eindpunt van symptomatische diepe veneuze trombose, longembolie, arteriële trombose, acuut cardiovasculair event (acuut myocardinfarct of beroerte), of plotse dood zonder andere oorzaak.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In beide behandelingsgroepen deden zich geen ernstige bloedingen voor.

GRADE: Not applicable

7.2.1.1.2.3. Vitamine K-antagonist versus lage dosis acetylsalicylzuur bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen

Warfarin 1.25mg/d vs aspirin 100mg/d in patients with cancer receiving chemotherapy
--

Bibliography: systematic review Di Nisio 2012 included 1 RCT: Palumbo 2011; Larocca 2012

In een systematische Cochrane review (Di Nisio 2012) werd één RCT gevonden (Palumbo 2011) waarin vitamine K-antagonisten werden vergeleken met een lage dosis acetylsalicylzuur bij kankerpatiënten die chemotherapie kregen. In deze studie werden patiënten met een multipel myeloom die een behandeling kregen op basis van thalidomide, behandeld met een lage dosis warfarine (1,25 mg/dag) of acetylsalicylzuur 100 mg/dag.

Er was geen statistisch significant verschil tussen acetylsalicylzuur en warfarine voor de preventie van symptomatische VTE, noch voor de preventie van symptomatische DVT alleen of van longembolie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er deden zich geen gevallen van majeure bloeding voor in de warfarine-groep, tegenover drie gevallen van majeure bloeding in de acetylsalicylzuur-groep. Dit verschil was niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence

7.2.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

Niet-chirurgische oncologie

ISTH 2013 raadt aan om gehospitaliseerde kankerpatiënten met beperkte mobiliteit te behandelen met LMWH, UFH of fondaparinux.

Tromboprofylaxe is niet routinematig aangewezen bij patiënten die chemotherapie krijgen. Primaire farmacologische tromboprofylaxe kan geïndiceerd zijn bij patiënten met uitgebreide lokale of uitgezaaide pancreaskanker of longkanker behandeld met chemotherapie op voorwaarde dat zij een laag bloedingsrisico hebben.

VTE profylaxe is wel aangeraden voor patiënten die behandeld worden met thalidomide of lenalidomide gecombineerd met steroïden en/of chemotherapie. In deze gevallen hebben VKA, LMWH of laaggedoseerd acetylsalicylzuur gelijkaardige effecten.

ACCP 2012 Nonsurgical prevention raadt tromboprofylaxe (met LMWH, UFH of VKA) af bij kankerpatiënten die buiten het ziekenhuis verblijven – ook met centraal veneuze katheters – en die geen bijkomende risicofactoren voor VTE vertonen. Bijkomende risicofactoren zijn bijvoorbeeld een voorgeschiedenis van veneuze trombose, immobilisatie of behandeling met hormonen, angiogeneseremmers, thalidomide of lenalidomide. Ambulante patiënten met vaste tumoren en bijkomende risicofactoren voor veneuze trombo-embolie maar met een laag risico op bloedingen, krijgen wel best preventief LMWH of UFH.

Ook **NICE 2010** raadt af om ambulante kankerpatiënten routinematig farmacologische of mechanische tromboprofylaxe aan te bieden. Enkel aan kankerpatiënten met een verhoogd VTE-risico kan tromboprofylaxe worden gegeven: fondaparinux, LMWH of niet-gefractioneerde heparine.

SIGN 2010 beschouwt het risico op veneuze trombo-embolie bij kankerpatiënten over het algemeen als hoog en raadt bijgevolg wel profylactische behandeling aan met LMWH, niet-gefractioneerde heparine of fondaparinux gedurende de hospitalisatie.

Conclusie

Kankerpatiënten die niet geopereerd worden en geen andere bijkomende risicofactoren voor veneuze trombo-embolie vertonen moeten volgens de richtlijnen (ISTH 2013, ACCP 2012, NICE 2010, SIGN 2010) niet routinematig profylactisch behandeld worden. SIGN 2010 raadt wel tromboprofylaxe aan van kankerpatiënten tijdens hospitalisatie. Wanneer kankerpatiënten tromboprofylactisch behandeld worden, zijn LMWH en niet-gefractioneerde heparine algemeen de beste keus.

7.2.2. Wat zegt de deskundige?

Allereerst hebben Levitan en Kakkar door retrospectieve studies aangetoond dat patiënten met hersen-, eierstok- of pancreaskanker meer gevaar lopen om een VTE te ontwikkelen (Levitan 1999, Thodiyil 2001).

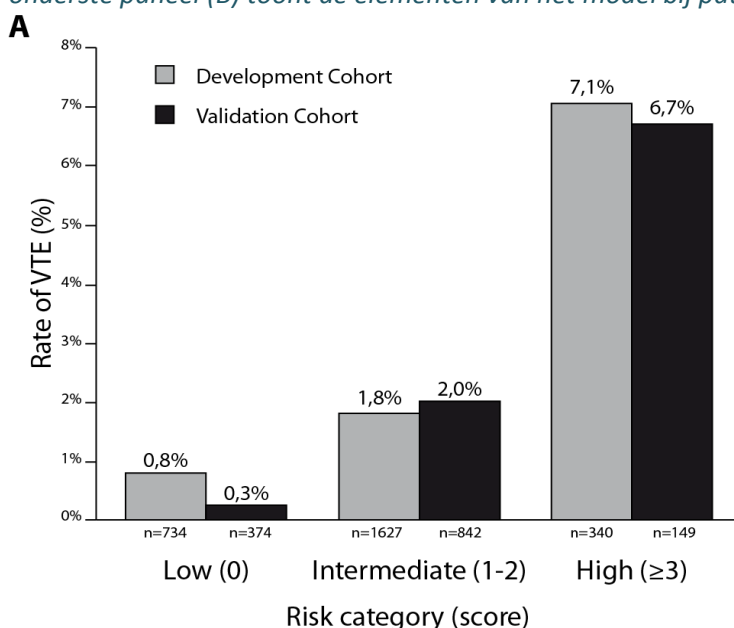
Tabel 27: Frequentie van de VTE in functie van het kankertype bij gehospitaliseerde patiënten

Kankertype	VTE (n)	Kanker (n)	Relatief Risico (95% BI)
Gehospitaliseerde patiënt zonder kanker			1,00
Longen	1.504	232.764	1,13 (1,07-1,19)
Colon	1.320	168.832	1,36 (1,29-1,44)
Pancreas	488	41.551	2,05 (1,87-2,24)
Eierstokken	327	26.406	2,16 (1,93-2,41)
Hersenen	184	13.529	2,37 (2,04-2,74)

Kröger en al. toonden aan dat het risico voor oncologische patiënten op het ontwikkelen van een trombo-embolisch verschijnsel minder dan 2,3% bedroeg indien geen enkele risicofactor aanwezig is; het stijgt echter tot 72% indien 6 risicofactoren aanwezig zijn. Dit zijn een oncologische behandeling bij hospitalisatie, een voorgeschiedenis van VTE, een familiale voorgeschiedenis van VTE, de toediening van chemotherapie, de aanwezigheid van koorts of een verhoogde CRP-waarde (Kröger 2006).

Recent heeft Khorana een nieuw, eenvoudiger, model voorgesteld om het risico van VTE te voorspellen bij kankerpatiënten (Khorana 2008). De probabilliteit om een trombo-embolie te ontwikkelen bedraagt 17,7% in de groep van de hoogrisicopatiënten, slechts 3,8% bij patiënten met een matig risico en bijna onbestaande bij patiënten zonder risicofactor (Figuur 12).

Figuur 12: VTE risicomodel: Het bovenste paneel (A) toont het percentage VTE in functie van de score bepaald door het model bij 4.066 patiënten verdeeld in een groep "ontwikkeling" en "validatie". Het onderste paneel (B) toont de elementen van het model bij patiënten behandeld met chemotherapie.



B

Patients characteristic	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelets count $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hemoglobin level $< 10 \text{ g/L}$ or use of red cell growth factor	1
Prechemotherapy leukocyte count $\geq 11 \times 10^9/L$	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Indien preventie dient te worden gerealiseerd bij een kankerpatiënt vormen LMWH of UFH de eerste keuze. De deskundige beveelt de LMWH aan wegens het gemak van toediening.

Men moet een profylactische behandeling uitvoeren voor veneuze trombose bij alle gehospitaliseerde kankerpatiënten om welke reden ook en dit gedurende de duur van hun hospitalisatie. Een LMWH zal de voorkeur krijgen. Contra-indicatie zal het bloedingsrisico zijn, bijvoorbeeld tromboopenie van graad 4.

Een profylactische behandeling voor VTE zal niet worden aanbevolen voor alle ambulante patiënten. Ze zal daarentegen verplicht zijn voor alle patiënten die thalidomide of lenolomide krijgen met het oog op het risico van VTE. Voor de andere patiënten zal het belangrijk zijn om hun risico van veneuze trombose te definiëren door een gevalideerd model te gebruiken zoals dat van Khorano. Daarom zal bijzondere aandacht worden besteed aan patiënten met pancreaskanker en maagkanker, met patiënten met hyperleukocytose of een trombocytose evenals patiënten met een hoog BMI. De duur van de behandeling zal de duur van de oncologische behandeling zijn uitgebreid tot 6 maanden na het einde van de behandeling, zijnde de duur van de actieve ziekte. Er is geen plaats voor profylaxe met warfarine en andere coumarinederivaten. Het keuzemiddel bij uitstek is LMWH, het alternatief is een UFH.

7.2.3. Wat besluit de jury?

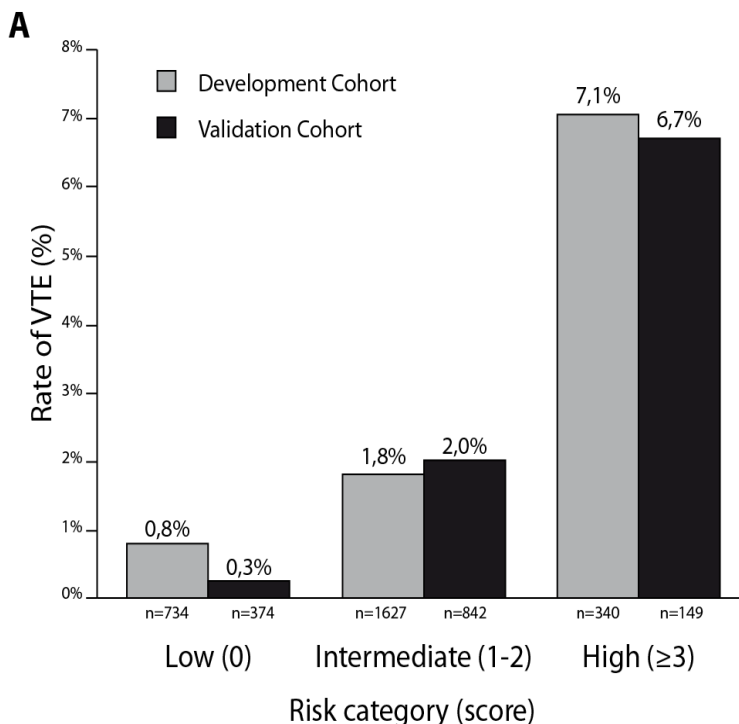
Kankerpatiënten die niet geopereerd worden en geen andere bijkomende risicofactoren voor veneuze trombo-embolie vertonen moeten niet routinematig profylactisch behandeld worden (ISTH 2013, ACCP 2012, NICE 2010, SIGN 2010).

De jury raadt wel tromboprofylaxe aan bij kankerpatiënten **tijdens hospitalisatie** (SIGN 2010) (zwakke aanbeveling).

Wanneer kankerpatiënten tromboprofylactisch behandeld worden, zijn LMWH en niet-gefractioneerde heparine algemeen de beste keus (sterke aanbeveling, GRADE B).

Daarnaast moet er opnieuw een risico-analyse gebeuren (zie vraag 1). De jury kan geen behandelingsduur bepalen maar de risico's moeten regelmatig t.o.v. van de baten geherevalueerd worden.

De Khorana risicoscore werd door de deskundige aangebracht als extra hulpmiddel om het risico in te schatten.



B

Patients characteristic	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelets count $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hemoglobin level $< 10 \text{ g/L}$ or use of red cell growth factor	1
Prechemotherapy leukocyte count $\geq 11 \times 10^9/L$	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

(Khorana 2008)

7.3. Bij kankerpatiënten die niet heelkundig behandeld worden? (en een VTE doormaakten)

7.3.1. Wat zegt de literatuurstudie

7.3.1.1. Wat zeggen de studies?

7.3.1.1.1. Heparine met laag moleculair gewicht versus vitamine K-antagonist bij patiënten met kanker

Long term LMWH versus VKA for cancer patients with VTE

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCTs: Romera 2009, Cesarone 2003, Deitcher 2006, Hull 2006, Lee 2003, Lopez-Beret 2001, Meyer 2002

In een systematische review en meta-analyse, uitgevoerd voor de NICE-richtlijnen van 2012 voor veneuze trombo-embolie, werd laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) vergeleken met vitamine K-antagonisten (VKA) voor de vervolgfase van de behandeling van veneuze trombo-embolie bij kankerpatiënten. De review omvatte 7 RCT's van kankerpatiënten met VTE.

Er is geen significant verschil in mortaliteit waargenomen tussen de behandeling met LMWH en met VKA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Uit alle studies blijkt dat er significant minder recidief van VTE optreedt met LMWH dan met VKA. RR: 0,5 (95% BI 0,35 - 0,71).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij vergelijking van LMWH en VKA komt in geen enkele studie een significant verschil in ernstige bloedingen naar voren.

GRADE: LOW quality of evidence

7.3.1.1.2. Dabigatran versus vitamine K-antagonist na 10 dagen initiële behandeling bij patiënten met kanker

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (INR 2-3), after initial parenteral anticoagulation (5-9 days) for the long-term treatment (6 mo) of VTE in patients with cancer
--

Bibliography: 1 RCT Schulman 2009 RE-COVER I, reported in systematic review: Akl 2011a
--

In een Cochrane review werd een subgroepanalyse uitgevoerd van kankerpatiënten die waren opgenomen in een RCT waarin dabigatran (2 x 150 mg) werd vergeleken met warfarine (INR 2,0-3,0) bij de behandeling van symptomatische DVT en longembolie. Beide groepen kregen eerst een parenterale antistolling gedurende een mediane duur van 9 dagen.

Deze non-inferioriteitsstudie werd uitgevoerd bij 2.564 patiënten, onder wie 4% kanker had. Deze subgroep werd vooraf gespecificeerd.

Het verschil in sterfte tussen dabigatran en warfarine is niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Het verschil in de frequentie van recidiverende veneuze trombo-embolie tussen dabigatran en warfarine is niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Het verschil in frequentie van ernstige bloedingen tussen dabigatran en warfarine is niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence

7.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Behandeling van DVT en longembolie bij kankerpatiënten

ACCP 2012 Therapy

Voor kankerpatiënten is de eerste keuze voor langetermijn behandeling LMWH in plaats van VKA.

- Behandel minstens 3 maand en geef bij voorkeur 'extended' treatment (langdurig voortgezet met periodische herevaluatie) bij kankerpatiënten met VTE, ongeacht bloedingsrisico

ISTH 2013

Deze richtlijn is enkel voor kankerpatiënten. LMWH gedurende minstens 3 maanden is eerste keuze behandeling en heeft de voorkeur boven VKA. Fondaparinux en UFH kunnen alternatieven zijn. Trombolysen gebeurt enkel in specifieke gevallen. Idraparinux (niet beschikbaar in België) wordt afgeraden. Na 3 à 6 maanden moet per patiënt beslist worden over verdere LMWH/VKA-behandeling op basis van kosten-baten analyse, therapietrouw en voorkeur van de patiënt en status van de kanker. Bij recidief VTE zijn er drie opties: bij behandeling met LMWH, schakel over naar VKA en omgekeerd of plaats een vena cava filter.

NICE 2012

Kankerpatiënten met proximale DVT of longembolie moeten gedurende zes maanden behandeld worden met LMWH en dan opnieuw geëvalueerd worden alvorens therapie te verlengen. Graduele compressiekousen worden aangeraden bij patiënten met DVT van het onderste lidmaat één week na diagnose of wanneer de zwelling voldoende is afgenomen, tenminste voor zover zij geen contra-indicaties hebben.

SIGN 2010

Kankerpatiënten met VTE worden bij voorkeur behandeld met LMWH in plaats van VKA en dit gedurende drie tot zes maanden. Nadien wordt een herevaluatie van de patiënt gedaan om te beslissen tot verdere behandeling of stopzetten van de behandeling

Conclusie

Bij kankerpatiënten met VTE zijn LMWH unaniem eerste keus – te prefereren boven VKA – voor de langdurige behandeling en dit gedurende minstens drie maanden (ISTH 2013) of zes maanden (NICE 2012). SIGN 2010 heeft het over drie à zes maanden met nadien een herevaluatie van de kosten-baten. ACCP 2012 Therapy spreekt over 'extended therapy' waarbij periodisch geëvalueerd wordt.

De geselecteerde richtlijnen geven aan om de behandeling minstens drie maanden lang aan te houden. NICE 2012 raadt aan om nog drie maanden langer te behandelen bij patiënten met een hoog risico op recidief VTE zonder verhoogd bloedingsrisico en ook ACCP 2012 Therapy en SIGN 2010 geven aan dat langdurige behandeling kan overwogen worden of de voorkeur geniet bij bepaalde patiënten in functie van uitlokkingsfactor, locatie en ernst van de eerste VTE-episode en andere risicofactoren. De verdere behandeling gebeurt best steeds in samenspraak met de patiënt.

7.3.2. Wat zegt de deskundige?

De initiële behandeling van VTE bij de kankerpatiënt is een LMWH (niveau van evidentie Ia). Sommige zorgverleners waren van oordeel dat het behandelen van patiënten met VTE in de palliatieve zorg niet nodig is omdat een plotse longembolie een mooie dood kan zijn. De meeste patiënten zullen echter als eerste symptoom een ernstige dyspneu ontwikkelen die hun levenskwaliteit van de hen resterende dagen zal wijzigen. Het is inderdaad zo dat bepaalde vragen onbeantwoord blijven, bij-

voorbeeld de optimale duur van de behandeling, de behandeling van de recidief en de behandeling van patiënten met een hoog bloedingsrisico, de plaats van nieuwe geneesmiddelen.

Bepaalde studies hebben deze vragen ten dele beantwoord, de studie CLOT of LITE (Lee 2003). De verschillende gepubliceerde richtlijnen bevelen een behandeling van 3 tot 6 maanden aan. Er bestaan modellen die de patiënten trachten te identificeren die een langere behandeling nodig hebben. Deze modellen zijn praktisch dezelfde als die hierboven werden uiteengezet, de risicopatiënten zijn inderdaad dezelfde. De deskundige is van mening dat de behandeling moet worden voortgezet indien de ziekte zogezegd "actief" is of minstens tot het einde van de chemotherapie/radiotherapie/gerichte therapieën. Hij stelt voor om de behandeling vroeger te stoppen indien er een hoog bloedingsrisico is of indien de patiënt die wens meerdere malen laat blijken.

De behandeling van VTE recidief bij de kankerpatiënt is onderwerp van discussie. Geen enkele gerandomiseerde klinische studie kan ons helpen en er bestaan slechts weinig gegevens. De deskundige stelt voor om de dosis LMWH met 20% te verhogen en indien er geen verbetering is van de symptomen de factor Xa te bepalen en zo de dosis aan te passen. De verdeling van de dosis LMWH in twee innames is omstreden. De deskundige is van mening dat het verdelen van de dosis in twee innames in plaats van één geen voordelen heeft.

Het gebruik van nieuwe anticoagulantia (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) biedt voordelen: orale medicatie, vaste dosis en geen interacties met de voeding. Er zijn ook grote nadelen: eliminatie via de nieren, geen tegengif en de activiteit van deze geneesmiddelen kan niet worden gemeten. Buiten een studie mogen deze geneesmiddelen niet worden gebruikt bij in behandeling zijnde kankerpatiënten.

7.3.3. Wat besluit de jury?

Indicaties voor behandeling en behandelingsduur zijn dezelfde als bij de niet-oncologische populatie. De jury raadt wel behandeling met LMWH aan (sterke aanbeveling, GRADE B).

De jury adviseert een behandelingsduur van minstens 3 maanden (geselecteerde richtlijnen). Bij een verhoogd VTE risico (zie tabel vraag 1) zal langer behandeld worden. Een behandeling is ook aangewezen zolang de ziekte actief is tenzij er een verhoogd bloedingsrisico bestaat.

De behandeling moet steeds in overeenstemming met de wensen van de patiënt gebeuren (expert opinion).

8. Management van een behandeling met anticoagulantia / antitrombotische middelen in de eerstelijnsgezondheidszorg

8.1. Ernstige medicamenteuze en niet-medicamenteuze interacties (referentielijsten), met inbegrip van zelfmedicatie?

8.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Geen literatuurstudie over dit onderwerp.

8.1.2. Wat zegt de deskundige?

8.1.2.1. Medicamenteuze interacties

Interacties met acetylsalicylzuur werden niet behandeld door de deskundige.

8.1.2.1.1. Farmacodynamische medicamenteuze interacties

Anticoagulantia s.l. + behandeling interagerend met de hemostase (zie Tabel 28)

In geval van gelijktijdig gebruik van sommige behandelingen die als doel hebben te interageren met de primaire en/of secundaire hemostase, is een stijging van het bloedingsrisico te voorzien. In ieder geval moet een evaluatie van de risico/baten-verhouding worden voorgesteld bij dergelijke combinaties wanneer ze niet gecontra-indiceerd zijn.

Tabel 28: Voornaamste farmacodynamische interacties met de antistollingsbehandelingen opgesomd in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC). De waarschijnlijke interacties waarvoor geen gegevens worden gegeven in de SmPC worden eveneens aangeduid. (E.M.A. 2013: fondaparinux, heparine Leo, heparine natrium B Braun, tinzaparine, enoxaparine, nadroparine, dalteparine, apixaban, rivaroxaban, dabigatran etexilaat mesilaat, bivalirudine, danaparoïde, warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon)

	Te vermijden/ Niet aanbevo- len	Gecontra- indiceerd	Geen gegevens	Mogelijke interactie
Anticoagulantia via parenterale weg: UFH - LMWH - danaparoïde¹ – bivalirudine - fondaparinux				
Salicylaten	X			
NSAID	X			
Pyrazolonderivaten	X			
thiënapyridines	X			
remmers van glycoproteïne IIb/IIIa	X			
Dextranen	X			
Trombolytische middelen	X			
Andere Tx anticoagulantia	X ²			
Systemisch gebruikte glucocorticoïden			X	X
Indirecte orale anticoagulantia: VKA (warfarine - fenprocoumon - acenocoumarol)				
Salicylaten	X			
NSAID	X	X ³		
Pyrazolonderivaten	X			
thiënapyridines	X			
remmers van glycoproteïne IIb/IIIa	X			

Dextranen			X	
Trombolytische middelen			X	X
Andere Tx anticoagulantia			X ²	X ²
Systemisch gebruikte glucocorticoïden	X			
Directe orale anticoagulantia: NOAC (dabigatran etexilaat - rivaroxaban - apixaban)				
Salicylaten	X			
NSAID	X			
Pyrazolonderivaten				
thiënopyridines	X			
remmers van glycoproteïne IIb/IIIa	X			
Dextranen	X			
Trombolytische middelen	X			
Andere Tx anticoagulantia		X ⁴		
Systemisch gebruikte glucocorticoïden			X	

¹ Danaparoiëde kan gelijktijdig worden gebruikt met orale anticoagulantia, geneesmiddelen die de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden (bijv. acetylsalicylzuur en niet-steroidale ontstekingsremmer), trombolytica of mogelijk ulcerogene geneesmiddelen (zoals corticosteroiden), maar voorzichtigheid blijft geboden.

² Tijdens een vervanging door VKA is het gelijktijdig gebruik van parenterale anticoagulantia vereist tot de INR zijn therapeutische zone heeft bereikt.

³ Het gelijktijdig gebruik van warfarine en NSAID is gecontra-indiceerd. Het wordt niet aanbevolen voor de andere VKA die beschikbaar zijn op de Belgische markt.

⁴ Het gelijktijdig gebruik van 'directe orale anticoagulantia en andere Tx anticoagulantia is gecontra-indiceerd behalve in het geval van een switch tussen de behandelingen van/naar directe orale anticoagulantia of in geval van gebruik van UFH voor het inbrengen van een open arteriële of veneuze katheter.

Anticoagulantia s. l. + behandelingen die bloedingen kunnen veroorzaken

De combinatie van behandelingen die bloedingen kunnen veroorzaken (bijv. gebruik van mifepriston voor vrijwillige zwangerschapsonderbreking en voor de inleiding van de bevalling in geval van overlijden *in utero*) en antistollingsbehandelingen moeten, voor zover mogelijk, worden vermeden.

Heparines + geneesmiddelen die hyperkaliëmie veroorzaken

Niet-gefractioneerde heparines (UFH) en laagmoleculair gewicht heparines (LMWH) mogen niet worden toegediend met geneesmiddelen die kaliëmie verhogen. De UFH en LMWH remmen inderdaad de secretie door de bijnieren van aldosteron hetgeen de patiënt kan blootstellen aan risico's van hyperkaliëmie. Vandaar dat het gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren (Angiotensineconversie-enzym-inhibitoren), angiotensine receptor blokkers (ARB's) en niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID) moet worden vermeden bij deze patiënten.

VKA + antibiotica

Bij behandelingen met vitamine K-antagonisten (VKA) (warfarine, fenprocoumon, acenocoumarol) kunnen indirecte farmacodynamische interacties optreden met antibiotische behandelingen. Een deel van het endogene vitamine K wordt effectief gesynthetiseerd door de commensale flora. Antibioticabehandelingen kunnen deze bacteriële flora sterk beïnvloeden. Het is aangeraden om bij deze patiënten de behandeling met VKA van dichtbij op te volgen door middel van biologische onderzoeken (INR).

8.1.2.1.2. Farmacokinetische medicamenteuze interacties

Farmacokinetische interacties zijn praktisch onbestaande met de producten die via parenterale weg worden toegediend (UFH - LMWH).

Vitamine K-antagonisten (VKA)

Door hun farmacokinetische eigenschappen (zie Tabel 29) zijn de VKA vatbaar voor het uitlokken van talrijke medicamenteuze interacties. Voor warfarine, bijvoorbeeld, worden niet minder dan 200 interacties opgegeven door het farmaceutische bedrijf dat het middel produceert (E.M.A. 2013: warfarine). Er is echter weinig coherentie tussen deze gegevens en de compendia die in de praktijk vaak worden gebruikt. Een zeer groot probleem in de literatuur in verband hiermee is het feit dat deze interacties afkomstig zijn uit talrijke meldingen van unieke gevallen en dat ze meestal niet erg goed gedocumenteerd zijn.

Tabel 29: Farmacokinetische gegevens van de VKA (E.M.A. 2013: warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon)

VKA – Farmacokinetische gegevens			
	warfarine	acenocoumarol	fenprocoumon
Biologische beschikbaarheid	100%	Minstens 60%	≈100%
Koppeling aan proteïne	97%	98,7% (voornamelijk albumine)	99%
Metabolisatie	CYP 2C9, 2C19, 1A2, 3A4	CYP 2C9, 2C19, (1A2)	CYP 2C9
Halfwaardetijd	40 uur (varieert van 20 tot 60 uur)	8 tot 11 uur	4 tot 7 dagen

Bron: Dogné 2013

Tabel 33 (zie verder) geeft de interacties van warfarine weer.

Opmerking van de jury: Deze farmacokinetische interacties zijn zeker geldig voor warfarine dat het meest bestudeerd werd, maar waarschijnlijk ook voor acenocoumarol; ze zijn waarschijnlijk minder belangrijk voor fenprocoumon.

De evidente methode voor het beperken van ongewenste bijwerkingen geassocieerd met medicamenteuze interacties is om, in de mate van het mogelijke, het gelijktijdig gebruik van producten die mogelijk kunnen interageren met de VKA-behandeling te vermijden. Het is dus nuttig om een alternatief te zoeken dat geen interactie heeft met de therapie die wordt ingesteld. Wanneer er geen alternatieven zijn kunnen de ongewenste bijwerkingen veroorzaakt door de interacties worden geminimaliseerd door de frequentie van de monitoring te verhogen en door de doses VKA aan te passen in functie van de respons van de INR. Belangrijk is dat een prospectieve aanpassing van de VKA-doses moet worden verboden aangezien dit vaak nutteloos is omdat hierbij geen rekening wordt gehouden met de specifieke respons van de patiënt op de medicamenteuze interacties (Holbrook 2012).

Directe orale anticoagulantia: NOAC

De directe orale anticoagulantia (NOAC) omvatten een directe trombineremmer, dabigatran, en twee directe remmers van factor Xa, rivaroxaban en apixaban. Door zijn geringe biologische beschikbaarheid via orale weg wordt dabigatran toegediend in de vorm van een pro-drug, dabigatran etexilaat.

Deze "nieuwe" verbindingen hebben een duidelijk gunstiger profiel op het vlak van medicamenteuze interacties dan de VKA. Het gelijktijdig gebruik van sommige geneesmiddelen kan echter een belangrijke impact hebben op de eliminatie en de metabolisatie van deze verbindingen.

Vanuit farmacokinetisch oogpunt zijn deze drie verbindingen inderdaad substraten van glycoproteïne-P (P-gp, eveneens bekend onder de naam ABCB1 of MDR1). P-gp is een effluxpomp die gelegen is in het lumenale membraan van de enterocyten, op het apicale membraan van de secretoire cellen, zoals de hepatocyten en de renale tubulaire cellen. De expressie op het lumenale membraan van de enterocyten beperkt de absorptie van de verbinding, terwijl de expressie op het apicale membraan van de hepatocyten en de renale tubulaire cellen de uitdrijving van het geneesmiddel via de gal en de urine versterkt (International Transporter 2010, Wessler 2013). Omdat de verbindingen kunnen interageren door de werking van P-gp ofwel te remmen, ofwel te versterken zullen ze dus een invloed hebben op de absorptie en eliminatie van de NOAC. Het is belangrijk te vermelden dat voor dabigatran alleen dabigatran etexilaat een substraat van P-gp is. De inhibitoren en inductoren van P-gp zullen bijgevolg uitsluitend invloed hebben op de absorptie van dabigatran etexilaat (Hankey 2011).

De inhibitoren van factor Xa worden meestal gemetaboliseerd op het niveau van de lever door het microsomaal systeem CYP450. Rivaroxaban is substraat van CYP3A4 en 2J2 terwijl het metabolisme van apixaban CYP3A4/5 impliceert en in mindere mate CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 en 2J2 (E.M.A. 2013: apixaban, rivaroxaban). Aangezien de bestanddelen kunnen interageren, ofwel door CYP3A4 te remmen, ofwel door het te versterken, zullen ze een invloed hebben op het metabolisme van rivaroxaban en, in mindere mate, van apixaban.

Tabel 30: Substraten van de NOAC

NOAC			
	dabigatran etexilaat	rivaroxaban	apixaban
Substrat enzyme CYP	✗	✓ 3A4, 2J2	✓ 3A4/5, 1A2, 2J2
Substrat transporteur	✓ P-gp	✓ P-gp	✓ P-gp

Bron: Dogné 2013

Tabel 31: Substraten, inhibitoren en inductoren van glycoproteïne P (P-gp) (CBIP)

Substraten	Inhibitoren (↑ substraatplasmaconcentratie)	Inductoren (↓ substraatplasmaconcentratie)
Aliskiren, apixaban, bilastine, ciclosporine, colchicine, dabigatran, daunorubicine, digoxine, doxorubicine, etoposide, everolimus, fexofenadine, indacaterol, linagliptine, loperamide, maraviroc, nilotinib, paclitaxel, posaconazol, rivaroxaban, saquinavir, saxagliptine, silodosine, sirolimus, sitagliptine, tacrolimus, telaprevir, ticagrelor, vinblastine, vincristine	Amiodaron, atorvastatine, azithromycine, ciclosporine, clarithromycine, diltiazem, erythromycine, itraconazol, ketoconazol, lapatinib, nicardipine, propafenon, kinidine, ritonavir, saquinavir, telaprevir, ticagrelor, verapamil	Carbamazepine, rifampicine, sint-janskruid, tipranavir

Tabel 32: Substraten, inhibitoren en inductoren van CYP3A4 (CBIP)

Substraten	Inhibitoren (↑ substraatplasmaconcentratie)	Inductoren (↓ substraatplasmaconcentratie)
Abirateron, alfentanil, alprazolam, amiodaron, amlodipine, apixaban, aprepitant, aripiprazol, atazanavir, atorvastatine, barnidipine, boceprevir, bosentan, bromocriptine, budesonide, buprenorfine, cabazitaxel, carbamazepine, chloorfenamine, ciclesonide, ciclosporine, clarithromycine, colchicine, cyclofosfamide, darunavir, dasatinib, dexamethason, dihydro-ergotamine, diltiazem, disopyramide, docetaxel, domperidon, donepezil, dutasteride, eletriptan, eplerenon, ergotamine, erlotinib, erythromycine, ethinylestradiol, felodipine, fentanyl, fosamprenavir, galantamine, gefitinib, imatinib, indinavir, irinotecan, isradipine, itraconazol, kinidine, kinine, lacidipine, lapatinib, lercanidipine, loperamide, lopinavir, maraviroc, methadon, methylprednisolon, midazolam, nicardipine, nifedipine, nilotinib, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, oestrogenen, oestroprogestagenen, pazopanib, pmozide, piperazine, progestagenen, protease-inhibitoren, quetiapine, rifabutine, rilpivirine, ritonavir, rivaroxaban, saquinavir, saxagliptine, sertindol, sildenafil, simvastatine, sirolimus, solifenacine, sorafenib, sunitinib, tacrolimus, tadalafil, tamoxifen, telaprevir, ticagrelor, tipranavir, toremifen, triazolam, ulipristal, vardenafil, verapamil, vinca rosea-alkaloïden, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, zolpidem, zopiclon	Amiodaron, aprepitant, atazanavir, boceprevir, cimetidine, clarithromycine, darunavir, diltiazem, erythromycine, fluconazol, fluoxetine, fluvoxamine, fosamprenavir, imatinib, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lapatinib, linagliptine, lopinavir, nicardipine, pompelmoes, piperazine, posaconazol, protease-inhibitoren ritonavir, saquinavir, stiripentol, telaprevir, telithromycine, ticagrelor, tipranavir, verapamil, voriconazol	Bosentan, carbamazepine, efavirenz, fenobarbital, fenytoïne, nevirapine, primidon, rifabutine, rifampicine, rufinamide, sint-janskruid

Tabel 34 (zie verder) geeft de informatie weer die op het niveau van de SmPC beschikbaar is over de producten evenals de gegevens uit de literatuur. De informatie betreffende de contra-indicaties en de dosisaanpassingen is eveneens samengevat in deze tabel.

Alle waarschijnlijke interacties konden nog niet bestudeerd worden voor de NOAC. Het is dus aan te raden om te verwijzen naar de eigenschappen van de gelijktijdig toegediende producten teneinde na te gaan of ze niet via dezelfde weg gemetaboliseerd of geabsorbeerd worden. Deze informatie kan worden gevonden op verschillende internetsites die toegankelijk zijn voor het publiek (Centrum voor therapeutische informatie en geneesmiddelenbewaking HUG 2011). Het is belangrijk er aan te herinneren dat alleen rekening moet worden gehouden met de in de SmPC vermelde interacties die een klinisch significant effect hebben. Voor de andere kan een evaluatie van de individuele respons worden gedaan om er zeker van te zijn dat de patiënt goed reageert op de behandeling en zich binnen de therapeutische zone situeert. Bovendien zijn niet alle interacties die in de tabel worden opgesomd, klinisch significant indien ze geen andere medicamenteuze en/of fysiopathologische interacties impliceren. Het is daarentegen aan te raden om de individuele respons van de patiënt op de behandeling te evalueren in geval van meerdere interacties (bijvoorbeeld, bij patiënten met nierinsufficiëntie behandeld met rivaroxaban die ook worden behandeld met een P-gp-remmer en/of CYP3A4-remmer).

8.1.2.2. Niet-medicamenteuze interacties

Niet-medicamenteuze interacties zijn onbestaande met antistollingsbehandelingen die via parenterale weg worden toegediend. Betreffende behandelingen via orale weg bestaan er verschillen volgens het type anticoagulans.

VKA

De VKA vertonen een aantal belangrijke niet-medicamenteuze interacties. Een volledige lijst van deze interacties werd samengevat in de literatuur door Nutescu et al (Nutescu 2011). De consumptie van fenegriek, mango, visolie, pompelmoessap, preparaten op basis van boldo, van ginkgo biloba kunnen het antistollingseffect van VKA versterken. Daarentegen kan de overmatige consumptie van voedingsmiddelen die hoge hoeveelheden vitamine K bevatten (granen, broccoli, kolen, zuurkool, wortels, rauwkost, orgaanvlees), de consumptie van ginseng, sojamelk of groene thee, het antistollingseffect van de VKA verminderen. Aanbevolen wordt om op een evenwichtige manier te eten en overmatig gebruik van welbepaalde voeding te vermijden.

Sommige bestanddelen van sigarettenrook kunnen ook CYP1A2 induceren in belangrijke mate en bewezen werd dat het vaak minder noodzakelijk is om de INR te meten bij patiënten die gestopt zijn met roken (Evans 2005).

NOAC

Voor de NOAC is er momenteel geen informatie in de literatuur over interacties met niet-medicamenteuze verbindingen. De gelijktijdige inname van voedsel vertraagt de plasmapijkconcentratie van dabigatran met ongeveer 2 uur terwijl de biologische beschikbaarheid niet wordt beïnvloed (Nutescu 2011). Dit wordt niet beschouwd als klinisch significant en dabigatran etexilaat kan worden genomen met of zonder voeding. Voor rivaroxaban daarentegen moet worden benadrukt dat de biologische beschikbaarheid vanaf een orale dosis van 15 mg verhoogd wordt door het gelijktijdig nemen van een maaltijd (nuchtere biologische beschikbaarheid van 66% voor de dosis van 20 mg) terwijl dit niet het geval is voor lagere doses. Zo kunnen de doses van 2,5 mg en 10 mg nuchter worden genomen (biologische beschikbaarheid van 80 tot 100%) terwijl het aangeraden is om de doses van 15 mg en 20 mg tijdens een maaltijd te nemen (biologische beschikbaarheid verhoogd met 39%) (E.M.A. 2013: rivaroxaban). Wat betreft apixaban beïnvloedt de gelijktijdige inname van voeding de biologische beschikbaarheid niet. Het kan worden genomen tijdens of buiten de maaltijden.

Niet-medicamenteuze interacties			
Directe orale anticoagulantia: NOAC			
	Dabigatran etexilaat	Rivaroxaban	Apixaban
Invloed van de voeding (bij gelijktijdige inname)	ASC: geen invloed Tmax vertraagd met 2 uur → Niet klinisch significant → Kan worden genomen tijdens of buiten de maaltijden	ASC: geen invloed tot de dosis van 10 mg → Kan worden genomen tijdens of buiten de maaltijden ASC verhoogd met 39% voor doses tot 20 mg versus tabletten nuchter → Tabletten van 15 en 20 mg te nemen <u>met de maaltijd</u>	ASC en Cmax: geen invloed tot de dosis van 10 mg → Kan worden genomen tijdens of buiten de maaltijden

Bron: Dogné 2013

8.1.2.3. Zelfmedicatie

VKA

Onder de mogelijke interacties die kunnen ontstaan bij zelfmedicatie, wordt het gebruik van NSAID samen met anticoagulantia niet aangeraden omdat dit het bloedingsrisico kan verhogen. Wij hebben in vorige paragraaf ook gezien dat een hele reeks niet-verwaarloosbare niet-medicamenteuze interacties werd geïdentificeerd met de VKA. Het is aan te raden om hiermee rekening te houden aangezien de consumptie van deze voedingssupplementen (bijv. visolie, preparaten op basis van ginseng, van boldo, van ginkgo biloba, vitamine-K-supplementen,...) een impact kan hebben op de antistollingsbehandeling.

NOAC

Wat de NOAC betreft: buiten interacties van farmacodynamische aard met de NSAID en van farmacokinetische aard met sint-janskruid (vermindering van blootstelling aan NOAC), werden interacties met vrij verkrijgbare producten voor het ogenblik nog niet onderzocht.

Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg, op alle niveaus, moeten de mogelijke interacties tussen de door de patiënt genomen behandeling en om het even welke zelfmedicatie kunnen herkennen en identificeren. Dit zal de facto gebeuren door een doorgedreven medicamenteuze anamnese en door een dialoog tussen de zorgverlener en de patiënt.

Tabel 33: Voornaamste farmacokinetische medicamenteuze interacties met warfarine. De interacties worden opgesomd naarmate ze 'erg waarschijnlijk', waarschijnlijk, 'mogelijk', of 'erg onwaarschijnlijk' zijn.

Volgens een meta-analyse uit 2005 (Holbrook 2005), aangevuld met gegevens beschikbaar in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium editie 2013.

Oorzakelijkheidsniveau	Anti-infectie	Cardiovasculair	Analgetica, NSAID en immunologische producten	Centraal zenuwstelsel	Gastro-intestinaal	Andere geneesmiddelen
Versterking van het antistollingseffect						
Erg waarschijnlijk	ciprofloaxine – cotrimoxazole – erythromycine – fluconazol – isoniazide – metronidazole – miconazol (gel oral) – miconazol – voriconazol	amiodaron – diltiazem – fenofibraat (fibraten in algemeen) – propafenon – propranolol	Fenylbutazon - piroxicam	citalopram – entacapon - sertraline	cimetidine – omeprazol	
Waarschijnlijk	amoxicilline/clavulanaat – azithromycine – clarithromycine – itraconazol – levofloxacin – ritonavir - tetracycline	fluvastatine – kinidine – ropinirol – simvastatine - ezetimibe	paracetamol – celecoxib – tramadol - interferonen	disulfiram – fluvoxamine – fenytoïne		capecitabine – fluorouracil – gemcitabine – paclitaxel – tamoxifen – tolterodine – zafirlukast
Mogelijk	amoxicilline – chlooramfenicol – miconazol – norfloxacin – ofloxacin – saquinavir – terbinafine	disopyramide	indometacine – leflunomide	felbamaat	orlistat	acarbose – danazol – trastuzumab
Erg onwaarschijnlijk	cefazoline		methylprednisolon	fluoxetine / diazepam – quetiapine		etoposide/carboplatine - levonorgestrel
Remming van het antistollingseffect						
Erg waarschijnlijk	ribavirine – rifampicine	colestyramine - colestipol	mesalazine	carbamazepine – barbituraten		mercaptopurine
Waarschijnlijk	Ritonavir	bosentan	azathioprine	chloordiazepoxide	aprepitant – sucralfaat	griepvaccin – raloxifeen
Mogelijk	Terbinafine	telmisartan	sulfasalazine			ciclosporine
Erg onwaarschijnlijk	Teicoplanine	furosemide		propofol		

Aangepast naar Holbrook, A.M., et al. Arch Intern Med, 2005.

Tabel 34: Samenvatting van de farmacokinetische interacties geïdentificeerd met directe orale anticoagulantia (NOAC)

De interacties zijn opgesomd naarmate ze 'gecontra-indiceerd' zijn, 'niet-aanbevolen', 'te vermijden', 'aanpassing dosering nodig' De middelen waarvoor niets wordt vermeld, vertoonden geen klinisch significante interactie. Nochtans werd een invloed op de farmacokinetiek geïdentificeerd en hiermee moet rekening worden gehouden in het geval van meervoudige interacties. De schuin gedrukte middelen worden niet vermeld in de SmPC maar ze zijn mogelijk in staat om de farmacokinetische eigenschappen te beïnvloeden (gegevens afkomstig uit de literatuur).

Directe orale anti-coagulantia	Anti-infectie	Cardiovasculair	Analgetica, NSAI's en immunologische producten	Centraal zenuwstelsel	Gastro-intestinaal	Andere geneesmiddelen
Dabigatran	ketoconazol ¹ – itraconazol ¹ – posaconazol ² – rifampicine ³ – clarithromycine – ritonavir ²	dronedaron ¹ – kinidine ⁵ – verapamil ⁵⁻⁶ – amiodaron ⁵ – ticagrelor ⁴		carbamazepine ³ – fenytoïne ³ – sint-janskruid ³	pantoprazol – omeprazol – esomeprazol	ciclosporine ¹ – tacrolimus ¹
Rivaroxaban	ketoconazol ² – fluconazol – itraconazol ² – voriconazol ² – posaconazol ² – rifampicine ⁴ – clarithromycine – azithromycine – erythromycine – ritonavir ²	dronedaron ³ – kinidine – verapamil – amiodaron – diltiazem ranolazine – felodipine –	naproxen ⁴	carbamazepine ⁴ – fenytoïne ⁴ – fenobarbital – midazolam – sint-janskruid ⁴		<i>ciclosporine – tacrolimus</i>
Apixaban	ketoconazol ² – itraconazol ² – voriconazol ² – posaconazol ² – rifampicine ⁴ – ritonavir ²	diltiazem	naproxen	carbamazepine ⁴ – fenytoïne ⁴ – fenobarbital ⁴ – sint-janskruid ⁴	famotidine	

¹ Gecontra-indiceerd

² Niet-aanbevolen - Voorzichtig

³ Te vermijden - Voorzichtig

⁴ Met de nodige voorzichtigheid toedienen

⁵ De dosis dabigatran etexilaat moet worden verminderd tot 2 capsules van 75 mg/dag in één inname (→150mg/dag) bij de preventie van veneuze trombo-embolie en/of longembolie na een totale vervanging van een heup of een knie.

⁶ De dosis dabigatran etexilaat moet worden verminderd tot 1 capsule van 110 mg 2x/ dag (→ 220mg / dag) bij de preventie van cerebrovasculair accidenten bij patiënten met voorkamerfibrillatie.

8.1.3. Wat besluit de jury?

Aangezien de jury geen literatuurstudie of advies van deskundige over dit onderwerp ter beschikking had, spreekt de jury zich niet uit over het management van de interacties van een antitrombotische behandeling door acetylsalicylzuur.

Wat betreft het management van behandelingen met via parenterale en orale weg toegediende anti-stollingsmiddelen, stelt de jury vast dat bij het doorzoeken van de literatuur geen enkele zoekterm werd gebruikt die verwijst naar medicamenteuze en niet-medicamenteuze interacties. Aangezien de jury geen literatuurstudie over dit onderwerp ter beschikking had, sluit zij zich aan bij de aanbevelingen van de deskundige.

De jury wenst volgende punten te benadrukken:

- Een evaluatie van de risico/baten-verhouding moet worden gerealiseerd bij het gelijktijdig gebruik van bepaalde behandelingen die tot doel hebben in te werken op de primaire en/of secundaire hemostase, wanneer deze combinaties niet gecontra-indiceerd zijn.
- Er dient vooral rekening te worden gehouden met de in de SmPC vermelde interacties die klinisch significant zijn. Een aantal van de in de SmPC vermelde interacties zijn afkomstig van de rapportering van unieke gevallen en zijn bovendien meestal niet erg goed gedocumenteerd. De raadpleging van referentiewerken over dit onderwerp (Stockley's Drug Interactions, Hansten and Horn's Drug interactions – Analysis and management) of het doorzoeken van de databanken voor analyse van interacties zou kunnen toelaten om de klinische relevantie van deze interacties te evalueren. In dat opzicht is de kennis van essentiële farmacokinetische elementen (biologische beschikbaarheid, metabolisatie, transport) een *conditio sine qua non*, vooral in het geval van NOAC waarvoor alle waarschijnlijke reacties nog niet konden worden onderzocht. Het is dus aan te raden om, vooral voor deze middelen, te verwijzen naar de eigenschappen van de gelijktijdig toegediende producten teneinde na te gaan of ze niet via dezelfde weg gemetaboliseerd of geabsorbeerd worden (zie afbeeldingen hieronder). Deze informatie kan worden gevonden op verschillende internetsites die toegankelijk zijn voor het publiek (*Centrum voor therapeutische informatie en geneesmiddelenbewaking HUG 2011*).
- Wanneer er geen alternatieven zijn, kunnen de ongewenste bijwerkingen veroorzaakt door de interacties worden geminimaliseerd door de frequentie van de monitoring te verhogen en door de VKA-doses aan te passen in functie van de bepaling van de INR. Een preventieve aanpassing van de VKA-doses moet worden verboden omdat hierbij vaak geen rekening wordt gehouden met de specifieke respons van de patiënt op de medicamenteuze interacties en dit daardoor vaak zinloos is.
- Artsen en apothekers moeten de mogelijke interacties tussen de door de patiënt genomen behandeling en eender welke zelfmedicatie kunnen herkennen en identificeren. Dit zal de facto gebeuren door een doorgedreven medicamenteuze anamnese en door een dialoog tussen de zorgverlener en de patiënt.

Medicamenteuze interacties - NOAC

	dabigatran etexilaat	rivaroxaban	apixaban
CYP-enzymsubstraat	✗	✓ 3A4, 2J2	✓ 3A4/5, 1A2, 2J2
Transportersubstraat	✓ P-gp	✓ P-gp	✓ P-gp

- sterk P-gp <u>Tegenaangewezen</u>	- matig P-gp <u>Voorzichtig!</u>	+ sterk P-gp <u>Voorzichtig!</u>
Ketoconazol Itraconazol Dronedaron Ciclosporine Tacrolimus*	Amiodaron Verapamil Kinidine Clarithromycine	Rifampicine Ritonavir Sint Janskruid Carbamazepine Fenytoïne

Aanpassing dosissen:

- Preventie VTE post THP/TKP: max 150mg/d (2comp75mg)
- Preventie CVA en systemische embolieën bij VKF: max 220mg/d (1comp 110mg 2x)

● *downgrading wordt besproken; geen gegevens over posaconazol

+ Farmacodynamische interacties

ASA
Clopidogrel
NSAID
SSRI en SNRI
UFH
LMWH
VKA
Anti-Xa

Tegen-aangewezen

Elke andere Tx die een invloed kan hebben op de hemostase

Medicamenteuze interacties - NOAC

	dabigatran etexilaat	rivaroxaban	apixaban
CYP-enzymsubstraat	✗	✓ 3A4, 2J2	✓ 3A4/5, 1A2, 2J2
Transportersubstraat	✓ P-gp	✓ P-gp	✓ P-gp

+ Farmacodynamische interacties

ASA
Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor
NSAID
SSRI en SNRI
UFH
LMWH
VKA
Anti-IIa

Tegen-aangewezen

Elke andere Tx die een invloed kan hebben op de hemostase

- sterk CYP3A4 en P-gp <u>Niet aanbevolen</u>	- matig CYP3A4 en P-gp <u>Voorzichtig!</u>	+ sterk CYP3A4 en P-gp <u>Voorzichtig!</u>
Ketoconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol Protease-inhibitoren HIV (ritonavir,...)	Amiodaron* Verapamil* Kinidine* Clarithromycine Erythromycine	Rifampicine Sint Janskruid Carbamazepine Fenytoïne Fenobarbital

* Niet vermeld in SmPC!

Aanbeveling:
Geen enkele aanpassing van de posologie

Medicamenteuze interacties - NOAC

	dabigatran etexilaat	rivaroxaban	apixaban
CYP-enzymsubstraat	✗	✓ 3A4, 2J2	✓ 3A4/5, 1A2, 2J2
Transportersubstraat	✓ P-gp	✓ P-gp	✓ P-gp



+ Farmacodynamische interacties

ASA
Clopidogrel
NSAID

UFH
LMWH
VKA
Anti-IIa

Tegen-
aangewezen

Elke andere Tx die een invloed kan hebben op de hemostase

- sterk CYP3A4 en P-gp <i>Niet aanbevolen</i>	- matig CYP3A4 en P-gp <i>Voorzichtig!</i>	+ sterk CYP3A4 en P-gp <i>Voorzichtig!</i>
Ketoconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol Protease-inhibitoren HIV (ritonavir)	Amiodaron Verapamil Kinidine Naproxen Clarithromycine	Rifampicine Sint Janskruid Carbamazepine Fenytoïne Fenobarbital

Aanbeveling:
Geen enkele aanpassing van de posologie

Niet-gekende medicamenteuze interacties

	dabigatran etexilaat	rivaroxaban	apixaban
CYP-enzymsubstraat	✗	✓ 3A4, 2J2	✓ 3A4/5, 1A2, 2J2
Transportersubstraat	✓ P-gp	✓ P-gp	✓ P-gp

Farmacodynamische interacties

Anticoagulantia: tegenaangewezen
NSAID, ASA, dipyridamol, enz.:
evaluatie van de verhouding
winst/risico.

Indien nodig: klinisch toezicht
(risico op bloedingen)

- sterk CYP3A4 en P-gp	- matig CYP3A4 en P-gp	+ sterk CYP3A4 en P-gp
Niet aanbevolen	Voorzichtig	Voorzichtig
Indien nodig: klinisch toezicht (<i>risico op bloedingen</i>) Biologische test?	Klinisch toezicht (<i>risico op bloedingen</i>)	Risico op onderdosering (compliance !)

Bijkomende risico's tot minimum beperken: de houder van de VHB moet een voorlichtingspakket verstrekken aan alle artsen die naar verwachting "NOAC" voorschrijven/gebruiken. Dat voorlichtingspakket is bedoeld om het besef over het potentiële risico op bloedingen tijdens de behandeling met NOAC te vergroten en advies te geven over hoe met dit risico moet worden omgegaan.

Het voorlichtingspakket voor de arts moet het volgende bevatten:

- Samenvatting van de productkenmerken
- Gids voor de voorschrijver
- Patiënteninformatiekaart

Bron: Dogné 2013

8.2. Stopzetting in functie van welke heeltkundige ingrepen en binnen welke termijn?

8.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Geen literatuurstudie over dit onderwerp.

8.2.2. Wat zegt de deskundige?

In de dagelijkse medische praktijk is het management van antistollingsbehandeling bij patiënten die een chirurgische ingreep moeten ondergaan, vaak een dilemma.

Bij patiënten die een langdurende antistollingsbehandeling nodig hebben, zal peri-operatief management van de behandeling afhangen van de aard van het gebruikte antistollingsmiddel, maar ook van het type uit te voeren ingreep. Nochtans is het ook belangrijk om rekening te houden met het trombo-embolische risico tijdens de peri-operatieve periode en daardoor de noodzaak te evalueren om al dan niet te opteren voor een conserverende of agressieve strategie (bridging of relais) bij het management van de antistolling.

Tabel 35 geeft de gegevens van de stratificatie van het trombo-embolisch risico weer bij patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken in de peri-operatieve periode terwijl Tabel 36 de gegevens van het bloedingsrisico weergeeft in functie van het type ingreep (Douketis 2012).

8.2.2.1. Peri-operatief management van patiënten die een behandeling met VKA krijgen

8.2.2.1.1. Onderbreking van de VKA

Bij patiënten behandeld met VKA en die een grote ingreep moeten ondergaan, wordt meestal een onderbreking van de antistollingsbehandeling aanbevolen om het risico van bloedingen te minimaliseren (McKenna 2001) terwijl het niet noodzakelijkerwijs nodig is om de behandeling te onderbreken bij sommige kleinere ingrepen.

Kleinere ingrepen zijn o.m. tandheelkundige ingrepen, kleine dermatologische en oftalmische ingrepen. Ze worden geassocieerd met een zeer laag bloedingsrisico en het bloedverlies is vaak beperkt en onder controle gebracht door middel van lokale hemostatische middelen.

Bij patiënten die kleine tandheelkundige ingrepen ondergaan, wordt aanbevolen om de VKA voort te zetten en gelijktijdig toe te dienen met een pro-hemostatisch middel. Het is ook mogelijk om de behandeling met VKA 2 tot 3 dagen voor de ingreep stop te zetten.

Voor patiënten die kleine dermatologische ingrepen moeten ondergaan, wordt niet aangeraden om de behandeling met VKA stop te zetten. Daarentegen moet men ervoor zorgen lokale hemostatische maatregelen te nemen.

Bij patiënten die een cataractoperatie moeten ondergaan wordt aangeraden om de VKA behandeling niet stop te zetten (Douketis 2012).

8.2.2.1.2. Termijn

Varieert in functie van de farmacodynamische eigenschappen van de VKA en de tijd nodig voor de regeneratie van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren.

Halfwaardetijd van acenocoumarol = 8 tot 11 uur

Halfwaardetijd van warfarine = 36 tot 42 uur

Halfwaardetijd van fenprocoumon = 96 tot 104 uur

Bijvoorbeeld, bij patiënten behandeld met warfarine, bij wie het aan te raden is om tot een "normale" hemostase te komen vóór de chirurgische ingreep, is het nodig om de behandeling minstens 5 dagen op voorhand stop te zetten. Deze termijn kan langer zijn bij sommige patiëntencategorieën (oudere patiënten). Voor patiënten die kleinere interventies moeten ondergaan, waar het bloedingsrisico geringer is, kan een korter tijdsinterval worden voorgesteld want het uiteindelijke doel is het bekomen van een INR-waarde tussen 1,5 en 1,8 vóór de procedure (Marietta 2003).

8.2.2.1.3. Opnieuw starten met VKA

Bij patiënten die een tijdelijke onderbreking van de VKA-behandeling nodig hebben voor chirurgie, wordt aanbevolen om de VKA terug te starten ongeveer 12 tot 24 uur na de chirurgie ('s avonds of de volgende ochtend, wanneer orale inname mogelijk is) en wanneer de hemostase opnieuw adequaat geworden is (Douketis 2012).

8.2.2.1.4. Vervanging door heparine tijdens de onderbreking van de VKA behandeling

Bij **hoogrisicopatiënten** voor trombo-embolische events wordt aanbevolen om subcutaan therapeutische doses van LMWH toe te dienen. Dit regime wordt geassocieerd met een lage incidentie van atherotrombotische voorvallen (1-2%) (Douketis 2004, Wysokinski 2008, Spyropoulos 2006).

De ideale strategie voor patiënten met een **matig risico** werd niet goed gedetermineerd. Rekening moet worden gehouden met de individuele criteria van de patiënt evenals de criteria eigen aan de interventie. Bij patiënten die behoren tot de groep met matig risico die een ingreep met matig bloedingsrisico moeten ondergaan, zou vervanging door een ander product moeten worden voorgesteld.

Voor **patiënten met een laag risico** van trombo-embolie, is vervanging niet nodig tijdens de onderbreking van de VKA-behandeling.

Een beslisboom wordt voorgesteld in Figuur 13. Tabel 35 geeft de gegevens voor stratificatie van het trombo-embolisch risico weer bij patiënten die antistollingsmiddelen nemen in de peri-operatieve periode (Douketis 2012).

Bij patiënten met chronische voorkamerfibrillatie is de stratificatie van het risico van trombo-embolische voorvallen gebaseerd op de CHADS₂-score die gevalideerd is in niet peri-operatieve situaties en die veel wordt gebruikt. Hij kan worden toegepast op het peri-operatief niveau (zie Tabel 35) (Douketis 2012, Go 1999). Voor patiënten die drager zijn van een mechanische hartklep is de stratificatie van het risico gebaseerd op het type klep en de positie ervan. Een hoog, matig en laag risico van atherotrombotische voorvallen en van trombose op de klep verwijst naar een risico van > 10%/jaar, 5 tot 10%/jaar en < 5%/jaar, respectievelijk, indien geen antistolling (zie Tabel 35) (Hering 2005). Tenslotte, bij patiënten met VTE hangt de stratificatie van het risico voornamelijk af van het tijdsinterval tussen de VTE en de chirurgie, terwijl de classificatie tussen de groepen met een hoog, matig of laag risico grotendeels willekeurig is (zie Tabel 35). De bezorgdheid bij deze classificatie komt voort uit het feit dat dit niet prospectief werd geverifieerd omdat de gegevens ontbreken. Artsen moeten vooral deze aanbevelingen in overweging nemen als een initiële richtlijn waarop ze kunnen steunen om beslissingen te nemen over de noodzaak van een vervangingsbehandeling die kan worden aangepast volgens de bijzondere omstandigheden van elke patiënt (Douketis 2012).

8.2.2.1.5. Peri- en post-operatief management van heparine als antistollingsmiddel bij een vervangingsbehandeling

Er zijn geen goede aanbevelingen inzake de te gebruiken dosering. Het type heparine (LMWH of UFH), de intensiteit van de behandeling en de duur tijdens dewelke de heparine zal worden toegediend, zal een invloed hebben op de beslissing.

Bij patiënten die UFH krijgen als antistollingsbehandeling ter vervanging, wordt aanbevolen om de behandeling 4 tot 6 uur voor de ingreep stop te zetten. Daarentegen, voor patiënten die pre-operatief therapeutische doses LMWH krijgen, moet de laatste subcutane toediening gebeuren 24 uur voor de chirurgische ingreep (Douketis 2012).

Het opnieuw opstarten van de behandeling met LMWH zal gebeuren 24 uur na een operatie met een laag of matig bloedingsrisico. Echter, indien de operatie wordt beschouwd als een ingreep met een hoog bloedingsrisico, zal het heropstarten van de LMWH gebeuren 48 tot 72 uur na de chirurgische ingreep (Douketis 2012).

8.2.2.2. Peri-operatief management van patiënten die een behandeling met NOAC krijgen

Bij patiënten die kleinere ingrepen moeten ondergaan kan worden aangeraden, net zoals bij de VKA, om de antistollingsbehandeling voort te zetten (Spyropoulos 2012). Echter, deze gegevens werden niet geverifieerd door klinische studies.

8.2.2.2.1. Termijn

Bij patiënten behandeld met **dabigatran etexilaat** en die een ingreep moeten ondergaan, is de termijn nodig om niet langer een antistollend effect te hebben, gebaseerd op 3 factoren:

- de halfwaardetijd van dabigatran
- de status van de nierfunctie van de patiënt
- de planning van de ingreep

De EU-SmPC van de specialiteit die dabigatran etexilaat bevat, vermeldt dat bij patiënten met een **normale nierfunctie** ($CL_{CR} > 80$ mL/minuut), de $T_{1/2}$ van dabigatran 13 uur bedraagt (E.M.A. 2013: dabigatran), wat inhoudt dat dabigatran etexilaat 2 dagen voor een chirurgische ingreep met hoog bloedingsrisico moet worden stopgezet en dat 24 uur voldoende zal zijn voor een ingreep met standaard risico.

Bij patiënten met een **licht gewijzigde nierfunctie** (CL_{CR} tussen 50 en 80 mL/minuut), geniet het de voorkeur om de behandeling 2 tot 3 dagen voor een grote ingreep stop te zetten en 1 tot 2 dagen voor een standaard ingreep.

Voor patiënten met een **CL_{CR} tussen 30 en 49 mL/minuut**, geniet het de voorkeur om dabigatran etexilaat 4 dagen voor een risicoprocedure stop te zetten en minimum 48 uur voor een standaard ingreep (E.M.A. 2013: dabigatran).

Een recente studie toonde aan dat een residuele plasmaconcentratie van < 30 ng/mL voldoende is om de operatie te laten doorgaan. Dit vereist uiteraard het gebruik van een specifieke test waarmee de plasmaconcentratie van dabigatran kan worden ingeschat (Pernod 2013).

Bij patiënten behandeld met **rivaroxaban of apixaban** bevelen de overeenstemmende EU-SmPC aan om de antistollingsbehandeling stop te zetten minstens 24 uur voor de ingreep (E.M.A. 2013: apixaban, rivaroxaban). Rekening houdend met de farmacokinetische eigenschappen van de verbindingen zal een langere termijn ongetwijfeld nodig zijn voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Er bestaan echter momenteel geen gegevens over dit onderwerp.

Net zoals voor dabigatran suggereert een recente publicatie dat een invasieve ingreep kan worden uitgevoerd op een veilige manier indien de plasmaconcentratie van rivaroxaban < 30 ng/mL bedraagt (Pernod 2013). Voor deze kwantitatieve evaluatie is uiteraard eveneens het gebruik van een specifieke test nodig.

8.2.2.2.2. Opnieuw starten met NOAC

Op dit moment zijn er geen nauwkeurige aanbevelingen over het opnieuw opstarten van de behandeling met NOAC na chirurgie. Eén benadering suggereert om de behandeling opnieuw op te starten 24 uur na de ingreep indien dit een ingreep is met een laag bleedingsrisico terwijl men 48 tot 72 uur moet wachten voor ingrepen met een hoger bleedingsrisico (Spyropoulos 2012).

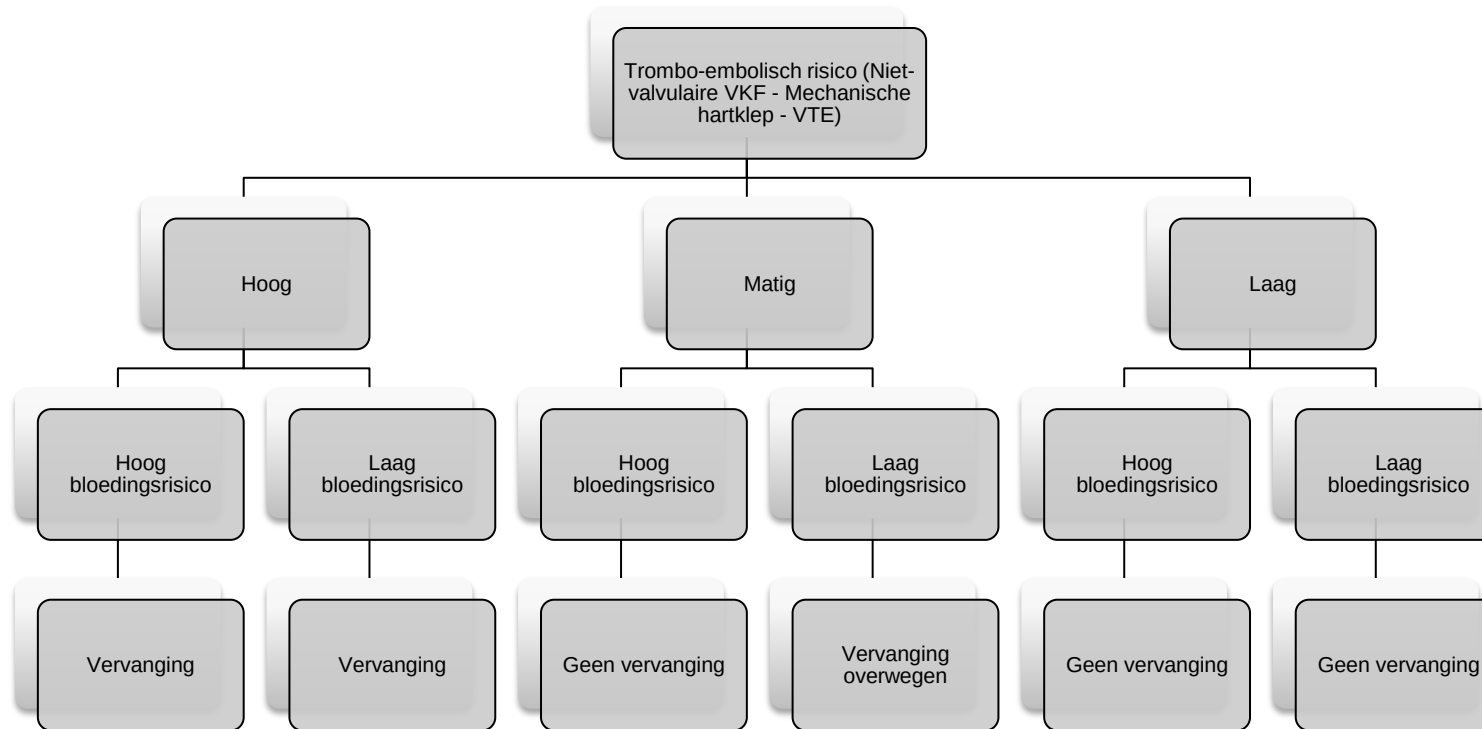
Tabel 35: Stratificatie van het trombo-embolisch risico in de peri-operatieve context. Aangepast naar Douketis J.D., et al. CHEST 2012

Risicocategorie	Mechanische hartklep	Voorkamerfibrillatie	Veneuze trombo-embolie
Hoog (> 10%/jaar risico van arterieel trombo-embolisch risico of > 10%/maand risico van veneuze trombo-embolie (VTE))	Alle mechanische mitralis-kleppen	CHADS ₂ score van 5 of 6	Recent VTE (< 3 maanden)
	« Caged-ball » of « tilting disc valve » in positie mitralis/aorta	Recent CVA of TIA (< 3 maanden)	Ernstige trombofilie
			Gebrek aan proteïne C, S of antitrombine
	Recent CVA of TIA (< 6 maanden)	Rheumatische valvulopathie	Antifosfolipiden antistoffen
			Meervoudige trombofilie
Matig (4%-10%/jaar risico van arterieel trombo-embolisch risico of 4%-10%/maand risico van VTE)	Vervanging van de aortaklep "Bileaflet" met hoog risico van CVA	CHADS ₂ score van 3 of 4	VTE binnen de 3-12 voorbije maanden
			Recidief van VTE
			Niet ernstige trombofilie
			Actieve kanker
Laag (< 4%/jaar risico van arterieel trombo-embolisch risico of < 2%/maand risico van VTE)	Vervanging van de aortaklep "Bileaflet" zonder hoog risico van CVA	CHADS ₂ score van 0-2 (en geen voorgeschiedenis van CVA of TIA)	VTE > 12 maanden daarvoor

Tabel 36: Stratificatie van het bleedingsrisico in functie van het type ingreep.

Hoog (Ernstig bleedingsrisico na 2 dagen – 2 tot 4%)
Vervanging van hartklep
Aortacoronaire bypass
Ingreep op een aneurysma van de buikaorta
Chirurgische oncologische ingreep - neurochirurgie/urologisch/hoofd en nek/abdomen/borsten
Vervanging bilaterale knie
Laminectomie
Transurethrale resectie van de prostaat (TURP)
Nierbiopsie
Poliepverwijdering, behandeling van spataders, biliaire sfincterotomie, pneumodilatatie
Plaatsing van een percutane endoscopische gastrostomie (PEG)
Meerdere tandextracties
Vasculaire en algemene chirurgie
Alle grote operaties (met een duur van langer dan 45 minuten)
Laag (Ernstig bleedingsrisico na 2 dagen – 0 tot 2%)
Cholecystectomie
Abdominale hysterectomie
Gastro-intestinale endoscopie ± biopsie, enteroscopie, gal/pancreas stent zonder sfincterotomie, endoscopie zonder « fine-needle aspiration »
Inbrengen van een pacemaker en hartdefibrillator of elektrofysiologisch onderzoek
Enkelvoudige tandextractie
Ingreep op het niveau van de carpaal tunnel
Vervanging van knie/heup en chirurgie ter hoogte van de schouders/voet/hand en artroscopie
Dilatatie en curettage
Wegsnijden van huidkanker
Buikwandbreuk
Hemorroïdectomie
Okselklierdissectie
Hydrokele
Chirurgie voor cataract en ingreep aan de ogen anders dan cataract
Niet-coronaire angiografie
Bronchoscopie ± biopsie
Verwijderen van een centraal veneuze katheter
Biopsies op het niveau van de huid/milt/prostaat/schildklier/borsten/lymfeklieren

Figuur 13: Suggestie voor vervangingsstrategie door behandeling met heparine in een peri-operatieve context bij patiënten voorafgaand behandeld met VKA. Deze gegevens zijn gebaseerd op het trombo-embolisch risico dat eigen is aan de patiënt evenals op het bloedingsrisico dat samenhangt met de ingreep. Aangepast van Spyropoulos et al. Blood 2012



8.2.3. Wat besluit de jury?

Aangezien de jury niet kon beschikken over een literatuurstudie over dit onderwerp, beschikt hij alleen over de aanbevelingen van de deskundige. De jury zou een consensusvergadering willen die betrekking heeft op het peri-interventioneel management van antistollingsmiddelen en aggregatieremmers. In afwachting beveelt de jury een geïndividualiseerde evaluatie aan van de risico/batenverhouding van het onderbreken van de behandeling.

De jury sluit zich aan bij het oordeel van de deskundige die verklaart dat het management van antistolling bij patiënten die een chirurgische ingreep moeten ondergaan, vaak een dilemma is in de dagelijkse medische praktijk.

Bij patiënten die antistolling op lange termijn nodig hebben, zal het peri-operatief management van de behandeling afhangen van de aard van het gebruikte antistollingsmiddel, maar ook van het type uit te voeren ingreep. Nochtans is het ook belangrijk om rekening te houden met het trombo-embolische risico tijdens de peri-operatieve periode en daardoor de noodzaak te evalueren om al dan niet te opteren voor een conserverende of agressieve strategie (bridging of relais) bij het management van de antistolling.

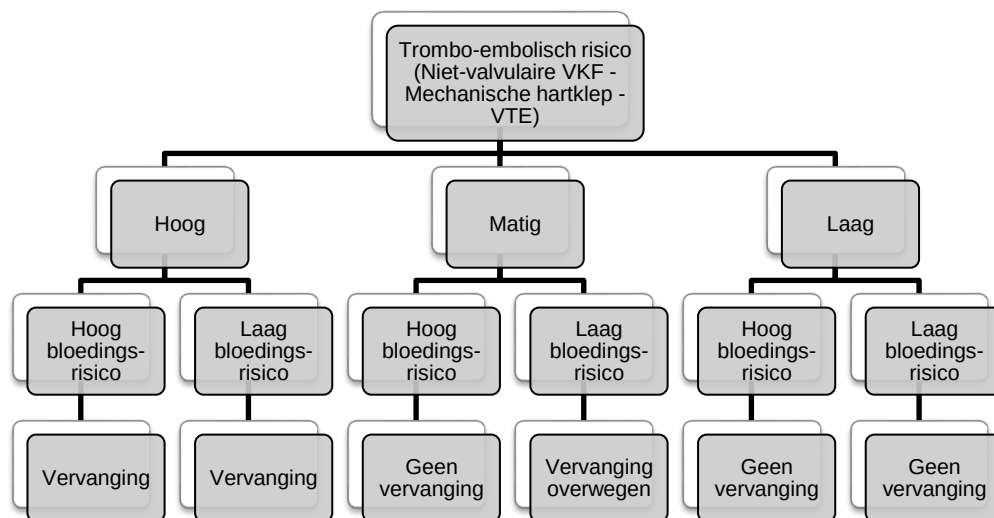
Tabel 35 “Stratificatie van het trombo-embolisch risico in de peri-operatieve context” (zie pag. 164) geeft de gegevens van de stratificatie van het trombo-embolisch risico weer bij patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken in de peri-operatieve periode terwijl Tabel 36 “Stratificatie van het bloedingsrisico in functie van het type ingreep” (zie pag. 165) de gegevens van het bloedingsrisico weer geeft in functie van het type ingreep (Douketis 2012).

De jury geeft in een tabel de voorstellen weer van de deskundige die gebaseerd zijn op zijn persoonlijk onderzoek van de literatuur.

	Peri-operatief management van patiënten die een behandeling krijgen met	
	VKA	NOAC
Onderbreking	Grote ingreep: een onderbreking wordt gewoonlijk aanbevolen om de bloedingsrisico's te minimaliseren (McKenna 2001) Kleine ingreep: Er wordt aanbevolen de behandeling niet te onderbreken. De kleine ingrepen (tandheelkundige ingrepen, kleine dermatologische en oftalmische ingrepen) → zeer laag bloedingsrisico, vaak beperkt en onder controle door middel van lokale hemostatische middelen. Kleinere tandheelkundige ingrepen → VKA voortzetten + lokaal pro-hemostatisch middel. → mogelijk om VKA stop te zetten 2	Bij patiënten die kleinere ingrepen moeten ondergaan kan worden aangeraden om, net zoals bij de VKA, de antistollingsbehandeling voort te zetten (Spyropoulos 2012). Echter, deze gegevens werden niet geverifieerd door klinische studies.

	tot 3 dagen voor de ingreep. Kleinere dermatologische ingrepen → VKA behandeling niet stopzetten. Daarentegen moet men ervoor zorgen lokale hemostatische maatregelen te nemen. Cataract operatie → VKA niet stopzetten (Douketis 2012).	
Termijn	Varieert in functie van de farmacodynamische eigenschappen van de VKA en de tijd nodig voor de regeneratie van de vitamine-K afhankelijke stollingsfactoren. Halfwaardetijd van • acenocoumarol = 8 tot 11 uur • warfarine = 36 tot 42 uur • fenprocoumon = 96 tot 104 uur Bijvoorbeeld voor warfarine: • Tijd nodig om een "normale" hemostase te bekomen: minstens 5 dagen. • Deze termijn kan langer zijn bij sommige patiëntencategorieën (oudere patiënten). • Voor kleinere interventies, waar het bloedingsrisico geringer is, kan een korter tijdsinterval worden voorgesteld want het uiteindelijke doel is het bekomen van een INR waarde tussen 1,5 en 1,8 voor de procedure (Marietta 2003).	Bij patiënten behandeld met dabigatran etexilaat is de termijn nodig om niet langer een antistollend effect te hebben, gebaseerd op 3 factoren: • de halfwaardetijd van dabigatran • de status van de nierfunctie • de planning van de ingreep De EU-SmPC vermeldt voor: een <u>normale nierfunctie</u> ($CL_{CR} > 80$ mL/minuut), de $T_{1/2}$ van dabigatran is 13 uur (E.M.A. 2013: dabigatran), → stopzetten 2 dagen voor een ingreep met hoog bloedingsrisico en → 24 uur zou voldoende zijn voor een ingreep met een standaard risico. een <u>licht gewijzigde nierfunctie</u> (CL_{CR} tussen 50 en 80 mL/minuut), → stopzetten 2 tot 3 dagen voor een grote ingreep → 1 tot 2 dagen voor een standaard ingreep. Voor patiënten met een <u>CL_{CR} tussen 30 en 49 mL/minuut</u>, → stopzetten 4 dagen voor een ingreep met hoog bloedingsrisico en → minstens 48 uur voor een standaard ingreep (E.M.A. 2013: dabigatran). Een recente studie toonde aan dat een residuele plasmaconcentratie van < 30 ng/mL voldoende is om de operatie te laten doorgaan. Dit vereist uiteraard het gebruik van een specifieke test waarmee de plasmaconcentratie van dabigatran kan worden ingeschat (Pernod 2013).
		Bij patiënten behandeld met rivaroxaban of apixaban bevelen de over-

		eenstemmende EU-SmPC aan om: ➔ de antistollingsbehandeling stop te zetten minstens 24 uur voor de ingreep (E.M.A. 2013: apixaban, rivaroxaban). ➔ Rekening houdend met de farmacokinetische eigenschappen van de verbindingen zal een langere termijn ongetwijfeld nodig zijn voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Er bestaan echter momenteel geen gegevens over dit onderwerp. Net zoals voor dabigatran suggereert een recente publicatie dat een invasieve ingreep kan worden uitgevoerd op een veilige manier indien de plasmaconcentratie van rivaroxaban < 30 ng/mL bedraagt (Pernod 2013). Voor deze kwantitatieve evaluatie is uiteraard eveneens het gebruik van een specifieke test nodig.
Opnieuw starten	• VKA terug starten ongeveer 12 tot 24 uur na de chirurgie ('s avonds of de volgende ochtend, wanneer orale inname mogelijk is) • en wanneer de hemostase opnieuw adequaat geworden is (Douketis 2012).	Geen zeer duidelijke aanbevelingen over het terug opstarten van de behandeling met NOAC Eén benadering suggereert terug op te starten ➔ 24 uur na de ingreep indien dit een ingreep met een laag bloedingsrisico was ➔ 48 tot 72 uur voor ingrepen met een groter bloedingsrisico (Spyropoulos 2012).
Vervanging door heparine tijdens de onderbreking van de VKA behandeling	• <u>Hoogrisicopatiënten</u> ➔ subcutaan therapeutische doses van LMWH. (Dit regime wordt geassocieerd met een lage incidentie van atherotrombotische voorvallen (1-2%) (Douketis 2004, Wysokinski 2008, Spyropoulos 2006).) • De strategie voor <u>patiënten met een matig risico</u> werd niet goed gedetermineerd. Rekening moet worden gehouden met de individuele criteria van de patiënt evenals de criteria eigen aan de interventie. Bij patiënten die behoren tot de groep met matig risico die een ingreep met matig bloedingsrisico moeten ondergaan, zou vervanging door een ander product moeten worden voorgesteld. • Voor <u>patiënten met een laag risico</u> van trombo-embolie, is vervanging niet nodig tijdens de onderbreking van de VKA behandeling. Een beslisboom wordt voorgesteld in Figuur 13.	



Figuur 13: Suggestie voor vervangingsstrategie door behandeling met heparine in een peri-operatieve context bij patiënten voorafgaand behandeld met VKA. Deze gegevens zijn gebaseerd op het trombo-embolisch risico dat eigen is aan de patiënt evenals op het bloedingsrisico dat samenhangt met de ingreep. Aangepast van Spyropoulos et al. Blood 2012

Tabel 35 geeft de gegevens van de stratificatie van het trombo-embolisch risico weer bij patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken in de peri-operatieve periode (Douketis 2012).

- Bij patiënten met chronische voorkamerfibrillatie is de stratificatie van het risico van trombo-embolische voorvallen gebaseerd op de CHADS₂-score die gevalideerd is in niet peri-operatieve situaties en die veel wordt gebruikt. Hij kan worden toegepast op het peri-operatief niveau (zie Tabel 35) (Douketis 2012, Go 1999).
- Voor patiënten die drager zijn van een mechanische hartklep is de stratificatie van het risico gebaseerd op het type klep en de positie ervan. Een hoog, matig en laag risico van atherotrombotische voorvallen en van trombose op de klep verwijst naar een risico van > 10%/jaar, 5 tot 10%/jaar en < 5%/jaar, respectievelijk, indien geen antistolling (zie Tabel 35) (Hering 2005).
- Tenslotte, bij patiënten met VTE hangt de stratificatie van het risico voornamelijk af van het tijdsinterval tussen de VTE en de chirurgie, terwijl de classificatie tussen de groepen met een hoog, matig of laag risico grotendeels willekeurig is (zie Tabel 35). De bezorgdheid bij deze classificatie komt voort uit het feit dat dit niet prospectief werd geverifieerd omdat de gegevens ontbreken. Artsen moeten vooral deze aanbevelingen in overweging nemen als een initiële richtlijn waarop ze kunnen steunen om beslissingen te nemen over de noodzaak van een vervangingsbehandeling die kan worden aangepast volgens de bijzondere omstandigheden van elke patiënt (Douketis 2012).

Peri- en post-operatief management van heparine als antistollingsmiddel voor de vervangingsbehandeling	Er zijn geen goede aanbevelingen inzake de te gebruiken dosering. Het type heparine (LMWH of UFH), de intensiteit van de behandeling en de duur tijdens dewelke de heparine zal worden toegediend, zal een invloed hebben op de beslissing. • Bij patiënten die UFH krijgen als antistollingsbehandeling voor de vervanging, wordt aanbevolen om de behandeling 4 tot 6 uur voor de ingreep stop te zetten. • Daarentegen, voor patiënten die pre-operatief therapeutische doses LMWH krijgen, moet de laatste subcutane toediening gebeuren 24 uur voor de chirurgische ingreep (Douketis 2012). • Het opnieuw opstarten van de behandeling met LMWH zal gebeuren 24 uur na een operatie met een laag of matig bloedingsrisico. • Echter, indien de operatie wordt beschouwd als een ingreep met een hoog bloedingsrisico, zal het heropstarten van de LMWH gebeuren 48 tot 72 uur na de chirurgische ingreep (Douketis 2012).
---	--

8.3. De biologische parameters die moeten opgevolgd worden? (Wanneer starten en hoe lang opvolgen?)

8.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

8.3.1.1. Vitamine K-antagonisten

Bloeding is het belangrijkste ongewenste effect van de vitamine K-antagonisten. Het verband tussen de intensiteit van de ontstollende behandeling en het bloedingsrisico is heel sterk. Uit gerandomiseerde studies blijkt dat de kosten-baten balans het beste is bij een INR tussen 2 en 3. (Meyler's Side Effects of Drugs 2006)

8.3.1.2. Trombine inhibitoren

Dabigatran

Het Europees Geneesmiddelenagentschap (European Medicines Agency 2013a) beveelt aan de nierfunctie te meten alvorens een behandeling op te starten met dabigatran, en die jaarlijks op te volgen bij langdurige behandeling als de nierfunctie licht tot matig verminderd is of als de patiënt ouder is dan 75 jaar. Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 mL/minuut) is dabigatran gecontra-indiceerd.

8.3.1.3. Factor Xa inhibitoren

Rivaroxaban

De levertesten van patiënten onder behandeling van rivaroxaban moeten regelmatig opgevolgd worden. Er kan immers een stijging optreden van γ GT en transaminasen, alsook van LDH en alkalisch fosfatase. Soms verhoogt het bilirubinegehalte in het bloed; er wordt zelden een vermeerdering van het geconjugeerd bilirubine gerapporteerd. (Centre belge d'information pharmaceutique, European Medicines Agency 2013b)

8.3.2. Wat zegt de deskundige?

8.3.2.1. Biologische monitoring van de behandeling met VKA

8.3.2.1.1. Monitoring bij het opstarten van de behandeling

De deskundige stelt dat na de toediening van een VKA een eerste invloed op de INR zichtbaar zal worden binnen de 2-3 dagen volgend op het starten met de behandeling, terwijl het antitrombotisch effect de volgende dagen zal optreden.

8.3.2.1.2. Frequentie van de monitoring

Bij gehospitaliseerde patiënten wordt de evaluatie van de INR gewoonlijk dagelijks uitgevoerd tot de doelwaarde wordt bereikt. Vervolgens zal minimum elke 2 dagen een meting worden uitgevoerd (Ageno 2012).

Bij de ambulante patiënt die een behandeling met VKA start, zal een initiële monitoring worden voorgesteld een keer elke paar dagen (3-4 dagen) tot de doelwaarde voor de INR bereikt is. Vervolgens kan de frequentie van de controle worden verminderd tot een test elke 4 tot 6 weken (of zelfs langer bij stabiele patiënten - 12 weken) (Holbrook 2012). Indien een dosisaanpassing nodig is, moet een vergelijkbare frequentiecyclus als die tijdens het opstarten van de behandeling worden herhaald tot de doelwaarde wordt bereikt.

De optimale frequentie van een monitoring van de INR op lange termijn wordt beïnvloed door de therapietrouw van de patiënt, factoren die samenhangen met de inname van andere behandelingen die een invloed kunnen hebben op de INR evenals door factoren die eigen zijn aan de patiënt. Zo zullen oudere patiënten een gewijzigde klaring van de VKA hebben wat zich vertaalt in een meer labiel INR (Ageno 2012).

8.3.2.2. Biologische monitoring van de behandeling met parenterale antistollingsmiddelen

8.3.2.2.1. Monitoring van de behandeling met heparines

De LMWH worden typisch toegediend op basis van een vooraf bepaald algoritme dat rekening houdt met het gewicht van de patiënt alsook met het type behandeling (curatief of preventief). Biologische monitoring is meestal niet nodig. Het is echter aan te bevelen om een evaluatie uit te voeren van de respons bij obese patiënten of patiënten met nierinsufficiëntie ($CL_{CR} < 30$ mL/minuut) (Garcia 2012). De resultaten met betrekking tot een verband tussen verhoogde anti-Xa activiteit en bloedingsrisico blijven vaag in de literatuur (Levine 1989, Bara 1992). Een gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat monitoring bij patiënten behandeld met dalteparine geen voordeel biedt (Alhenc-Gelas 1994). Monitoring is dus niet noodzakelijk bij de meeste patiënten die met LMWH worden behandeld. Indien monitoring vereist is, is het derhalve best om een chromogene anti-Xa test te gebruiken.

8.3.2.2.2. Monitoring van directe trombineremmers toegediend via parenterale weg

Geactiveerde cefalinetijd (ACT/APTT)²⁴ kan worden gebruikt bij behandelingen met directe protrombineremmers die via parenterale weg worden toegediend. De concordantie is echter niet lineair en bereikt een plafond bij hoge doses met de verschillende producten. Bovendien varieert de sensibiliteit van de reagentia volgens het gebruikte product.

²⁴ 'Cefalinetijd' of 'geactiveerde cefalinetijd' / 'activated cephalin time' (ACT) is een test die ook 'geactiveerde partiele tromboplastinetijd' of Activated Partial Thromboplastin Time' (APTT) genoemd wordt. Verwarrend is uiteraard dat de afkorting voor 'geactiveerde coagulatie tijd' / 'activated clotting time' ook ACT is. Vandaar dat de jury enerzijds ACT/APTT en anderzijds ACT gebruikt.

Voor bivalirudine kan de geactiveerde coagulatietijd (activated clotting time (ACT)) worden gebruikt om de antistollingsactiviteit te evalueren. Vijf minuten na de bolus bivalirudine bereiken de ACT-waarden gemiddeld 365+/-100 seconden. Indien de ACT-waarden die worden verkregen na 5 minuten, lager liggen dan 225 seconden, moet een tweede dosis in een bolus van 0,3 mg/kg worden toegediend. Van zodra de ACT-waarde meer dan 225 seconden bedraagt, zijn bijkomende controles niet meer nodig, op voorwaarde dat de perfusiedosis van 1,75 mg/kg correct wordt gegeven (E.M.A. 2013: bivalirudine).

8.3.2.3. Biologische monitoring van de behandeling met directe orale antistollingsmiddelen (NOAC)

De farmacokinetiek en de farmacodynamiek van deze nieuwe middelen werden voorgesteld als zijnde grotendeels voorspelbaar, waardoor monitoring nutteloos wordt bij de overgrote meerderheid van patiënten (E.M.A. 2013: apixaban, rivaroxaban, dabigatran etexilaat mesilaat). Nochtans, bepaalde patiëntengroepen lopen het risico blootgesteld te worden aan infra- of supra-therapeutische concentraties bij de toediening van een standaard dosering (voorbeelden: farmacokinetische variaties opgemerkt in klinische studies bij gezonde personen, bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie, bij patiënten met een extreme body-mass index (BMI)) (Kubitza 2010, Kubitza 2013, Reilly 2013, Stangier 2010).

8.3.2.3.1. Situaties waar biologische monitoring vereist is

Monitoring van NOAC is aangewezen in verschillende acute klinische situaties zoals (Reilly 2013, Faxon 2011, Huber 2011, Ten Cate 2012):

- Recidief van trombotische of hemorragische episoden
- Voor elke invasieve procedure of spoedchirurgie (laatste toediening binnen 24 uur of meer in geval van $CL_{CR} < 50$ mL/minuut)
- Voor het opstarten van een fibrinolytische behandeling voor ischemisch CVA
- In geval van vervanging van een antistollingsmiddel door een ander
- Bij patiënten met risicofactoren (leeftijd, nier- en/of leverinsufficiëntie, medicamenteuze interacties)
- Patiënten met extreme BMI's

8.3.2.3.2. Welke antistollingstesten voor monitoring?

De NOAC beïnvloeden de routine coagulatietesten (geactiveerde cefalinetijd (ACT/APTT), protrombinetijd, trombinetijd en dosering van fibrinogeen), met een maximaal effect wanneer de plasmapiek wordt bereikt (2 tot 4 uur na toediening volgens het middel). Het is dus essentieel om de termijn die is verstreken sinds de laatste inname te kennen.

8.3.2.3.2.1. Dabigatran etexilaat

Geactiveerde cefalinetijd (ACT/APTT)

De recente aanbevelingen van de International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH 2013) suggereren het gebruik van de ACT/APTT om de intensiteit met betrekking tot de coagulatie met dabigatran te beoordelen. Deze test kan echter niet worden gebruikt om rechtstreeks de plasmaconcentratie te kwantificeren omwille van verschillende aspecten. Het gaat in de eerste plaats om een test voor een algemene beoordeling van de coagulatie, met een beperkte sensibiliteit en bijzonder gevoelig voor pre-analytische en biologische variabelen (Eikelboom 2006, Kitchens 2005, Lippi 2010). Bovendien bestaat er geen lineaire relatie tussen het resultaat van de ACT/APTT en de plasmaconcentratie. Het is ook belangrijk op te merken dat een verlenging van de ACT/APTT niet noodzakelijk correleert met een groot bloedingsrisico (Kitchens 2005). De cefalines die momenteel op de markt zijn tonen verschillende sensibiliteiten voor dabigatran. Elke laboratorium moet zich dus bewust zijn van de sensibiliteit voor NOAC van de soort cefaline die het gebruikt en moet zijn eigen drempels

definiëren voor de resultaten, of ze uitgedrukt worden in termen van tijd (sec) of van ratio (Baglin 2013, Douxfils 2012a).

Trombinetijd (TT) en verdunde trombinetijd (dTT)

De trombinetijd (TT) biedt verschillende voordelen in vergelijking met de ACT/APTT: hij wordt niet beïnvloed door het tekort aan stollingsfactoren (behalve een tekort aan fibrinogeen), noch door de aanwezigheid van lupusanticoagulans (LAC), noch door de verhoging van FVIII binnen inflammatoire contexten. Nochtans blijft hij gevoelig voor analytische variabelen wat standaardisatie moeilijk maakt.

In geval van een normale TT sluit men een klinisch relevant antistollingseffect van dabigatran uit. Aangezien TT te gevoelig is voor dabigatran, ontstond de noodzaak om een nieuwe gestandaardiseerde en gekalibreerde test te ontwikkelen. Het op punt stellen van verdunde trombinetijd (dTT) gekalibreerd met de normen van dabigatran laat toe een lineair verband te zien tussen de toegediende dosis en de respons van de test, en dus een nauwkeurige kwantificatie van de plasmaconcentraties (Douxfils 2012a, van Ryn 2010). Kits zoals de Hemoclot Thrombin Inhibitor® (HTI) laten eveneens toe om dabigatran te kwantificeren op een snelle, gestandaardiseerde en gekalibreerde manier. De test kan volledig geautomatiseerd worden en kan worden geïmplementeerd op verschillende coagulometers die routinematig worden gebruikt in de laboratoria. Een studie toonde aan dat deze testen een goede correlatie vertonen met de bepaling door de *Liquid Chromatography-Mass spectrometry/Mass Spectrometry* (LC-MS/MS). Nochtans boven 50 ng/mL blijft de bepaling door LC-MS/MS de voorkeur genieten (Douxfils 2013a).

Deze testen blijven echter gevoelig voor de aanwezigheid van inhibitoren zoals heparines of hirudine. Het is dus aan te raden om bijzonder waakzaam te blijven bij het aanraden van het gebruik van deze moleculen, met name bij een switch heparine/hirudine naar dabigatran.

8.3.2.3.2. Rivaroxaban en apixaban

Protrombinetijd/Quick (PTT/QT)

De verschillende reagentia van de protrombinetijd vertonen een verschillende sensibiteit voor rivaroxaban en apixaban (Douxfils 2013b, Douxfils 2012b, Samama 2010). Wat rivaroxaban betreft beveelt het ISTH het gebruik van PTT/QT aan om de relatieve intensiteit van de antistolling te ramen, maar herinnert er aan dat PTT/QT geen kwantificatie mogelijk maakt van de plasmaconcentraties van rivaroxaban (Baglin 2013). Bovendien heeft PTT/QT vaak een zwakke sensibiteit, een grote interreactieve variabiliteit en een slechte correlatie met LC-MS/MS (Douxfils 2013c).

Wat apixaban betreft kan de PTT/QT volledig normaal zijn voor de reeks therapeutische concentraties en kan het de arts slechts informatie geven over een eventueel gebruik van de behandeling (indien het reagens voldoende gevoelig is), maar absoluut niet over de plasmaconcentratie (Douxfils 2013b).

Chromogene anti-Xa testen

Voor rivaroxaban blijken deze testen goed te correleren met de LC-MS/MS voor de concentraties > 30 ng/mL. Boven 30 ng/mL wordt dosering door LC-MS/MS aanbevolen (Douxfils 2013c). Voor apixaban beschikt men momenteel nog niet over gegevens met betrekking tot de correlatie tussen de chromogene test en de LC-MS/MS.

De anti-Xa kits gewijd aan de dosering van de NOAC gebruiken een verschillende methodologie dan die voor heparines. Er zijn momenteel geen aanbevelingen met betrekking tot de keuze van de chromogene anti-Xa test. Nochtans lijkt het in ieder geval beter te kiezen voor kits die specifiek gericht zijn op dosering van de NOAC op specifieke platformen. De keuze van de gebruikte kalibrator is

eveneens cruciaal en het verdient de voorkeur om binnen een homogeen systeem te blijven door gebruik te maken van de kalibrator van de fabrikant van de chromogene test.

We herinneren er aan dat deze testen niet in alle centra beschikbaar zijn, waardoor de behandeling van patiënten in urgente situaties bemoeilijkt wordt.

8.3.3. Wat besluit de jury?

De jury merkt op dat geen enkele term met betrekking tot biologische of therapeutische monitoring in de zoekvergelijking werd opgenomen.

Voor de monitoring van de VKA verwijst de jury naar de bijlagen van de consensusvergadering 'Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg' van 10/05/2012.

De aanbevelingen afkomstig uit het literatuuroverzicht en het advies van de deskundigen inzake therapeutische monitoring van anticoagulatie worden samengevat in onderstaande tabel, gerangschikt volgens type molecule.

Tabel 37: Biologische monitoring van antistollingsbehandelingen

	TYPE MONITORING	FREQUENTIE VAN MONITORING EN INDICATIES	OPMERKINGEN	STERKTE VAN DE AANBEVELING/ NIVEAU VAN BEWIJSKRACHT
LMWH	Chromogene anti-Xa test	Monitoring niet noodzakelijk bij de meeste patiënten Uitzondering: obesitas (Garcia 2012) Geen voordeel door monitoring bij dalteparine (Alhenc-Gelas 1994)	Vaag verband tussen verhoogde waarden van anti-Xa activiteit en bloedingsrisico (Levine 1989, Bara 1992)	expert opinion
NOAC		Monitoring nutteloos. Dosering in verschillende acute klinische situaties (Reilly 2013, Faxon 2011, Huber 2011, Ten Cate 2012): - Recidief van trombotische of hemorragische episoden - Voor elke invasieve procedure of spoedchirurgie (laatste toediening binnen 24 uur of meer in geval van $CL_{CR} < 50$ mL/minuut) - Voor het opstarten van een fibrinolytische behandeling voor ischemisch CVA - In geval van vervanging van een antistollingsmiddel door een ander - Bij patiënten met risicofactoren (leeftijd, nier- en/of leverinsufficiëntie, medicamenteuze interacties) - Patiënten met extreme BMI's	Impact op routine coagulatie testen met een maximaal effect wanneer de plasmapiek wordt bereikt (2 tot 4 uur na toediening in functie van de molecule). Het is dus essentieel om de termijn die is verstreken sinds de laatste inname te kennen.	expert opinion

DABIGATRAN NOAC	Nierfunctie (Cockcroft)	Jaarlijkse controle indien: - gewijzigde nierfunctie (<30-50 mL/minuut) - leeftijd > 75 jaar (EMA)		
	Geactiveerde cefalinetijd (ACT/APTT)	Test gesuggereerd om de relatieve intensiteit te bepalen van antistolling onder dabigatran (ISTH 2013). De cefalines die momenteel op de markt zijn, tonen verschillende sensibiliteiten voor dabigatran. Elk laboratorium moet zich dus bewust zijn van de sensibiliteit van de cefaline die het gebruikt en moet zijn eigen drempels definiëren voor de resultaten, of ze uitgedrukt worden in termen van tijd (sec) of van ratio (Baglin 2013, Douxfils 2012a).	Beperkte sensibiliteit en bijzondere gevoelig voor pre-analytische en biologische variabelen (Eikelboom 2006, Kitchens 2005, Lippi 2010). Geen lineaire relatie tussen de ACT/APTT en de plasmaconcentratie. Geen correlatie tussen de verlenging van de ACT/APTT en het bloedingsrisico (Kitchens 2005).	expert opinion
	Trombinetijd (TT) en verdunde trombinetijd (dTT)	In geval van normaal TT sluit men een klinisch relevant antistollingseffect van dabigatran uit. Aangezien TT te gevoelig is voor dabigatran, ontstond de noodzaak om een nieuwe gestandaardiseerde en gekalibreerde test te ontwikkelen. Het op punt stellen van verdunde trombinetijd (dTT) gekalibreerd met de normen van dabigatran laat toe een lineair verband te zien tussen de toegediende dosis en de respons van de test, en dus een nauwkeurige kwantificatie van de plasmaconcentraties (Douxfils 2012a, Van Ryn 2010).	TT wordt niet beïnvloed door het tekort aan stollingsfactoren (behalve een tekort aan fibrinogeen), noch door de aanwezigheid van lupusanticoagulans (LAC), noch door de verhoging van FVIII binnen inflammatoire contexten. Nochtans blijft hij gevoelig voor analytische variabelen wat standaardisatie moeilijk maakt. Deze testen blijven echter gevoelig voor de aanwezigheid van inhibitoren zoals heparines of hirudine. Het is dus aan te raden om bijzonder waakzaam te blijven bij het aanraden van het gebruik van deze moleculen aan te raden, met name bij een switch heparine/hirudine naar dabigatran.	expert opinion

RIVAROXABAN EN APIXABAN NOAC	Leverfunctie	Controles op regelmatige intervallen want risico van stijging van de γ GT en van de transaminasen, van LDH en van de alkalinefosfatasen (EMA 2013, CBIT 2013).		Sterke aanbeveling GRADE onbekend
	Protrombinetijd/Quick (PTT/QT)	De verschillende reagentia van de protrombinetijd vertonen een verschillende sensibiliteit voor rivaroxaban en apixaban (Douxils 2012b en 2013b, Samama 2010).	Rivaroxaban: Het ISTH beveelt het gebruik van PTT/QT aan om de relatieve intensiteit van de antistolling te ramen, maar herinnert er aan dat de PTT/QT geen kwantificatie mogelijk maakt van de plasmaconcentraties van rivaroxaban (Baglin 2013). Bovendien heeft PTT/QT vaak een zwakke sensibiliteit, een grote inter-reactieve variabiliteit, en een slechte correlatie met LC-MS/MS (Douxils 2013c). Apixaban: De PTT/QT kan volledig normaal zijn voor de reeks therapeutische concentraties en kan het de arts slechts informatie geven over een eventueel gebruik van de behandeling (indien het reagens voldoende gevoelig is), maar absoluut niet over de plasmaconcentratie (Douxils 2013b).	expert opinion
	Chromogene anti-Xa test	Deze testen zijn niet in alle centra beschikbaar waardoor de behandeling van patiënten in urgente situaties bemoeilijkt wordt.	Rivaroxaban: Goede correlatie met de LC-MS/MS voor de concentraties > 30 ng/mL. Boven 30 ng/mL wordt dosering door LC-MS/MS aanbevolen (Douxils 2013c). Apixaban: geen gegevens met betrekking tot de correlatie tussen de chromogene test en de LC-MS/MS.	Sterke aanbeveling GRADE onbekend

8.4. Mogelijke factoren / interventies om de therapietrouw en de gebruiksveiligheid te verbeteren?

8.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De jury merkt op dat geen enkele term met betrekking tot therapietrouw en veiligheid werd gebruikt in de zoekvergelijking. Er werden trouwens geen referenties of resultaten gegeven.

8.4.2. Wat zegt de deskundige?

8.4.2.1. Behandeling met VKA

Een hinderpaal voor de veiligheid en doeltreffendheid van de VKA is de lage kwaliteit van het management/aanpassing van de dosis in de dagelijkse praktijk. Een goed toegediende behandeling met VKA vereist een systeem met onder meer educatie van de patiënt, nauwkeurig management van de registratie en het opsporen van de labiele INR-waarden zodat men kan controleren of de antistolling van de patiënt correct verloopt.

8.4.2.1.1. De rol van antistollingsklinieken

Uit talrijke gerandomiseerde gecontroleerde studies bleek een doeltreffender management van de antistolling, wat duidelijk werd door een lagere incidentie van trombo-embolische en hemorragische voorvallen evenals een verhoogde *Time in Therapeutic Range* (TTR), wanneer de patiënten werden behandeld door een antistollingskliniek in plaats van door hun huisarts (Ageno 2012). Een interessante studie toont dat er geen significant verschil is tussen de behandeling door een antistollingskliniek en de huisarts wanneer de behandeling werd opgestart door een antistollingskliniek en men wachtte tot de patiënt stabiel was alvorens het management van de antistolling over te dragen aan de huisarts (Wilson 2003). Een systematisch literatuuroverzicht met betrekking tot zo'n 50.000 patiënten toont aan dat de patiënten een hogere TTR hadden wanneer ze werden opgevolgd door een antistollingskliniek (65,6%) vergeleken met de huisarts (56,7%) (van Walraven 2006).

8.4.2.1.2. Computergeassisteerde monitoring

Het gebruik van computergeassisteerde monitoring kan het management en de TTR verbeteren. Hoewel de programma's van elkaar verschillen, berekenen ze de noodzaak van een dosisaanpassing op basis van een tabel gedefinieerd door de gebruiker rekening houdend met de doelwaarde van de INR. Indien een aanpassing nodig is, wordt de huidige INR vergeleken met de doel-INR en op die basis wordt een doseringsaanpassing voorgesteld. Studies die computergeassisteerde monitoring vergeleken met de ervaring van het medisch korps werden uitgevoerd in 1993 en toonden aan dat geassisteerde monitoring even goed werkt als de behandeling door het medisch korps (Poller 1993). De geassisteerde monitoring toonde een betere controle aan naarmate de behandeling intensiever was (INR tussen 3,0 en 4,5). Vervolgens werden talrijke studies uitgevoerd met betrekking tot dit onderwerp, maar recent toonde een grote internationale studie aan dat er een statistisch significante daling optrad van klinische voorvallen ten gunste van computergeassisteerde monitoring (Poller 2008). Bovendien toonde een analyse van de kosteneffectiviteit een daling van de kosten aan, eveneens ten gunste van de computergeassisteerde monitoring (Jowette 2009).

8.4.2.1.3. Evaluatie « Point of Care (POC) » van de INR

Met de POC-testen kan de INR worden gemeten op basis van een eenvoudige capillaire bloedafname in de vinger. Het resultaat wordt vervolgens omgezet in INR-waarde. Talrijke studies toonden het belang aan van dergelijke testen om de anticoagulatie te leiden (Agano 2012). Het gebruik van deze testen is nochtans onderworpen aan bepaalde beperkingen zoals grotere verschillen voor INR's boven het therapeutische bereik, een incorrecte kalibratie van de ISI van de POC-test, de onmogelijkheid om een normaal gemiddeld PTT/QT te berekenen, evenals de moeilijkheid om de resultaten te interpreteren bij patiënten met antifosfolipiden antilichamen.

Een andere mogelijke benadering met dit soort testen is dat de patiënt zijn behandeling zelf in handen neemt met als mogelijkheid een vermindering van de klinische voorvallen en een verbetering van het comfort van de patiënt (Ansell 1996). Talrijke systematische literatuuroverzichten vermelden de gunstige invloed van het door de patiënt zelf in handen nemen van zijn behandeling met in de meeste gevallen een daling van het aantal klinische voorvallen evenals in de kwaliteit van de antistolling gerapporteerd als TTR (Christensen 2004, Siebenhofer 2004, Heneghan 2006). Nochtans is zelfbehandeling niet voor alle patiënten mogelijk en vereist het een nog meer doorgedreven educatie van de patiënt. Het is ook waarschijnlijk dat dergelijk management in sommige gevallen niet kosteneffectief zal zijn.

8.4.2.2. Behandeling met nieuwe orale anticoagulantia (NOAC)

Op dit ogenblik zijn er geen aanbevelingen voor het optimaliseren van de therapietrouw van patiënten behandeld met NOAC. Educatief materiaal via het ter beschikking stellen van "patiëntenkaarten" wordt geleverd bij de verschillende NOAC. Het doel van deze documenten is de patiënt te informeren over de risico's die samenhangen met de producten en hun dagelijks gebruik. Dit wordt gedaan om de therapietrouw voor deze behandelingen te bevorderen en de risico's van bijwerkingen te minimaliseren. Artsen-voorschrijvers ontvangen ook een voorschrijfrichtlijn. Verschillende methoden kunnen worden ingesteld om de therapietrouw van de patiënt te optimaliseren.

Gezien de behandelingen met NOAC geen regelmatige controle vereisen van de intensiteit van de antistolling, zullen de patiënten die worden behandeld met dabigatran etexilaat, rivaroxaban of apixaban minder vaak teruggezien worden door de specialist die belast is met hun behandeling. Dit kan uiteraard ook een invloed hebben op hun therapietrouw wat tot uiting zal komen in de doeltreffendheid en de globale veiligheid van de ingestelde therapie. De enige gegevens betreffende de therapietrouw komen uit gerandomiseerde studies waar het percentage onverwachte stopzettingen vergelijkbaar of hoger was aan dan met de VKA (Rodriguez 2013). Vandaar dat het belangrijk lijkt om gedragsregels en strategieën in te stellen teneinde de therapietrouw te verbeteren van de patiënten die met deze nieuwe moleculen worden behandeld.

8.4.2.3. Elastische compressiekousen

In de praktijk worden meestal elastische compressiekousen gebruikt gezien de hoge kostprijs van de andere mechanische oplossingen. Intermittente compressie wordt zelden toegepast gezien de kostprijs en het niet verdragen van de apparatuur aan het behandeld been.

De richtlijnen raden het dragen aan van een elastische compressiekous van klasse 3 gedurende 2 jaar. Vaak wordt dit niet toegepast of is dit onvoldoende. Behoudens ernstig oedeem is een compressie van 30 mmHg per kniekous gedragen tijdens de dag waarschijnlijk voldoende. Men moet anti-stase ("witte kousen") vermijden, die vaak worden verward met compressiekousen. Ze zijn weinig doeltreffend en oncomfortabel.

Bij ernstig oedeem, spataders of om patiëntspecifieke redenen kunnen de kousen worden vervangen door elastische verbanden en/of korte rek windel/zwachtel, of zelfs superpositie van verbanden met name in geval van zweren. Men vergeet al te vaak de compressie ingeval van een ulcus varicosum. Dit is nochtans de hoeksteen van de behandeling! Vooraf moet men natuurlijk zeker een ernstige arteriopathie uitsluiten.

Educatie van de patiënt en van zijn omgeving is onontbeerlijk, evenals soms de hulp van een verpleegkundige.

Persoonlijk tracht de deskundige de patiënten vrij snel terug te zien met hun compressiemiddel teneinde eventuele fouten te corrigeren en ziet hij/zij hen terug na 6 maanden behandeling. In functie van de kliniek en de afwezigheid van diepe veneuze incontinentie en/of spataders, staat hij het stopzetten van de compressie of het minder regelmatig dragen ervan toe (in functie van de activiteiten). Behalve

de a priori negatieve houding van patiënten ten aanzien van compressie, is de financiële factor ook vaak een hindernis die in overweging moet worden genomen.

Bij jonge sportbeoefenaars, voor de meer intensieve of langdurige inspanningen, raadt men het dragen van een elastische compressiekous aan die aangepast is aan het sporten.

8.4.2.4. Voorkeur voor een parenterale behandeling voor een betere therapietrouw

In de orthopedische praktijk zijn LMWH in preventieve hoge dosis de standaard gezien ze minder bloedingen geven dan NOAC. Deze zijn goedkoop hoewel de thuisverpleging voor subcutane toediening in rekening moet worden gebracht, maar hierdoor bereikt men een betere compliance. Indien de patiënt weigerachtig is om te prikken, kan een NOAC een alternatief zijn.

8.4.3. Wat besluit de jury?

De jury betreurt dat bij het doorzoeken van de literatuur geen enkele zoekterm werd gebruikt die verwijst naar therapietrouw, veiligheid bij gebruik, gebruiksgemak, en levenskwaliteit.

Op basis van het advies van deskundigen stelt de jury voor dat bij de keuze van de behandeling ook rekening zal worden gehouden met het vermogen van de patiënt om een aangepaste opvolging te realiseren. Daarom moet zo snel mogelijk duidelijke, volledige en aangepaste documentatie worden bezorgd aan de patiënt opdat hij ook, in de mate van het mogelijke, zou kunnen deelnemen aan het therapeutische beslissingsproces.

Voor patiënten behandeld met VKA verwijst de jury naar de bijlagen van de voorgaande consensusvergadering “Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg” van 10/05/2012.

Voor de patiënt behandeld met VKA, verloopt een correcte anticoagulatie via de educatie van de patiënt en een nauwgezet management van de registratie en de opsporing van de labiele INR-waarden. Aangezien de antistollingsklinieken hun doeltreffendheid hebben bewezen door een betere Time in Therapeutic Range (TTR), wordt opvolging van de patiënt in een referentiecentrum aanbevolen (Ageno 2012, Wilson 2003, van Walraven 2006) (sterke aanbeveling, GRADE onbekend – *de kwaliteit van de systematische review werd niet geëvalueerd, en evenmin de kwaliteit van de opgenomen primaire reviews*).

Voor patiënten die een intensieve monitoring nodig hebben (INR tussen 3,0 en 4,5) kan computergeassisteerde monitoring worden voorgesteld (Poller 1993, Poller 2008, Jowett 2009) (zwakke aanbeveling, expert opinion).

In functie van de hulpmiddelen en de toestemming van de patiënt, wordt zelfmonitoring door de patiënt door middel van « Point of care »-testen aanbevolen, voor zover een aangepaste educatieve opvolging kan worden aangeboden door een gekwalificeerde professionele zorgverlener (Ageno 2012, Ansell 1996, Christensen 2004, Siebenhofer 2004, Heneghan 2006) (sterke aanbeveling, GRADE C).

Voor een betere therapietrouw kan de voorkeur worden gegeven aan een behandeling met LMWH. Ze zijn ook minder duur, maar er moet rekening worden gehouden met de kosten van de toediening door een thuisverpleegkundige (Randon 2013) (zwakke aanbeveling, GRADE C).

Voor de patiënt behandeld met NOAC wordt aanbevolen om de nodige informatie te geven teneinde therapietrouw te bevorderen en duidelijkheid te verschaffen zowel over de risico's die samenhangen met onderbreking van de behandeling als over de waarschuwingssignalen in geval van bloeding (sterke aanbeveling, GRADE C).

Aangezien voor de meeste patiënten behandeld met NOAC geen therapeutische monitoring nodig is, is het de taak van de voorschrijvende arts om er zich van te vergewissen dat metingen worden uitgevoerd om zeker te kunnen zijn van de therapietrouw (Rodriguez 2013) (sterke aanbeveling, expert opinion).

Bij afwezigheid van bewijskrachtige gegevens spreekt de jury zich niet uit over de doeltreffendheid van het gebruik van elektronische pillendoosjes om therapietrouw te bevorderen.

Compressiekousen

Het voorschrijven van compressiekousen krijgt de voorkeur over intermitterende compressiehulpmiddelen gezien de kosten en de aanvaardbaarheid van deze laatste (Randon 2013) (sterke aanbeveling, GRADE C).

Voor dezelfde redenen van aanvaardbaarheid en financiële toegankelijkheid wordt de voorkeur gegeven aan het voorschrijven van compressiekousen in plaats van langere compressiekousen (sterke aanbeveling, expert opinion).

Volgende strategieën worden gesuggereerd om zich te vergewissen van een adequaat gebruik en therapietrouw van compressiekousen: consultatie bij de voorschrijvende arts na 6 maanden of bezoek van de thuisverpleegkundige (Sprynger 2013) (zwakke aanbeveling, GRADE C).

Bij ernstig oedeem, spataders of om patiëntspecifieke redenen kunnen de kousen worden vervangen door elastische verbanden en/of korte rek windel/zwachtel, of zelfs superpositie van verbanden met name in geval van zweren. (Sprynger 2013) (zwakke aanbeveling, GRADE C).

Bij jonge sportbeoefenaars, voor de meer intensieve of langdurige inspanningen, raadt men het dragen van een elastische compressiekous aan die aangepast is aan het sporten (Sprynger 2013) (zwakke aanbeveling, GRADE C).

Algemeen besluit

Definitie - medicaties - risicofactoren - diagnose

Diepe veneuze trombose (DVT), distaal en/of proximaal, en **longembolie (LE)** zijn opeenvolgende manifestaties van een **trombo-embolische aandoening (veneuze trombo-embolie, VTE)**, met een vermoedelijke jaarlijkse incidentie van 1 tot 3 op 1000 inwoners. Een eerste episode kan gevolgd worden door een recidief/recidieven. Ernst en risico's kunnen zeer uiteenlopend zijn, van asymptomatisch tot overlijden, afhankelijk van de uitgebreidheid, de aanwezigheid van collaterale bloedvaten, de ernst van de vasculaire obstructie en de ermee gepaard gaande ontsteking. Een mogelijk gevolg is een post-trombotisch syndroom (PTS).

Zowel anti-aggregantia, heparines met laag-moleculair gewicht (LMWH), vitamine K-antagonisten (VKA) als zgn. nieuwe orale anticoagulantia (NOAC) worden gebruikt bij **preventie en behandeling** van DVT en longembolie.

Permanente en tijdelijke **risicofactoren** zijn goed gekend: leeftijd, kanker, leukemie, myeloproliferatief syndroom, chronisch inflammatoire pathologie, persoonlijke/familiale voorgeschiedenis, trombofilie, chirurgie, recent trauma, immobilisatie, beperkte mobiliteit, hormoontherapie, oestrogenen, zwangerschap, postpartum, BMI > 30 kg/m², reis of zittende positie gedurende meer dan 6 uur, acute medische aandoening (bijv.: longontsteking, infarct, acuut longoedeem), CVA, HIV, metabool syndroom, centraal veneuze katheter, spataders.

De **diagnosestelling** gebeurt, na evaluatie van de klinische probabiliteit, stapsgewijze met behulp van een D-dimeren bepaling, al dan niet gevolgd door een (proximale of volledige) echografie (doppler) van de onderste ledematen (DVT) of CT-thorax (longembolie).

Behandeling van een acute VTE

De **behandeling van een acute veneuze trombo-embolie (VTE)** vindt plaats in drie opeenvolgende fasen:

- een startfase (acute behandeling): LMWH gedurende 5 tot 10 dagen samen met opstart VKA
 - een onderhoudsfase: VKA 3 tot 6 maanden
 - en eventueel, in functie van de risico-batenverhouding, langdurig VKA
- Mogelijk alternatief: rivaroxaban en apixaban (NOAC): onmiddellijke opstart zonder LMWH
 - Behandeling thuis geniet de voorkeur voor DVT en vroeg ontslag uit het ziekenhuis bij longembolie. Een eventuele hospitalisatieduur moet alleszins zo kort mogelijk zijn.
 - Compressiekousen dragen en vroegtijdige mobilisatie van de patiënt verminderen de kans op het ontwikkelen van PTS. De compressiekousen (>36 mmHg) worden zo snel mogelijk opgestart en het dragen ervan 2 jaar volgehouden.

Oppervlakkige veneuze trombose (OVT):

- OVT is meestal een klinische diagnose. Echo doppler is te overwegen om de lokalisatie, de uitgebreidheid en de eventuele associatie met een DVT te preciseren.
- De behandeling is meestal niet-medicamenteus. LMWH worden alleen toegediend bij aantasting

van de vena saphena parva of magna. Bij associatie met DVT (uiteraard) te behandelen zoals DVT.

Preventie na VTE

Na een **eerste VTE** voorval bestaat de **preventieve behandeling** uit een VKA (INR 2 - 3) ofwel een NOAC (enkel rivaroxaban wordt momenteel terugbetaald voor deze indicatie)

- bij DVT uitgelokt door een tijdelijke risicofactor gedurende minimaal 3 maanden
- bij longembolie of spontane proximale DVT gedurende 6 maanden
- bij kanker LMWH gedurende 6 maanden

Na **herhaalde VTE** voorvallen is – tenzij in geval van kanker - de enige denkbare **preventieve behandeling** een VKA op lange termijn met periodieke herevaluatie van de risico/baten-verhouding op het vlak van bloeding. NOAC zouden een alternatief kunnen vormen (momenteel zonder terugbetaling, tenzij rivaroxaban gedurende maximaal 1 jaar). De plaats van acetylsalicylzuur hierbij is niet duidelijk.

De behandeling van het **postflebitis syndroom** bestaat uit de elastische steunkous samen met mobilisatie en, bij overgewicht, gewichtsverlies.

Preventie in welbepaalde risicosituaties

Bij **majeure orthopedische ingreep** wordt mechanische profylaxe aangeraden in combinatie met farmacologische (ACCP 2012: LMWH startend 12u pre-op of ten laatste 12u post-op gedurende 35 dagen bij heuparthroplastie en 10 tot 14 dagen bij kniearthroplastie) (VKA zijn minder effectief en voor NOAC is enkel non-inferioriteit aangetoond). Bij fracturen alleen evidentie voor LMWH.

Bij **andere majeure niet-oncologische ingrepen** : eerst risico-inschatting, daarna

- geen tromboprofylaxe opstarten bij heel laag risico (<0,5%),
- enkel mechanische profylaxe bij laag risico (ca 1,5%),
- mechanische of farmacologische profylaxe (LMWH of niet gefractioneerde heparine) bij matig risico (3,0%)
- een dubbele tromboprofylaxe bij hoog risico (ca 6%).

Deze profylaxe wordt volgehouden tot de patiënt weer mobiel is (in de praktijk: 5-7 dagen).

Bij **artroscopie van de knie**: eerst risico-inschatting, daarna enkel bij sterk verhoogd risico LMWH in een lage preventieve dosis, 12 u post-op op te starten tot volledige mobilisatie.

Bij **gipsimmobilisatie proximaal van knie**: LMWH tot het beengips wordt verwijderd.

Bij **onderbeenimmobilisaties**: LMWH enkel bij verhoogd risico profiel en bij patiënten bij wie geen steun toegelaten is (tot de gips verwijderd is of tot er terug mag gesteund worden).

Bij **bedrust om medische redenen**: eerst risico-inschatting, daarna enkel bij sterk verhoogd risico LMWH. Elastische compressiekousen worden bij gebrek aan bewijs van effectiviteit en het risico op huidletsels niet aanbevolen.

Bij reis met **langdurige immobilisatie** bestaat geen evidentie over het gebruik van LMWH. Acetylsalicylzuur, anticoagulantia of elastische compressiekousen worden afgeraden. Enkel bij zeer hoog risico kunnen elastische compressiekousen gedragen en/of LMWH overwogen worden.

Bij kankerpatiënten

- die **chirurgie** ondergaan wordt LMWH-toediening voor ten minste 7-10 dagen aangeraden.
- die **geen chirurgie** ondergaan (en geen VTE doormaakten) geen profylaxe tenzij bij ‘hoogrisico’ (volgens tabel in jury-besluit op vraag 1) of tijdens ziekenhuisopname.
- die **geen chirurgie** ondergaan en vroeger VTE doormaakten LMWH minstens gedurende 3 maanden met dezelfde indicaties als niet-oncologische patiënten.

Management behandeling - onderbreking - opvolging

Management van een behandeling met anticoagulantia / antitrombotische middelen vraagt bijzondere aandacht van alle betrokken artsen en apothekers wegens de bestaande neveneffecten en interacties.

Bij heelkundige ingrepen is een geïndividualiseerde evaluatie van de risico/baten-verhouding van het onderbreken van de behandeling noodzakelijk.

- Bij **grote ingrepen** wordt een onderbreking gewoonlijk aanbevolen.
- Bij **kleine ingrepen** zoals tandheelkundige ingrepen, kleine dermatologische en oftalmische ingrepen wordt aanbevolen de behandeling niet te onderbreken en kan men zich meestal beperken tot lokale hemostatische middelen.
- De termijn van onderbreking varieert in functie van de farmacodynamische eigenschappen van het betrokken product.
- Heropstarten kan meestal tussen 12 en 24 uren na ingreep en als hemostase opnieuw adequaat geworden is.
- Vervanging door LMWH?
 - Bij patiënten met hoog risico worden therapeutische doses LMWH subcutaan toegediend.
 - Bij patiënten met laag risico is vervanging door LMWH niet nodig.
 - Bij matig risico dient vooral rekening gehouden te worden met de individuele criteria én van de patiënt én van de ingreep.
- Peri- en post-operatief management van heparine als voor de aflossingsbehandeling.
 - Bij pre-operatief gebruik van LMWH laatste toediening 24 uur pre-op.
 - Heropstart bij laag of matig bloedingsrisico: 24 uur post-op.
 - Heropstart bij een ingreep met een hoog bloedingsrisico: 48 tot 72 uur post-op.

Zowel voor VKA als voor LMWH en NOAC dienen bepaalde biologische parameters nagegaan en opgevolgd te worden.

Om de **therapietrouw** en de **gebruiksveiligheid** te verbeteren moet, zowel bij de keuze van behandeling als voor de opvolging ervan, rekening gehouden worden met de praktische mogelijkheden van de patiënt, die ook zoveel mogelijk moet geïnformeerd en betrokken worden bij zijn behandeling en de mogelijke complicaties ervan.

SLOTOPMERKINGEN VAN DE JURY

Artsen en apothekers moeten de mogelijke interacties tussen de door de patiënt genomen behandeling en eender welke medicatie, ook zelfmedicatie, kunnen herkennen en identificeren. Dit zal de facto gebeuren door een doorgedreven medicamenteuze anamnese en door een dialoog tussen de zorgverlener en de patiënt. Ook andere aangehaalde zorgverleners dienen er aandacht voor te hebben.

Tools om deze interacties vlot te kunnen opsporen en die rekening houden met o.a. de nierfunctie in de gehomologeerde elektronische medische dossiers zijn daarom noodzakelijk.

Gezien hun potentiële interacties meent de jury dat de NOAC, zoals VKA, best enkel voorgeschreven worden door artsen die deze geneesmiddelen goed kennen.

Zoals bij alle aandoeningen en behandelingen met (groot) risico op neveneffecten en interacties, dient bij de behandeling en de preventie van VTE

- de patiënt centraal te staan bij de keuze van behandeling en de opvolging ervan. Een goede (vertrouwens)relatie en samenwerking arts-patiënt (en ‘andere zorgverleners’-patiënt) is dan ook essentieel.
- en is een optimale samenwerking en communicatie tussen de behandelende zorgverleners, artsen (huisarts en ziekenhuisarts), kinesitherapeuten, verpleegkundigen en apothekers van uitermate groot belang.

Gezien het belang van elastische compressiekousen in de behandeling van DVT en bij de preventie en behandeling van het postflebitis syndroom zouden de juryleden graag een tegemoetkoming van het RIZIV zien in de kosten van deze compressiekousen voor deze indicaties (sterke aanbeveling).

Bibliografie

Lijst van richtlijnen (gebruikt door de bibliografiegroep)

Algemene richtlijnen

NICE 2012	National Institute for Health and Care Excellence . Venous thromboembolic diseases (CG144), 2012 http://guidance.nice.org.uk/CG144/NICEGuidance/pdf/English
NICE 2010	National Institute for Health and Care Excellence . Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital(CG92), 2010 http://publications.nice.org.uk/venous-thromboembolism-reducing-the-risk-cg92
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network . Prevention and management of venous thromboembolism, 2010 http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg122.pdf
ISTH 2013	Farge D, Debourdeau P, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11: 56–70.

Richtlijnen over diagnostiek

ACCP 2012 Diagnostiek	Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e351S–e418S.
-----------------------	--

Richtlijnen over behandeling

ACCP 2012 Therapie	Kearon C, Akl EA, Comerota AF, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e419S–e494S.
--------------------	--

Richtlijnen over preventie

ACCP 2012 Orthopedic preventie	Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e278S–e325S. http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/23443/112404.pdf
ACCP 2012 Chirurgische preventie	Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e227S–e277S. http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/23443/112297.pdf
ACCP 2012 Nonschirurgische preventie	Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e195S–e226S.

ACP 2011	Qaseem A, Chou R, Humphrey LL et al. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline, American College of Physicians. Ann Intern Med. 2011;155:625-632.
----------	--

Referenties

(Abernethy 1974) Abernethy EA, Hartsuck JM. Postoperative pulmonary embolism. A prospective study utilizing low dose heparin. American journal of surgery. 1974;128(6):739-42.

(Ageno 2012) Ageno, W., et al., Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141(2 Suppl): p. e44S-88S.

(Agnelli 2001) Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. The New England journal of medicine. 2001;345(3):165-9.

(Agnelli 2003) Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. Annals of internal medicine. 2003;139(1):19-25.

(Agnelli 2009) Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandala M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. The lancet oncology. 2009;10(10):943-9.

(Agnelli 2013-AMPLIFY) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2013;369(9):799-808.

(Agnelli 2013-AMPLIFY-EXT) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2013;368(8):699-708.

(Akl 2008) Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Muti P, Schunemann HJ. Extended perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. A systematic review. Thrombosis and haemostasis. 2008;100(6):1176-80.

(Akl 2011a) Akl EA, Labedi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane database of systematic reviews. 2011(6):CD006650. DOI: 10.1002/14651858.CD006650.pub3.

(Akl 2011b) Akl EA, Gunukula S, Barba M, Yosucio VE, van Doormaal FF, Kuipers S, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane database of systematic reviews. 2011(1):CD006652. DOI: 10.1002/14651858.CD006652.pub2.

(Akl 2011c) Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosucio VE, Barba M, Terrenato I, et al. Oral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane database of systematic reviews. 2011(6):CD006466. DOI: 10.1002/14651858.CD006466.pub3.

(Alameddine 2013) Alameddine R, Husari A. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. New Engl J Med 2013;368(20): 1944-1945.

(Alhenc-Gelas 1994) Alhenc-Gelas, M., et al., Adjusted versus fixed doses of the low-molecular-weight heparin fragmin in the treatment of deep vein thrombosis. Fragmin-Study Group. Thromb Haemost, 1994. 71(6): p. 698-702.

(Allen 1978) Allen NH, Jenkins JD, Smart CJ. Surgical haemorrhage in patients given subcutaneous heparin as prophylaxis against thromboembolism. British medical journal. 1978;1(6123):1326.

(Altinbas 2004) Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2004;2(8):1266-71.

(Anderson 2013) 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. *Annals of internal medicine*. 2013;158(11):800-6.

(Ansell 1996) Ansell, J.E. and R. Hughes, Evolving models of warfarin management: anticoagulation clinics, patient self-monitoring, and patient self-management. *Am Heart J*, 1996. 132(5): p. 1095-100.

(Arcelus 2013) Arcelus JI, Felicissimo P, Investigators D. Venous thromboprophylaxis duration and adherence to international guidelines in patients undergoing major orthopaedic surgery: Results of the international, longitudinal, observational DEIMOS registry. *Thrombosis research* 2013;131(6): E240-E246.

(Aschwanden 2008) Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, Thalhammer C, Bucher HC, Jaeger KA. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial. *Journal of vascular surgery*. 2008;47(5):1015-21.

(Aujesky 2011) Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9785):41-8.

(Baglin 2003) Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003 Aug 16;362(9383):523-6.

(Baglin 2013) Baglin, T., et al., Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*, 2013.

(Balas 1992) Balas P. Efficacy and safety of nadroparin (Fraxiparine) versus placebo in the prophylactic treatment of deep vein thrombosis in patients with high thrombo-embolic risk undergoing general surgery. *Thrombosis research*. 1992;65(Suppl 1):S113.

(Ballard 1973) Ballard RM, Bradley-Watson PJ, Johnstone FD, Kenney A, McCarthy TG. Low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after gynaecological surgery. *The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Commonwealth*. 1973;80(5):469-72.

(Bara 1992) Bara, L., et al., Correlation between anti-Xa and occurrence of thrombosis and haemorrhage in post-surgical patients treated with either Logiparin (LMWH) or unfractionated heparin. Post-surgery Logiparin Study Group. *Thromb Res*, 1992. 65(4-5): p. 641-50.

(Barrellier 2010) Barrellier MT, Lebel B, Parienti JJ, Mismetti P, Dutheil JJ, Vielpeau C, et al. Short versus extended thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: a randomized comparison. *Thrombosis research*. 2010;126(4):e298-304.

(Bates 2012) Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e351S-418S.

(Bath 2001) Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9283):702-10.

(Baurain 2013) Baurain JF. Prévention et traitement des thromboembolies veineuses en oncologie. Réunion de consensus INAMI 21 novembre 2013.

(Becattini 2012) Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2012;366(21):1959-67.

(Beckman 2003) Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;89(6):953-8.

(Bejjani 1983) Bejjani BB, Chen DC, Nolan NG, Edson M. Minidose heparin in transurethral prostatectomy. *Urology*. 1983;22(3):251-4.

(Belch 1981) Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scottish medical journal*. 1981;26(2):115-7.

(Bergqvist 1979) Bergqvist D, Efsing HO, Hallbook T, Hedlund T. Thromboembolism after elective and post-traumatic hip surgery—a controlled prophylactic trial with dextran 70 and low-dose heparin. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1979;145(4):213-8.

(Bergqvist 1980) Bergqvist D, Hallbook T. Prophylaxis of postoperative venous thrombosis in a controlled trial comparing dextran 70 and low-dose heparin. *World journal of surgery*. 1980;4(2):239-43.

- (Bergqvist 1996) Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, Fredin H, Hedlundh U, Nicolas S, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *The New England journal of medicine*. 1996;335(10):696-700.
- (Bergqvist 2002) Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;346(13):975-80.
- (Beyer-Westendorf 2013) Beyer-Westendorf J et al. Pattern and management of bleeding complications with new oral anticoagulants. Results of the Prospective Dresden NOAC Registry. *J Thromb Haemost (ISTH 2013 Abstracts)*, PA 3. 19-2.
- (Boccalon 2000) Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(12):1769-73.
- (Borgstrom 1965) Borgstrom S, Greitz T, Van der Linden W. Anticoagulation prophylaxis of venous thrombosis in patients with fractured neck of the femur. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1965;129:500-8.
- (Boutitie 2011) Boutitie F, Pinede L, Schulman 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
- (Brandjes 1997) Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*. 1997;349(9054):759-62.
- (Brighton 2012) Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2012;367(21):1979-87.
- (Buller 2012) Buller HR. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2012; 120: 20
- (Campbell 2007) Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *Bmj*. 2007;334(7595):674.
- (Camporese 2008) Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2008;149(2):73-82.
- (Canata 2003) Canata G, Chiey A. Prevention of venous thromboembolism after ACL reconstruction: a prospective, randomized study. . ISAKOS (International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine). 2003;Vol. Poster 71–2003.
- (Castellucci 2013) Castellucci L, Cameron C, Le Gal G et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism : systemic review and network meta-analysis- *BMJ* 2013 ;347
- (Centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance HUG 2011) Centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance - Interactions médicamenteuses et cytochromes P450. 2011 [cited 2013 13 Novembre]; Available from: http://pharmacoclin.hug-ge.ch/_library/pdf/cytp450.pdf.
- (Ceriani 2010) Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. [Meta-Analysis Review]. 2010 May;8(5):957-70.
- (Cesarone 2003) Cesarone M. Three-month, outpatient, oral anticoagulant treatment in comparison with low-molecular-weight heparin in cancer patients. *Circulation*. 2003;108(17 suppl):2875.
- (Chahinian 1989) Chahinian AP, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Perry MC, Hirsh V, et al. A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia Group B. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989;7(8):993-1002.
- (Chevalier 2009) Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva*. 2009;8(6):88.

- (Chevalier 2013) Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges. *Minerva*. 2013;12(5):64.
- (Chin 2009) Chin PL, Amin MS, Yang KY, Yeo SJ, Lo NN. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomised controlled trial. *Journal of orthopaedic surgery*. 2009;17(1):1-5.
- (Chong 2005) Chong BH, Brighton TA, Baker RI, Thurlow P, Lee CH, Group ADS. Once-daily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2005;19(3):173-81.
- (Christensen 2004) Christensen, T.D., Self-management of oral anticoagulant therapy: a review. *J Thromb Thrombolysis*, 2004. 18(2): p. 127-43.
- (Christiansen 2005) Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *Jama* 2005 May 18;293(19):2352-61.
- (Clarke 2006) Clarke M, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A, Kjeldstrom M. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane database of systematic reviews*. 2006(2):CD004002. 10.1002/14651858.CD004002.pub2
- (Clarke-Pearson 1983) Clarke-Pearson DL, Coleman RE, Synan IS, Hinshaw W, Creasman WT. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: a prospective, controlled trial of low-dose heparin. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983;145(5):606-13.
- (Clarke-Pearson 1990) Clark-Pearson DL, DeLong E, Synan IS, Soper JT, Creasman WT, Coleman RE. A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstetrics and gynecology*. 1990;75(4):684-9.
- (Coe 1978) Coe NP, Collins RE, Klein LA, Bettmann MA, Skillman JJ, Shapiro RM, et al. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery*. 1978;83(2):230-4.
- (Cohen 2006) Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Bmj*. 2006;332(7537):325-9.
- (Cohen 2013-MAGELLAN) Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, Committee MS. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *The New England journal of medicine*. 2013;368(20):1945-6.
- (Collins 1988) Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *The New England journal of medicine*. 1988;318(18):1162-73.
- (Colwell 1999) Colwell CW, Jr., Collis DK, Paulson R, McCutchen JW, Bigler GT, Lutz S, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1999;81(7):932-40.
- (Comp 2001) Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL, Johnson GJ, Gardiner GA, Jr., et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2001;83-A(3):336-45.
- (Cunningham 2002) Cunningham MT, Brandt JT, Laposata M, Olson JD. Laboratory diagnosis of dysfibrinogenemia. *Arch Pathol Lab Med* 2002 Apr;126(4):499-505.
- (Dahan 1986) Dahan R, Houlbert D, Caulin C, Cuzin E, Viltart C, Woler M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis*. 1986;16(2):159-64.
- (Dahl 1997) Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, Muller C, Mathiesen P, Nyhus S, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery--results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thrombosis and haemostasis*. 1997;77(1):26-31.
- (Daly 1991) Daly L. The first international urokinase/warfarin trial in colorectal cancer. *Clinical & experimental metastasis*. 1991;9(1):3-11.
- (Das 1996) Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World journal of surgery*. 1996;20(5):521-6; discussion 6-7.

- (Daskalopoulos 2005) Daskalopoulos ME, Daskalopoulou SS, Tzortzis E, Sfiridis P, Nikolaou A, Dimitroulis D, et al. Long-term treatment of deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin): a prospective randomized trial. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2005;29(6):638-50.
- (Dechavanne 1974) Dechavanne M, Saudin F, Viala JJ, Kher A, Bertrix L, de Mourgues G. [Prevention of venous thrombosis. Success of high doses of heparin during total hip replacement for osteoarthritis]. *La Nouvelle presse medicale*. 1974;3(20):1317-9.
- (Dechavanne 1975) Dechavanne M, Ville D, Viala JJ, Kher A, Faivre J, Pousset MB, et al. Controlled trial of platelet anti-aggregating agents and subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep vein thrombosis in high risk patients. *Haemostasis*. 1975;4(2):94-100.
- (Decousus 2005) Decousus H, Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost* 2005 Jun;3(6):1149-51.
- (Decousus 2010) Decousus H, Quere I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* Feb 2010 16;152(4):218-24.
- (Deitcher 2006) Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2006;12(4):389-96.
- (Dennis 2013) Dennis M. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration 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 (vol 382, pg 516, 2013). *Lancet* 2013;382(9897):1020-1020.
- (Di Nisio 2007) Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007 Feb;5(2):296-304.
- (Di Nisio 2010) Di Nisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PM, Buller HR, Porreca E, Rutjes AW. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010 Apr;8(4):684-92.
- (Di Nisio 2012) Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, Otten HM, Cuccurullo F, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012;2:CD008500. DOI: 10.1002/14651858.CD008500.pub2.
- (Dickmann 1988) Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klinische Wochenschrift*. 1988;66(23):1182-3.
- (Dogné 2013) Dogné JM. Gestion d'un traitement anticoagulant / anti-thrombotique en première ligne de soins. Réunion de consensus INAMI 21 novembre 2013.
- (Douketis 2004) Douketis, J.D., J.A. Johnson, and A.G. Turpie, Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med*, 2004. 164(12): p. 1319-26.
- (Douketis 2012) Douketis, J.D., 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(2 Suppl): p. e326S-50S.
- (Douma 2011) Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011 Jun 7;154(11):709-18.
- (Douxflis 2012a) Douxflis, J., et al., Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*, 2012. 107(5): p. 985-97.
- (Douxflis 2012b) Douxflis, J., et al., Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res*, 2012. 130(6): p. 956-66.

(Douxflis 2013a) Douxflis, J., et al., Comparison of calibrated dilute thrombin time and aPTT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*, 2013. 110(3).

(Douxflis 2013b) Douxflis, J., et al., Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost*, 2013. 110(2): p. 283-94.

(Douxflis 2013c) Douxflis, J., et al., Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost*, 2013. 110(3).

(E.M.A. 2013 Acénocoumarol) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Acénocoumarol. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE085355&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Apixaban) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Apixaban. 05/11/13]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.

(E.M.A. 2013 Bivalirudine) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Bivalirudine. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=EU/1/04/289/001&leafletType=leafletFR>.

(E.M.A. 2013 Dabigatran etexilate mesilate) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Dabigatran etexilate mesilate. 05/11/13]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.

(E.M.A. 2013 Daltéparine) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Daltéparine. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE153517&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Danaparoïde) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Danaparoïde. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE165846&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Enoxaparine) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Enoxaparine. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE144365&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Fondaparinux) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Fondaparinux. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=EU/1/02/206/003&leafletType=leafletFR>.

(E.M.A. 2013 Héparine Léo) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Héparine Léo. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE183942&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Héparine Natrium B Braun) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Héparine Natrium B Braun. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE134312&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Nadroparine) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Nadroparine. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE138713&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Phenprocoumone) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Phenprocoumone. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE054677&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Rivaroxaban) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Rivaroxaban. 05/11/13]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.

(E.M.A. 2013 Tinzaparine) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Tinzaparine. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE184353&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Warfarine) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Warfarine. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE018103&leafletType=rcp>.

(Eikelboom 2006) Eikelboom, J.W. and J. Hirsh, Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: time for a fresh look. *Thromb Haemost*, 2006. 96(5): p. 547-52.

(Einstein 2007) Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *Jama* 2007 Jul 18;298(3):317-23.

(Einstein DVT 2010) Einstein Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2010;363(26):2499-510.

- (Einstein PE 2012) Einstein-Pe Investigators, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2012;366(14):1287-97.
- (Eischer 2009) Eischer L, Gartner V, Schulman S, Kyrle PA, Eichinger S, investigators A-F. 6 versus 30 months anticoagulation for recurrent venous thrombosis in patients with high factor VIII. *Annals of hematology*. 2009;88(5):485-90.
- (Ellis 2013) Ellis MH, Fajer S. A current approach to superficial vein thrombosis. *Eur J Haematol* 2013 Feb;90(2):85-8.
- (Eriksson 2007 RE-MODEL) Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(11):2178-85.
- (Eriksson 2007 RE-NOVATE I) Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370(9591):949-56.
- (Eriksson 2008 RECORD1) Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *The New England journal of medicine*. 2008;358(26):2765-75.
- (Eriksson 2009) Eriksson BI et al. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clinical Pharmacokinetics* 2009;48:1-22.
- (Eriksson 2011 RE-NOVATE II) 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 and haemostasis*. 2011;105(4):721-9.
- (Eskeland 1966) Eskeland G, Solheim K, Skjorten F. Anticoagulant prophylaxis, thromboembolism and mortality in elderly patients with hip fractures. A controlled clinical trial. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1966;131(1):16-29.
- (European Medicines Agency 2013a) European Medicines Agency 2013. Accessed April 18, 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf
- (European Medicines Agency 2013b) European Medicines Agency 2013. Accessed April 18, 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000944/WC500057109.pdf
- (Evans 2005) Evans, M. and G.M. Lewis, Increase in international normalized ratio after smoking cessation in a patient receiving warfarin. *Pharmacotherapy*, 2005. 25(11): p. 1656-9.
- (Fagan 1975) Fagan TJ. Nomogram for Bayes's theorem. *N Engl J Med* 1975;293:275.
- (Falck-Ytter 2012) Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. American College of Chest P. 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;141(2 Suppl): e278S-325S.
- (Farraj 2004) Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? *Saudi medical journal*. 2004;25(7):848-51.
- (Faxon 2011) Faxon, D.P., et al., Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost*, 2011. 106(4): p. 572-84.
- (Fitzgerald 2001) Fitzgerald RH, Jr., Spiro TE, Trowbridge AA, Gardiner GA, Jr., Whitsett TL, O'Connell MB, et al. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty. A randomized, multi-center, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2001;83-A(6):900-6.
- (Folia Pharmacotherapeutica 2010) Folia Pharmacotherapeutica. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Nieuwe anticoagulantia voor oraal gebruik in de preventie van veneuze trombo-embolie bij orthopedische chirurgie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2010;37:19-22.
- (Fox 2012) Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2012;345:e7498.

- (Fraisie 2000) Fraisie F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(4 Pt 1):1109-14.
- (Francis 1997) Francis CW, Pellegrini VD, Jr., Totterman S, Boyd AD, Jr., Marder VJ, Liebert KM, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1997;79(9):1365-72.
- (Fuji 2008) Fuji T, Ochi T, Niwa S, Fujita S. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2008;13(5):442-51.
- (Galasko 1976) Galasko CS, Edwards DH, Fearn CB, Barber HM. The value of low dosage heparin for the prophylaxis of thromboembolism in patients with transcervical and intertrochanteric femoral fractures. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1976;47(3):276-82.
- (Gallus 1973) Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, Trebilcock R, O'Brien SE, Carroll JJ, et al. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *The New England journal of medicine*. 1973;288(11):545-51.
- (Garcia 2012) Garcia, D.A., et al., Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012. 141(2 Suppl): p. e24S-43S.
- (Gärdlund 1996) Gärdlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet*. 1996;347(9012):1357-61.
- (Geersing 2009) Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b2990.
- (Geerts 1994) Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994 Dec 15;331(24):1601-6.
- (Go 1999) Go, A.S., et al., Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med*, 1999. 131(12): p. 927-34.
- (Goel 2009) Goel DP, Buckley R, deVries G, Abelseth G, Ni A, Gray R. Prophylaxis of deep-vein thrombosis in fractures below the knee: a prospective randomised controlled trial. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2009;91(3):388-94.
- (Goldhaber 1999) Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999 Apr 24;353(9162):1386-9.
- (Goldhaber 2011-ADOPT) Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2011;365(23):2167-77.
- (Gomez-Outes 2012) 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. *Bmj*. 2012;344:e3675.
- (Gonzalez-Fajardo 1999) Gonzalez-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J, Perez JL, Fernandez L, Agundez I, et al. Venographic comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *Journal of vascular surgery*. 1999;30(2):283-92.
- (Gonzalez-Fajardo 2008) Gonzalez-Fajardo JA, Martin-Pedrosa M, Castrodeza J, Tamames S, Vaquero-Puerta C. Effect of the anticoagulant therapy in the incidence of post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism: Comparative study of enoxaparin versus coumarin. *Journal of vascular surgery*. 2008;48(4):953-9.
- (Gordon-Smith 1972) Gordon-Smith IC, Le Quesne LP, Grundy DJ, Newcombe JF, Bramble FJ. Controlled trial of two regimens of subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1972;1(7761):1133-5.
- (Grody 2001) Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, Korf BR, Heit JA. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet Med* 2001 Mar-Apr;3(2):139-48.
- (Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group 1979) Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study

Group. Failure of low-dose heparin to prevent significant thromboembolic complications in high-risk surgical patients: interim report of prospective trial. Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group. British medical journal. 1979;1(6176):1447-50.

(Haas 2005) Haas S, Kakkar A, Kemkes-Matthes B, Freund M, Gatzemeier U, Heilmann L. Prevention of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in patients with metastatic breast or lung cancer - Results of the TOPIC studies. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2005;3(1. Abstract number: OR059.).

(Hainaut 2013) P. Hainaut. Les nouveaux anticoagulants oraux. In: Athérosclérose-Athéromatose, 205-238, TransMed Medical Communications, 2013.

(Hainaut 2013) Hainaut P. Traitement aigu de la maladie thromboembolique veineuse. Réunion de consensus INAMI 21 novembre 2013.

(Hamann 1998) Hamann H. Prevention of recurrence after deep vein thrombosis - Oral anticoagulation or subcutaneous low molecular weight heparin? . Vasomed. 1998;10(3):133-6.

(Hamidi 2013) Hamidi V, Ringerike T, Hagen G, Reikvam A, Klemp M. NEW ANTICOAGULANTS AS THROMBOPROPHYLAXIS AFTER TOTAL HIP OR KNEE REPLACEMENT. International journal of technology assessment in health care. 2013;29(3):234-43.

(Hamilton 1970) Hamilton HW, Crawford JS, Gardiner JH, Wiley AM. Venous thrombosis in patients with fracture of the upper end of the femur. A phlebographic study of the effect of prophylactic anticoagulation. The Journal of bone and joint surgery British volume. 1970;52(2):268-89.

(Hampson 1974) Hampson WG, Harris FC, Lucas HK, Roberts PH, McCall IW, Jackson PC, et al. Failure of low-dose heparin to prevent deep-vein thrombosis after hip-replacement arthroplasty. Lancet. 1974;2(7884):795-7.

(Hankey 2011) Hankey, G.J. and J.W. Eikelboom, Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. Circulation, 2011. 123(13): p. 1436-50.

(Hedlund 1979) Hedlund PO, Blomback M. The effect of prophylaxis with low dose heparin on blood coagulation parameters. A double blind study in connection with transvesical prostatectomy. Thrombosis and haemostasis. 1979;41(2):337-45.

(Heit 1997) Heit JA, Berkowitz SD, Bona R, Cabanas V, Corson JD, Elliott CG, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study. Ardeparin Arthroplasty Study Group. Thrombosis and haemostasis. 1997;77(1):32-8.

(Heit 2000) Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Ardeparin sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Annals of internal medicine. 2000;132(11):853-61.

(Heneghan 2006) Heneghan, C., et al., Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2006. 367(9508): p. 404-11.

(Heneghan 2012) Heneghan C, Ward A, Perera R, The Self-Monitoring Trialist Collaboration. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet 2012 ; 379 : 322-34.

(Hering 2005) Hering, D., et al., Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. Chest, 2005. 127(1): p. 53-9.

(Holbrook 2005) Holbrook, A.M., et al., Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med, 2005. 165(10): p. 1095-106.

(Holbrook 2012) Holbrook, A., et al., Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141(2 Suppl): p. e152S-84S.

(Huber 2011) Huber, K., et al., Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe. Thromb Haemost, 2011. 106(4): p. 569-71.

(Hull 2000) Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. Archives of internal medicine. 2000;160(14):2199-207.

- (Hull 2006) Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *The American journal of medicine*. 2006;119(12):1062-72.
- (Hull 2010-EXCLAIM) Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2010;153(1):8-18.
- (International Stroke Trial Collaborative Group 1997) International Stroke Trial Collaborative Group. Group ISTc. 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(9065):1569-81.
- (International Transporter 2010) International Transporter, C., et al., Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov*, 2010. 9(3): p. 215-36.
- (Jørgensen 1992) Jørgensen PS, Knudsen JB, Broeng L, Josephsen L, Bjerregaard P, Hagen K, et al. The thromboprophylactic effect of a low-molecular-weight heparin (Fragmin) in hip fracture surgery. A placebo-controlled study. *Clinical orthopaedics and related research*. 1992(278):95-100.
- (Jorgensen 2002a) Jorgensen PS, Warming T, Hansen K, Paltved C, Vibeke Berg H, Jensen R, et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thrombosis research*. 2002;105(6):477-80.
- (Jorgensen 2002b) Jorgensen LN LI, Rasmussen MS, Wille-Jørgensen P, Bergqvist D. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin following major general surgery: an individual patient data meta-analysis. *Blood*. 2002;100(abstract 1952 (poster)).
- (Jourdan 1984) Jourdan M, McColl I. The use of prophylactic subcutaneous heparin in patients undergoing hernia repairs. *The British journal of clinical practice*. 1984;38(9):298-300.
- (Jowett 2009) Jowett, S., et al., The cost-effectiveness of computer-assisted anticoagulant dosage: results from the European Action on Anticoagulation (EAA) multicentre study. *J Thromb Haemost*, 2009. 7(9): p. 1482-90.
- (Kahn 2012) Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. American College of Chest P. 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.
- (Kakkar 2004) Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(10):1944-8.
- (Kakkar 2008 RECORD II) Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9632):31-9.
- (Kakkar 2011) Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parakh R, Wang C, Bergmann JF, et al. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *The New England journal of medicine*. 2011;365(26):2463-72.
- (Kay 1995) Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 1995;333(24):1588-93.
- (Kearon 1999) Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 1999;340(12):901-7.
- (Kearon 2003) Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I22-30.
- (Kearon 2012) Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, 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*. [Comparative Study Practice Guideline]. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S.
- (Khorana 2008) Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7.
- (Kitchens 2005) Kitchens, C.S., To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? *J Thromb Haemost*,

2005. 3(12): p. 2607-11.

(Klerk 2005) Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2130-5.

(Kock 1995) Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hirche H. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. *Lancet*. 1995;346(8973):459-61.

(Koopman 1996) Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *The New England journal of medicine*. 1996;334(11):682-7.

(Kröger 2006) Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, Urbanski K, Seeber S, Scheulen ME. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol*. 2006 Feb;17(2):297-303.

(Kruse-Blinkenberg 1980) Kruse-Blinkenberg HO, Gormsen J. The influence of low dose heparin in elective surgery on blood coagulation, fibrinolysis, platelet function, antithrombin III and antiplasmin. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1980;146(6):375-82.

(Kubitza 2010) Kubitza, D., et al., Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*, 2010. 70(5): p. 703-12.

(Kubitza 2013) Kubitza, D., et al., Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban - an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*, 2013.

(Kujath 1993) Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis*. 1993;23 Suppl 1:20-6.

(Kyrle 2005) Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005 Mar 26-Apr 1;365(9465):1163-74.

(Lahnborg 1975) Lahnborg G, Bergstrom K. Clinical and haemostatic parameters related to thromboembolism and low-dose heparin prophylaxis in major surgery. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1975;141(7):590-5.

(Lahnborg 1976) Lahnborg G, Lagergren H, Hedenstierna G. Effect of low-dose heparin prophylaxis on arterial oxygen tension after high laparotomy. *Lancet*. 1976;1(7950):54-6.

(Lahnborg 1980) Lahnborg G. Effect of low-dose heparin and dihydroergotamine on frequency of postoperative deep-vein thrombosis in patients undergoing post-traumatic hip surgery. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1980;146(5):319-22.

(Lapidus 2007a) Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, Levander C, Elvin A, Larfars G, et al. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of orthopaedic trauma*. 2007;21(1):52-7.

(Lapidus 2007b) Lapidus LJ, Ponzer S, Elvin A, Levander C, Larfars G, Rosfors S, et al. Prolonged thromboprophylaxis with Dalteparin during immobilization after ankle fracture surgery: a randomized placebo-controlled, double-blind study. *Acta orthopaedica*. 2007;78(4):528-35.

(Larocca 2012) Larocca A, Cavallo F, Brighen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(4):933-9; quiz 1093.

(Lassen 1988) Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, Moller-Larsen F, Knudsen VE, Boris P, et al. Heparin/dihydroergotamine for venous thrombosis prophylaxis: comparison of low-dose heparin and low molecular weight heparin in hip surgery. *The British journal of surgery*. 1988;75(7):686-9.

(Lassen 1991) Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, Boll KL, Eiskjaer SP, Nielsen BW, et al. Prevention of thromboembolism in 190 hip arthroplasties. Comparison of LMW heparin and placebo. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1991;62(1):33-8.

(Lassen 1998) Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, Jensen HP, Skejo Bro HP, Andersen G, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty--the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thrombosis research*. 1998;89(6):281-7.

(Lassen 2002) Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *The New England journal of medicine*. 2002;347(10):726-30.

- (Lassen 2008 RECORD 3) Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *The New England journal of medicine*. 2008;358(26):2776-86.
- (Lassen 2009 ADVANCE-1) Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *The New England journal of medicine*. 2009;361(6):594-604.
- (Lassen 2010 ADVANCE-2) 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. *Lancet*. 2010;375(9717):807-15.
- (Lassen 2010 ADVANCE-3) Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *The New England journal of medicine*. 2010;363(26):2487-98.
- (Lassen 2012) Lassen MR, Gent M, Kakkar AK, et al. The effects of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD programme. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2012;94(11): 1573-1578.
- (Lausen 1998) Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, Rasmussen MS, Lyng KM, Andersen M, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 1998;164(9):657-63.
- (Lawrence 1977) Lawrence JC, Xabregas A, Gray L, Ham JM. Seasonal variation in the incidence of deep vein thrombosis. *The British journal of surgery*. 1977;64(11):777-80.
- (Le Gagneux 1987) Le Gagneux F, Steg A, Le Guillou M. Subcutaneous enoxaparine (Lovenox) versus placebo for preventing deep vein thrombosis (DVT) after transurethral prostatectomy(TUP). *Thrombosis and haemostasis*. 1987;58:166.
- (Le Gal 2005) Le Gal G, Righini M, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Perrier A, et al. Differential value of risk factors and clinical signs for diagnosing pulmonary embolism according to age. *J Thromb Haemost* 2005 Nov;3(11):2457-64.
- (Le Gal 2006) Le Gal G, Righini M. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2006 Aug 15;145(4):310; author reply
- (Le Gal 2011) Le Gal G, Carrier M, Kovacs MJ et al., Residual vein obstruction as a predictor for recurrent thromboembolic events after a first unprovoked episode : data from the REVERSE cohort study, *J Thromb Haemost* 2011 Jun ;9(6) :1126-32
- (Lebeau 1994) Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F, Dautzenberg B, Delaisements C, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. "Petites Cellules" Group. *Cancer*. 1994;74(1):38-45.
- (Leclerc 1992) Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Jobin F, Laroche F, Delorme F, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery--a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thrombosis and haemostasis*. 1992;67(4):417-23.
- (Leclerc 1996) Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Laflamme GH, L'Esperance B, Demers C, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Annals of internal medicine*. 1996;124(7):619-26.
- (Lederle 2006) Lederle FA, Sacks JM, Fiore L, Landefeld CS, Steinberg N, Peters RW, et al. The prophylaxis of medical patients for thromboembolism pilot study. *The American journal of medicine*. 2006;119(1):54-9.
- (Lederle 2011) 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. *Annals of internal medicine*. 2011;155(9):602-15.
- (Lee 2003) Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349(2):146-53.
- (Lee 2008) Lee A. VTE in patients with cancer--diagnosis, prevention, and treatment. *Thromb Res* 2008;123 Suppl 1:S50-4.
- (Leizorovicz 2004) Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized,

placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874-9.

(Levine 1989) Levine, M.N., et al., The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparin low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost*, 1989. 62(3): p. 940-4.

(Levine 1994) Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet*. 1994;343(8902):886-9.

(Levine 1996) Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz 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. *The New England journal of medicine*. 1996;334(11):677-81.

(Levitan 1999) Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, Rimm AA. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Sep;78(5):285-91.

(Lijfering 2010) Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol* 2010 Jun;149(6):824-33.

(Lippi 2010) Lippi, G., et al., Shortened activated partial thromboplastin time: causes and management. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010. 21(5): p. 459-63.

(Loke 2011) Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism--systematic review and adjusted indirect comparison. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2011;36(1):111-24.

(Lopaciuk 1999) Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, Bielawiec M, Witkiewicz W, Filipecki S, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;81(1):26-31.

(Lopez-Beret 2001) Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblas M, Martinez A, Lozano G, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *Journal of vascular surgery*. 2001;33(1):77-90.

(Lowe 1981) Lowe LW. Venous thrombosis and embolism. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1981;63-B(2):155-67.

(Lucassen 2011) Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011 Oct 4;155(7):448-60.

(MacIntyre 1974) MacIntyre I, Vasilescu C, Jones D. Heparin versus dextran in the prevention of deep-vein thrombosis. A multi-unit controlled trial. *The Lancet*. 1974;2(7873):118-20.

(Mahé 2005) Mahé I, Bergmann JF, d'Azemar P, Vaissie JJ, Caulin C. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical in-patients: a prospective randomised double-blind study. *European journal of clinical pharmacology*. 2005;61(5-6):347-51.

(Mannucci 1976) Mannucci PM, Citterio LE, Panajotopoulos N. Low-dose heparin and deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Thrombosis and haemostasis*. 1976;36(1):157-64.

(Marassi 1993) Marassi A, Balzano G, Mari G, D'Angelo SV, Della Valle P, Di Carlo V, et al. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in cancer patients. A randomized trial with low molecular weight heparin (CY 216). *International surgery*. 1993;78(2):166-70.

(Marchetti 1983) Marchetti V, Beati C, Pogliani EM, Vincere G. [Low-dose calcium-heparin prophylaxis in thoracic surgery. Bleeding, changes in coagulation and fibrinolysis]. *Minerva medica*. 1983;74(28-29):1745-8.

(Marietta 2003) Marietta, M., et al., A simple and safe nomogram for the management of oral anticoagulation prior to minor surgery. *Clin Lab Haematol*, 2003. 25(2): p. 127-30.

(Marlovits 2007) Marlovits S, Striessnig G, Schuster R, Stocker R, Luxl M, Trattnig S, et al. Extended-duration thromboprophylaxis with enoxaparin after arthroscopic surgery of the anterior cruciate ligament: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2007;23(7):696-702.

- (Maurer 1997) Maurer LH, Herndon JE, 2nd, Hollis DR, Aisner J, Carey RW, Skarin AT, et al. Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(11):3378-87.
- (McCarthy 1977) McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, Hawkey CJ, Macey DJ. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet*. 1977;2(8042):800-1.
- (McCarthy 1986) McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age and ageing*. 1986;15(2):84-8.
- (McKenna 2001) McKenna, R., Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excessive bleeding. *Med Clin North Am*, 2001. 85(5): p. 1277-310, viii.
- (Menéndez-Jándula 2005) Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, Bonfill X, Fontcuberta J. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 1-10.
- (Merminod 2006) Merminod T, Pellicciotta S, Bounameaux H. Limited usefulness of D-dimer in suspected deep vein thrombosis of the upper extremities. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006 Apr;17(3):225-6.
- (Meyer 2002) Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Archives of internal medicine*. 2002;162(15):1729-35.
- (Meyler's Side Effects of Drugs 2006) Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, Pages 983-1000
- (Michot 2002) Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Ruflin GB, et al. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: A randomized trial of prophylaxis with low--molecular weight heparin. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2002;18(3):257-63.
- (Middeldorp 2011) Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2011:150-5.
- (Moores 2011) Moores LK, King CS, Holley AB. Current approach to the diagnosis of acute nonmassive pulmonary embolism. *Chest* 2011 Aug;140(2):509-18.
- (Morris 1976) Morris GK, Mitchell JR. Warfarin sodium in prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with fractured neck of femur. *Lancet*. 1976;2(7991):869-72.
- (Morris 1977) Morris GK, Mitchell JR. Preventing venous thromboembolism in elderly patients with hip fractures: studies of low-dose heparin, dipyridamole, aspirin, and flurbiprofen. *British medical journal*. 1977;1(6060):535-7.
- (Mos 2011) Mos IC, Douma RA, Erkens PMG, Nizet TAC, Durian MF, Hovens MMM, et al. Diagnostic safety of a structured algorithm with use of clinical decision rule, D-dimer and CT scan for clinically suspected recurrent pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011;9(Supplement S2):304.
- (Mosti 2013) Mosti G, Partsch H. Bandages or double stockings for the initial therapy of venous oedema? A randomized, controlled pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013 Jul;46(1):142-8. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.04.015. Epub 2013 May 15.
- (Musset 2002) Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002 Dec 14;360(9349):1914-20.
- (Myhre 1969) Myhre HO, Holen A. [Thrombosis prophylaxis. Dextran or warfarin-sodium? A controlled clinical study]. *Nordisk medicin*. 1969;82(49):1534-8.
- (National Clinical Guideline Centre 2012) National Clinical Guideline Centre. Venous thromboembolic diseases : the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Clinical Guidelines. Methods, evidence and recommendations. 2012;http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13767/59711/59711.pdf
- (Neumann 2012) Neumann I, Rada G, Claro JC, 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 metaanalysis. *Annals of internal medicine* 2012;156(10): 710-719.

(NICE 2010) National Clinical Guideline Centre Acute and Chronic Conditions Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. Methods, evidence and guidance. 2010;<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12695/47920/47920.pdf>

(NICE 2012) National Clinical Guideline Centre. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. 2012;<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13767/59711/59711.pdf>

(Nutescu 2011) Nutescu, E., I. Chuatrisorn, and E. Hellenbart, Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis*, 2011. 31(3): p. 326-43.

(Ockelford 1989) Ockelford PA, Patterson J, Johns AS. A double-blind randomized placebo controlled trial of thromboprophylaxis in major elective general surgery using once daily injections of a low molecular weight heparin fragment (Fragmin). *Thrombosis and haemostasis*. 1989;62(4):1046-9.

(Osman 2007) Osman Y, Kamal M, Soliman S, Sheashaa H, Shokeir A, Shehab el-Dein AB. Necessity of routine postoperative heparinization in non-risky live-donor renal transplantation: results of a prospective randomized trial. *Urology*. 2007;69(4):647-51.

(Otero 2010) Otero R, Uresandi F, Jimenez D, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffal D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2010;126(1):e1-5.

(Othieno 2007) Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3):Cd003076. DOI: 10.1002/14651858.CD003076.pub2.

(Palumbo 2011) Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(8):986-93.

(Pelzer 2009) Pelzer U, Deutschinoff G. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy - first results of the CONKO 004 trial. *Onkologie - DGHO meeting oct 2009*;580:abstract.

(Penaloza 2012) Penaloza A, Kline J, Verschuren F, Courtney DM, Zech F, Derrien B, et al. European and American suspected and confirmed pulmonary embolism populations: comparison and analysis. *J Thromb Haemost* 2012 Mar;10(3):375-81.

(Penaloza 2013) Penaloza A. Définitions, facteurs de risque et diagnostic des thromboembolies veineuses (TEV). Réunion de consensus INAMI 21 novembre 2013.

(Perez-de-Llano 2010) Perez-de-Llano LA, Leiro-Fernandez V, Golpe R, Nunez-Delgado JM, Palacios-Bartolome A, Mendez-Marote L, et al. Comparison of tinzaparin and acenocoumarol for the secondary prevention of venous thromboembolism: a multicentre, randomized study. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2010;21(8):744-9.

(Pernod 2013) Pernod, G., et al., Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013. 106(6-7): p. 382-93.

(Perrier 1999) Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999 Jan 16;353(9148):190-5.

(Perrier 2000) Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000 Feb 28;160(4):512-6.

(Perrier 2005) Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdiér AL, et al. Multi-detector row computed tomography in outpatients with suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760-8.

(Perry 2010) Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(9):1959-65.

(Pini 1994) Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1994;72(2):191-7.

(PIOPED 1990) The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA 1990 May 23-30;263(20):2753-9.

(Planes 1996) Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Compan D, et al. Efficacy and safety of postdischarge administration of enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis after total hip replacement. A prospective randomised double-blind placebo-controlled trial. Drugs. 1996;52 Suppl 7:47-54.

(Plante 1979) Plante J, Boneu B, Vaysse C, Barret A, Gouzi M, Bierme R. Dipyridamole-aspirin versus low doses of heparin in the prophylaxis of deep venous thrombosis in abdominal surgery. Thrombosis research. 1979;14(2-3):399-403.

(Poller 1993) Poller, L., D. Wright, and M. Rowlands, Prospective comparative study of computer programs used for management of warfarin. J Clin Pathol, 1993. 46(4): p. 299-303.

(Poller 2008) Poller, L., et al., An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage. J Thromb Haemost, 2008. 6(6): p. 935-43.

(Powers 1989) Powers PJ, Gent M, Jay RM, Julian DH, Turpie AG, Levine M, et al. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. Archives of internal medicine. 1989;149(4):771-4.

(Prandoni 2002) Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P, Tanduo C, Scudeller A, Sardella C, et al. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. Archives of internal medicine. 2002;162(17):1966-71.

(Prandoni 2004) Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. Annals of internal medicine. 2004;141(4):249-56.

(Prandoni 2007) Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, 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 Feb;92(2):199-205.

(Prandoni 2012) Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, Bova C, Cosmi B, Siragusa S, et al. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. Blood. 2012;119(6):1561-5.

(Prins 1989) Prins MH, Gelsema R, Sing AK, van Heerde LR, den Ottolander GJ. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. Haemostasis. 1989;19(5):245-50.

(Ramacciotti 2004) Ramacciotti E, Araujo GR, Lastoria S, Maffei FH, Karaoglan de Moura L, Michaelis W, et al. An open-label, comparative study of the efficacy and safety of once-daily dose of enoxaparin versus unfractionated heparin in the treatment of proximal lower limb deep-vein thrombosis. Thrombosis research. 2004;114(3):149-53.

(Ramos 2008) Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. Cochrane database of systematic reviews. 2008(4):CD005259. DOI: 10.1002/14651858.CD005259.pub3.

(Randon 2013) Randon C. Preventie van de trombo-embolie: commentaar van de deskundige. Consensusvergadering RIZIV 21 november 2013.

(Rasmussen 2006) Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2006;4(11):2384-90.

(Rasmussen 2009) Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. Cochrane database of systematic reviews. 2009(1):CD004318. DOI: 10.1002/14651858.CD004318.pub2.

(Reilly 2013) Reilly, P.A., et al., The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients in the RE-LY Trial. J Am Coll Cardiol, 2013.

(Re-Mobilize Writing Committee 2009) Re-Mobilize Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC,

Francis CW, Friedman RJ, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *The Journal of arthroplasty*. 2009;24(1):1-9.

(Ribaudo 1975) Ribaudo JM, Hoellrich RG, McKinnon WM, Shuler SE. Evaluation of mini-dose heparin administration as a prophylaxis against postoperative pulmonary embolism: a prospective double-blind study. *The American surgeon*. 1975;41(5):289-95.

(Richardson 2008) Richardson WS, Wilson M: The process of diagnosis. In: Guyatt G, Bhandari M, Tormetta P, Schemitsch EH, Sprint Study Group: Users guides to the medical literature. New York, New York: McGraw-Hill, 399 – 406, 2008.

(Righini 2008) Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008 Jul;6(7):1059-71.

(RIZIV-consensusconferentie 10.5.2012) RIZIV-consensusconferentie 10.5.2012. Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg. Juryrapport.

(Rodger 2013) Rodger MA, ISTH 2013

(Rodriguez 2013) Rodriguez, R.A., M. Carrier, and P.S. Wells, Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *J Thromb Haemost*, 2013. 11(2): p. 390-4.

(Romera 2009) Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, Marti X, Colome E, Bonell A, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2009;37(3):349-56.

(Rosendaal 2009) Rosendaal FR, editor. Causes of venous thrombosis: John Wiley and sons, Ltd; 2009.

(Roth 1995) Roth P. Prophylaxis of deep vein thrombosis in outpatients undergoing arthroscopic meniscus operation [Thromboembolieprophylaxe bei ambulant durchgeführten arthroskopischen Meniskusoperationen]. *Orthopädische Praxis* 1995;5:345-8.

(Roux 2008) Roux a, Sanchez, o., Meyer, G. which thrombophilia tests for patients suffering from venous thromboembolism disease? *Réanimation* 2008;17:355-62.

(Roy 2005) Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Bmj* 2005 Jul 30;331(7511):259.

(Russell 2013) Russell RD, Huo MH. Apixaban and Rivaroxaban Decrease Deep Venous Thrombosis But Not Other Complications After Total Hip and Total Knee Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2013;doi: 10.1016/j.arth.2013.02.016. [Epub ahead of print].

(Sagar 1975) Sagar S, Massey J, Sanderson JM. Low-dose heparin prophylaxis against fatal pulmonary embolism. *British medical journal*. 1975;4(5991):257-9.

(Samama 1997) Samama CM, Clergue F, Barre J, Montefiore A, Ill P, Samii K. Low molecular weight heparin associated with spinal anaesthesia and gradual compression stockings in total hip replacement surgery. *Arar Study Group. British journal of anaesthesia*. 1997;78(6):660-5.

(Samama 1999) Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *The New England journal of medicine*. 1999;341(11):793-800.

(Samama 2010) Samama, M.M., et al., Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost*, 2010. 103(4): p. 815-25.

(Samama 2013) Samama CM, Lecoules N, Kierzek G, et al.; Comparison of fondaparinux with low molecular weight heparin for venous thromboembolism prevention in patients requiring rigid or semi-rigid immobilization for isolated non-surgical below-knee injury. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2013;11(10): 1833-1843.

(Sandset 1990) Sandset PM, Dahl T, Stiris M, Rostad B, Scheel B, Abildgaard U. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1990;16 Suppl:25-33.

(Sasahara 1984) Sasahara A, DiSerio F, Singer J. Dihydroergotamine-heparin prophylaxis of postoperative deep

vein thrombosis. A multicenter trial. JAMA: the journal of the American Medical Association. 1984;251(22):2960-6.

(Schulman 1985) Schulman S, Lockner D, Juhlin-Dannfelt A. The duration of oral anticoagulation after deep vein thrombosis. A randomized study. Acta medica Scandinavica. 1985;217(5):547-52.

(Schulman 1997) Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The New England journal of medicine. 1997;336(6):393-8.

(Schulman 2009 RE-COVER I) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2009;361(24):2342-52.

(Schulman 2011 RE-COVER II) Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, Goldhaber SZ, Henry E, Mismetti P, et al. A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (RE-COVER II). Blood. 2011;118(21):95-6.

(Schulman 2011a) Schulman S, Parpia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian JA, Levine M. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable International Normalized Ratios: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011 ; 155 : 653-9.

(Schulman 2013) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2013;368(8):709-18.

(Schwarz 2010) Schwarz T, Buschmann L. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis. A prospective study. Journal of vascular surgery. 2010;52:1246-50.

(Sideras 2006) Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, Sloan JA, Kutteh L, Fitch TR, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 2006;81(6):758-67.

(Siebenhofer 2004) Siebenhofer, A., A. Berghold, and P.T. Sawicki, Systematic review of studies of self-management of oral anticoagulation. Thromb Haemost, 2004. 91(2): p. 225-32.

(SIGN 2010) SiGN. Prevention and management of venous thromboembolism. 2010.

(Sobieraj 2012) Sobieraj DM, Lee S, Coleman CI, Tongbram V, Chen W, Colby J, et al. Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: a systematic review. Annals of internal medicine. 2012;156(10):720-7.

(Société Française de Radiologie) Société Française de Radiologie. Fiches Cliniques de Recommendations. http://eassa.cordo.pagesperso-orange.fr/SFROPRI/rein_iode.pdf.

(Sourmelis 1995) Sourmelis S, Patoulis G, Tzortzis G. Prevention of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin in fractures of the hip. Journal of bone and joint surgery British Volume. 1995;77(suppl 2):173.

(Sousou 2009) Sousou T, Khorana AA. New insights into cancer-associated thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009 Mar;29(3):316-20.

(Sprynger 2013) Sprynger M. Prévention et traitements des thromboembolies veineuses. Réunion de consensus INAMI 21 novembre 2013.

(Spyropoulos 2006) Spyropoulos, A.C., 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): p. 1246-52.

(Spyropoulos 2012) Spyropoulos, A.C. and J.D. Douketis, How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. Blood, 2012. 120(15): p. 2954-62.

(Stangier 2010) Stangier, J., et al., Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. Clin Pharmacokinet, 2010. 49(4): p. 259-68.

(Stein 2004) Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med 2004 Apr 20;140(8):589-602.

(Stein 2006) Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2006 Jun 1;354(22):2317-27.

- (Stein 2007) Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med* 2007 Oct;120(10):871-9.
- (Stein 2012) Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost*. [Review]. 2012 Jan-Feb;18(1):20-6.
- (Strand 1975) Strand L, Bank-Mikkelsen OK, Lindewald H. Small heparin doses as prophylaxis against deep-vein thrombosis in major surgery. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1975;141(7):624-7.
- (Svend-Hansen 1981) Svend-Hansen H, Bremerskov V, Gotrik J, Ostri P. Low-dose heparin in proximal femoral fractures. Failure to prevent deep-vein thrombosis. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1981;52(1):77-80.
- (Sweetland 2009) Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, Reeves G, Beral V. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;339:4583-91.
- (Taberner 1978) Taberner DA, Poller L, Burslem RW, Jones JB. Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low-dose heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis. *British medical journal*. 1978;1(6108):272-4.
- (Ten Cate 2012) Ten Cate, H., Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? *Thromb Haemost*, 2012. 107(5): p. 803-5.
- (Testroote 2008) 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 of systematic reviews* 2008(4): CD006681.
- (The Hokusai-VTE Investigators 2013) The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013 ; 369 : 1406-15.
- (Thodiyil 2001) Thodiyil PA, Walsh DC, Kakkar AK. Thromboprophylaxis in the cancer patient. *Acta Haematol*. 2001;106(1-2):73-80.
- (Thrombosis Guidelines Group) Thrombosis Guidelines Group <http://www.thrombosisguidelinesgroup.be>
- (Torbicki 2008) Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. 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*. [Practice Guideline]. 2008 Sep;29(18):2276-315.
- (Tørholm 1991) Tørholm C, Broeng L, Jorgensen PS, Bjerregaard P, Josephsen L, Jorgensen PK, et al. Thromboprophylaxis by low-molecular-weight heparin in elective hip surgery. A placebo controlled study. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1991;73(3):434-8.
- (Törngren 1979) Törngren S. Prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. Studies on low-dose heparin, blood coagulation, infection as a risk factor and the half-life of fibrinogen in patients after gastrointestinal surgery. *Acta chirurgica Scandinavica Supplementum*. 1979(495):1-69.
- (Tosetto 2012) Tosetto A, Iorio A, Marcucci M et al., Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism : a proposed prediction score (DASH)-*Journal of thrombosis and Haemostasis*-vol 10, Issue 6, pages 1019-1025, June 2012
- (Tsai 2002) Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002 May 27;162(10):1182-9.
- (Turpie 1986) Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *The New England journal of medicine*. 1986;315(15):925-9.
- (Turpie 1987) Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet*. 1987;1(8532):523-6.
- (Turpie2009 RECORD 4) Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9676):1673-80.
- (Turun 2011) Turun S, Banghua L, Yuan Y, Zhenhui L, Ying N, Jin C. A systematic review of rivaroxaban versus

enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *Thrombosis research*. 2011;127(6):525-34.

(Utne 2013) Utne KK, Wik H, Ghanima W. Diagnosis and prevention of post-thrombotic syndrome (PTS). *J Thromb Haemost*. ISTH 2013, PO375

(Van de Castele 2013) Van de Castele M. Cijfers over het gebruik van geneesmiddelen bij preventie en bij behandeling van veneuze trombo-embolieën. Consensusvergadering RIZIV 21 november 2013.

(van Ryn 2010) van Ryn, J., et al., Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*, 2010. 103(6): p. 1116-27.

(van Walraven 2006) van Walraven, C., et al., Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest*, 2006. 129(5): p. 1155-66.

(Vazquez 2012) Vazquez S, Kahn S- Advances in the diagnosis and management of postthrombotic syndrome- Best Practice and Research Clinical Haematology-2012

(Veiga 2000) Veiga F, Escriba A, Maluenda MP, Lopez Rubio M, Margalet I, Lezana A, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;84(4):559-64.

(Venous thrombosis clinical study group 1975) Venous thrombosis clinical study group. Small doses of subcutaneous sodium heparin in the prevention of deep vein thrombosis after elective hip operations. *The British journal of surgery*. 1975;62(5):348-50.

(Wangge 2013) Wangge G, Roes KC, de Boer A, Hoes AW, Knol MJ. The challenges of determining noninferiority margins: a case study of noninferiority randomized controlled trials of novel oral anticoagulants. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(3):222-7.

(Warwick 1995) Warwick D, Bannister GC, Glew D, Mitchelmore A, Thornton M, Peters TJ, et al. Perioperative low-molecular-weight heparin. Is it effective and safe. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1995;77(5):715-9.

(Weber 2008) Weber C, Merminod T, Herrmann FR, Zulian GB. Prophylactic anti-coagulation in cancer palliative care: a prospective randomised study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2008;16(7):847-52.

(Welin-Berger 1982) Welin-Berger T, Bygdeman S, Mebius C. Deep vein thrombosis following hip surgery. Relation to activated factor X inhibitor activity: effect of heparin and dextran. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1982;53(6):937-45.

(Wells 1997) Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-8.

(Wells 2000) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000 Mar;83(3):416-20.

(Wells 2003) Philip S. Wells, M.D., David R. Anderson, M.D., Marc Rodger, M.D., Melissa Forgie, M.D., Clive Kearon, M.D., Ph.D., Jonathan Dreyer, M.D., George Kovacs, M.D., Michael Mitchell, M.D., Bernard Lewandowski, M.D., and Michael J. Kovacs, M.D. Evaluation of d-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis *N Engl J Med* 2003;349:1227-35

(Wessler 2013) Wessler, J.D., et al., The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 61(25): p. 2495-502.

(West 2007) West J, Goodacre S, Sampson F. The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *QJM* 2007 Dec;100(12):763-9.

(Wilson 2003) Wilson, S.J., et al., Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ*, 2003. 169(4): p. 293-8.

(Wirth 2001) Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, Lomb M, Tuylu H, Egbring R, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): Results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2001;17(4):393-9.

(Wu 1977) Wu TK, Tsapogas MJ, Jordan FR. Prophylaxis of deep venous thrombosis by hydroxychloroquine sul-

fate and heparin. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1977;145(5):714-8.

(Wysokinski 2008) Wysokinski, W.E., et al., Periprocedural anticoagulation management of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc*, 2008. 83(6): p. 639-45.

(Xabregas 1978) Xabregas A, Gray L, Ham JM. Heparin prophylaxis of deep vein thrombosis in patients with a fractured neck of the femur. *The Medical journal of Australia*. 1978;1(11):620-2.

(Yoo 1997) Yoo MC, Kang CS, Kim YH, Kim SK. A prospective randomized study on the use of nadroparin calcium in the prophylaxis of thromboembolism in Korean patients undergoing elective total hip replacement. *International orthopaedics*. 1997;21(6):399-402.

(Zacharski 1984) Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ, Jr., Forcier RJ, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study #75. *Cancer*. 1984;53(10):2046-52.

(Zufferey 2003) Zufferey P, Laporte S, Quenet S, Molliex S, Auboyer C, Decousus H, et al. Optimal low-molecular-weight heparin regimen in major orthopaedic surgery. A meta-analysis of randomised trials. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;90(4):654-61.